

**ACADEMIA DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI
SECȚIA DE ȘTIINȚE MEDICALE**

**BULETINUL
ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI
ȘTIINȚE MEDICALE**

REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ

Fondată în anul 2005
Apare de 4 ori pe an

5(28)/2010

CHIȘINĂU

2010

REDACTOR-ŞEF**Gheorghe Țîbîrnă**, academician**REDACTOR-ŞEF ADJUNCT****Ion Ababii**, academician**SECRETAR RESPONSABIL****Stanislav Groppa**, membru corespondent**COLEGIUL DE REDACȚIE****Gheorghe Ghidirim**, academician**Teodor Furdui**, academician**Gheorghe Paladi**, academician**Eva Gudumac**, academiciană**Mihail Davîdov**, academician, Moskova, Rusia**Robert Piet van Oort**, profesor, doctor, Groningen, Olanda**Mihai Popovici**, academician**Ion Corcimar**, membru corespondent**Nicolae Opopol**, membru corespondent**Constantin Ețco**, doctor habilitat, profesor**Vladimir Hotineanu**, doctor habilitat, profesor**Irinel Popescu**, profesor, doctor, București, România**Nicolae Costin**, profesor, doctor, Cluj-Napoca, România**Viorel Prisacari**, doctor habilitat, profesor**Victor Ghicavâi**, doctor habilitat, profesor**Victor Botnaru**, doctor habilitat, profesor**Anatol Cernâi**, doctor habilitat, profesor**Vladimir Poleakov**, membru corespondent AȘMR, profesor, Moskova, Rusia**Alexandr Paces**, profesor, Moskova, Rusia**Anatol Ciubotaru**, doctor habilitat, conferențiar**Aurel Grosu**, doctor habilitat, profesor**Boris Parii**, doctor habilitat, profesor**Constantin Spânu**, doctor habilitat, profesor**Mihai Ciocanu**, doctor habilitat, conferențiar**Gheorghe Ciobanu**, doctor habilitat, profesor**Natalia Jubîrca**, cercetător științific stagiar**Redactor:** *Svetlana Korolevski***Copertă:** *Ion Timotin*

Articolele publicate în Buletin reflectă punctele de vedere ale semnatarilor, care poartă răspundere pentru conținutul lor.

Acest număr al revistei apare cu sprijinul financiar al

Adresa redacției:

Bd. Ștefan cel Mare, nr. 1 (bir. 330);

MD 2001, Chișinău, Republica Moldova; Tel./Fax

(+373 22) 27-07-57, 21-05-40

e-mail: sectiamed@asm.md

© Secția de Științe Medicale a Academiei de Științe a Moldovei, 2010

SUMAR

STUDII ȘI SINTEZE

Liudmila Bîrca, Constantin Spînu, Galina Rusu, I. Spînu. Infecția cu cytomegalovirus congenitală – aspecte clinico-epidemiologice moderne, diagnostic, tratament, prognostic

Natalia Caterinciuc, Victoria Bucov, Anatolie Melnic. Analiza comparativă a epidemiilor de oreion în Republica Moldova

V. Ghidirim, M. Apostol, I. Spînu, C. Spînu. Dinamica morbidității prin infecția enterovirală în Republica Moldova

Victoria Bucov, Galina Hodâreva, Nicolae Furtună. Rezultatele serosupravegherii la tetanos, difterie și rujeolă în Republica Moldova

Victoria Bucov. Principiile medicinei bazate pe dovezi în realizarea programelor de imunizare

Grigore Friptuleac, Brigitha Vlaicu. Evaluarea dezvoltării fizice a copiilor în relație cu factorii de mediu

Constantin Spînu, Vladimir Guriev, Valeria Dmitrienco, Svetlana Popovici. Aspecte epidemiologice ale infecției HIV asociate cu hepatitele virale B și C în dependență de stadiile clinice HIV

Mariana Tutunaru. Evaluarea igienică a stării de sănătate a adolescenților încadrați în școlile profesionale la acțiunea factorilor ocupaționali

Алла Оверченко. Эпидемиологическое исследование смертности жарким летом 2007 года в Республике Молдова

Valeriu Chicu, Stela Cheorghîța, Victoria Burlacu, Arcadie Guțu, Vasile Sohoțchi, Ecaterina Culibacinaia, Vera Melnic, Natalia Caraman, Oleg Beneș. Tularemia – particularități actuale ce asigură persistența focarelor în RM

Valeriu Pantea, Alla Overcenco. Monitorizarea la nivel național a stării de sănătate în raport cu factorii de mediu în contextul Declarației de la Parma

Zornitsa Spasova. Indicele de variabilitate meteorologică și al mortalității legate de boli cerebrovasculare în Sofia

Ана Волнянски, Татьяна Стратулат, Раиса Сырку, Павел Соколюк. Неутилизированные пестициды из числа СОЗ и оценка уровня загрязнения ими продуктов питания и организма человека

SUMMARY

STUDIES AND SYNTHESIS

5 Liudmila Bîrca, Constantin Spînu, Galina Rusu, I. Spînu. Infection with congenital cytomegalovirus – modern clinical and epidemiological aspects of diagnosis, treatment, prognosis

11 Natalia Caterinciuc, Victoria Bucov, Anatolie Melnic. Comparative analysis of mumps outbreaks of in Moldova

17 V. Ghidirim, M. Apostol, I. Spînu, C. Spînu. Morbidity dynamics of enterovirus infections in the Republic of Moldova

21 Victoria Bucov, Galina Hodâreva, Nicolae Furtună. The results of serological investigations in tetanus, diphtheria and measles in the Republic of Moldova

26 Victoria Bucov. The principles of evidence based medicine in carrying out of immunization programs

31 Grigore Friptuleac, Brigitha Vlaicu. Evaluation of physical development of the children in correlation with environmental factors

35 Constantin Spînu, Vladimir Guriev, Valeria Dmitrienco, Svetlana Popovici. Epidemiological aspects of the HIV infection associated with viral hepatitis B and C in function of the HIV stage

39 Mariana Tutunaru. Hygienic assessment of the health status of adolescents enrolled in vocational schools

43 Alla Overcenco. Epidemiological study of mortality in the hot summer of 2007 in the Republic of Moldova

51 Valeriu Chicu, Stela Cheorghîța, Victoria Burlacu, Arcadie Guțu, Vasile Sohoțchi, Ecaterina Culibacinaia, Vera Melnic, Natalia Caraman, Oleg Beneș. Tularemia – current features that ensure the persistence of outbreaks in Moldova

58 Valeriu Pantea, Alla Overcenco. National Health and Environment Monitoring in the context of Parma Declaration

66 Zornitsa Spasova. Index of weather variability and cerebrovascular disease mortality in Sofia

69 Ana Volnyanski, Tatiana Stratulat, Raisa Sircu, Paul Sokolyuk. Pesticide need of utilization of the number of POPs and the assessment of the level of contamination of food and the human body

- Liubov Corețchi, Ion Bahnarel, Eugenia Samoția, Lucia Chirca, Lilia Corețchi.** Caracteristica efectelor stocastice la participanții la diminuarea consecințelor accidentului nuclear de la Cernobîl
- Anatolie Melnic, Victoria Bucov, Nicolae Furtună, Laura Țurcan.** Rezultatele și perspectivele realizării Programului Național de Imunizări (PNI) în Republica Moldova
- Gr. Friptuleac, V. Bernic, I. Suruceanu, A. Calendari, Iurie Cojocar.** Particularitățile calității apei potabile și starea de sănătate a copiilor în aspectul modificărilor sezoniere
- Constantin Spânu, Valentina Vorobjit, Elena Romancenco.** Infecția cu virusul papilloma uman: sinteze și abordări
- P. Iarovoi, M. Isac, C. Rîmiș.** Semnificația epidemiologică a unor factori de mediu în procesul epidemic al hepatitei virale A în Republica Moldova
- Zoltán Ábrám, Lajos Domokos, Lilla Székely, Mónika Lőrinczi.** Aplicarea vaccinului anti-HPV în România și consecințele informării insuficiente
- Constantin Spînu, Petru Scoferța, Radu Cojocar, Ludmila Bîrcă, Elena Romancenco, Igor Spînu, Veronica Dubalari, Ala Halacu, Ala Gori, Irina Malanco, Mariana Apostol.** Gripa pandemică A(H1N1) în Republica Moldova
- Ф.И. Фурдуй, В.К. Чокинэ, В.Ф. Фурдуй, Л.Ф. Вуду, Г.А. Вуду, Р.И. Фрунзе, Е.И. Штурбу, С.Г. Вуду, А.И. Бодруз, Л.В. Попану, Т.С. Бешетя, З.Б. Георгиу.** На пути к созданию теории санокреатологического питания. I. Современные представления о питании человека с позиции санокреатологии
- Eva Gudumac, Mihai Seu, Virgil Petrovici, Irina Livșiț.** Carcinom papilar de suprafață a ovarului stâng
- Jana Bernic.** Infecțiile chirurgicale în uropatiile malformative la copii. Contribuții la tratamentul medico-chirurgical
- Eva Gudumac, Gheorghe Țurcanu, Jana Bernic, Irina Livșiț.** Dificultăți de diagnostic și tratament chirurgical în diverticulul Meckel la copii
- Alexei Darii.** Unele aspecte morfologice ale plexurilor coroide din ventriculele trei și patru ale creierului uman
- Gheorghe Țibîrnă, Adrian Clipca, Valentina Darii, Ivana Clipca.** Actualități în tratamentul cancerului mucoasei cavității bucale
- 75 Liubov Corețchi, Ion Bahnarel, Eugenia Samoția, Lucia Chirca, Lilia Corețchi.** Characteristic of stochastic effects to the participants to mitigate the consequences of the Chernobyl nuclear accident
- 82 Anatolie Melnic, Victoria Bucov, Nicolae Furtună, Laura Țurcan.** Results and prospects for NIP in Republic of Moldova
- 87 Gr. Friptuleac, V. Bernic, I. Suruceanu, A. Calendari, Iurie Cojocar.** Peculiarities of drinking water quality and children health in seasonal changes
- 93 Constantin Spânu, Valentina Vorobjit, Elena Romancenco.** Human papilloma virus infection
- 102 P. Iarovoi, M. Isac, C. Rîmiș.** Epidemiological significance of environmental factors in the epidemic of viral hepatitis A in Moldova
- 105 Zoltán Ábrám, Lajos Domokos, Lilla Székely, Mónika Lőrinczi.** Application of HPV vaccine in Romania and the consequences of insufficient information
- 109 Constantin Spînu, Petru Scoferța, Radu Cojocar, Ludmila Bîrcă, Elena Romancenco, Igor Spînu, Veronica Dubalari, Ala Halacu, Ala Gori, Irina Malanco, Mariana Apostol.** Influenza A (H1N1) in Moldova
- 119 F.I. Furduy, V.K. Chokine, V.F. Furduy, L.F. Wood, G.A. Wood, R.I. Frunze, E.I. Stirbu, S.G. Wood, A.I. Bodrug, L.V. Popane, T.S. Beshetya, Z.B. Georgiou.** On the way to the creation of the sanocreatological nutrition theory. I. The modern notions on human nutrition from the viewpoint of sanocreatology
- 134 Eva Gudumac, Mihai Seu, Virgil Petrovici, Irina Livșiț.** Left ovarian surface papillary carcinom
- 138 Jana Bernic.** Surgical infections in various forms of congenital uropathies. Contributions to their surgical treatment
- 144 Eva Gudumac, Gh Turcanu, Jana Bernic, Irina Livșiț.** Difficulties in diagnosis and surgical treatment in children with Meckel divesticulum.
- 149 Alexei Darii.** Morphological aspects of choroidplexus of three And four ventricles of the human brain
- 154 Gheorghe Țibîrnă, Adrian Clipca, Valentina Darii, Ivana Clipca.** Contemporary management of cancer of the oral cavity

STUDII ȘI SINTEZE

INFECȚIA CU CYTOMEGALOVIRUS CONGENITALĂ – ASPECTE CLINICO-EPIDEMIOLOGICE MODERNE, DIAGNOSTIC, TRATAMENT, PROGNOSTIC

Ludmila Bîrca, dr. în medicină, conf. cerc., *Constantin Spînu*, dr. hab. în medicină, prof. univ., *Galina Rusu*, dr. în medicină, conf. univ., *I. Spînu*, cerc. șt.

Centrul Național de Sănătate Publică
USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Boli infecțioase la copii

Infecția cu Cytomegalovirus (CMV) se caracterizează prin polimorfism clinic, cu evoluție acută, latentă și subclinică, cu persistență virală și reactivări, cu potențial de generalizare direct proporțional gradului de imunodeficiență. Actualmente infecția cu CMV este o problema de sănătate publică prin infecțiile congenitale frecvente, fiind considerată ca agent major al malformațiilor congenitale. Prevalența infecției cu CMV congenitale variază de la 0,3% la 2,4%, circa 90% din copiii infectați intrauterin nu prezintă simptomatologie clinică la naștere. Estimări ale impactului infecției cu CMV în Statele Unite includ infecții congenitale – circa 40000 pe an, inclusiv 280 de decese, 2380 de cazuri de retard mental, 900 de cazuri de paralizie cerebrală și 4800 de cazuri de surditate bilaterală [7].

CMV conține ADN și are efect citopatic caracteristic: celulele hipertrofiate cu nucleu mare și o incluziune citomegalică – „ochi de bufniță”. Virusul este prezent în sânge, salivă, lacrimi, spermă, urină, secreții de col uterin și în laptele mamelor seropozitive. CMV se transmite prin contact direct cu fluidele corporale, în timpul contactelor intime, manoperelor de îngrijire a copiilor mici, transfuziilor de sânge și transplantului de organe. În cazul în care seroprevalența printre mame este înaltă și alăptarea la sân este practică pe scară largă – circa 30% – 70% din sugari dobândesc CMV pe parcursul primului an de viață, aceasta, însă, nu are un efect negativ asupra dezvoltării neurologice a copiilor [46]. La prematuri, de rând cu riscul semnificativ de transmitere a infecției, este posibilă și dezvoltarea formelor severe, generalizate, de boală [27]. Copiii de vârstă preșcolară pot achiziționa CMV unii de la alții, în special în colectivitățile de copii, iar după suportarea infecției vor elimina virusul cu saliva și/sau urina timp de mai mulți ani [38].

Nu se cunoaște morbiditatea exactă prin această infecție datorită neobligativității declarării ei și a numeroaselor forme inaparente. Seroprevalența infecției cu CMV (prezența anticorpilor anti CMV) în populație este foarte variabilă, fiind dependentă de țară, vârstă, statutul socio-economic, comportamentul sexual și condițiile profesionale; cu cât nivelul socio-economic al țării este mai jos, cu atât contractarea infecției are loc la o vârstă mai fragedă. Astfel, în Israel seroprevalența infecției cu CMV (SICMV) constituie 80,5% -85% [50], în Iran – 90% - 100% [4], în Turcia – 94,9% [44]. Studii seroepidemiologice, efectuate în SUA, au determinat, că SICMV diferă în funcție de rasă/etnie, constituind la persoanele albe – 51,2%; la persoanele de culoare – 75,8%; și la americani mexicani – 81,7% [40].

În Republica Moldova, conform datelor Centrului Național de Sănătate Publică MS RM, SICMV printre persoane sănătoase, tinere (donatori de sânge) cu vârsta cuprinsă între 20 și 40 ani, constituie 98,2% [6]. Multiple studii au demonstrat, că SICMV la femeile de vârstă fertilă depinde de vârstă, paritate, apartenență etnică și statutul social [26], nu depinde de localizarea geografică [3, 10, 15, 49], dar are o valoare mai înaltă în zonele urbane comparativ cu cele rurale (în zonele rurale saliva este, probabil, principalul factor prin care virusul este transmis postnatal sugariilor, iar în zonele ur-

bane – transmiterea sexuală pare să fie principala cale de infectare). Alți factori care sporesc SICMV sunt numărul de gestații, statutul social (imigrația) al persoanelor [22] și eficiența majoră a transmiterii bărbat-femeie [11, 28]. Rata transmiterii materno-fetală a CMV de la mame cu infecție primară și recurentă în sarcină a fost de 32% și 1,4%, respectiv [2]. Screening-ul la prima vizită prenatală și la naștere a definit două grupuri de risc potențial pentru infecția congenitală cu CMV: femeile cu seroconversie în timpul sarcinii și cele cu anticorpi IgM la prima testare prenatală, factorii de risc fiind statutul socio-economic jos, prematuritatea și tratamentul în secții de reanimare și terapie intensivă [29]. În pofida informațiilor publicate anterior, precum că imunitatea maternă preexistentă (anticoncepțională) ar reduce substanțial transmiterea transplacentară și severitatea infecției congenitale cu CMV la nou-născuți – ponderea nou-născuților infectați cu CMV (0,5%-5,4%) a crescut odată cu seroprevalența preconcepțională a femeilor, iar imunitatea anti CMV preconcepțională nu a influențat semnificativ consecințele infecției congenitale [1, 11, 13, 20, 39, 42].

Istoria naturală a infecției cu CMV parcurge mai multe etape: primoinfecția, care are loc în copilărie, fiind în majoritatea cazurilor (90%) inaparentă clinic; reactivarea infecției cu CMV, care mai frecvent este asimptomatică și reinfecțiile cu CMV (cu altă tulpină virală), fiind greu de diferențiat de reactivarea CMV.

În majoritatea cazurilor, fătul este infectat în timpul viremiilor, prin pasajul transplacentar al CMV sau prin contiguitate, pe cale ascendentă, de la secrețiile cervicale. Transmiterea materno-fetală a CMV se poate produce pe parcursul întregii perioade a gravidității. Peste 2-3 săptămâni de la infectare va urma viremia fetală, apoi viruria și viramnia. Consecințe mai grave va avea infectarea în prima jumătate a sarcinii [48], cu implicarea sistemului nervos central al fătului, ceea ce se va manifesta prin surditate neurosenzorială progresivă, tetraplegie spastică, retard mental, dereglări oftalmice etc. [47].

Forma simptomatică la naștere, cunoscută sub numele de boală cu incluziuni citomegalice este rară (1:10000/1:20000 nașteri), dar foarte severă, manifestându-se prin prematuritate și hipotrofie, hepatosplenomegalie cu sau fără icter, purpură trombocitopenică, semne de afectare a S.N.C. – convulsii, paralizii, microcefalie, hidrocefalie, pneumonie interstițială, chorioretinită etc. Mortalitatea este evaluată la 30%, iar 80-100% din supraviețuitori vor dezvolta sechele neurosenzoriale importante: surditate progresivă, retard mental, microcefalie, atingere neuromusculară [19]. În 90-95% din totalul infecțiilor congenitale cu CMV, nou-născutul realizează o infecție asimptomatică la naștere, care inițial prezintă doar viremie, virurie, IgM și IgG anti-CMV. Pe parcurs, 10-15% din acești copii vor prezenta un risc major de handicap prin retard psihomotor, surditate, leziuni oculare, trombocitopenii și leziuni hepatice. Infectarea cu CMV perinatală se realizează în timpul nașterii prin secreții cervicale sau postpartum prin intermediul laptelui matern și nu are consecințe negative asupra dezvoltării neuropsihice ulterioare a copiilor, cu excepția prematurilor.

Stabilirea diagnosticului clinic de infecție cu CMV este complicat în contextul constatării formei clinice a bolii, perioadei și prioritizării oportunității tratamentului antiviral. Acest proces capătă o semnificație deosebită în cazul femeilor însărcinate și celor care vor să conceapă o sarcină. Diagnosticul clinic al infecției CMV la copii impune colectarea minuțioasă a anamneșticului bolii și gravidității, cu elucidarea tuturor momentelor epidemiologice menționate mai sus, examenul clinic în consiliu al pediatrului, infecționistului, neurologului, oftalmologului. Diagnosticul confirmat se va baza pe investigații virusologice (depistarea CMV pe culturi celulare din urină și saliva copilului în primele 2-3 săptămâni de viață; de biologie moleculară (evidențierea genomului CMV în urină, sânge și LCR prin PCR); serologice (aprecierea și evaluarea IgM și IgG anti-CMV în test ELISA, evaluate în complex – la mamă și la copil, cu repetarea lor pe parcurs).

Infecția maternă primară (primoinfecția) cu CMV în timpul sarcinii va fi diagnosticată în baza surprinderii seroconversiei, adică prin pozitivarea serologiei CMV la o gravidă, care până atunci fusese negativă. În cazul în care statutul serologic al gravidei nu este cunoscut până la concepere – una dintre opțiuni este determinarea avidității IgG anti CMV. O aviditate joasă (<35%), care se va menține timp de

20 de săptămâni după infectare, semnifică infecția recentă, în timp ce o aviditate înaltă (>65%) – indică o infecție veche. Examenul ultrasonografic nu sunt îndeajuns de sensibile pentru a detecta semnele infecției CMV fetale. În scopul aprecierii riscului infecției congenitale cu CMV la făt la gravidele cu infecție primară cu CMV, se recomandă a efectua diagnosticul prenatal în perioada 21-23 de săptămâni ale sarcinii, prin detectarea CMV în lichidul amniotic prin metoda virusologică clasică sau ADN-ului CMV prin PCR [34]. Ambele proceduri ar putea contribui la diferențierea unui făt infectat de unul neinfestat, dar nu și determina prognosticul. Rezultate fals negative pot să apară atunci, când testul este efectuat prea devreme, înainte de momentul, când fătul începe să elimine CMV cu urina [36]. În cazul unui rezultat pozitiv se recomandă a se determina încărcătura virală (ÎV) prin PCR cantitativ. O ÎV depășind 10^3 copii genomice/ml semnaleză că fătul este infectat în 100% din cazuri; o ÎV peste 10^5 copii genomice/ml este asociată cu infecție CMV simptomatică la naștere [24]. Consecințele fetale, corelând direct cu nivelul ÎV în lichidul amniotic, mai depind și de vârsta gestațională, termenul testării, și intervalul de timp din debutul infecției cu CMV materne [37, 43]. De menționat, că la copiii geamăni, aprecierea prenatală a ÎV înalte în lichidul amniotic al unui geamăni (negativ la al doilea) indică o infecție simptomatică sau asimptomatică (în dependență de nivelul ÎV) la ambii nou-născuți [25].

Astfel, determinarea ÎV CMV în lichidul amniotic poate deveni în perspectivă unul dintre argumentele de bază pentru prioritizarea tratamentului antiviral în sarcină și pronosticarea consecințelor fetale.

Standardul de aur pentru diagnosticul de infecție congenitală cu CMV la nou-născuți rămâne izolarea virusului din urină, salivă și/sau sânge în primele 2-3 săptămâni de viață (termen necesar pentru diferențierea infecțiilor cu CMV (perinatală și congenitală). Dacă examenul virusologic va fi negativ – copilul va fi considerat neinfestat și nu va mai necesita teste suplimentare. Revello și al. [35] au studiat valoarea diagnostică și prognostică a ÎV CMV în sângele nou-născuților cu infecție congenitală. Sensibilitatea și specificitatea ADN-emiei au fost de 100%. La sugarii cu infecție CMV congenitală simptomatică, ÎV CMV era semnificativ mai înaltă și se menținea mai mult timp decât la cei cu infecție asimptomatică la naștere. Dacă copilul este considerat infectat la naștere – va fi supus mai multor investigații (clinice, biochimice, imagistice); va fi clasificat ca simptomatic sau asimptomatic și va necesita monitorizare pe parcursul primilor 7 ani de viață, cu reexaminări succesive (la 1, 3, 6 și 12 luni de viață și apoi anual, până la vârsta școlară), care includ: evaluarea dezvoltării fizice și psihoneurologice, examene auditive, examene ale fundului de ochi, hemoleucograme complete, examene biochimice și prelevări de urină pentru depistarea CMV/ADN CMV [14, 45].

În ultimii ani, unul dintre subiectele cele mai discutate în managementul infecției congenitale cu CMV este descoperirea unor markeri (virusologici, imagistici etc.) cu semnificația pronostică pentru evoluția infecției CMV și dezvoltarea sechelelor tardive. Acest lucru ar oferi o serie de avantaje, inclusiv consilierea corespunzătoare a mamei și punerea în aplicare a unor intervenții prompte pentru copiii cu risc major de handicap. Pacienții ar putea fi, de asemenea, stratificați în funcție de riscul de sechele neurologice și auditive, prioritizându-se tactica de tratament antiviral. Astfel, s-a constatat că unele manifestări clinice (purpura trombocitopenică, hepatosplenomegalia) și modificări imagistice (calcinatele intracerebrale, mai puțin – ventriculomegalia) pot servi drept markeri prognostici pentru sechele neurologice tardive [41]. Alte studii [23, 17] relatează, că gradul ÎV (mai înaltă de 10000 de copii / 10^5 RMNLs CMV) corelează cu riscul de sechele.

După naștere, copiii infectați vor elimina timp îndelungat (luni, ani) CMV cu urina, nedepistându-se o diferență statistic semnificativă privind durata excreției urinare la copiii cu infecție CMV simptomatică (în medie 2,97 ani) și infecție CMV asimptomatică (în medie 4,55 ani) la naștere. Totuși, numărul de copii care sufereau de surditate neurosenzorială era mai mare în grupul celor la care durata excreției virale urinare depășea 4 ani [31].

Consecințele infecției cu CMV congenitale sunt diferite. Astfel, dintre nou-născuții cu infecție CMV congenitală 10-15% vor avea simptome severe la naștere și cei mai mulți dintre ei vor dezvolta se-

chele (scăderea auzului, retard cognitiv, paralizii centrale). Printre cei 85-90% cu infecție CMV asimptomatică la naștere 10-15% vor avea sechele, mai frecvent surditate neurosenzorială. În ambele grupuri – simptomatice și asimptomatice la naștere – consecințele sau sechelele apar mai târziu, peste luni sau chiar ani. Astfel, Fowler și al. au raportat rezultatele supravegherii copiilor cu infecție cu CMV timp de 4,7 ani, în care au demonstrat, că 25% din copiii cu infecție CMV din mame cu primoinfecție CMV în sarcină și 8% din mame cu infecție recurentă cu CMV dezvoltă una sau mai multe sechele [11]. Modificări oftalmice (atrofia nervului optic, chorioretinită etc.) de lungă durată au fost depistate la 22% din copiii cu infecție cu CMV simptomatică la naștere și la 7% din cei cu infecție cu CMV asimptomatică la naștere [32]. În SUA, în perioada 1999-2004, în rezultatul investigării a 572 de nou-născuți, s-a stabilit că infecția cu CMV congenitală a fost prezentă la 6% din nou-născuții cu deficiențe auditive confirmate. Identificarea tuturor nou-născuților, care suferă de infecție congenitală cu CMV și sunt expuși riscului de pierdere a auzului, screening-ul universal la infecția cu CMV la naștere [8, 51, 52].

Tratamentul etiologic al infecției CMV reprezintă actualmente o problemă mai puțin rezolvată. International Herpes Management Forum (IHMF) recomandă Ganciclovirul pentru tratamentul infecției CMV la sugarii cu forme grave, manifeste, menționându-se, totodată, toxicitatea lui destul de înaltă și efectele adverse importante. Ganciclovirul [16] este utilizat în doze de 10-15 mg/kg/24 de ore, cu o durată a tratamentului de 2-8 săptămâni. În majoritatea cazurilor, în urma acestui tratament culturile virale se negativează și evoluția clinică este benefică [21]. În ciuda unui risc potențial de toxicitate medulară și hepatică, acest tratament este bine tolerat de copii în plan clinic și biologic; la sistarea tratamentului – leucopenia și trombocitopenia sunt reversibile. Totuși, tratamentul cu ganciclovir nu este la fel de important pentru toate formele clinice ale infecției cu CMV congenitale. În formele diseminate cu atingeri cerebrale severe, tratamentul postnatal nu va avea mari beneficii. Din contra, pentru copiii cu atingeri mai puțin severe și în formele tardive perinatale sau postnatale – ganciclovirul ar putea limita gradul leziunilor [18]. Astfel, după IHMF pentru tratamentul cu ganciclovir în cazul infecției cu CMV congenitale există argumente pro- (efect antiviral-țintă, posibilitate de a preîntâmpina decesul și a ameliora starea pacientului; inexistența altor preparate înalt active pe CMV) și contra – (cele mai importante leziuni sunt produse până la naștere; efectul antiviral *in vivo* este limitat; preparatul posedă toxicitate importantă și nu este îndeajuns demonstrat beneficiul tratamentului, în special în forma asimptomatică la naștere).

Efecte pozitive au fost menționate în încercările de tratament cu imunoglobulină specifică anti-CMV Cytotect (Immunoglobulin Cytomegalovirus – soluție perfuzabilă, care conține circa 95% anticorpi anti CMV, livrată în fiole de 10 ml, 20 ml și de 50 ml în flacoane). Preparatul se indică în doză de 2 ml/kg/24 de ore în perfuzie cu scorul de 5-7 ml/oră [30]. Posibili candidați pentru tratamentul etiologic al infecției CMV pot deveni derivații ribonucleosidei benzimidazole. Eficacitatea aciclovirului în infecția CMV este controversată.

Autorii ruși [51] recomandă tratamentul cu preparate de interferon recombinant (Viferon, Rofeiron A, intron A) conform schemei, în cazuri grave – în combinație cu Cytotect sau Ganciclovir. Astfel, pentru a aprecia eficacitatea reală a tratamentului antiviral, a prioritiza beneficiile și a măsura prejudiciul posibil al acestui tratament, sunt necesare studii prospective multicentrice, randomizate. Totuși, prezența simptomatologiei clinice la naștere este un argument hotărâtor pentru inițierea tratamentului antiviral și prognosticarea multipleror sechele îndepărtate.

Profilaxie. Actualmente nu există un vaccin eficace anti-CMV. Tratamentul antiviral anti CMV nu este avizat pentru a fi aplicat la gravide. În literatura de profil, actualmente se dispută eficacitatea tratamentului cu imunoglobulină specifică anti-CMV în sarcină, în caz de primoinfecție cu CMV [30], a cărei administrare ar fi redus riscul infectării fătului până la 3% la gravide cu primoinfecție CMV, comparativ cu 50% – în grupul de control. De menționat, că studii privind utilizarea imunoglobulinei specifice anti-CMV sunt puține, rezultatele rămân a fi disputate, iar recomandările privind administrarea acestor preparate nu sunt unanim recunoscute și standardizate [33]. Pentru gravidele

tinere, în special la prima sarcină, se impun măsuri profilactice nespecifice: evitarea contactului apropiat cu copiii mici, evitarea contactelor sexuale neprotejate și a partenerilor multipli; evitarea transfuziilor de sânge sau utilizarea de sânge testat pentru CMV, efectuarea unei serologii CMV la primul consult prenatal. Screening-ul (serologic, virusologic) al gravidelor și nou-născuților pare să fie util, pentru prognosticarea infecției CMV manifeste la naștere și riscul de apariție a atingerilor nervoase [12]. La diagnosticarea primoinfecției cu CMV materne, gravida poate opta pentru întreruperea sarcinii, dacă se confirmă afectarea fătului.

Astfel, drept strategie-cheie pentru studiile prospective în infecția cu CMV sunt necesare: Screening-ul matern și diagnosticul prenatal al infecției CMV; screening-ul nou-născuților și diagnosticul infecției congenitale la naștere; tratamentul antiviral al nou-născuților; profilaxia infecției materne și congenitale cu CMV.

Referințe bibliografice

1. Ahlfors K, Ivarsson SA, Harris S. Report on a long-term study of maternal and congenital cytomegalovirus infection in Sweden. *Scand J Infect Dis.* 1999; 31(5): 443-57.
2. Aileen Kenneson, Michael J. Cannon. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Reviews in Medical Virology* 2007, Volume 17 Issue 4, Pages 253 – 276.
3. Alanen A, Kahala K, Vahlberg T, Koskela P, Vainionpaa R. Seroprevalence, incidence of prenatal infections and reliability of maternal history of varicella zoster virus, cytomegalovirus, herpes simplex virus and parvovirus B19 infection in South-Western Finland. *BJOG.* 2005;112(1):50-6.
4. Arabpour, M., Kaviyane, K., Jankhah, A. and Yaghobi, R. Human cytomegalovirus infection in women of childbearing age throughout Fars Province - Iran: a population-based cohort study. *Malaysian Journal of Microbiology*, Vol 3(2) 2007, pp. 23-28.
5. Boppa SB, Fowler KB, Britt WJ, Stagno S, Pass RF. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants born to mothers with preexisting immunity to cytomegalovirus. *Pediatrics* 1999;104(1 Pt 1):55-60).
6. C. Spânu, L. Bîrca, I. Spânu, V. Vutcarionv, M. Ciobanu. Studiu privind seroprevalența markerilor virusurilor herpetice la donatorii de sânge din Republica Moldova. *Profilaxia maladiilor – Garanția sănătății, Chișinău*, 2007, p.139-140.
7. Damato E.G., Winnen C.W. Cytomegalovirus infection: perinatal implications. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2002;31:86–92.
8. Elizabeth K. Stehel, Angela G. Shoup, Kristine E. Owen, et al. Newborn Hearing Screening and Detection of Congenital Cytomegalovirus Infection *Pediatrics* 2008;121;970-975.
9. Fernando A.B. Colugnati, Stephanie et al. Incidence of cytomegalovirus infection among the general population and pregnant women in the United States. *BMC Infect Dis.* 2007; 7: 71.
10. Forbes, B.A. Acquisition of Cytomegalovirus Infection: an Update. *Rev Clin Microbiol*(1989). 2: 204 –216.
11. Fowler K.B., Stagno S., Pass R.F., Britt W.J., Boll T.J., Alford C.A. The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. *N Engl J Med.* 1992; 326(10): 663-7.
12. Gail J. Demmler “Screening for congenital Cytomegalovirus infection: a tapestry of controversies” *The Journal of Pediatrics* 2005 146:162.
13. Gaytant, M. A., E. A. Steegers, B. A. Semmekrot, H. M. Merkus, and J. M. Galama. Congenital cytomegalovirus infection: review of the epidemiology and outcome. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2002; 57:245–256.
14. Grangeot-Keros L, Cointe D. Diagnosis and prognostic markers of HCMV infection. *J Clin Virol* 2001; 21: 213–221.
15. Gratacap, C.B., Bosson, J.L., Morand, P., et al.. Cytomegalovirus seroprevalence in French pregnant women: Parity and place of birth as major predictive factors. *European Journal of Epidemiology.* 1998, 14(2):147 – 152.
16. Griffiths, P.D. „The treatment of cytomegalovirus infection”, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2002, 49, 243–253).
17. Grosse S.D., Ross D.S., Dollard S.C. Congenital cytomegalovirus (CMV) infection as a cause of permanent bilateral hearing loss: a quantitative assessment. *J Clin Virol.* 2008; 41(2):57-62.
18. Guillermet Ch., Burguet A. „L infection perinatale a cytomegalovirus” *Journee Nationales* 2002.

19. James F. Bale, Lonnie Miner, Susan J. Petheram „Congenital Cytomegalovirus Infection” Current Treatment Options in Neurology 2002, 4: 225-230.
20. Kaye S, Miles D, Antoine P, Burny W, Ojuola B, Kaye P et al. Virological and immunological correlates of mother-to-child transmission of cytomegalovirus in The Gambia. *J Infect Dis.* 2008;197(9):1307-14.
21. Kimberlin DW, et al.: Ganciclovir (GCV) treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus (CMV) infection: results of a phase III randomized trial. Abstract presented at the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Toronto, 2000.
22. Knowles SJ, Grundy K, Cahill I, Cafferkey MT, Geary M. Low cytomegalovirus sero-prevalence in Irish pregnant women. *Ir Med J.* 2005; 98(7): 210-2.
23. Lanari M., Lazzarotto T., Venturi V., et all. „Neonatal Cytomegalovirus Blood Load and Risk of Sequelae in Symptomatic and Asymptomatic Congenitally Infected Newborns”, *PEDIATRICS* Vol. 117 No. 1 January 2006, pp. e76-e83 (doi:10.1542/peds.2005-0629).
24. Lazzarotto T, Varani S, Guerra B, Nicolosi A, Lanari M, Landini MP. Prenatal indicators of congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2000;137:90–95.
25. Lazzarotto Tiziana, Liliana Gabrielli, Maria Pia Foschini, et al. Congenital Cytomegalovirus Infection in Twin Pregnancies: Viral Load in the Amniotic Fluid and Pregnancy Outcome *Landini Pediatrics* 2003; 112; e153-e 157.
26. Ludwig A., Hengel H. Epidemiological impact and disease burden of congenital Cytomegalovirus in Europe. *EUROSURVEILLANCE.* Vol . 14. Issue 9. 2009, p. 1-7.
27. Meier Johannes, Lienicke Uta, Tschirch Edda et al. Human Cytomegalovirus Reactivation during Lactation and Mother-to-Child Transmission in Preterm Infants. *Clin Microbiol.* 2005 March; 43(3): 1318–1324.
28. Munro S. C., Hall B., Whybin L. R., Leader L., Robertson P., G. T. Maine, and W. D. Rawlinson. Diagnosis of and Screening for Cytomegalovirus Infection in Pregnant Women. *J Clin Microbiol.* 2005 September; 43(9).
29. Naessens A, Casteels A, Decatte L, Foulon F. “A serologic strategy for detecting neonates at risk for congenital cytomegalovirus infection, *The Journal of Pediatrics* 2005;146:193-6.
30. Nigro Giovanni, La Torre Renato, Pentimalli Henny, et al. Regression of fetal cerebral abnormalities by primary cytomegalovirus infection following hyperimmunoglobulin therapy. *Prenatal Diagnosis, Volume 28, Issue 6, Date: June 2008, Pages: 512-517.*
31. NOYOLA, DANIEL E. MD; DEMMLER, GAIL J. MD; et al. Cytomegalovirus urinary excretion and long term outcome in children with congenital cytomegalovirus infection. *Pediatric Infectious Disease Journal.* 19(6):505-510, June 2000.
32. Pass RF, Stagno S, Myers GJ, Alford CA. Outcome of symptomatic congenital cytomegalovirus infection: results of long-term longitudinal follow-up. *Pediatrics.* 1980;66:758-762.
33. Patrick Duff „Immunotherapy for Congenital Cytomegalovirus Infection” *The New England Journal of Medicine* Number 13, 2005, Volume 353:1402-1404.
34. Rahav G. Congenital cytomegalovirus infection - a question of screening. *Isr Med Assoc J.* 2007;9(5):392-4.
35. Revello M. G., Gerna G. „Diagnosis and Management of Human Cytomegalovirus Infection in the Mother, Fetus, and Newborn Infant”, *Clinical Microbiology Reviews*, October 2002, Vol. 15, No. 4, p. 680-715.
36. Revello MG, Gerna G. Pathogenesis and prenatal diagnosis of human cytomegalovirus infection. *J Clin Virol.* 2004;29(2):71-83.
37. S. Gouarin, E. Gault, A. Vabret, D. Cointe, F. Rozenberg, L. Grangeot-Keros, P. Barjot, A. Garbarg-Chenon, P. Lebon, F. Freymuth. Real-Time PCR Quantification of Human Cytomegalovirus DNA in Amniotic Fluid Samples from Mothers with Primary Infection. *JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, VOL. 40, 2002, p. 1767–1772.*
38. Sandstrom E, Whitley RJ (eds). The increasing importance of cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, and the human herpesviruses types 6, 7 and 8. 64 p. 2004.
39. Stagno S, Pass RF, Cloud G, Britt WJ, Henderson RE, Walton PD, et al. Primary cytomegalovirus infection in pregnancy. Incidence, transmission to fetus, and clinical outcome. *JAMA* 1986; 256:1904-8.
40. Staras SA, Dollard SC, Radford KW, Flanders WD, Pass RF, Cannon MJ. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988–1994. *Clin Infect Dis* 2006;43:1143–1151.
41. Suresh B. Boppana, Karen B. Fowler, Yoginder Vaid, Gary Hedlund, Sergio Stagno, William J. Britt and Robert F. Pass. Neuroradiographic Findings in the Newborn Period and Long-term Outcome in Children With Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection *Pediatrics* 1997; 99:409–414.
42. Suresh Fowler, B. Boppana, M.D., Lisa B. Rivera, M.P.H., M.B.A., Karen B. Dr.P.H., Michael Mach,

Ph.D., and William J. Britt, M.D. "Intrauterine Transmission of Cytomegalovirus to Infants of Women with Pre-conceptual Immunity", The New England Journal of Medicine, Number 18, 2001 Volume 344:1366-1371.

43. T. Goegebuer, B. Van Meensel, K. Beuselinck, V. Cossey, M. Van Ranst, M. Hanssens, K. Lagrou. Clinical Predictive Value of Real-Time PCR Quantification of Human Cytomegalovirus DNA in Amniotic Fluid Samples. JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, Mar. 2009, p. 660–665.

44. Tamer GS, Dundar D, Caliskan E. Seroprevalence of Toxoplasma gondii, rubella and cytomegalovirus among pregnant women in western region of Turkey. Clin Invest Med. 2009; 32(1): E43-E47.

45. Tiziana Lazzarotto, Maria Paola Landini Diagnosis of Maternal and Congenital Cytomegalovirus Infection. Congenital and Other Related Infectious Diseases of the Newborn. 2007, Elsevier B.V. DOI 10.1016/S0168-7069(06)13001-3.

46. Vollmer B, Seibold-Weiger K, Schmitz-Salue C, Hamprecht K, Goelz R, Krageloh-Mann I, Speer CP. Postnatally acquired cytomegalovirus infection via breast milk: effects on hearing and development in pre-term infants. Pediatr Infect Dis J. 2004 Apr; 23(4): 322-7.

47. Watemberg N, Vardi O, Lev D, Vinkler C, Lerman-Sagie T. Congenital cytomegalovirus infection presenting as an apparent neurodegenerative disorder. Clin Pediatr (Phila). 2002; 41(7): 519-22.

48. Weber T, Whitley RJ „HERPESVIRUS INFECTIONS IN PREGNANCY”. 1999, p. 89.

49. Wen, L., Wu, S. and Lu, S.. The epidemiological study on human cytomegalovirus infection in pregnant women and maternal-fetal transmission in three Chinese metropolis. Chung Hua Fuchar Ko Tsa Chih, 1996, 31(12): 714 – 717.

50. Y Schlesinger, D Halle, A I Eidelman, D Reich, D Dayan, B Rudensky, D Raveh, D Branski, M Kaplan, V Shefer and D Miron. Urine polymerase chain reaction as a screening tool for the detection of congenital cytomegalovirus infection . Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition 2003; 88:F371.

51. Долгушина Н.В., Макацария А.Д. «Вирусные инфекции у беременных», «Триада-Х», Москва 2004, 144 стр.

Rezumat

În lucrare este prezentată o imagine de ansamblu asupra unor studii epidemiologice relevante privind seroprevalența infecției cu Cytomegalovirus, strategiilor de screening și abordărilor preventive; perfectării diagnosticului prenatal al infecției cu Cytomegalovirus; optimizării criteriilor de diagnostic al infecției congenitale la nou-născuți și sugari; tratamentului antiviral al nou-născuților; profilaxiei infecției materne și congenitale cu Cytomegalovirus.

Summary

The work presents an overview about a variety of European and other relevant studies regarding Cytomegalovirus seroprevalence, congenital Cytomegalovirus infection and disease as well as screening strategies and preventive approaches; improvement methods of prenatal diagnostics of Cytomegalovirus infection, criteria on congenital infection of newborn and babies, improvement antivirus treatments newborns, prophylactic of congenital infection and mothers infection.

ANALIZA COMPARATIVĂ A EPIDEMIILOR DE OREION ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Natalia Caterinciuc, dr în medicină, cerc. șt. super., *Victoria Bucov*, dr. hab. în medicină, prof. cerc., șef laborator, *Anatolie Melnic* dr. în medicină, șef secție

Centrul Național de Sănătate Publică

Introducere. Din anii '80 ai secolului trecut, în cadrul programelor de imunizare a fost inițiată vaccinarea împotriva oreionului, care în prezent a ocupat un loc stabil în calendarele de vaccinare în majoritatea statelor lumii, ceea ce a condiționat o micșorare evidentă a morbidității prin oreion. În baza acestor succese, mai cu seamă a calendarului de imunizări cu două doze de vaccin, în unele

state cum ar fi SUA, Finlanda a fost pus scopul de eliminare a oreionului [1, 2]. Dar în ultimii ani, pe fundalul acoperirii vaccinale înalte împotriva oreionului, au început să apară erupții și chiar epidemii de oreion. Agravarea situației epidemiologice în privința oreionului a fost observată în SUA, Anglia, Canada, Spania, Australia și multe alte state [3-7]. Este menționat faptul eficienței epidemiologice joase a programului de imunizare nu numai cu o doză de vaccin antiurlian, dar și cu două doze [8]. La analiza erupțiilor de oreion în colectivitățile studențești din SUA s-a observat că la un contact strâns 75- 99% din cei vaccinați cu două doze s-au îmbolnăvit de oreion [4, 9]. Sunt numite diferite cauze ale faptului reemergenței și răspândirii epidemice a oreionului în ultimii ani, din care fac parte următoarele – modificarea tulpinilor circulante ale virusului urlian, diferența tulpinilor vaccinale și a celor sălbatice, dificultățile în diagnosticul clinic și de laborator al oreionului [10-13], modificarea caracteristicilor epidemiologice ale acestei maladii [3, 6, 13].

În condițiile în care nivelul înalt de acoperire vaccinală, chiar și cu două doze de vaccin, nu garantează lipsa erupțiilor de oreion, este important de analizat minuțios atât particularitățile epidemiologice ale oreionului din ultimii ani, cât și factorii de risc epidemiologic major, comparativ cu perioada precedentă, ceea ce și constituie obiectivul acestei lucrări.

Materiale și metode. Pentru a evalua și evidenția caracteristicile de bază ale procesului epidemic al oreionului în cadrul epidemiilor, au fost folosite metodele de analiză epidemiologică retrospectivă, analiză comparativă și statistică. În cadrul acestui studiu a fost analizat procesul epidemic al oreionului în anii 1996-1998 și 2007-2008 în Republica Moldova, comparativ cu anii precedenți, de asemenea, eficacitatea vaccinărilor în ultima epidemie și în context istoric.

Rezultate. Implementarea vaccinărilor planice contra oreionului în Republica Moldova în anii '80 ai secolului trecut a rezultat în diminuarea importantă a morbidității prin oreion, de la 226,2⁰/₀₀₀₀ în medie, în perioada prevaccinală (1950-1982), până la 97,74⁰/₀₀₀₀, în medie, în perioada vaccinărilor planice (1983-2007), incidența oreionului fiind redusă de 2,2 ori. De menționat că pe fundalul implementării dozei a doua de vaccin antiurlian în anul 2002, nivelul morbidității a fost redus cu peste 95% în ani aparte sau de 11,3 ori în 2002-2007, comparativ cu perioada prevaccinală.

Vaccinările planice au determinat modificări în nivelul morbidității prin oreion, periodicitatea erupțiilor prin majorarea ciclului epidemic de la 2 ani până la 5-10 ani, sezonalitatea infecției și în structura de vârstă a bolnavilor.

Cu toate acestea, în perioada imunizărilor planice au fost înregistrate 2 erupții epidemice de oreion (în anii 1996-1998 și 2007-2008), fapt care necesită o analiză amplă a caracteristicilor epidemiologice de bază ale erupțiilor date. Totodată, înregistrarea erupțiilor epidemice, atât în perioada imunizărilor planice, cu o doză de vaccin antiurlian (1996-1998), cât și în perioada imunizărilor, cu II doze de vaccin (2007-2008), determină necesitatea evaluării minuțioase a cauzelor care contribuie la apariția și dezvoltarea acestor erupții.

Epidemia de oreion din anii 1996-1998 a debutat pe fundalul deficiențelor în asigurarea cu vaccin la începutul anilor '90 ai secolului trecut. Astfel, lipsa vaccinului în anul 1993 a condiționat o scădere a acoperirii vaccinale până la 79,14% în anul de referință, urmat de o scădere și mai drastică a nivelului acoperirii vaccinale la vârsta-țintă de 2 ani până la 23,3% în anul 1995 și 0,8% – în 1996.

Este bine înțeles că acoperirea vaccinală joasă nu poate limita circulația intensă a virusului, menținând procesul epidemic și favorizând apariția erupțiilor de oreion.

În aceste condiții, în țară a debutat o epidemie de oreion care a repetat practic aceleași caracteristici de bază ale procesului epidemic ca și în perioada prevaccinală, o particularitate aparte constituind-o structura de vârstă a morbidității. În total, pe parcursul a 3 ani epidemici, au fost înregistrate 28845 de cazuri de oreion, în medie anual fiind înregistrate 7615 cazuri, comparativ cu 7650,8 cazuri în perioada prevaccinală. Indicele intensiv mediu în epidemia din 1996-1998 a constituit 222,2 cazuri la 100 000 populație, practic atingând nivelul morbidității în perioada prevaccinală (226,2⁰/₀₀₀₀).

În cadrul epidemiei a fost determinată o sezonalitate clasică a infecției – exprimată de iarnă-

primăvară, cu începutul creșterii sezoniere a morbidității în luna octombrie în fiecare an epidemic. Majorarea morbidității a fost evidențiată pe parcursul a 8 luni: din octombrie până în luna mai.

Incidența oreionului în teritorii aparte a variat în limitele 1,2 – 1068,5⁰/₀₀₀₀, fiind antrenate în procesul epidemic toate teritoriile administrative ale republicii. Majorarea numărului de cazuri de oreion la începutul epidemiei a fost înregistrată în 5 raioane din centrul republicii (Chișinău, Anenii Noi, Călărași, Criuleni, Strășeni) și 3 de la nord (Fălești, Florești, Rezina), către finele primului an epidemic numărul major de cazuri de boală fiind determinat deja în 9 și, respectiv, 7 teritorii administrative din centru și nord. Cele mai afectate 19 teritorii pe parcursul întregii epidemii, cu incidența medie peste 200 de cazuri la 100 000 populație au fost: r-le Căinari (536,0⁰/₀₀₀₀), Cimișlia (458,52⁰/₀₀₀₀), Bender (454,2⁰/₀₀₀₀), mun. Tiraspol (433,6⁰/₀₀₀₀), r-l Șoldănești (408,4⁰/₀₀₀₀), or. Cahul (397,2⁰/₀₀₀₀), r-le Soroca (371,0⁰/₀₀₀₀), Comrat (356,5⁰/₀₀₀₀), Dubăsari (312,2⁰/₀₀₀₀), Grigoriopol (308,8⁰/₀₀₀₀), mun. Chișinău (307,8⁰/₀₀₀₀), r-le Râbnița (292,0⁰/₀₀₀₀), Taraclia (280,8⁰/₀₀₀₀), Anenii-Noi (263,0⁰/₀₀₀₀), Călărași (250,7⁰/₀₀₀₀), Hâncești (214,1⁰/₀₀₀₀), Căușeni (207,5⁰/₀₀₀₀), Slobozia (201,0⁰/₀₀₀₀), Ialoveni (200,0⁰/₀₀₀₀).

Ca și în perioada prevaccinală, s-a păstrat intensitatea mai pronunțată a procesului epidemic în mediul urban, incidența oreionului fiind de 2,5 ori mai mare (în medie 328,5⁰/₀₀₀₀) comparativ cu mediul urban – 132,02⁰/₀₀₀₀. Totodată, proporția cazurilor de boală înregistrate în mediul urban a constituit 67,9%.

Importanță prezintă structurarea cazurilor de boală după grupe de vârstă: a fost evidențiată o majorare a ponderii grupului de vârstă 7-14 ani (61,2%) în morbiditatea sumară, totodată fiind determinată la același nivel proporția de afectare a grupurilor 3-6 ani (18,5%) și adulților (17,4%), ceea ce nu este caracteristic pentru perioada anterioară. Incidența oreionului la vârstele 7-14 ani a constituit 856,5⁰/₀₀₀₀ sau de 2 ori mai mare comparativ cu perioada prevaccinală (figura 1). De asemenea, s-a majorat de aproximativ 3 ori incidența infecției la adulți. Nivelul morbidității s-a micșorat atât în grupul de vârstă 0-2 ani (5,5 ori), cât și la 3-6 ani (3 ori), deplasându-se de la preșcolari la școlari și adulți. De menționat că oreionul rămâne a fi o infecție cu răspândire rapidă în colectivități organizate, astfel ponderea copiilor de 3-6 ani din instituțiile preșcolare în epidemia dată a constituit 78,3%.

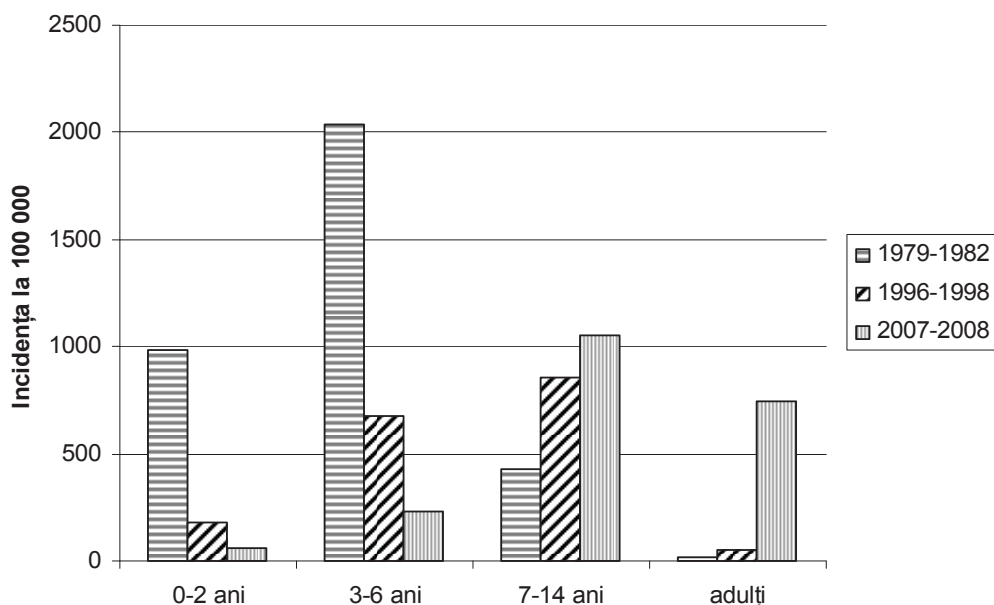


Figura 1. Incidența oreionului pe grupuri de vârstă în perioada prevaccinală (1979-1982) și în epidemii (1996-1998, 2007-2008), Republica Moldova

Dacă ne referim la **epidemia din anii 2007-2008**, trebuie menționat că aceasta s-a produs în perioada vaccinărilor cu II doze de vaccin și după 10 ani de la prima epidemie din perioada vaccinărilor planice, ciclul epidemic al infecției urliene fiind prelungit comparativ cu perioadele anterioare până

la 10 ani. Epidemia a debutat în octombrie 2007, fiind determinate două focare importante de răspândire a infecției în centrul și sudul țării. Până în luna mai 2008, în cadrul epidemiei au fost înregistrate 30633 de cazuri de oreion, incidența infecției constituind $745,3\%$. Indicatorul intensiv a depășit de 3,3 ori media în epidemia anterioară la nivel republican, în limitele teritoriilor maximum constituind 1638% comparativ cu $1068,5\%$ în epidemia precedentă. Fiind afectate toate teritoriile republicii, incidența de peste 900 de cazuri la 100 000 populație a fost înregistrată în 13 unități administrative, respectiv 6 raioane (Nisporeni, Orhei, Strășeni, Ialoveni, mun Chișinău, Anenii Noi) în focarul din centrul țării și 5 raioane (Comrat, Basarabeasca, Cantemir, Cahul, Ciadîr-Lunga) în cel de sud.

Totodată, o particularitate în această epidemie este momentul de redistribuire a morbidității atât după mediul de trai, cât și după vârsta persoanelor afectate. Dacă în epidemia anterioară s-a menținut activitatea mai pronunțată a infecției în mediul urban, atunci în anii 2007-2008 ponderea cazurilor înregistrate în mediul urban a constituit 41,5%, vizavi de 58,5% în mediul rural. Incidența oreionului în mediul urban a fost $692,2\%$, în mediul rural – $791,5\%$. În epidemia din 2007-2008 este și mai evidențiat fenomenul de maturizare a infecției: 85,2% cazuri de oreion fiind înregistrate la adulți, comparativ cu 17,4% în epidemia precedentă și 5,3% în perioada prevaccinală.

În structura de vârstă a bolnavilor de oreion cea mai mare pondere au avut persoanele de 15-24 de ani – 79,6%, inclusiv persoanele de 15-17 ani – 40,4%, 18-19 ani – 22,2% și 20-24 de ani – 17,0%. Indicele intensiv la vârsta 15-17 ani a fost egal cu $6082,2\%$, la 18-19 ani – $4323,6\%$ și la 20-24 de ani – respectiv, $1284,4\%$ (figura 2).

Luând în considerare că aceste persoane fac parte din diverse colectivități organizate, oreionul s-a răspândit preponderent sub formă de erupții în licee, școli profesionale, colegii, instituții universitare.

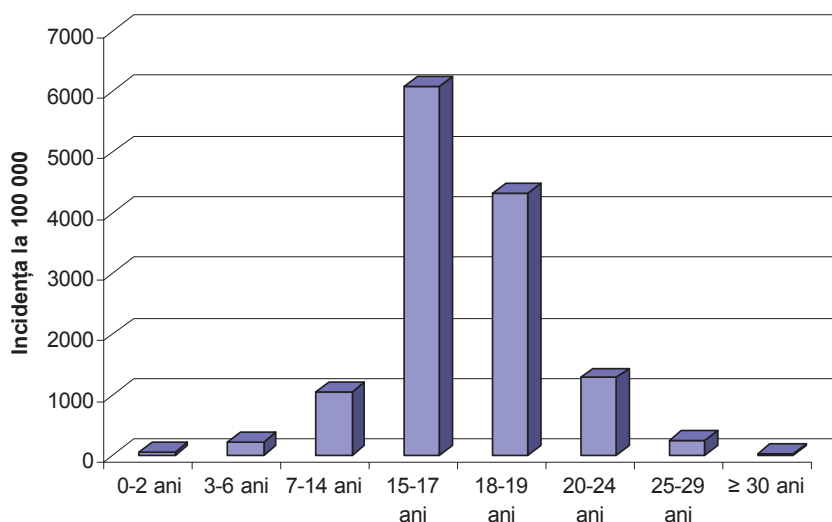


Figura 2. Incidența oreionului pe grupuri de vârstă în epidemia din 2007-2008, Republica Moldova

Totodată, trebuie menționat că aceste grupuri de vârstă sunt persoane vaccinate preponderent cu o singură doză de vaccin și în acest context am recurs la examinarea statutului vaccinal al bolnavilor de oreion, a eficienței unei doze de vaccin antiurlian în perioada epidemiei de oreion 2007-2008 cât și în context istoric.

La analiza datelor privind statutul vaccinal al bolnavilor de oreion s-a determinat că 61,5% cazuri de oreion au fost înregistrate la persoanele vaccinate cu o doză de vaccin (la 15-24 de ani – în limitele 45,8-74%) și doar 5,2% cazuri – la cei vaccinați cu două doze de vaccin.

Eficacitatea vaccinală (EV) pentru o doză de monovaccin antiurlian în cadrul epidemiei a fost evaluată pe o cohortă de 1586 de persoane și a constituit – 49% (95% IC – 108% până la – 6%), EV pentru două doze de vaccin la vârstele 13-15 ani a fost egală cu 63% (–43% până la 90%). La

evaluarea eficacității vaccinale pentru o doză de monovaccin (1997-2001) în context istoric a fost determinată o scădere a EV de la 91% la vârsta de 2 ani până la 72% la 15-19 ani (tabelul1).

Tabelul 1

Eficacitatea vaccinărilor cu o doză de monovaccin antiurlian (1997-2001), RM

Vârsta (ani)	PPV (%)	Nr. total de vaccinați (N)	Nr. cazuri la vaccinați (n)	PCV (%) (n/N*)	EV (%) IC (%)
2	89	344	149	43	91 88-92
3-6	89	4779	1720	35	93 93-94
7-14	95	15561	11690	75	84 84-85
15-19	82	3820	2143	56	72 70-74

Notă: PPV – proporția populației vaccinate;
PCV – proporția cazurilor de oreion la vaccinați;
EV – eficacitatea vaccinală

Discuții și concluzii. Factorul de risc în cazul infecției urliene îl prezintă dereglările în realizarea imunizărilor sistematice împotriva oreionului. Acoperirea vaccinală joasă în anii 1993-1996, de rând cu eficacitatea joasă a unei singure doze de vaccin antiurlian în combinație cu diminuarea în timp a rezistenței specifice la oreion la persoanele vaccinate cu o doză de vaccin antiurlian cu mai mult de zece ani în urmă, au favorizat apariția și dezvoltarea epidemiilor de oreion în Republica Moldova în anii 1996-1998 și 2007-2008.

Analiza caracteristicilor de bază ale procesului epidemic al oreionului în cadrul epidemiilor a evidențiat următoarele:

- s-a majorat durata perioadei interepidemice până la 10 ani;
- s-a păstrat caracterul sezonier al infecției în epidemii, cu începutul creșterii sezoniere a morbidității în luna octombrie;
- activitatea intensă a procesului epidemic atât în mediul urban, cât și în cel rural, practic cu nivelarea incidenței infecției ($692,2^{0/}_{0000}$ – în mediul urban și $791,5^{0/}_{0000}$ – în mediul rural, în ultima epidemie);
- deplasarea morbidității în grupurile de vârstă 7-14 ani și la persoanele adulte, fenomenul de maturizare a infecției fiind mai exprimat în epidemia din anii 2007-2008;
- contactul strâns în colectivități favorizează răspândirea rapidă a virusului urlian.

În supravegherea și controlul infecției urliene o importanță majoră are monitorizarea atât a nivelului de acoperire vaccinală la vârstele-țintă de 1 an și de 7 ani, cât și determinarea nivelului păturii imune a populației prin metode serologice.

Referințe bibliografice

1. Anderson L.J., Seward J.F. Mumps epidemiology and immunity: the anatomy of a modern epidemic. *Pediatr Infect Dis J.* 2008 Oct;27(10 Suppl): S75-9.
2. Peltola H., Jokinen S., Paunio M., et al. Measles, mumps, and rubella in Finland: 25 years of a nationwide elimination programme. *Lancet Infect Dis.* 2008 Dec; 8(12): 796-803.
3. Bonebrake A.L., Silkaitis C., Monga G. et al. Effects of mumps outbreak in hospital, Chicago, Illinois, USA, 2006. *Emerg Infect Dis.* 2010 Mar; 16(3): 426-32.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Update: mumps outbreak - New York and New Jersey, June 2009-January 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010 Feb 12; 59(5): 125-9.
5. Castilla J., Fernández Alonso M., García Cenoz M. et al. Resurgence of mumps in the vaccine era. Factors involved in an outbreak in Navarre, Spain, 2006-2007. *Med Clin (Barc).* 2009 Nov 28; 133(20): 777-82.

6. Barskey A.E., Glasser J.W., LeBaron C.W. Mumps resurgences in the United States: A historical perspective on unexpected elements. *Vaccine*. 2009 Oct 19; 27(44): 6186-95.
7. Jick H., Chamberlin D.P., Hagberg K.W. The origin and spread of a mumps epidemic: United kingdom, 2003-2006. *Epidemiology*. 2009 Sep; 20(5): 656-61.
8. Dayan G.H., Rubin S. Mumps outbreaks in vaccinated populations: are available mumps vaccines effective enough to prevent outbreaks? *Clin Infect Dis*. 2008 Dec 1; 47(11): 1458-67.
9. Huang A.S., Cortese M.M., Curns A.T. et al. Risk factors for mumps at a university with a large mumps outbreak. *Public Health Rep*. 2009 May-Jun; 124(3): 419-26.
10. Echevarría J.E., Castellanos A., Sanz J.C. et al. Circulation of mumps virus genotypes in Spain from 1996 to 2007. *J Clin Microbiol*. 2010 Apr; 48(4): 1245-54.
11. Akcali A., Yilmaz N., Uyar Y. Arch et al. Genotyping of mumps virus circulating in Turkey in the 2006-2007 winter season. *Virology*. 2009;154(11): 1807-12.
12. Hatchette T.F., Mahony J.B., Chong S., LeBlanc J.J. Difficulty with mumps diagnosis: what is the contribution of mumps mimickers? *J Clin Virol*. 2009 Dec; 46(4): 381-3.
13. Senanayake S.N. Mumps: a resurgent disease with protean manifestations. *Med J Aust*. 2008 Oct 20; 189(8): 456-9.

Rezumat

Realizarea vaccinărilor planice antiurliene a rezultat în diminuarea importantă a morbidității prin oreion, cu modificarea caracteristicilor de bază ale procesului epidemic specifice perioadei prevaccinale, precum ciclicitatea, sezonalitatea, distribuția morbidității pe grupuri de vârstă și mediu de trai. Totodată, în perioada vaccinărilor planice au fost înregistrate 2 epidemii de oreion la un interval de 10 ani. A fost evidențiat că în cadrul epidemiilor se păstrează unele legități de bază ale procesului epidemic: caracterul ciclic al infecției, sezonalitatea, răspândirea rapidă a virusului urlian în colectivități organizate. O particularitate constituie intensitatea procesului epidemic în mediile urban și rural: în epidemia din 1996-1998 indicele de raport constituie 2,5, comparativ cu 4,9, în perioada prevaccinală, iar pentru epidemia din 2007-2008 este caracteristic procesul de nivelare a incidenței infecției. Fenomenul de maturizare a infecției cu deplasarea morbidității la vârstele 7-14 ani și adulți rămâne a fi caracteristic atât pentru perioada vaccinărilor planice în total cât și separat pentru erupții.

În supravegherea și controlul infecției urliene, o importanță majoră are monitorizarea atât a nivelului de acoperire vaccinală la vârstele-țintă de 1 an și de 7 ani, cât și determinarea nivelului păturii imune a populației prin metode serologice.

Summary

Comparative analysis of mumps epidemics in Republic of Moldova realization of planned immunization resulted in significant decrease in mumps morbidity change the basic characteristics of the epidemic process specific for prevaccination period, such as cycles, seasonality, distribution of morbidity by age groups and living environments. Also during the period of systematic vaccination were recorded two outbreaks of mumps in a period of 10 years. It was revealed that the epidemic kept some classic characteristics, such as: the cyclicity of infection, seasonality, rapid spread of mumps virus in organized communities. A peculiarity is the intensity of the epidemic in urban and rural areas: the epidemic of 1996-1998 index ratio is 2.5 compared to 4.9 during prevaccination and the epidemic of 2007-2008 is typical process of leveling the incidence of infection. The phenomenon of maturing movement infection morbidity at ages 7-14 years and adults remains to be characteristic both for the total period of vaccination as well as separately for epidemics. The supervision and control of mumps infection is crucial to monitor both the level of vaccination coverage at target ages of 1 and 7 years as well as determining the level of protection in population by serological methods.

DINAMICA MORBIDITĂȚII PRIN INFECȚIA ENTEROVIRALĂ ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Victoria Ghidirim, medic virusolog, dr. în medicină, *Mariana Apostol*, medic-virusolog, *I. Spânu*, cerc. șt., *C. Spânu*, dr. hab. în medicină, prof. univ.

Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Preventivă

În Republica Moldova, liberă de poliomielita provocată de virusul sălbatic din anul 2000, anual se înregistrează îmbolnăviri cauzate de diferite serotipuri de enterovirusuri. Clinic, infecția enterovirală poate decurge cu simptome de enterită, exantemă, infecție respiratorie acută, miocardită sau meningită seroasă caracterizată prin afectarea sistemului nervos central, mușchilor și tegumentelor (P.I. Popovici și al., 1992; A. Stamatii și al., 2000; O.C. Утницкая, 1991). Îmbolnăvirile pot fi cauzate de diferite serovariante de enterovirusuri, inclusiv ECHO 6,7, 9,11, 30, enterovirusurile 68, 71, Сохакіе В3, В4, В5, А 1- 9 și al. (Nino Khetsuriani etc., 2006; Л.Н. Голицына și al., 2009; Т.А. Дружинина și al., 2009; Н.С. Морозова și al., 2009).

Infecția enterovirală, preponderent poartă un caracter sezonier manifestându-se mai frecvent în lunile de vară-toamnă. Incidența este mai sporită în special la copiii de vârstă până la 17 ani, însă nu se exclude și infectarea adulților (I. Țurcan și al., 2003).

În scopul perfectării organizării și realizării supravegherii epidemiologice, inclusiv a măsurilor de profilaxie a enterovirozelor, cât și a evitării apariției unor noi erupții semnificative, a fost elaborat ordinul Ministerului Sănătății nr. 97 din 25.04.2000 care include noțiunile de situație preepidemică, epidemică, postepidemică, volumul de măsuri antiepidemice în dependență de situație, cu monitorizarea circulației enterovirusurilor în populația umană și factorii de mediu conform recomandărilor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS). A fost elaborat și emis Ordinul Ministerului Sănătății nr. 385 din 12.10.2007, cu privire la aprobarea definițiilor de caz pentru diagnosticul, evidența și raportarea bolilor transmisibile în Republica Moldova, care a contribuit substanțial la optimizarea diagnosticării infecției enterovirale.

Materialele expuse în lucrarea prezentă includ rezultatele studierii și evaluării particularităților epidemiologice ale infecției enterovirale și investigațiilor virusologice efectuate în anii 2001 – 2009.

Materiale și metode. În perioada menționată a fost analizată morbiditatea prin infecția enterovirală, în baza datelor statistice oficiale (formularul nr. 2 – Raport privind unele boli infecțioase și parazitare înregistrate în Republica Moldova) a cazurilor de boală: „Infecție enterovirală” sau „Meningită seroasă enterovirală”. Probele de fecale și lichid cefalorahidian, în număr de 322, pentru determinarea agentului cauzal au fost recoltate de la 184 de bolnavi cu diagnosticul clinic prezumtiv deja nominalizat.

Recoltarea, păstrarea, transportarea, procesarea și investigarea virusologică a biosubstratelor s-a efectuat în conformitate cu recomandările OMS (Geneva, 2005).

Izolarea și identificarea enterovirusurilor s-a realizat în culturi de celule RD, Hep-2 și L-20B recepționate de la OMS cu utilizarea serurilor imune specifice enterovirale preparate, standardizate și certificate în Institutul de profil abilitat de OMS (Bilthoven, Olanda).

Procesarea biosubstratelor cu investigarea virusologică ulterioară a lor s-a efectuat cu echipament de laborator jetabil în culturi de celule cultivate pe medii donate de OMS.

Confirmarea și determinarea originii tulpinilor de virus poliomielitice izolate din biosubstratele examinate s-a efectuat în Laboratorul Regional de Referință al Biroului Regional European OMS (Moscow) în tehnici de biologie moleculară, inclusiv cu aplicarea reacției de polimerizare în lanț, utilizând *primeri* recepționați de la OMS.

Rezultate și concluzii. Supravegherea morbidității prin infecția enterovirală, inclusiv meningita seroasă, a demonstrat o dinamică de la 9,6 cazuri la 100 000 populație, în anul 2001, până la 49,50 la 100 000, în anul 2008 (figura 1). În anul 2008 în republică s-a înregistrat o sporire semnificativă a numărului de cazuri de enteroviroze – 2030, comparativ cu anul 2007 – 452 și 552, în 2009. Cea mai sporită incidență s-a înregistrat în municipiul Chișinău – 832 (105,9 la 100 000 populație), raioanele Slobozia, cu 155 cazuri (144,1 la 100 000 populație) și Ialoveni – 108 cazuri (110,0 la 100 000 populație).

Morbiditatea prin infecția enterovirală în Republica Moldova (o/10000) pe parcursul anilor 2001-2009

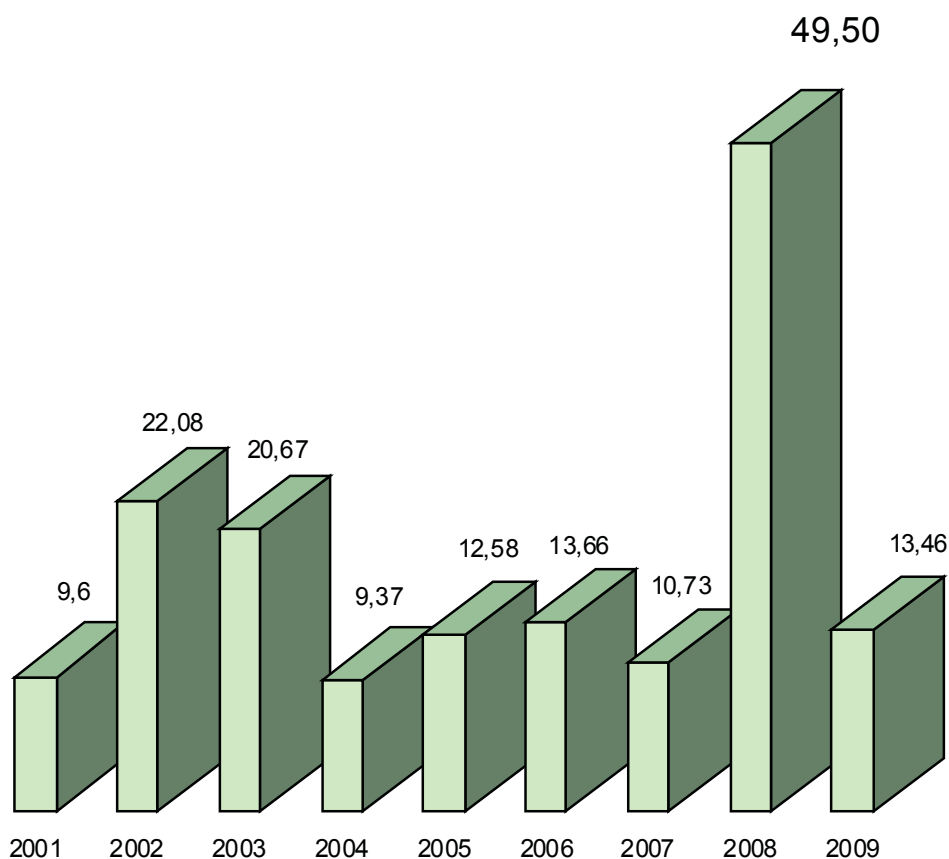


Figura 1

Morbiditatea prin infecția enterovirală în anul 2008 s-a înregistrat în toate lunile anului, dar preponderent în sezonul de vară – iunie, iulie, august (327, 760, 360 de cazuri, respectiv) – figura 2. Ca și în anii precedenți, enterovirozele s-au înregistrat mai frecvent la copiii de vârstă până la 17 ani – 1683 de cazuri din totalul de 2030, ceea ce constituie 82,9%. În grupele de vârstă, ponderea copiilor bolnavi a fost de 18,3% – 0-2 ani; 37,3% – 3-6 ani și 44,3% – 7-17 ani. Focare cu 2 sau mai multe cazuri nu s-au înregistrat.

Investigarea virusologică a mostrelor de fecale și lichid cefalorahidian a demonstrat că agenții patogeni antrenanți în declanșarea cazurilor de enteroviroze pe parcursul anilor au inclus următoarele serovariante – Coxackie B 1, 2, 4, ECHO 7, 11, 30 (tabelul 1). Din totalul de 184 de bolnavi investigați virusologic, enterovirusurile au fost izolate și identificate în 65 de cazuri – 35,3%. În erupția de enteroviroze din anul 2008 s-a înregistrat cea mai înaltă rată de izolare a tulpinilor de virusuri intestinale – 52,5%. Pe parcursul anului 2008, agentul cauzal al morbidității a fost virusul ECHO 30. Din datele expuse în tabel rezultă că spectrul enterovirusurilor antrenate în declanșarea enterovirozelor periodic a variat, dar preponderent în circulație a fost ECHO 30, urmat de ECHO 7 și ECHO 11.

Ponderea (%) enterovirozelor înregistrate în anul 2008 în dependență de lunile anului

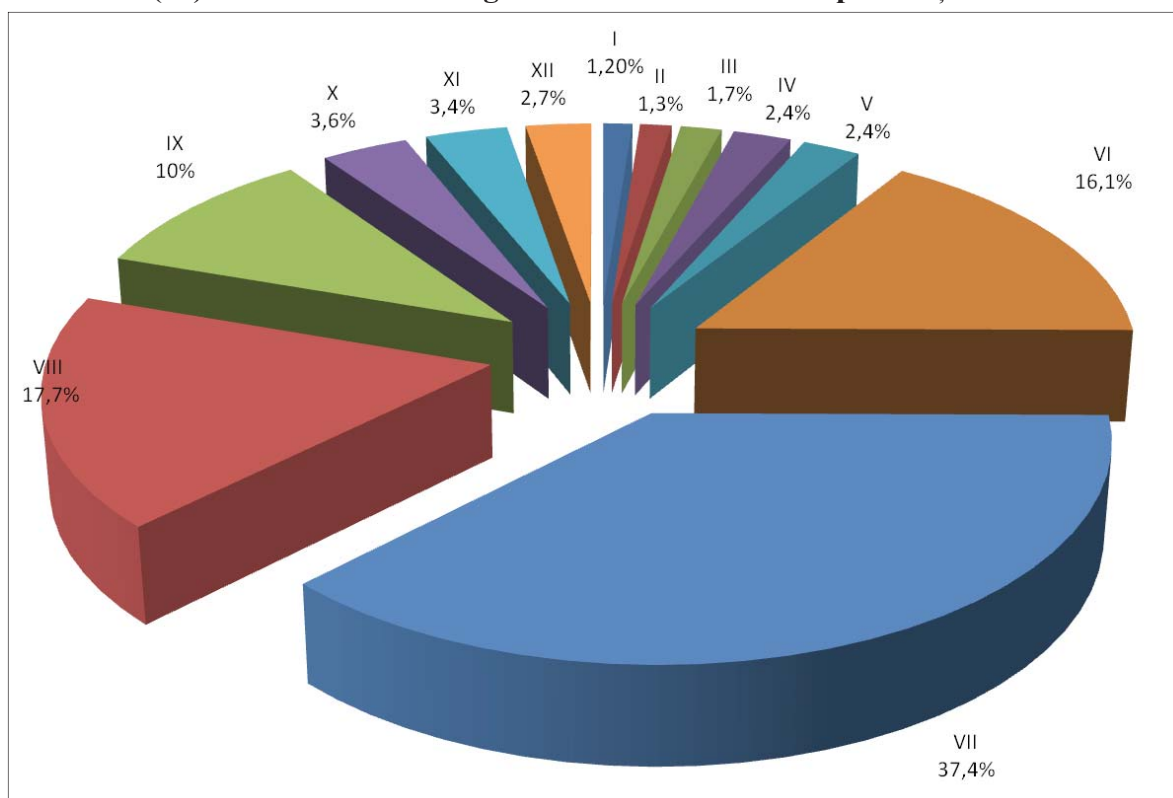


Figura 2

Tabelul 1

Rezultatele investigației virusologice a biosubstratelor recoltate de la bolnavii cu diagnosticul clinic prezumtiv „Infecție enterovirală”, „Meningită seroasă”

Anul	Bolnavi examinați/ cu rezultat pozitiv (%)	Probe examine	Tulpini virale izolate	Inclusiv			
				Polio+EV	CoxackieB	ECHO	Ne- identificate
2004	27/7 (25,9%)	34	7	0	5 (B.1)	0	2
2005	31/6 (19,3%)	59	6	0	5 (B.2, 4)	1	0
2006	41/14 (34,1%)	86	14	2	3	8 (E.7)	1
2007	26/7 (26,9%)	51	7	0	2	3 (E.7)	2
2008	59/31 (52,5%)	92	31	0	0	31 (E.30)	0
2009	53/8 (15,0%)	96	8	0	1	5 (E.11)	2
Total	237/73 (30,8%)	418	73	2	16	48	7

Notă: Polio+EV – Asociație de virusuri poliomielitice cu enterovirusuri

Evaluarea particularităților epidemiologice ale infecției enterovirale demonstrează caracterul ciclic al infecției, posibil favorizat de modificările antigenice (feno- sau genotipice) ale tulpinilor de enterovirusuri, acumularea masei de populație receptivă la această infecție, absența imunității habituale acumulate pe parcursul vieții etc. Dinamica și indicii morbidității, absența focarelor cu 2 sau mai

multe cazuri, caracterul sporadic al îmbolnăvirilor demonstrează că procesul epidemic s-a realizat preponderent prin mecanismul fecalo-oral de infectare cu calea habituală de răspândire.

Măsurile profilactice și antiepidemice realizate în teren în baza Ordinului Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr. 97 din 25.04.2000 „Despre măsurile de perfecționare a profilaxiei enterovirozelor”, identice cu cele de combatere a morbidității prin hepatita virală A, parțial au condus la ameliorarea situației epidemiologice. În favoarea acestei constatări pot fi prezentate datele privind dinamica procesului epidemic până și după realizarea pachetului de măsuri antiepidemice pe parcursul anului 2008. Practic, tempoul de ascendență a morbidității săptămânale prin enteroviroze (0,32) diferă semnificativ de pragul de descendență al îmbolnăvirilor (0,66), evaluat după realizarea măsurilor antiepidemice și profilactice. Tempoul sporit de descendență a incidenței prin enteroviroze parțial poate fi lămurit prin perfectarea și implementarea într-un termen redus a unor noi elemente în supravegherea epidemiologică, care au avut un impact pozitiv semnificativ asupra procesului epidemic, manifestat prin sporirea intensității de reducere a morbidității.

Aceste circumstanțe demonstrează necesitatea inițierii unui studiu științifico-practic suplimentar privind evidențierea și evaluarea particularităților clinico-epidemiologice, a eficacității sistemului existent de supraveghere epidemiologică, a diagnosticului de laborator, a sistemului de raportare a cazurilor de boală în dependență de situația epidemiologică etc. Dar toate aceste categorii de evaluare a măsurilor de control și răspuns pentru infecțiile enterovirale trebuie racordate la exigențele Comunității Europene.

Referințe bibliografice

1. P. I. Popovici, L. I. Serbușcă, M. I. Neaga și al. – Particularitățile clinice ale infecțiilor enterovirale la copii. Tezele conferinței științifice a Universității de Stat de Medicină „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova, 12-15 mai 1992, Chișinău, p.336.
2. A. Stamatî, C. Spânu, V. Ghidirim – Unele aspecte de epidemiologie și diagnosticare etiologică în miocarditele acute la copii. Materialele Simpozionului practico-științific „Optimizarea supravegherii epidemiologice la nivel de teritoriu rural”, 02.06.2000, Edineț, p. 52.
3. O. C. Утницкая – Вирусологические, серологические и эпидемиологические особенности серозного менингита в условиях областного центра и городов районного масштаба. Автореферат к.м.н., Москва, 1991, с. 1-20.
4. I. Țurcan, V. Ghidirim, M. Adamachi și al. – Unele particularități ale infecției enterovirale în Republica Moldova. Materialele Congresului V al igieniștilor, epidemiologilor și microbiologilor din Republica Moldova, vol. 2B, Chișinău, 2003, p.20-22.
5. Nino Khetsuriani, MD, Ashley LaMonte-Fowlkes, MPH, M. Steven Oberste, PhD – Enterovirus Surveillance – United States, 1970 -2005, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Atlanta, 2006, p. 1-35.
6. Л.Н. Голицына, С.Г. Фомина, Н.В. Елифанова и др. – Обнаружение и генотипирование энтеровирусов у больных острой кишечной инфекцией. Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицинской вирусологии», посвященной столетию со дня рождения основателя Института полиомиелита М.П.Чумакова, Москва, 2009 г., стр. 17-18.
7. Т.А. Дружинина, Н.В. Козырева, И.Г. Ситников и др. –Энтеровирусная инфекция в Ярославской области – эпидемиология, клиника. Результаты внедрения современных методов лабораторной диагностики энтеровирусной инфекции в практике вирусологической лаборатории. Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицинской вирусологии», посвященной столетию со дня рождения основателя Института полиомиелита М.П.Чумакова, Москва, 2009г., стр. 21-28.
8. Н.С. Морозова, О.П. Чернявская, А.А. Ясинский и др. – Эпидемиологический надзор за энтеровирусной (неполио) инфекцией в Российской Федерации. Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицинской вирусологии», посвященной столетию со дня рождения основателя Института полиомиелита М.П.Чумакова, Москва, 2009г., стр. 37-38.

Rezumat

În articol este analizată situația epidemiologică privind infecția enterovirală în Republica Moldova pe parcursul anilor 2001 - 2009. Morbiditatea prin enteroviroze etiologic preponderent cauzată de virusurile

ECHO 30 s-a manifestat cu o incidență sporită în lunile de vară. În special au fost afectate persoanele de vârstă tânără. Realizarea măsurilor de control și răspuns, similare cu măsurile antiepidemice realizate pentru combaterea hepatitei virale A, au condus la o ameliorare a situației epidemiologice exprimată prin intensificarea tempoului de reducere a morbidității prin enteroviroze. Sunt necesare studii suplimentare întru optimizarea sistemului de supraveghere racordate la exigențele Comunității Europene.

Summary

The article analyses the epidemiological situation on enteroviral infection in the Republic of Moldova during the years 2001-2009. Morbidity caused by etiologic enteroviral infection caused by viruses ECHO 30 manifested an increased incidence in the summer months. In particular, people of young age were affected. Antiepidemic control and response measures similar to antiepidemic measures taken to combat viral hepatitis A, has led to an improvement of the epidemiological situation expressed by increasing tempo of reducing morbidity due enteroviral infection. Further studies are required to fully optimize the monitoring system connected to the requirements of European Community.

REZULTATELE SEROSUPRAVEGHERII LA TETANOS, DIFTERIE ȘI RUJEOLĂ ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Victoria Bucov, dr. hab. în medicină, prof. cerc., șef laborator,
Galina Hodâreva, dr. în medicină, cerc. șt. super., *Nicolae Furtună*, doctorand

Centrul Național de Sănătate Publică

Introducere. În perioada imunizărilor cu acoperire vaccinală înaltă (95-98%) este deosebit de importantă existența unui sistem de monitorizare a nivelului de imunitate la maladiile transmisibile incluse în Programul național de imunizări.

Este bine cunoscut faptul că nivelul de acoperire vaccinală nu reflectă în deplină măsură protecția reală a populației la maladiile prevenibile prin vaccinare, care depinde de maturitatea și calitatea serviciilor de imunizare, calendarul de vaccinare, calitatea și mânuirea vaccinurilor etc. De menționat că vaccinurile moderne nu oferă imunitate 100% persoanelor imunizate.

Examinarea nivelului de imunitate prin monitorizarea serologică are ca scop determinarea protecției reale a populației împotriva maladiilor transmisibile pentru a identifica grupurile de populație expuse riscului privind aceste maladii, a evalua eficacitatea programelor de vaccinare realizate în țară. Având în vedere importanța supravegherii seroepidemiologice în eradicarea, eliminarea și reducerea incidenței prin boli infecțioase în Regiunea Europeană, a fost elaborată o metodologie specială pentru efectuarea acestei măsuri [1]. Decizia privind necesitatea de a standardiza monitorizarea serologică a nivelului de imunitate a fost dictată de incapacitatea de a evalua și compara datele respective, obținute în diferite state, din cauza folosirii, pentru colectarea serurilor și pentru investigații de laborator, a diverselor principii și metode, ceea ce face dificilă generalizarea rezultatelor și prognoza răspândirii infecțiilor, identificarea lacunelor în programele de vaccinare a populației europene [2].

În prezent, 17 țări europene și Australia utilizează o metodologie standardizată pentru supravegherea serologică la 8 infecții: difterie, tuse convulsivă, rujeolă, rubeolă, oreion, varicelă, hepatite A și B [3-5]. Elementele importante în realizarea monitoringului serologic includ utilizarea unor metode de laborator standardizate, numărul necesar de examinări, criterii similare în evaluarea nivelului de rezistență specifică în diferite grupe de vârstă și a nivelului admis de susceptibilitate la maladiile respective în populație [6-8].

În Republica Moldova, în prezent nu există un program național de serosupraveghere privind toate maladiile transmisibile prevenibile prin vaccinare și incluse în PNI. În perioada anilor 1996-2000 și 2001-2005, au fost realizate studii serologice pentru evaluarea nivelului de anticorpi specifici la tetanos, difterie și rujeolă. La momentul actual, este necesar de continuat aceste investigații și de examinat evoluția nivelului de protecție a populației la aceste maladii, în scopul aprecierii eficacității vaccinărilor și identificării grupurilor de populație cu niveluri insuficiente de protecție specifică.

Material și metode. Au fost examinate 1933 de seruri sanguine (inclusiv 376 de probe colectate la preșcolari, 753 – la copiii de vârstă școlară și 804 – la populația adultă). Datele obținute au fost comparate cu cele din perioadele anterioare, 1996-2000 și 2001-2005.

Nivelul de anticorpi la tetanos, difterie și rujeolă a fost determinat în reacția de hemaglutinare pasivă (RHAP). În cadrul analizei datelor obținute a fost calculat nivelul păturii imune generale – numărul persoanelor cu titre de antitoxină tetanică $\geq 0,1$ UI/ml, difterică $\geq 0,03$ UI/ml și nivelul păturii imune individuale sau garantate cu titre, respectiv, $\geq 0,8$ UI/ml și $\geq 0,12$ UI/ml. Pătura imună la rujeolă constă din numărul persoanelor cu titre de anticorpi împotriva rujeolei $\geq 1:10$. Intensitatea imunității la rujeolă a fost evaluată prin calcularea titrului mediu geometric. Pentru a detecta diferențele statistice a fost utilizat indicele Student.

Rezultate. Analiza rezultatelor examinărilor serologice la tetanos (tabelul 1) a arătat că pe parcursul tuturor perioadelor de observare stratul imun ($\geq 0,1$ UI / ml) în populația republicii a fost menținut la un nivel înalt, fără o diferență statistică semnificativă – $98,3 \pm 0,4\%$, $98,2 \pm 0,6\%$ și $98,9 \pm 0,4\%$, ($P > 0,05$). Este observată o creștere a păturii imune generale în populația adultă, în ultima perioadă – $99,5 \pm 0,4\%$, comparativ cu perioada precedentă – $97,6 \pm 1,4\%$ ($P < 0,01$). Stratul imun garantat ($0,8 \geq$ UI/ml) în grupul de copii 0-14 ani și în grupul de adulți a fost la un nivel suficient de înalt, respectiv, $92,5 \pm 1,4\%$ și $97,1 \pm 1,1\%$. Printre copiii preșcolari (0-6 ani) acest indicator s-a observat mai redus – $88,3 \pm 3,2\%$, a fost la același nivel statistic ca și în perioada precedentă (2001-2005), dar mai mic comparativ cu prima perioadă ($P < 0,01$), când au fost realizate imunizări suplimentare cu vaccinuri de tip TD în legătură cu epidemia de difterie. Numărul persoanelor cu titre de antitoxină tetanică sub nivelul de protecție individuală în rândul copiilor de 0-6 ani a fost egal cu 11,7%, în rândul copiilor de 0-14 ani – 5,4%, iar în rândul populației adulte – 2,9%.

Tabelul 1

Nivelul de antitoxină tetanică în diferite grupe de vârstă ale populației din Republica Moldova, anii 1996-2000, 2001-2005, 2006-2008

Contingent	Pătură imună $\% \pm 2m$										
	Total	$\geq 0,1$ UI/ml					$\geq 0,8$ UI/ml				
		1996-2000	P	2001-2005	P	2006-2008	1996-2000	P	2001-2005	P	2006-2008
Preșcolari	abs.	831	$>0,05$	184	$>0,05$	376	92,1 $\pm 1,8$	$<0,01$	84,2 $\pm 5,2$	$>0,05$	88,3 $\pm 3,2$
	$\% \pm 2m$	97,6 $\pm 1,2$		95,6 $\pm 3,0$		97,8 $\pm 1,4$					
Școlari	abs.	1682	$>0,05$	850	$>0,05$	753	94,6 $\pm 1,1$	$>0,05$	94,1 $\pm 1,6$	$>0,05$	94,6 $\pm 1,4$
	$\% \pm 2m$	98,7 $\pm 0,6$		99,0 $\pm 0,6$		98,9 $\pm 0,8$					
Copii 0-14 ani	abs.	2513	$>0,05$	1034	$>0,05$	1129	93,8 $\pm 0,9$	$>0,05$	92,3 $\pm 1,6$	$>0,05$	92,5 $\pm 1,4$
	$\% \pm 2m$	98,3 $\pm 0,5$		98,5 $\pm 0,6$		98,9 $\pm 0,6$					

Adulți	abs.	3658	>0,05	427	<0,01	804	91,5 ±0,8	>0,05	91,3 ±2,6	<0,001	97,1 ±1,1
	%±2m	98,3 ±0,4		97,6 ±1,4		99,5 ±0,4					
Total	abs.	6171	>0,05	1461	>0,05	1933	92,5 ±0,6	>0,05	92,0 ±1,4	<0,001	94,5 ±0,5
	%±2m	98,3 ±0,4		98,2 ±0,6		98,9 ±0,4					

Valorile înalte de straturi imune sunt constatate și în privința difteriei (tabelul 2). Pătura imună generală ($\geq 0,03$ UI/ml) în populația totală este egală cu $98,7 \pm 0,4\%$, semnificativ mai mare comparativ cu perioada precedentă – $97,6 \pm 0,8\%$ ($P < 0,01$). În ultimii ani, comparativ cu perioada precedentă, în grupul copiilor de 0-14 ani a fost observată creșterea stratului imun general ($98,4 \pm 0,6\%$), care a fost semnificativ mai mare în comparație cu anii anteriori ($P < 0,01$). Nivelul de protecție garantată ($\geq 0,12$ UI/ml) împotriva difteriei în populația totală a fost de $94,4 \pm 1,0\%$, la copii – $93,0 \pm 1,4\%$. Numărul de persoane cu titre de antitoxină difterică sub nivelul de protecție personală împotriva acestei infecții în rândul copiilor de 0-6 ani a fost de $9,6\%$, în rândul elevilor (7-14 ani) – $5,7\%$, iar pentru adulți – $3,5\%$.

Tabelul 2

Nivelul de antitoxină difterică în diferite grupe de vârstă ale populației din Republica Moldova, anii 1996-2000, 2001-2005, 2006-2008

Contingent	Pătură imună %±2m										
	$\geq 0,03$ UI/ml						$\geq 0,12$ UI/ml				
	Total	1996-2000	P	2001-2005	P	2006-2008	1996-2000	P	2001-2005	P	2006-2008
Preșcolari	abs.	831	>0,05	184	>0,05	376	90,2 ±2,0	>0,05	88,6 ±4,6	>0,05	90,4 ±3,0
	%±2m	96,6 ±1,2		96,7 ±2,6		94,9 ±2,2					
Școlari	abs.	1682	<0,05	850	<0,05	753	94,7 ±1,0	>0,05	92,6 ± 1,6	>0,05	94,3 ±1,6
	%± 2m	98,2 ±0,6		96,9 ±1,0		98,1 ±0,4					
Copii 0-14	abs.	2513	>0,05	1034	<0,01	1129	93,2 ±1,0	>0,05	91,9 ± 1,6	>0,05	93,0 ±1,4
	%± 2m	97,5 ±0,6		96,9 ±1,0		98,4 ±0,6					
Adulți	abs.	3658	>0,05	427	<0,001	804	88,4 ±1,0	<0,01	92,0 ±2,6	<0,01	96,5 ±1,2
	%± 2m	95,5 ±0,6		95,8 ±1,8		99,1 ±0,6					
Total	abs.	6171	<0,05	1461	<0,01	1933	90,3 ±0,6	<0,05	91,9 ± 1,4	<0,01	94,4 ±1,0
	%± 2m	96,5 ±0,8		97,6 ±0,8		98,7 ±0,4					

Analiza rezultatelor testelor serologice la anticorpii rujeolici (tabelul 3) a arătat că, în toate perioadele de observare, nivelul păturii imune a fost insuficient. Numărul de persoane care au titre protectoare de hemaglutinină rujeolică în perioada actuală este egal cu $92,0 \pm 1,2\%$, ceea ce

se compară cu perioada anterioară ($P > 0,05$), dar este mai mare decât în prima perioadă ($P < 0,05$). Cel mai mic strat imun la rujeolă este observat în rândul copiilor de 0-6 ani – $86,4 \pm 3,6\%$, printre elevi – $91,2 \pm 2,0\%$, iar în grupul adulților – $95,2 \pm 1,4\%$. Numărul de persoane neimune la rujeolă printre copiii de 0-6 ani este egal cu $13,6\%$, în grupul de elevi cu vârstă de 7-14 ani cota lor a scăzut până la $8,8\%$, la adulți acest indicator este cel mai mic – $4,8\%$, ($P < 0,05$), ceea ce poate fi explicat prin busterizarea naturală, care, fapt evident, nu a fost posibilă pentru copii în condițiile morbidității joase prin rujeolă.

Analiza titrelor medii geometrice de anticorpi rujeolici a arătat că, în toate grupele de vârstă, acest indicator în ultima perioadă este semnificativ mai redus. În grupul de copii de 0-6 ani el este egal cu $35,4$ ($32,3-38,9$) și de $1,7$ ori mai mic decât în anii anteriori – $62,9$ ($56,8-69,8$), $P < 0,05$. Deosebit de frapantă este pierderea intensității imunității în grupul elevilor (7-14 ani) – de $2,9$ ori, în comparație cu perioada precedentă – respectiv, $38,3$ ($36,0-40,7$) și 111 ($103,9-120,1$), $P < 0,05$. La adulți, ca și în grupele de copii, a fost observată micșorarea valorii titrului mediu geometric de anticorpi rujeolici – $45,1$ ($42,7-47,5$) și $93,8$ ($86,3-102,1$) în perioada 2001-2005 ($P < 0,05$).

Tabelul 3

Nivelul de anticorpi rujeolici în diferite grupe de vârstă ale populației din Republica Moldova, anii 1996-2000, 2001-2005, 2006-2008

Contingent	Total	Pătura imună, % \pm 2m ≥ 10 UI/ml				Titru mediu geometric					
		1996-2000	<i>P</i>	2001-2005	<i>P</i>	2006-2008	1996-2000	<i>P</i>	2001-2005	<i>P</i>	2006-2008
Preșcolari	abs.	87	$>0,05$	186	$>0,05$	345	71,6	$>0,05$	62,9	$<0,05$	35,4
	% \pm 2m	79,3 $\pm 8,6$		86,0 $\pm 5,0$		86,4 $\pm 3,6$	61,8- 82,1		56,8- 69,8		32,3- 38,9
Școlari	abs.	137	$>0,05$	417	$>0,05$	728	120,1	$>0,05$	111	$<0,05$	38,3
	% \pm 2m	88,3 $\pm 5,4$		90,6 $\pm 2,8$		91,2 $\pm 2,0$	106,9- 135,5		103,9- 120,1		36,0- 40,7
Copii 0-14 ani	abs.	224	$<0,05$	603	$>0,05$	1073	98,7	$>0,05$	94,6	$<0,05$	37,4
	% \pm 2m	83,8 $\pm 4,8$		89,2 $\pm 2,4$		89,6 $\pm 1,8$	82,4- 137,2		89,06- 100,1		35,6- 39,3
Adulți	abs.	62	$>0,05$	278	$>0,05$	777	233,2	$<0,05$	93,8	$<0,05$	45,1
	% \pm 2m	91,9 $\pm 6,8$		93,2 $\pm 3,0$		95,2 $\pm 1,4$	196,0- 277,5		86,3- 102,1		42,7- 47,5
Total	abs.	286	$>0,05$	881	$>0,05$	1850	121,2	$<0,05$	94,4	$<0,05$	40,6
	% \pm 2m	86,4 $\pm 4,0$		90,1 $\pm 2,0$		92,0 $\pm 1,2$	111,1- 132,2		89,9- 99,1		39,0- 42,2

Discuții. Analiza comparativă a rezultatelor monitorizării serologice a nivelului de imunitate a populației Republicii Moldova în diferite perioade, în anii 1996-2000, 2001-2005 și 2006-2008, a demonstrat valoarea înaltă a păturii imune generale la tetanos și difterie pe parcursul tuturor perioadelor de observare. Pătura imună generală la tetanos a fost în limitele de $98,2 \pm 0,6\%$ și $98,9 \pm 0,4\%$, la difterie $96,5 \pm 0,8\%$ și $98,7 \pm 0,4\%$. Aceste date sunt în concordanță cu rezultatele altor autori, sunt considerate ca un indicator de o situație favorabilă privind imunitatea populației la tetanos și difterie, se includ în cerințele privind nivelul necesar de protecție a populației [9, 10].

Cu toate acestea, un indicator important al situației epidemiologice de risc în ceea ce privește orice infecție este prezența persoanelor susceptibile în rândul populației generale, ceea ce poate fi

determinat prin analizarea numărului persoanelor cu titre neprotectoare de anticorpi specifici, la nivelul păturii imune garantate. Anume acest indicator ne demonstrează posibilitatea de răspândire a agentului cauzal la apariția sursei de infecție.

Numărul persoanelor cu titre neprotectoare de antitoxina tetanică și difterică în perioada actuală (2006-2008 ani) este cel mai mare în grupul de adulți și cel mai mic în grupul de copii mici (0-6 ani).

Nivelul de rezistență specifică împotriva rujeolei se află la un nivel redus – $92,0 \pm 1,2\%$, în rândul populației generale, și $89,6 \pm 1,8\%$, în rândul copiilor de 0-14 ani. Cel mai mic strat imun la rujeolă a fost evidențiat în rândul copiilor de 0-6 ani – ($86,4 \pm 3,6\%$), care au primit doar o singură doză de vaccin rujeolic.

Astfel, numărul persoanelor cu titre neprotectoare la rujeolă în grupul copiilor cu vârsta de 0-6 ani este egal cu $13,6\%$, în grupul de adulți – $4,8\%$, ceea ce corespunde nivelului posibil de susceptibili la rujeolă calculat pentru aceste grupe de vârstă (respectiv, 15% și 5%). Acest indicator în grupul elevilor de 7-14 ani este de $8,8\%$ și depășește standardul de 5% pentru această grupă de vârstă [11].

În concluzie, este necesar de constatat că, deși prin realizarea programelor de imunizare în țară este atins un nivel înalt de pătură imună generală la tetanos și difterie, nivelul protecției garantate în grupele de copii este redus, ceea ce poate crea un risc epidemiologic în privința acestor maladii. Prezența unui număr semnificativ de persoane susceptibile la rujeolă în rândul copiilor de vârstă preșcolară și școlară, care în majoritate covârșitoare se află în colectivități, cât și reducerea valorii titrului mediu geometric de anticorpi rujeolici prezintă un indicator vulnerabil în vederea menținerii situației epidemiologice favorabile la rujeolă. Datele prezentate indică necesitatea realizării volumului deplin de imunizări, prevăzute de PNI, inclusiv la contingentele de adulți; evaluarea necesității de a revizui calendarul de imunizări, realizarea permanentă a monitoringului serologic al nivelului de protecție a populației la maladiile transmisibile prevenibile prin vaccinare.

Referințe bibliografice

1. Osborne K., Weinberg J., Miller E.: *The European Sero-Epidemiology Network*. Indexed in Medicine as: Euro Surveill. 1997; 2(4):29-31.
2. Osborne K., Gay N., Hesketh L. et al.: *Ten years of serological surveillance in England and Wales: methods, results, implications and action*. International Journal of Epidemiology. 2000; 29: 362-368.
3. von Hunolstein C., Aggerbeck H. Andrews N. et al.: *European sero-epidemiology network: Standardization of the results of the diphtheria antitoxin assays*. Vaccine. 2000; 189(28): 3287-96.
4. Nardone A., Tisher A., Andrews N. et al.: *Comparison of rubella seroepidemiology in 17 countries: progress towards international disease control targets*. Bull World Health Organ. 2008; 86(20):118-125.
5. Andrews N., Pebody R., Berbers G.: *The European Sero-Epidemiology Network standardizing the enzyme immunoassay results for measles, mumps and rubella*. Epidemiol Infect. 2000; 125(1):127-141.
6. Tisher A., Andrews N., Kafatos G. et al.: *Standardization of measles, mumps and rubella assays to enable comparisons of seroprevalence data across 21 European countries and Australia*. Epidemiol Infect. 2007; 30: 1-11.
7. Neal S., Efstration A.: *DIPNET – establishment of a dedicated surveillance network for diphtheria in Europe*. Euro Surveill. 2007; 12(12): E 9-E10.
8. Nardone A., Miller E.: *Serological surveillance of rubella in Europe: European Sero-Epidemiology Network (ESEN-2)*. Euro Surveill. 2004; 9(4): 5-7.
9. Aue A., Henning H., Kruger S. et al.: *Immunity against diphtheria and tetanus in Germany blood donors*. Med Microbiol Immunol (Berl). 2003; 192(2): 93-7.
10. Velarde-Mayol C., Gomez de Caso J., Gil de Miguel A.: *Immunity to diphtheria among adults older than 65 years*. Med Clin (Bars). 2005; 125: 409-11.
11. Andrews N., Tisher A., Siedler A. et al.: *Towards elimination: measles susceptibility in Australia and 17 European countries*. Bull World Health Organ. 2008; 86(3): 197-204.

Rezumat

Sunt prezentate rezultatele investigațiilor serologice ale nivelului de imunitate a populației Republicii Moldova la tetanos, difterie și rujeolă în anii 1996-2000, 2001-2005 și 2006-2008. Deși este constatat un nivel

înalt de pătură imună generală la tetanos ($\geq 0,1$ UI/ml $98,9 \pm 0,4\%$) și difterie ($\geq 0,03$ UI/ml $98,7 \pm 0,4\%$), nivelul protecției garantate, mai ales, în grupele de preșcolari (respectiv $\geq 0,8$ UI/ml $88,3 \pm 3,2\%$ și $\geq 0,12$ UI/ml $90,4 \pm 3,0\%$) este redus, ceea ce poate crea un risc epidemiologic în privința acestor maladii.

Stratul imun la rujeolă este redus în populația totală – $92,0 \pm 1,2\%$, la copiii de 0-6 ani – $86,4 \pm 3,6\%$, la copiii de 7-14 ani și $91,2 \pm 2,0\%$. Prezența unui număr semnificativ de persoane susceptibile la rujeolă în rândul copiilor preșcolari și școlari, care în majoritate covârșitoare se află în colectivități, cât și reducerea valorii titrului mediu geometric de anticorpi rujeolici, prezintă un indicator vulnerabil în vederea menținerii situației epidemiologice favorabile la rujeolă.

Summary

The article presents the results of serological investigations of the level of population immunity to tetanus, diphtheria and measles in Republic of Moldova in the years 1996-2000, 2001-2005 and 2006-2008. Although it found a high level of general protection to tetanus (≥ 0.1 IU/ml $98.9 \pm 0.4\%$) and diphtheria (≥ 0.03 IU/ml $98.7 \pm 0.4\%$) guaranteed level of protection especially for preschool groups (ie, ≥ 0.8 IU/ml $88.3 \pm 3.2\%$ and ≥ 0.12 IU/ml $90.4 \pm 3.0\%$) is low which may create an epidemiological risk in relation to these diseases. The level of protection to measles is low in total population - $92.0 \pm 1.2\%$, in children 0-6 years - $86.4 \pm 3.6\%$ and in children 7-14 years $91.2 \pm 2.0\%$. The presence of a significant number of persons susceptible to measles among preschool and school children, who are overwhelmingly were included in communities, and so reduce the level of geometric mean measles antibody titer, is a vulnerable indicator for maintain favorable epidemiological situation in measles.

PRINCIPIILE MEDICINEI BAZATE PE DOVEZI ÎN REALIZAREA PROGRAMELOR DE IMUNIZARE

Bucov Victoria, dr. hab. în medicină, prof. cerc., șef laborator
Profilaxie Specifică

Centrul Național de Sănătate Publică

Introducere. În medicina modernă, ca și în alte domenii de activitate umană, se observă o tendință de specializare strictă, la care contribuie fluxul puternic de cunoștințe noi, elaborarea a numeroase medicamente, preparate biologice, metode de examinare, accesul liber la informație, cât și posibilitățile limitate financiare de aplicare a lor în practică și posibilitățile limitate umane de a absorbi acest ocean de realizări noi. Toate acestea au condiționat organizarea numeroaselor centre specializate pe problemele particulare în sănătate (sănătatea copilului, asistența medicală primară, medicina generală, centre de imunizare etc). În circumstanțele respective, a fost necesar de găsit un mecanism eficient de rezolvare a problemelor generale legate de sănătatea publică și problemele care apar la tratamentul fiecărui pacient în parte. Principiile acestei metode au fost formulate de un grup de cercetători din Canada, universitatea MacMaster, în anii '80-90 ai secolului trecut. Metodologia propusă poate fi folosită la orice nivel de decizie – de la un program statal până la tratamentul individual al pacienților și include principiile medicinei bazate pe dovezi („mbd”). Interpretarea acestui termen în diferite surse din literatura de specialitate nu este identică, dar mai aproape de sensul lui sunt următoarele – „garantarea celui mai eficient, economic și sigur tratament (intervenție medicală) bazat pe cele mai bune dovezi disponibile” sau „tehnologia informațională de alegere înțeleaptă a variantelor optime de intervenții medicale” [1].

De menționat că administrarea vaccinurilor are caracteristici specifice în comparație cu alte intervenții de sănătate, care ar trebui să fie luate în considerare în procesul de dezvoltare a recomandărilor privind realizarea programelor de imunizare (PI) atât la nivel individual, cât și la nivel populațional [2, 3]. În primul rând, aceasta se referă la caracterul universal al imunizărilor și măsurare a eficienței re-

zultatului final. Numai la etapa de elaborare a unui vaccin nou, care are specificul separat, tratamentul problemelor este mai aproape de experiențele clinice legate de examinarea medicamentelor noi.

În mai multe state dezvoltate, cum ar fi SUA, Canada, Finlanda ș.a., de-a lungul ultimelor decenii funcționează Comitetele naționale de imunizare, care elaborează anual recomandări pentru imunizarea copiilor, bazate pe următoarele dovezi:

1. Sinteză de cunoștințe (cu preluarea și sintetizarea studiilor individuale, rangul, nivelul și calitatea elementelor de probă);

2. Sinteză a complexului de dovezi ale beneficiilor și riscurilor, având în vedere calitatea probelor și amploarea efectelor observate;

3. Transformare de probă într-o recomandare [2, 4, 5].

Folosirea acestor și altor principii „mbd” este foarte importantă la introducerea vaccinurilor noi în calendarul național de imunizări [6-8] și într-o deplină măsură este necesar de luat în considerare în cazul imunizării copiilor care nu pot fi vaccinați în ordinea de rutină, din cauza problemelor de sănătate [9].

Analiza și caracteristica principiilor „mbd” în raport cu programele de imunizare este o direcție importantă în perfecționarea acestor programe, în realizarea lor la un nivel sigur și inofensiv, în majorarea eficienței lor finale.

Materiale și metode. În articolul de față este prezentată analiza rezultatelor examinărilor serologice a 564 de seruri sanguine colectate de la copii cu vârsta de 1-4 ani, 1004 – de la copii de 5-6 ani și examinate la prezența anticorpilor rujeolici. Totodată, sunt prezentate date privind nivelul de antitoxină difterică la copiii cu diferite antecedente vaccinale – la 5-6 ani după prima (563 de seruri), a doua (1069 de seruri) și a treia (299) revaccinare. Examinările au fost efectuate prin reacția de hemaglutinare indirectă (RHAI). Au fost calculate: pătura imună generală la difterie – numărul persoanelor cu titrul de antitoxină difterică $\geq 0,03$ UI/ml și pătura imună garantată – cu titrele $\geq 0,12$ UI/ml, pătura imună la rujeolă – numărul de persoane cu titrul de anticorpi $\geq 1:10$, proporția diferitor titre de anticorpi, indice Student la nivelul de veridicitate egal cu 95%. Intensitatea imunității a fost măsurată prin calcularea titrului mediu geometric.

Rezultate și discuții. În cazul tratamentului bolnavilor principiile „mbd” presupun luarea deciziei în fiecare caz particular, iar în programele de imunizare până în prezent este prevăzut un procedeu standard – calendarul de imunizări, deși este obligatorie examinarea medicală precedentă vaccinării, în vederea depistării contraindicațiilor la imunizare.

La elaborarea programelor naționale de imunizare poate fi folosită experiența altor state cu situație similară, metaanaliza – instrument de bază în „mbd”, dar a cărei utilizare necesită servicii speciale – în prezent există 40 mii de reviste care tratează problemele biomedicinii și este imposibil de obținut operativ informația solicitată.

Așadar, este necesar de determinat specificul realizării PI, de luat în considerare laturi prin care imunizarea și decizia în programele de imunizare se deosebesc de alte intervenții medicale. Analizând aceste momente la nivelul individual, se poate de constatat că, în primul rând, vaccinarea este realizată persoanelor sănătoase și, în al doilea rând, riscul pentru sănătatea vaccinaților la momentul imunizării, în majoritatea cazurilor, nu este evident, mai ales la nivelul redus de morbiditate, atins grație realizării multianuale a PI. Aceasta uneori provoacă dubii în necesitatea vaccinării, nu numai din partea populației, dar și din partea unor lucrători medicali. Plus la aceasta, în cadrul realizării vaccinărilor planice este folosit un calendar standard, care, lucru firesc, nu poate prevedea particularitățile organismului fiecărui vaccinat în parte, dar vaccinarea trebuie să fie realizată în termenele în care este posibil de protejat persoana până la primul ei contact posibil cu agentul cauzal al maladiei respective. La aprecierea numărului de doze și a intervalului de administrare a lor se ia în considerare durata medie de imunitate postvaccinală.

Realizarea imunizărilor sistematice la nivel populațional necesită elaborarea calendarului de vaccinări în baza analizei comprehensive a unui complex de date și posibilități, inclusiv:

- situația epidemiologică, răspândirea și severitatea bolii, contingente eligibile pentru imunizare;

- existența pe piața mondială a vaccinurilor cost-eficiente, sigure, inofensive, cu o schemă rezonabilă de aplicare;
- prezența unui sistem dezvoltat al serviciului de imunizare, care asigură vaccinarea calitativă a populației (respectarea „lanțului frig”, securitatea injecțiilor, personal instruit etc.);
- posibilități financiare pentru asigurarea neîntreruptă a procesului de vaccinare a contingentelor eligibile.

Este necesar de ținut cont de aceste considerente și în cazul modificării calendarului – la introducerea vaccinurilor noi sau excluderea altor vaccinuri, de exemplu, a vaccinului împotriva variolei, sau, în unele state cu situația epidemiologică favorabilă, a vaccinului contra tuberculozei.

Un spațiu important în realizarea PI trebuie să fie alocat evaluării rezultatelor prin metode rezonabile. Dar odată ce un vaccin devine un standard de îngrijire și este integrat în practica medicală, nu mai poate fi posibil de organizat studii randomizate, ci se consideră că este lipsit de etică, sau că un proces cu rezultate rare nu este fezabil și este posibil într-un volum limitat numai la etapa de elaborare a vaccinurilor noi. În scopul măsurării eficienței PI la etapa realizării lui în mod planic pot fi folosite indici surogat, sau indicatori de eficacitate, cum ar fi nivelul de anticorpi specifici.

Eficacitatea vaccinului este evidentă atunci când se iau în considerare beneficii directe și indirecte de imunizare. Beneficiul direct al unui vaccin poate fi evident în prevenirea infecției (de exemplu, prevenirea Bordetella pertussis de infecții ale tractului respirator), al unei boli asociate cu infecția acută (de exemplu, acutizarea bolilor subiacente cardiorespiratorii după gripă), sau prevenirea unui rezultat negativ peste un termen asociat cu infecție (de exemplu, cancerul de col uterin condiționat de infecția cronică cu papilomavirus uman). Beneficiile indirecte legate de imunizare sunt cele atribuite altor persoane decât persoana vaccinată, cum ar fi scăderea incidenței prin infecții invazive Streptococcus pneumoniae la adulți, asociată cu vaccinarea sugarilor cu vaccinul heptavalent S.pneumoniae. Complicații indirecte pot apărea, de exemplu, la transmiterea tulpinii vaccinale de poliovirus de la o persoană vaccinată la cea nevaccinată. Aceste fapte trebuie să fie luate în considerare în asamblarea dovezilor pentru beneficiile potențiale și riscurile asociate cu un vaccin.

Direcția generală și nivelul beneficiilor și consecințelor negative asociate cu utilizarea unui vaccin trebuie să fie cântărită în fiecare recomandare (www.cochrane.org).

Prin realizarea monitoringului serologic este posibil de obținut date privind durata și intensitatea nivelului de imunitate postvaccinală, care ar trebui să influențeze calendarul de vaccinare. Plus la aceasta, în ultimii ani au apărut numeroase cercetări care au demonstrat că protecția postvaccinală este un fenomen destul de complicat, cu implicarea mecanismelor genetice care condiționează particularitățile lui individuale. De menționat că în prezent nu se iau în considerare mecanismele genetice care pot determina variațiile considerabile ale răspunsului imun la diferiți indivizi [10, 11].

Tabelul 1

Nivelul de anticorpi rujeolici la copii de diferită vârstă

Vârsta	Total	Titru de anticorpi rujeolici, %±2m				Pătura imună	Titru mediu geometric
		≤ 10	10-20	40-160	≥320		
1-4 ani	564	12,4±2,8	33,5±4,0	50,9±4,2	3,2±1,5	87,6±2,8	26,5 (22,0-31,7)
5-6 ani	1004	16,4±2,3	34,5±3,0	46,1±3,1	3,0±1,0	83,6±2,3	21,1 (18,3-24,3)

Analiza rezultatelor cercetărilor serologice multianuale privind nivelul de imunitate postvaccinală împotriva rujeolei prezentată în tabelul 1 a arătat că la atingerea vârstei de revaccinare prevăzută în calendarul național de vaccinare (6-7 ani) aproape jumătate din copii (49,1±3,2%) au titre medii și mari de anticorpi, la același nivel ca și copiii de 1-4 ani, adică în primii ani după vaccinare, P>0,05; și intensitatea imunității măsurată prin calcularea titrului mediu geometric este la același nivel statistic, P>0,05. Acești copii nu necesită aplicarea unei doze buster de vaccin rujeolic. Numărul copiilor cu titre neprotectoare semnificativ s-a redus, comparativ cu copiii din grupa de vârstă 1-4 ani, 16,4±2,3% și 12,4±2,8%, P <

0,05. Numai acești copii și cei cu titre egale cu 10-20 ar trebui să primească o doză buster de vaccin. Dar conform calendarului de imunizări, revaccinarea o primesc toți copiii de vârsta respectivă.

Tabelul 2

Nivelul de antitoxină difterică la copiii cu diferite antecedente vaccinale

Indici	Total	Titru de antitoxină difterică, UI/ml, %±2m				Pătura imună		Titru mediu geometric
		≤ 0,015	0,03-0,06	0,12-1,0	≥2,0	≥0,03 UI/ml	≥0,12 UI/ml	
5-6-ani după I revaccinare	563	10,0±2,5	14,7±3,0	51,5±4,2	23,8±3,6	90,0±2,5	75,3±3,6	0,42 (0,3-0,9)
5-6-ani după a II revaccinare	1069	9,6±1,8	11,9±2,0	54,1±3,0	24,4±2,6	91,4±1,8	78,5±2,5	0,45 (0,3-0,6)
5-6-ani după a III revaccinare	299	15,7±4,2	15,4±4,1	48,5±5,8	20,4±4,7	84,3±4,2	68,9±5,4	0,35 (0,3-0,5)

Date despre nivelul antitoxinei difterice (tabelul 2) la copii la 5-6 ani după o revaccinare, două și trei revaccinări, demonstrează că titrul mediu geometric de anticorpi se află la același nivel statistic, în limitele de 0,3-0,9 UI/ml, $P > 0,05$. Este observat faptul că pătura imună generală cât și cea individuală, după trei revaccinări, respectiv, 84,3±4,2% și 68,9±5,4%, se arată semnificativ mai redusă comparativ cu loturile de copii care au primit o singură sau două revaccinări, $P < 0,05$. Majoritatea covârșitoare a copiilor la 5-6 ani, după prima revaccinare, au titre medii și mari de antitoxină difterică ($\geq 0,12 - 75,3 \pm 3,6\%$) și nu necesită revaccinare, care este prevăzută de calendarul imunizărilor.

Astfel, datele examinărilor serologice ne demonstrează faptul hiperimunizării copiilor cu diferite vaccinuri în cadrul realizării calendarului de imunizări existent. Pe de altă parte, este necesar de luat în considerare nu numai rezultatul imunologic al vaccinării, dar, poate în primul rând, eficiența ei epidemiologică. De subliniat că stoparea răspândirii unui agent cauzal al multor maladii transmisibile prevenibile prin vaccinare și situația epidemiologică favorabilă este posibilă numai la menținerea unui nivel înalt al imunității populaționale. Acest fapt a fost cu evidență demonstrat în timpul declanșării diferitor epidemii în toată lumea, inclusiv în Republica Moldova, de exemplu, difterie (1994-1996), rujeolă (2002-2003) și oreion (2008-2009), care au fost stopate numai prin realizarea campaniilor de imunizare în masă.

În contextul celor expuse, venim la concluzia că realizarea calendarului de imunizări standard conține un conflict de interese dintre persoana particulară și populația generală, care prin măsurarea riscurilor este rezolvat în favoarea ultimei, în scopul reducerii morbidității și încetării procesului epidemic, adică eliminării riscului de apariție a cazurilor grave de maladie respectivă și a deceselor în urma ei.

Problema în cauză poate fi rezolvată prin aplicarea unui calendar de imunizări individual, care în prezent este folosit numai în cazuri particulare, la imunizarea copiilor cu dereglare serioasă a sănătății [9].

Calendarul individual al imunizărilor, de exemplu, împotriva difteriei, ar trebui să includă realizarea primului ciclu de vaccinare (patru doze), ulterior cu examen serologic efectuat o dată în 4-5 ani și cu imunizarea numai în cazuri necesare, la nivelul de anticorpi specifici $\leq 0,12$ UI/ml, adică nivelul minimal al protecției individuale. La utilizarea vaccinului asociat DTP, titrul de antitoxină difterică servește drept indicator pentru imunizare din considerentele că evoluția de diminuare a lui în timp este mai rapidă comparativ cu cel tetanic [12]. La organizarea imunizărilor individuale împotriva rujeolei este necesar de folosit același principiu – imunizarea primară, cu o doză de vaccin, și revaccinări realizate în cazuri necesare în baza examinărilor serologice.

Concluzii. În cazul realizării calendarului individual de imunizări va fi posibil de respectat într-o deplină măsură principiile „mbd”, de menținut nivelul înalt de imunitate populațională la ma-

ladiile transmisibile prevenibile prin vaccinare, de redus numărul refuzurilor la imunizare, de evitat posibilele reacții adverse postvaccinale.

Referințe bibliografice

1. В.А. Горьков, А.В. Быков, О.С. Медведев, Дж. Харпер, Ю.Ю. Чурилин. *Медицина, основанная на доказательствах (Evidence-based medicine)*. <http://www.lorvrach.ru/>.
2. Langley J., Warshawsky B., Virani S., Hanrahan A., Laupland K., McGeer A, McNeil S., Seifert D., Sicard N., Senikas V. *Evidence-based recommendations for immunization--methods of the National Advisory Committee on Immunization*. An Advisory Committee Statement (ACS), Can Commun Dis Rep. 2009 Jan;35(ACS-1):1-10.
3. Beran J. *Vaccination and vaccinology in the world of evidence based medicine*. Klin Mikrobiol Infekc Lek. 2008 Feb;14(1): 3-4.
4. Hamlin J., Senthilnathan S., Bernstein H.H. *Update on universal childhood immunizations*. Curr Opin Pediatr. 2008 Aug; 20(4): 483-9.
5. Rapola S. *National immunization program in Finland*. Int J Circumpolar Health. 2007 Dec;66(5):382-9.
6. Andrus J.K., Toscano C.M., Lewis M., Oliveira L., Roper A.M., Dávila M., Fitzsimmons J.W. *A model for enhancing evidence-based capacity to make informed policy decisions on the introduction of new vaccines in the Americas: PAHO's ProVac initiative*. Public Health Rep. 2007 Nov-Dec;122(6):811-6.
7. Kimman T.G., Boot H.J., Berbers G.A., Vermeer-de Bondt P.E., Ardine de Wit G, de Melker H.E. *Developing a vaccination evaluation model to support evidence-based decision making on national immunization programs*. Vaccine. 2006 May 29; 24(22): 4769-78. Epub 2006 Mar 27.
8. Erickson L.J., De Wals P., Farand L. *An analytical framework for immunization programs in Canada*. Vaccine. 2005 Mar 31; 23(19): 2470-6.
9. Fioredda F., Cavillo M., Banov L., Plebani A., Timitilli A., Castagnola E. *Immunization after the elective end of antineoplastic chemotherapy in children*. Pediatr Blood Cancer. 2009 Feb; 52(2): 165-8.
10. Kimman T.G., Vandebriel R.J., Hoebee B. *Genetic variation in the response to vaccination*. Community Genet. 2007; 10(4): 201-17.
11. Poland G.A., Ovsyannikova I.G., Jacobson R.M. *Vaccine immunogenetics: bedside to bench to population*. Vaccine. 2008 Nov 18; 26(49): 6183-8. Epub 2008 Jul 1.
12. Bucov V. *Determinarea intervalului optim între revaccinări cu vaccinul diftero-tetanic*. Bul. AȘ RM la jubileul de 60 ani, nr. 3, 2006, 175-178.

Rezumat

Realizarea calendarului de imunizări standard conține un conflict de interese dintre persoana particulară și populația generală care, prin măsurarea riscurilor, este rezolvat în favoarea ultimei, în scopul reducerii morbidității și încetării procesului epidemic.

Analiza datelor serologice a demonstrat faptul hiperimunizării copiilor împotriva difteriei și rujeolei. Calendarul individual al imunizărilor împotriva difteriei ar trebui să includă primul ciclu de vaccinare (patru doze), ulterior cu examen serologic o dată în 4-5 ani și revaccinarea numai la nivelul de anticorpi $\leq 0,12$ UI/ml, împotriva rujeolei – imunizarea primară cu o doză de vaccin și revaccinări în baza examinărilor serologice.

În cazul realizării calendarului individual de imunizări, va fi posibil de respectat principiile medicinei bazate pe dovezi, de menținut nivelul înalt de imunitate populațională la maladiile transmisibile prevenibile prin vaccinare, de redus numărul refuzurilor la imunizare, de evitat posibilele reacții adverse postvaccinale.

Summary

The principles of evidence based medicine in carrying out of immunization programs. The standard immunization schedule contains a conflict of individuals and the general population, which is solved by measuring the risk to the latter in order to reduce the morbidity and termination of the epidemic process. Analysis of serological data showed hyperimmunization of children against diphtheria and measles. Calendar of individual immunizations against diphtheria should include the first cycle of vaccination (four doses) with subsequent serological examination once in 4-5 years and revaccination only persons who have the level of specific antibody ≤ 0.12 IU / ml, against measles - primary immunization with a dose of vaccine and revaccination in the serology negative cases. In case of individual immunization schedule is possible to implement the principles of evidence-based medicine, to maintain high level of population immunity to communicable diseases preventable by vaccination, the low number of refusals to immunization, to avoid possible side effects after vaccination.

EVALUAREA DEZVOLTĂRII FIZICE A COPIILOR ÎN RELAȚIE CU FACTORII DE MEDIU

¹*Grigore Friptuleac*, dr. hab. în medicină, prof. univ.,

²*Brigitha Vlaicu*, dr. în medicină, prof. univ.

¹USMF „Nicolae Testemițanu”, ²UMF Timișoara (România)

Introducere. Actualmente una din problemele de bază ale sănătății, care determină prioritățile politicii la nivel național și global, este sănătatea copiilor – potențialul de bază al unui viitor durabil dezvoltat.

Conform materialelor OMS, 25-30% din dereglările stării de sănătate a omului sunt consecințe ale influențelor ecologice nefavorabile. Luând în considerare imaturitatea mecanismelor de adaptare și particularitățile anatomo-fiziologice de vârstă ale organismului infantil, putem considera copiii ca pătura cea mai vulnerabilă a populației la acțiunea factorilor de mediu. Acest fapt este condiționat, de asemenea, și printr-un șir de particularități, cum ar fi:

- expunerea către poluanți la începutul vieții poate avea urmări de lungă durată;
- copiii nu dispun de vreo alternativă în privința micșorării expunerii la unii sau alți factori ai mediului.

- copiii, într-o măsură mai mare decât maturii, sunt supuși factorilor ecologici în raport cu unitatea masei sau suprafața corporală [2, 6, 9]. Acest fapt se explică printr-un șir de cauze. În primul rând, în raport cu masa corporală, copiii întrebunțează de 4,8 ori mai multă apă, de 6,1 ori mai multe produse alimentare și de 2,3 ori inspiră mai mult aer în comparație cu maturii.

De luat în considerare și faptul, că absorbția multor substanțe chimice în intestinul copilului este mai mare. Unele studii au constatat că copiii absorb până la 50% de Pb din produsele alimentare, pe când maturii doar 10% [7].

Stabilirea priorităților și metodelor de micșorare a impactului factorilor de mediu asupra stării de sănătate a populației este și continuă să fie una dintre cele mai actuale probleme ale societății. Or, cea mai efectivă cale de menținere a stării de sănătate satisfăcătoare este prevenția influenței factorilor de risc și corecția lor la etapa precoce, în copilărie. De aceea este necesar de a evidenția factorii de mediu cu cel mai mare impact asupra organismului uman, îndeosebi asupra copiilor, care sunt mecanismele de acțiune și dereglările de sănătate la diferite etape de creștere și dezvoltare.

Numeroasele cercetări științifice efectuate pe parcursul mai multor ani demonstrează că nivelul dezvoltării fizice a copiilor și adolescenților este influențat de condițiile de viață și prezintă efectele acțiunii acestora [1]. De menționat, că dezvoltarea fizică prezintă complexul de indici morfofuncționali ai organismului care reflectă procesul de creștere și dezvoltare [3]. Conform datelor lui N. Opopol și coaut. [4], majoritatea riscurilor pentru sănătate, cu excepția celor endogene (ereditare, genetice), sunt plasate în afara sistemului sanitar, fiind determinate preponderent de factorii exogeni: socio-economici, cei ai mediului ambiant, ocupațional și habitual, modul de trai, comportamentul individual etc.

Scopul studiului constă în evaluarea igienică a dezvoltării fizice a copiilor de vârstă școlară, în funcție de calitatea factorilor mediului ambiant.

Material și metode. Ca obiect de studiu, în lucrarea dată, au servit rezultatele evaluării dezvoltării fizice a 600 de copii, 132 de probe de apă potabilă din localitățile rurale, 1152 de chestionare socio-demografice, 600 de condici alimentare.

Localitățile au fost selectate în funcție de principalele zone ale Republicii Moldova (Sud, Centru, Nord).

Dezvoltarea fizică a fost determinată prin investigarea indicilor somatometrici principali – masa corpului, talia și perimetrul cutiei toracice, măsurăți după metodele tradiționale [3, 5, 8]. Măsurările au fost efectuate în diferite anotimpuri, în prima jumătate a zilei, respectând aceleași condiții pentru fiecare raion selectat.

Pentru a stabili dacă există sau nu corelații între indicii stării de sănătate și factorii de mediu, s-a calculat coeficientul de corelație liniară (Bravais-Pearson) în conformitate cu metodele expuse de Д. Сепетлиев [10].

Rezultate și discuții. Unul dintre cei mai importanți indici ai dezvoltării fizice este *talia* (tabelul 1).

Tabelul 1

Talia elevilor pe sexe în cm (M±m)

Zona	Fete			Băieți		
	Ani			Ani		
	8-10	12-13	15-17	8-10	12-13	15-17
Nord	133,1±1,3	157,3±0,9	163,3±0,8	134,0±0,8	152,8±1,2	172,3±1,1
Centru	131,4±0,6	156,7±0,8	162,1±0,6	133,6±0,9	155,0±1,0	174,1±1,0
Sud	133,4±0,9	150,8±1,1	159,8±1,4	131,5±1,0	147,7±1,22	172,2±1,03

Datele prezentate în tabelul 1 denotă diferența neesențială între talia fetelor și a băieților la vârstele de 8-10 și de 15-17 ani, din diferite zone ale republicii. Totodată, se observă o anumită diferență la elevii din grupul de 12-13 ani. În special, talia fetelor de această vârstă, la nordul țării, constituie 157,3±0,9 cm, în centru – 156,7±0,77 și în sud – 150,8±1,14 cm. Asemănătoare diferențe se constată și la băieții de vârsta de 12-13 ani: la nordul republicii, talia medie este egală cu 152,8±1,23 cm, în centru – 155,0±1,02, în sud – 147,7±1,22 cm. Deci, la sudul republicii copiii au o talie mai mică chiar și în alte grupe de vârstă.

Alt indice important al dezvoltării fizice este *masa corporală*, rezultatele investigațiilor căreia sunt prezentate în figura 1. Valoarea acestui indice întru câțiva repetă unele particularități evidențiate în privința taliei. Sunt neesențiale diferențele masei în diferite zone ale republicii la fetele de 8-10 ani și de 15-17 ani. La fetele de 12-13 ani, masa corporală constituie, în zona de nord, în mediu 48,9±1,10 kg, în centru – 46,45±0,77 kg și în zona de sud – 43,4±1,12 kg (P<0,05). La băieți, aceste particularități ale masei corporale sunt mai puțin evidente, deși unele tendințe de diminuare în zona de sud la vârsta de 12-13 ani există.

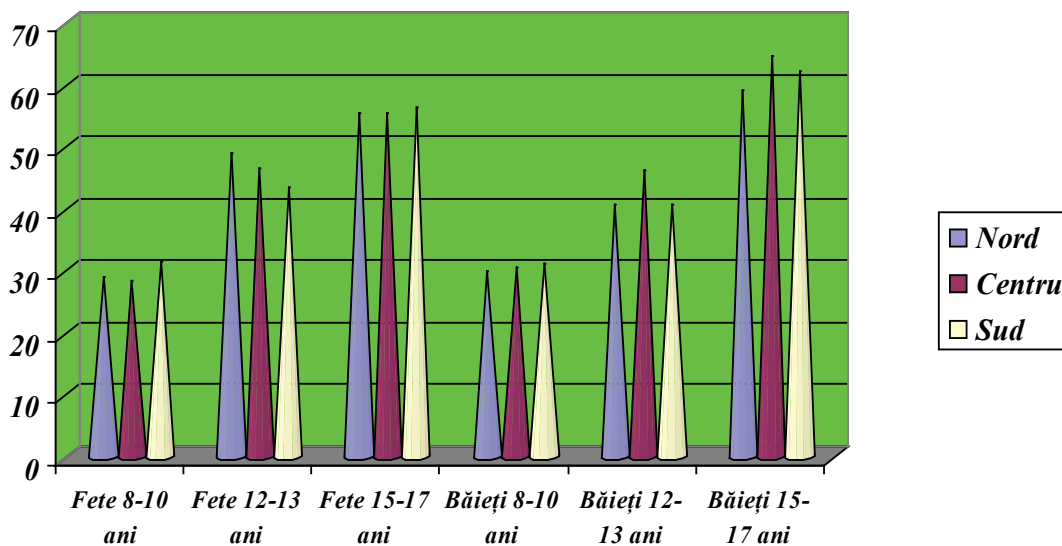


Figura 1. Masa corporală (kg) la fete și băieți pe grupe de vârstă în zonele republicii conform datelor medii

Referitor la *perimetrul cutiei toracice*, rezultatele studiului au evidențiat tendințe identice (tabelul 2). Mai exprimate sunt diferențele valorilor doar în grupul de fete cu vârsta de 12-13 ani, în care perimetrul cutiei toracice constituie în mediu la nordul țării $79,0 \pm 0,81$ cm, în centru $77,1 \pm 0,80$ și în sudul țării $73,4 \pm 0,88$ cm.

Tabelul 2

Particularitățile perimetrului cutiei toracice la elevi, în cm ($M \pm m$)

Zona	Fete			Băieți		
	Ani			Ani		
	8-10	12-13	15-17	8-10	12-13	15-17
Nord	$60,6 \pm 0,78$	$79,0 \pm 0,81$	$84,6 \pm 0,83$	$62,8 \pm 0,42$	$69,4 \pm 0,59$	$81,4 \pm 0,84$
Centru	$61,1 \pm 0,56$	$77,1 \pm 0,80$	$85,2 \pm 0,52$	$63,4 \pm 0,67$	$72,9 \pm 0,85$	$84,1 \pm 1,00$
Sud	$62,1 \pm 0,90$	$73,4 \pm 0,88$	$84,8 \pm 1,13$	$63,7 \pm 0,90$	$69,5 \pm 0,72$	$81,6 \pm 0,72$

În așa mod, indicii somatometrici denotă caracteristicile tipice pentru dezvoltarea fizică a elevilor din Republica Moldova. Dar se evidențiază unele tendințe neexprimate de înrăutățire a nivelului lor, mai aparente la fetele de vârsta 12-13 ani. Aceste particularități posibil că într-o anumită măsură reflectă condițiile de trai ale elevilor și, în primul rând, alimentația, condițiile de habitat, regimul de activitate, în strânsă dependență de nivelul socio-economic al populației.

Interpretarea datelor de dezvoltare fizică, pe baza recomandărilor naționale, se face comparând rezultatele determinărilor antropometrice ale subiectului investigat cu indicii standard pe țară pentru vârsta, sexul și mediul de proveniență ale acestuia.

În așa mod, în totalitate, dezvoltarea fizică a elevilor după datele somatometrice este întru câtva mai bună la copiii din zona de nord, mai puțin satisfăcătoare la copiii din zona de centru și cu o pondere mai sporită de retard în zona de sud.

Pentru a stabili dacă există sau nu dependențe dintre starea de sănătate și factorii ce o determină, la copiii din sectorul rural s-au calculat coeficienții de corelație.

O importanță deosebită prezintă dependențele dintre indicii calității apei și cei ai dezvoltării fizice care pot reflecta unele stări premorbide ale copiilor (tabelul 3).

Tabelul 3

Corelația dintre indicii dezvoltării fizice și unii indici ai calității apei potabile

Indicii	Nitrați	Sulfați	Alcalinitatea	Fluor	Hidrocarbonați	Ca	Na+K
Masa corporală armonioasă	-0,35	-0,25	-0,58	-0,69	-0,51	0,71	0,53
Talia medie	-0,38	-0,36	-0,39	-0,49	-0,43	0,68	0,68

Datele prezentate denotă unele particularități, a căror caracteristică constă în următoarele. Masa corporală armonioasă la copii se află într-o dependență inversă medie cu conținutul în apă al fluorului ($r=-0,69$), concentrația în apă a hidrocarbonaților ($r=-0,51$), nitraților ($r=-0,35$). Aceeași situație este specifică și pentru talia medie a copiilor, unde indicele de corelație cu fluorul constituie $r=-0,69$, cu hidrocarbonații $r=-0,51$ și cu nitrații $r=-0,35$. E necesar de menționat că indicii dezvoltării fizice prezintă o corelație directă destul de înaltă cu sărurile de Ca și Na+K (constituind, respectiv, pentru masa corporală armonioasă $r=0,71$ și $r=0,53$ și pentru talia medie $r=0,68$).

Indicatorii alimentari, ca și cei ai calității apei, au o importanță majoră în formarea stării de sănătate. Din aceste considerente, am întreprins o încercare de a cerceta legăturile dintre unii indicatori

ai stării de sănătate și indicii alimentației. În special, în privința legăturilor dintre indicii dezvoltării fizice și alimentare (tabelul 4), putem menționa dependențe directe puternice dintre cantitatea de proteine în alimentație și masa corporală armonioasă ($r=0,8$), cu care corelează și cantitatea utilizată de proteine, lipide, Ca, Mg (respectiv, $r=0,70$, $r=0,75$, $r=0,82$, $r=0,81$). Corelația dintre valoarea energetică și indicii dezvoltării fizice manifestă relații directe medii cu masa corporală armonioasă și cu talia medie.

Tabelul 4

Corelația dintre indicii dezvoltării fizice și unii indici ai alimentației

	Proteine	Lipide	Glucide	Ca	Mg	P	Valoarea energetică
Masa corporală armonioasă	0,80	0,40	0,68	0,61	0,17	0,69	0,57
Talia medie	0,70	0,75	0,69	0,82	0,81	0,64	0,63

La etapa actuală, a devenit importantă utilizarea metodologiei moderne de estimare a riscului relativ de îmbolnăvire a populației. Cercetările efectuate în acest context au evidențiat particularități specifice foarte importante. Nivelul de legătură dintre expoziția factorului hidric de risc și pericolul de îmbolnăvire exprimat prin riscul relativ ne-a permis aranjarea claselor de maladii în următoarea consecutivitate: pe primul loc se plasează bolile aparatului circulator ($RR=3,6$), urmează bolile aparatului osteo-articular ($RR=2,24$), apoi malformațiile congenitale ($RR=2,1$) și bolile aparatului digestiv ($RR=2,03$).

Datele obținute permit a elabora strategii și a stabili prioritățile în profilaxia maladiilor dependente de factorii de mediu.

Concluzii

1. Copiii din principalele zone investigate ale republicii nu primesc cu alimentele cantitatea necesară de energie.
2. Practic în toate zonele, copiii nu primesc cu alimentele cantitatea fiziologic necesară de proteine, lipide și glucide, excepție prezintă grupa de vârstă 7–10 ani din zona de Nord.
3. Nivelul consumului de magneziu este în normă în toate grupele de vârstă de la Sud, și în prima grupă de la Nord. Nivel scăzut de calciu și fosfor s-a înregistrat în toate localitățile și în toate grupele de vârstă.
4. S-a evidențiat existența corelației înalte și directe între indicii antropometrici și unii indici ai alimentației, nesemnificativă cu calitatea apei potabile.

Referințe bibliografice

1. Cordeanu A., Huidumac-Petrescu C., Nicolescu R. și alți. Studiul oboselii școlare la elevii din ciclul gimnazial și liceal. Rezumatele conf. Naționale de sănătate publică cu participare internațională „Prezent și viitor în sănătatea publică din România”. Timișoara, 2008, p. 68-69.
2. Gephart LG, Tell JG, Triemer LR. Exposure factors manual. Journal of Soil Contamination, 1994, 3, 47–117.
3. Hăbășescu I., Moraru M. Igiena copiilor și adolescenților. Chișinău, CEP *Medicina* al USMF, 1999, 404 p.
4. Opopol N., Pantea V., Bahnarel I. Sănătatea în relație cu mediul de existență. Chișinău, 2007, 84 p.
5. Ostrofeț Gh. Igiena (lucrări practice). Chișinău, Știința, 1994, 360 p.
6. Pesticides in the diets of women and children. Washington, DC, National Academy Press. National Research Council (1993).
7. Royce SE, ed. (1992). Case studies in environmental medicine: lead toxicity. Atlanta, GA, US Department of Health and Human Services.
8. Stasii E., Holban A. Dezvoltarea fizică a copiilor. Metode de evaluare la diferite vârste. Ghid practic. Chișinău, CEP *Medicina* al USMF, 2003, 78 p.

9. Special report on environmental endocrine disruption: an effects assessment and analysis. Washington, DC, US Environmental Protection Agency (EPA/630/R-96/012; <http://www.epa.gov/ORD/WebPubs/endocrine/endocrine.pdf>, accessed 3 January 2005).

10. Сепетлиев Д. Статистические методы в научных медицинских исследованиях. Москва, 1968, 419 с.

Rezumat

Sunt prezentate rezultatele investigațiilor indicilor dezvoltării fizice (talie, masa corporală, perimetrul cutiei toracice) a elevilor de diferită vârstă și din diferite zone geografice ale republicii în relație cu factorii determinanți. S-a evidențiat existența corelației înalte și directe între indicii antropometrici și unii indici calitativi ai alimentației, concomitent nesemnificativă cu calitatea apei potabile.

Summary

There are presented the results of investigations of physical development's indices (height, body mass, chest circumference) of pupils of different ages and from different geographical zones of the republic in relation with determinant factors. It was revealed the existence of high and direct correlation between anthropometric indices and some qualitative indices of nutrition and, concomitantly, a insignificant correlation with the quality of drinking water.

ASPECTE EPIDEMIOLOGICE ALE INFECȚIEI HIV ASOCIATE CU HEPATITELE VIRALE B ȘI C ÎN DEPENDENȚĂ DE STADIILE CLINICE HIV

¹*Constantin Spânu*, dr. hab. în medicină, prof. univ., ¹*Vladimir Guriev*, cerc. șt. stagiar, ¹*Valeria Dmitrienco*, dr. în medicină, ²*Svetlana Popovici*

¹Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Preventivă,
²SCRBI „Toma Ciorbă”

Actualitatea problemei. În toată lumea hepatitele virale și infecția HIV sunt cele mai severe și mai răspândite infecții virale, care produc o morbiditate și mortalitate semnificative. În SUA, hepatita virală C este cea mai răspândită infecție cronică transmisă prin manopere parenterale. Aproximativ 2,7 mln. de oameni din această țară suferă de hepatita virală C cronică. Aproximativ o treime din persoanele infectate cu HIV sunt infectate și cu virusul hepatitei C [1, 2]. Deoarece căile de transmitere a acestor virusuri sunt asemănătoare, cea mai înaltă morbiditate prin aceste infecții se evidențiază la utilizatorii de droguri injectabile (UDI) [1, 2, 3]. Coinfecția cu HIV și hepatitele virale B și C constituie o problemă stringentă pentru sănătatea publică, pentru că aceste virusuri acționează sinergic, accelerând procesul de afectare a ficatului deja infectat cu virusurile hepatitelor virale [1, 3, 5].

Actualmente, terapia antiretrovirală (ARV) contribuie la scăderea semnificativă a morbidității și mortalității prin infecții cu HIV/SIDA [1, 2, 3]. Cu regret însă, infecția HIV mixtă, de exemplu, asociată cu HVC, influențează nefavorabil procesul infecțios declanșat de HIV. Având în vedere faptul că infecția mixtă HIV/HVC modifică dinamica procesului infecțios, particularitățile clinico-virologice ale infecției cu HVC și alte circumstanțe care agravează evoluția HIV/SIDA, înlăturarea acestor elemente de formare a infecției mixte HIV/HVC ar fi un pas important în optimizarea profilaxiei și tratamentului infecțiilor date [1, 4]. Cunoașterea profundă a proceselor patologice de interacțiune între aceste infecții virale, managementului de conduită și tratament este un aspect important în atin-

gerea eficacității maxime a schemelor de tratament și profilaxie existente pentru bolnavii cu infecția HIV asociată cu hepatitele virale B și C [1, 2, 11, 13].

Virusurile hepatitei C (HCV) și HIV au un spectru extins de caracteristici comune, de exemplu, HCV și HIV sunt virusuri cu ARN simplu, care este inclus într-un capsid cu membrană lipidică. Aceste virusuri au proprietăți de replicare înaltă în organismul gazdei. Din punct de vedere epidemiologic, căile comune de transmitere sporesc evident riscul de infectare cu virusurile acestor infecții, mai ales în populația de risc. Sub aspect clinic, infecția acută, care apare în urma infectării cu ambele virusuri, conduce la accelerarea evoluției acestei infecții în forma cronică subclinică [1, 2, 13].

Evident, că pe lângă unele caracteristici comune pentru aceste infecții, există și multe aspecte particulare, ceea ce, în primul rând, se referă la celulele-țintă: în HIV sunt afectate celulele cu receptorul CD4; în hepatite virale – hepatocitele. În caz de infectare mixtă HIV/HCV, virusurile pot cauza acțiune sinergică asupra celulelor-țintă ale organismului, conducând la consecințe grave și astfel favorizând decurgerea proceselor patologice în ficat [1, 8]. Micșorarea permanentă a populației de limfocite TCD4+ condiționează scăderea imunității organismului față de virusul hepatitei C și a funcției T-helperilor, astfel conducând la mărirea numărului hepatocitelor afectate, la accelerarea disfuncției ficatului și la scăderea răspunsului la terapia antiretrovirală [6, 8, 9].

Conform datelor obținute în urma evaluării răspunsului la terapia antiretrovirală, la pacienții cu infecția HIV asociată cu HVC s-a evidențiat un risc major de progresare a infecției HIV în SIDA cu un nivel înalt de mortalitate [1]. La pacienții cu coinfecție se observă o accelerare în progresarea accelerată a bolilor asociate cu infecția HIV și o restabilire mai lentă a populației de limfocite TCD4+ în cursul terapiei ARV comparativ cu pacienții infectați numai cu HIV [2, 7, 18]. Din contra, în alte studii nu a fost constatată influențarea semnificativă a HCV. Unele studii constată că HVC nu influențează semnificativ asupra cantității de limfocite TCD4+ în curs de terapie cu ARV, asupra riscului dezvoltării unor infecții asociate cu SIDA, precum și asupra indicilor de mortalitate [1, 13]. Administrarea preparatelor ARV, de asemenea, poate provoca un nivel majorat de transaminaze, dar nivelul înalt de transaminaze la această categorie de pacienți este determinat de asocierea infecției HIV cu HVC [10, 12].

Acestea sunt premisele care au stat la baza inițierii studiului consacrat evaluării morbidității prin hepatitele virale B și C la pacienții infectați cu HIV.

Materiale și metode. Analiza epidemiologică a particularităților epidemiologice la pacienții infectați cu HIV în asociere cu hepatitele virale B și C, în dependență de stadiul clinic al infecției cu HIV, s-a efectuat în baza unui studiu epidemiologic descriptiv, în care au fost utilizate informațiile prezente în fișele de observație ale bolnavilor cu diagnosticul HIV/SIDA externați din secția de boli infecțioase a Dispensarului Dermato-Venerologic Republican în perioada anilor 2003–2008. Au fost prelucrate 1124 de fișe de observație, dintre care au fost selectate 448 de fișe de observație ale pacienților examinați la markerii AgHBs și anti-HCV. Datele epidemiologice au fost culese și aranjate conform criteriilor expuse în Standardul de Supraveghere Epidemiologică a Infecției HIV/SIDA [14]. Pentru aprecierea și confirmarea markerilor AgHBs și anti-HCV au fost utilizate test-sisteme de performanță ale companiei italiene DIA.PRO [17]. Indicii intensivi în grupurile de pacienți cu diferite stadii HIV privind incidența cu HVB și HVC la persoanele infectate cu HIV au fost calculați la 100 de pacienți din grupurile de risc respective. Morbiditatea prin HIV asociată cu hepatitele virale B și C a fost evaluată în următoarele grupe: prezența AgHBs, pozitivi la anti-HCV, prezența AgHBs și anti-HCV. Interpretarea datelor a fost efectuată în baza rezultatelor obținute în urma prelucrării materialelor prin metode epidemiologice, statistice (computerizate) [15, 16].

Rezultate. În total au fost evaluate 448 de fișe ale bolnavilor cu HIV testați la virusurile hepatitelor virale B și C, inclusiv 39 de pacienți cu HIV și HBsAg pozitiv, 227 de pacienți cu HIV și anti-HCV pozitiv și 51 de pacienți cu HIV, HbsAg și anti-HCV pozitiv. Repartizarea cazurilor de HVB și HVC la pacienții infectați cu HIV, în funcție de stadiul clinic al infecției cu HIV la momentul examinării, prezentată în tabelul 1, demonstrează că asemenea cazuri de HVC au fost înregistrate în toate grupele.

**Nivelul de infectare a pacienților cu HIV prin virusurile hepatitelor virale B și C
în dependență de stadiile infecției cu HIV**

Grupul Stadiile HIV	Pacienții cu HIV și HbsAg pozitiv		Pacienții cu HIV și Anti HCV pozitiv		Pacienții cu HIV HbsAg pozitiv și Anti HCV pozitiv		Total abs.
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	
A1	8	18,6±5,9	15	34,9±7,2	4	9,3±4,4	43
A2	4	16±7,3	7	28±8,9	0	0	25
A3	0	0	3	33,3±15,7	0	0	9
B1	9	10,3±3,2	50	57±5,3	14	16±3,9	87
B2	5	5,2±2,3	56	59±5	9	9,5±3	95
B3	6	8,7±3,4	34	49,3±6	7	10,1±3,6	69
C1	2	13,3±8,8	9	60±12,6	0	0	15
C2	4	11,7±5,5	16	47±8,3	7	20,5±6,9	34
C3	1	1,4±1,4	37	52,1±5,9	10	14,1±2,2	71

HVB n-a fost înregistrată în grupul de pacienți cu infecție HIV în stadiu clinic A3. Infecția mixtă HVB/HVC la pacienții infectați cu HIV a fost depistată în stadiile A1, B1, B2, B3, C2 și C3.

HVC se întâlnește mai frecvent în grupele de pacienți infectați cu HIV cu stadiile B1 (57±5,3%), B2 (59±5%), C1 (60±12,6%) și C3 (52,1±5,9%). Semnificativ mai rar se evidențiază HVC la pacienți în stadiile A1 (34,9±7,2%), A2 (28±8,9%) și A3 (33,3±15,7%) ($p>0,01$).

Repartizarea cazurilor de HVB în funcție de stadiul HIV, nu este omogenă. Morbiditatea cea mai înaltă prin asociere HIV/HVB s-a evidențiat în grupele de pacienți cu HIV în stadiile A1 (18,6±5,9%), A2 (16±7,3%), C1 (13,3±8,8%) și C2 (11,7±5,5%), dar o diferență statistică veridică n-a fost evidențiată, manifestându-se doar prin evidențierea unei tendințe de sporire a morbidității în grupele de pacienți nominalizate cu infecții asociate.

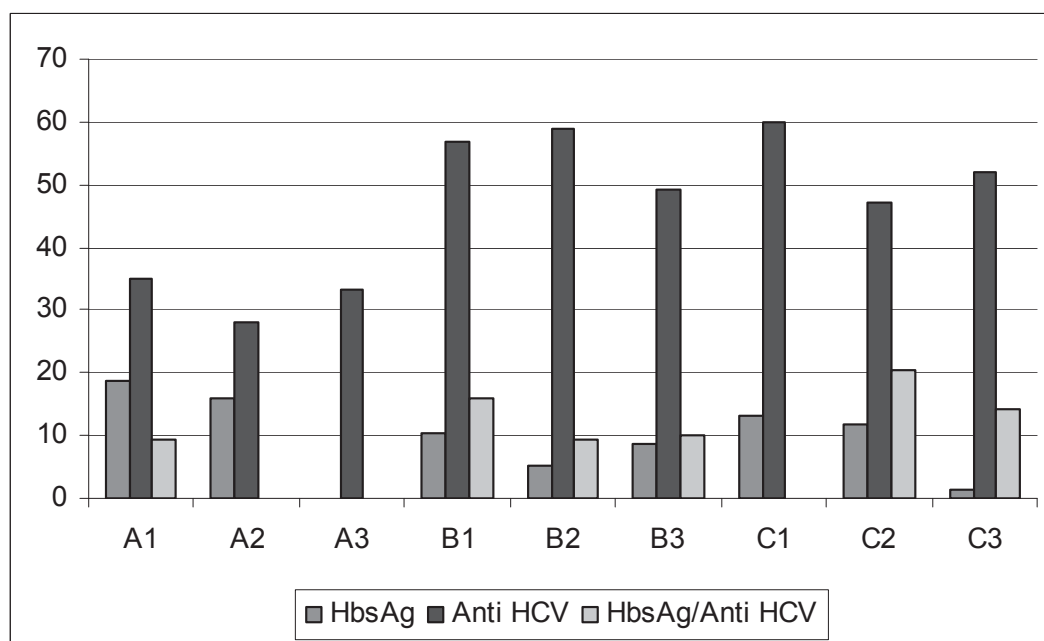


Figura 1. Nivelul de infectare a pacienților cu HIV prin virusurile hepatitelor virale B și C în dependență de stadiile infecției cu HIV

Infecția HIV asociată cu HVC/HVB semnificativ mai frecvent se evidențiază în stadiile HIV B1 (16±3,9%), C2 (20,5±6,9%) și C3 (14,1±2,2%).

Numărul sporit de cazuri de HVC la pacienții în stadiile HIV mai grave (B1, B2, B3, C1, C2, C3), comparativ cu stadiile precoce (A1, A2, A3), demonstrează influența nefavorabilă a infecției cu virusul hepatitei virale C în coinfecție cu HIV. O situație asemănătoare se evidențiază și în grupul de pacienți cu coinfecție HVB/HVC, unde influența procesului infecțios cauzat de coinfecțiile cu virusurile hepatitelor virale B și C au un efect cumulativ asupra intensificării gravității procesului infecțios în infecția HIV/SIDA și posibil viceversa.

Concluzie. Rezultatele analizei epidemiologice a morbidității prin HVB și HVC la pacienții cu HIV, în dependență de stadiul infecției, demonstrează o agravare a procesului infecțios la pacienții infectați cu HIV, al cărei grad este în dependență de numărul infecțiilor coasociate. Și invers, sporirea gravității infecției cu virusurile hepatitelor virale B și C manifestată separat sau în asociere la bolnavii cu HIV, în dependență de stadiul infecției, poate modifica semnificativ evoluția formelor clinice acute ale hepatitelor virale în forme cronice, ultimele având un impact nefavorabil asupra procesului epidemic de apariție de noi focare etc. Întru confirmarea acestor studii de pionierat realizate în Republica Moldova, sunt necesare cercetări suplimentare, mai aprofundate, cu includerea aspectelor virusologice și imunologice, care vor servi ca obiective în activitatea noastră de cercetare la următoarea etapă.

Referințe bibliografice

1. S. Gonzalez, A. Total, *Hepatitis C virus in HIV – infected individuals: An Emergency Comorbidity With Significant Indications*. Seminars In Liver Disease, 23(2):149-166, 2003.
2. Mark S. Sulkowski, MD Richard D. Moore, MD Shruti H. Mehta, PhD, MPH Richard E. Chaisson, MD David L. Thomas, MD *Hepatitis C and Progression of HIV Disease*, JAMA, July 10, 2002, Vol 288, No. 2.
3. T. Poynard, Mang-Fung Yen, Vlad Radziu, *Viral Hepatitis C*, The Lancet 362-2095 – 2100, 2003.
4. Vincent Soriano, Juan Carlos Martin, Juan González-Lahoz, *HIV-1 progression in hepatitis-C-infected drug users* The Lancet, Vol. 357, Issue 9265, 28 April 2001, Pages 1361-1362.
5. Christopher D. Pilcher, MD J. Todd McPherson, MS Peter A. Leone, MD Marlene Smurzynski, MSPH Judy Owen-O’Dowd, BS Amy L. Peace-Brewer, PhD Juanita Harris, BS Charles B. Hicks, MD Joseph J. Eron, Jr, MD Susan A. Fiscus, PhD, *Real-time, Universal Screening for Acute HIV Infection in a Routine HIV Counseling and Testing Population*, JAMA, July 10, 2002, Vol. 288, No. 2.
6. Jeannette R. Ickovics, PhD Merle E. Hamburger, PhD David Vlahov, PhD Ellie E. Schoenbaum, MD Paula Schuman, MD Robert J. Boland, MD Janet Moore, PhD. *Mortality, CD4 Cell Count Decline, and Depressive Symptoms Among HIV-Seropositive Women Longitudinal Analysis From the HIV Epidemiology Research Study*, JAMA, March 21, 2001, vol. 285 1466 – 1474 No. 11.
7. V.D. Hope, A. Judd, M. Hickman, T. Lamagni, G. Hunter, G.V. Stimson, S. Jones, L. Donovan, J.V. Parry and O.N. Gill, *Prevalence of hepatitis C among injection drug users in England and Wales: is harm reduction working?* American Journal of Public Health, Vol. 91(1): 38-42, 2001.
8. Simone A. Glynn, MD, MSc, MPH Steven H. Kleinman, MD George B Schreiber, ScD Michael P. Busch, MD, PhD David J. Wright, PhD James W. Smith, MD Catharie C. Nass, PhD Alan E. Williams, PhD, *Trends in Incidence and Prevalence of Major Transfusion-Transmissible Viral Infections in US Blood Donors 1991 to 1996*, JAMA, July 12, 2000, Vol. 284, No. 2.
9. *Incidence of Acute Hepatitis B—United States, 1990-2002*, MMWR. 2004; 52: 1252-1254.
10. Nazifa Qurishi, Christina Kreuzberg, Guido Luchters, Wolfgang Effenberger, Bernd Kupfer, Tilman Sauerbruch, Jurgen K Rockstroh, Ulrich Spengler, *Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus co-infection*, The Lancet, Vol. 362, November 22, 2003.
11. Andrea De Luca, M.D., Roberto Bugarini, B. Stat, Alessandro Cozzi Lepri, PhD, Massimo Puoti, MD, Enrico Girardi, MD, Andrea Antinori, MD; Antonio Poggio, MD; Gabriella Pagano, MD; Giulia Tositti, MD; Gianpiero Cadeo, MD; Antonio Macor, MD; Mario Toti, MD; Antonella d’Arminio Monforte, MD; *Coinfection With Hepatitis Viruses and Outcome of Initial Antiretroviral Regimens in Previously Naive HIV-Infected Subjects*, Arch Intern Med. 2002; 162: 2125-2132.
12. Nadia Alatrakchi, Margaret James Koziel, *A tale of two viruses: hepatitis C in the age of HAART*, The Lancet, Vol. 362, November 22, 2003.
13. Maurizio Bonacini, MD; Massimo Puoti, MD *Hepatitis C in Patients With Human Immunodeficiency Virus Infection Diagnosis, Natural History, Meta-analysis of Sexual and Vertical Transmission, and Therapeutic Issues* Arch Intern Med. 2000; 160: 3365-3373.

14. Ștefan Gheorghiu și al., *Supravegherea Epidemiologică a infecției HIV/SIDA Standard*, Chișinău, 2006, 126 p.
15. Лакин Г. *Биометрия*, Москва, 1973, 343 стр.
16. Беляков В., Яфаев Р., *Эпидемиология*, Москва, 1989, 416 стр.
17. „HBsAg one”, „HCV Ab” Third generation Enzyme Immunoassay for the determination of Hepatitis B surface Antigen and Hepatitis C Virus antibody in human serum and plasma. DIA.PRO Diagnostic Bioprobes SRL.

Rezumat

În lucrare sunt descrise unele aspecte epidemiologice ale infecției HIV asociate cu hepatitele virale B și C, în dependență de stadiul clinic HIV. Rezultatele prezumptive obținute demonstrează că coinfecția cu virusurile hepatitelor virale B și C agravează evoluția procesului infecțios la bolnavii infectați cu HIV. Frecvența înaltă a infecțiilor cu virusurile hepatitelor virale B și C la nivel de coinfecție demonstrează că infecția cu virusul HIV ar accelera evoluția formelor clinice acute de hepatite virale B și C în forme cronice, ultimele având un impact nefavorabil asupra dezvoltării procesului epidemic.

Summary

This article discusses the epidemiological aspects of HIV/HBV and HIV/HVC co-infection in function of HIV clinical stage from Republic of Moldova. The epidemiological study is based on patients with HIV infection. The results demonstrates that presence of viral hepatitis B and C infection in HIV-infected patients influence the evolution of the HIV infection and possibly HIV influence epidemic process of viral hepatitis B and C .

EVALUAREA IGIENICĂ A STĂRII DE SĂNĂTATE A ADOLESCENȚILOR ÎNCADRAȚI ÎN ȘCOLILE PROFESIONALE LA ACȚIUNEA FACTORILOR OCUPAȚIONALI

Mariana Tutunaru, doctorandă

Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Preventivă

Introducere. Instituțiile de învățământ secundar profesional au ca scop pregătirea muncitorilor calificați pentru toate ramurile economiei naționale (industria ușoară, industria alimentară, construcție, deservire comunală, comerț etc.)

Modificările funcționale, dacă apar sub influența factorilor ocupaționali, pot avea un caracter stabil sau pot să progreseze, să decurgă cronic. Procesul patologic reduce rezistența generală a organismului și potențează acțiunea nefavorabilă a factorilor ocupaționali, ducând la modificări în starea de sănătate a adolescenților [4]. Un număr mare de adolescenți nu iau în seamă starea de sănătate personală la alegerea profesiei și influența posibilă negativă a factorilor ocupaționali [2].

Pe parcursul studiilor, elevii din cadrul instituțiilor de învățământ secundar profesional sunt supuși acțiunii factorilor fizici (zgomot, vibrație etc.), chimici și biologici, care pot determina modificări mult mai evidente ca la maturi, diferența fiind condiționată de particularitățile organismului la această vârstă [1]. De exemplu, Г.Г. Онищенко (2005) a stabilit că jumătate din adolescenți activează sub acțiunea nivelului ridicat al zgomotului, ultrasunetului și infrasunetului; 43% – se află în condițiile mediului poluat cu gaze, 17,6% – cu efort fizic exprimat.

Organismul adolescentului este foarte sensibil la acțiunea factorilor fizici. În particular, dezvoltarea și restructurarea morfofuncțională a organelor și sistemelor de organe, intensificarea proceselor metabolice și plastice, instabilitatea din partea sistemului nervos central și a sistemului nervos vegetativ, nedeșăvârșirea posibilităților de adaptare în perioada adolescenței determină sensibilitatea crescută a adolescenților față de zgomot. Adolescenții sunt foarte sensibili la influența vibrației

(О.Н. Гайворонских, 2004), de aceea frecvent fac neuroze vegetative, nevrite vestibulare. Se depistează scăderea tensiunii arteriale, a temperaturii tegumentelor, cauzată de modificarea tonusului capilarelor și al sistemului nervos vegetativ, și modificări ale sistemului osteo-articular al mușchilor și țesutului conjunctiv, ultimele fiind provocate de procesul de osificare incomplet al apofizelor. Reactivitatea crescută a adolescenților la acțiunea factorilor microclimaterici este cauzată și de dezvoltarea insuficientă a mecanismelor de termoreglare specifice [6].

Factorii ocupaționali pot avea acțiune nespecifică și specifică asupra organismului.

Studiul a avut ca scop evaluarea acuzelor elevelor privind sistemul nervos vegetativ, aparatul circulator, sângele, organele hematopoietice și unele tulburări ale mecanismului imunitar și endocrin, de nutriție și metabolism, ale aparatului digestiv, aparatului genito-urinar, aparatului respirator, ale sistemului osteo-articular, ale mușchilor și țesutului conjunctiv, ochilor și anexelor sale la acțiunea nespecifică și specifică a factorilor mediului ocupational.

Materiale și metode. Evaluarea acuzelor la acțiunea nespecifică și specifică a factorilor mediului ocupațional asupra stării de sănătate a fost apreciată în baza unui sondaj, al cărui chestionar include 117 semne și simptome din partea unor sisteme și aparate. Au fost anchetate 484 de eleve ale anilor I-III de studii din instituțiile de învățământ secundar profesional la specialitatea „Cusătorese”.

Rezultate și discuții. Manifestările clinice din partea organelor și sistemelor de organe la acțiunea nespecifică a factorilor ocupaționali. Unul din simptomele clinice din partea *sistemului nervos vegetativ, aparatului circulator, sângelui, ale organelor hematopoietice și unele tulburări ale mecanismului imunitar și endocrin, de nutriție și metabolism* menționat de către eleve a fost slăbiciunea, care are o pondere mai mare printre elevele anului III de studii – $43,4 \pm 2,26\%$ și elevele anului II de studii – $35,6 \pm 2,17\%$ *vis-à-vis* de elevele anului I de studii – $23,5 \pm 1,92\%$. Stările de astenie au fost mai frecvent marcate printre elevele anilor I și III de studii, respectiv, $58,8 \pm 2,24\%$ și $63,9 \pm 2,19\%$, în comparație cu elevele anului II de studii – $47,2 \pm 2,27\%$. De asemenea, frecvența stărilor de excitabilitate este mai mare printre elevele anului I de studii – $50,0 \pm 2,27\%$ și elevele anului III de studii – $65,1 \pm 2,16\%$, iar cea mai mică parte a elevelor anului II de studii au menționat doar $46,3 \pm 2,27\%$. Ponderea cefalelelor printre elevele anilor I-III de studii a avut un caracter stabil, constituind, respectiv $56,7 \pm 2,24\%$, $58,9 \pm 2,24\%$ și $55,4 \pm 2,26\%$. Cu o prevalență mai mare au fost menționate vertijurile la elevele anului III de studii – $42,2 \pm 2,24\%$, urmate de elevele anului I de studii – $23,1 \pm 1,91\%$ și elevele anului II de studii – $35,6 \pm 2,18\%$. Stările de întunecare în fața ochilor au fost marcate mai frecvent de către elevele anului III de studii – $45,8 \pm 2,26\%$, față de elevele anului I de studii – $26,1 \pm 1,99\%$ și elevele anului II de studii – $38,0 \pm 2,21\%$. Printre elevele anilor I-III de studii cardialgiile sub formă de înțepături în regiunea inimii au avut un caracter stabil, fiind, respectiv, $41,6 \pm 2,24\%$, $44,2 \pm 2,26\%$ și $44,6 \pm 2,26\%$. La o bună parte dintre elevele anului III de studii mai frecvent se atestă scăderea capacității de muncă – $44,6 \pm 2,26\%$ și a atenției – $48,2 \pm 2,27\%$, comparativ cu elevele anilor I-II de studii.

Simptomele expuse demonstrează labilitatea și restructurarea continuă în perioada adolescență la nivelul sistemului nervos și endocrin. Studiile precedente efectuate [7] au relevat unii factori, care pot condiționa modificări la nivelul sistemului nervos vegetativ, aparatului circulator, sângelui, ale organelor hematopoietice și unele tulburări ale mecanismului imunitar și endocrin, de nutriție și metabolism ce ține de suprasolicitarea procesului instructiv-educativ, cum ar fi depășirea numărului de ore în orele lecțiilor, nerespectarea distribuirii disciplinelor după gradul de complexitate în timpul săptămânii, nerespectarea orarului pauzelor în timpul instruirii teoretice și practice în atelierile de instruire etc. Concomitent cu acești factori, pot fi menționate, de asemenea, condițiile social-habituale, incomoditățile legate de transport, deficiențele materiale, relațiile în familie, interrelațiile cu prietenii etc.

În ce privește simptomele clinice din partea *aparatului digestiv* menționate de către elevele instituțiilor de învățământ secundar profesional, inapetența are o pondere mai mare printre elevele anului III de studii – $33,7 \pm 2,15\%$, față de elevele anului I de studii – $26,5 \pm 2,0\%$ și elevele anului II de studii – $32,5 \pm 2,13\%$. Durerea periodică în abdomen au avut un caracter mai frecvent printre elevele anului III de studii – $51,8 \pm 2,27\%$, decât la elevele anilor I – II de studii, respectiv, $45,8 \pm 2,26\%$ și $46 \pm 2,26\%$. Cea mai mare parte a elevelor anului II de studii au marcat dureri în hipochondriul stâng

– 35,0±2,17%, pe când nivelul prevalenței acestei stări la elevele anilor I și III de studii este mai jos, respectiv, 26,9±2,01% și 30,1±2,08%. Alte simptome marcate mai frecvent la elevele anului III de studii sunt durerile în abdomen pe nemâncate – 59,0±2,23%, după luarea mesei – 32,5±2,13%, hemo-ragiile gingivale – 37,3±2,20%, față de elevele anilor I – II de studii.

Modificările generate în aparatul digestiv cât și cele ale organelor hematopoietice și unele tulburări ale mecanismului imunitar și endocrin, de nutriție și metabolism sunt condiționate de un comportament alimentar neadecvat, cum ar fi consumul insuficient al produselor de origine vegetală și animală, nerespectarea regimului alimentar, luarea meselor la întâmplare, durata servirii meselor în cantine mai puțin de 45 de minute, lipsa cunoștințelor în domeniul comportamentului alimentar.

Afecțiuni ale **aparatului genito-urinar** mai frecvent menționate, au fost dismenoreele, cu o pondere mai mare printre elevele anului III de studii – 46,3±2,27%, față de elevele anului I de studii – 33,6±2,15% și elevele anului II de studii – 35,2±2,17%. Ciclul menstrual cu durata de până la 3 zile a fost menționat mai frecvent printre elevele anului II de studii – 45,4±2,26%, față de elevele anului I de studii – 39,2±2,22% și elevele anului III de studii – 32,9±2,13%. De asemenea, cu o pondere mai mare au fost marcate algodismenoreele la elevele anului II de studii – 48,5±2,27%, comparativ cu elevele anului I de studii – 37,1±2,19% și elevele anului III de studii – 47,6±2,27%. Un procent de 41,5±2,24% eleve ale anului III de studii au indicat eliminări scunde în timpul ciclului menstrual, față de elevele anului I de studii – 24,0±1,94% și elevele anului II de studii – 31,1±2,10%.

Manifestările clinice din partea organelor și sistemelor de organe la acțiunea specifică a factorilor ocupaționali. Cu privire la **aparatul respirator** au fost menționate așa simptome, cum ar fi tusea periodică, ponderea fiind mai mare printre elevele anului I de studii – 31,2±2,09%, față de elevele anului II de studii – 29,2±2,07% și elevele anului III de studii – 28,0±2,04%. Accesele de respirație îngreuiată cu frecvență mai mare au fost indicate de către elevele anului I de studii – 27,3±2,02%, comparativ cu elevele anului II de studii – 20,9±1,85% și elevele anului III de studii – 25,3±1,97%. Unele eleve ale anului III de studii au menționat accese de asfixiere – 21,7±1,87%, urmate de elevele anului I de studii – 15,1±1,63% și elevele anului II de studii – 18,4±1,76%. Elevele anului I de studii au specificat mai frecvent acuze ce țin de dereglări de respirație la efort fizic moderat – 38,6±2,21%, toracoalgii – 21,0±1,85%, față de elevele anilor II – III de studii. O parte din eleve, mai cu seamă cele din anul II de studii, au avut acuze de uscăciune a mucoasei nazale – 29,4±2,07%, comparativ cu elevele anului I de studii – 19,7±1,81% și elevele anului III de studii – 27,7±2,03%. Senzațiile de „zgârâie” în regiunea cervicală mai frecvent au fost indicate de către elevele anului III de studii – 41,0±2,23%, față de elevele anului I de studii – 32,9±2,13% și elevele anului II de studii – 37,4±2,2%.

Nemijlocit, unul dintre factorii care pot condiționa apariția simptomelor din partea aparatului respirator și aparatului genito-urinar este necorespunderea parametrilor microclimaterici (temperatura aerului, umiditatea sporită, viteza mare a curenților de aer) normelor sanitare în vigoare din atelierile de instruire și mediul rezidențial în perioada rece și caldă a anului.

Cât privește **sistemul osteo-articular, mușchii și țesutul conjunctiv**, elevele au marcat dureri în articulațiile mari ale umărului ce se intensificau la mișcări, mai frecvente la elevele anului II de studii – 27,6±2,03%, față de elevele anului I de studii 20,6±1,84% și elevele anului III de studii – 25,3±1,97%. Acuze de dureri în articulațiile mari ale mâinii au avut o pondere mai mare printre elevele anului III de studii – 32,5±2,12%, față de elevele anului I de studii – 18,9±1,78% și elevele anului II de studii – 29,4±2,07%. Mai frecvent, elevele anului II de studii au avut dureri în regiunea genunchiului – 33,7±2,15%, față de elevele anului I de studii – 27,3±2,02% și elevele anului III de studii – 30,1±2,08%. O bună parte din elevele anului III de studii au avut acuze de dureri sau senzații de greutate în picioare și mâini, care se intensificau la sfârșitul zilei de muncă – 55,4±2,26%, dureri în regiunea unor grupuri de mușchi ale mâinilor – 31,3±2,09%, față de elevele anilor I–II de studii. Dureri în regiunea unor grupuri de mușchi ale picioarelor mai frecvent au fost menționate de către elevele anului II de studii – 55,8±2,26%, comparativ cu elevele anului I de studii – 46,6±2,27% și elevele anului III de studii – 49,4±2,27%.

Acuzele marcate de către eleve din partea sistemului osteo-articular, ale mușchilor și țesutului conjunctiv pot fi cauzate de parametrii mobilierului, neadecvați taliei elevelor din atelierile de instruire, lipsa

spetezelor la scaune, deficiențe de reglare a înălțimii mobilierului, lipsa suportului pentru membre la mesele destinate pentru lucrul manual, cât și poziția încordată în timpul etapelor procesului tehnologic.

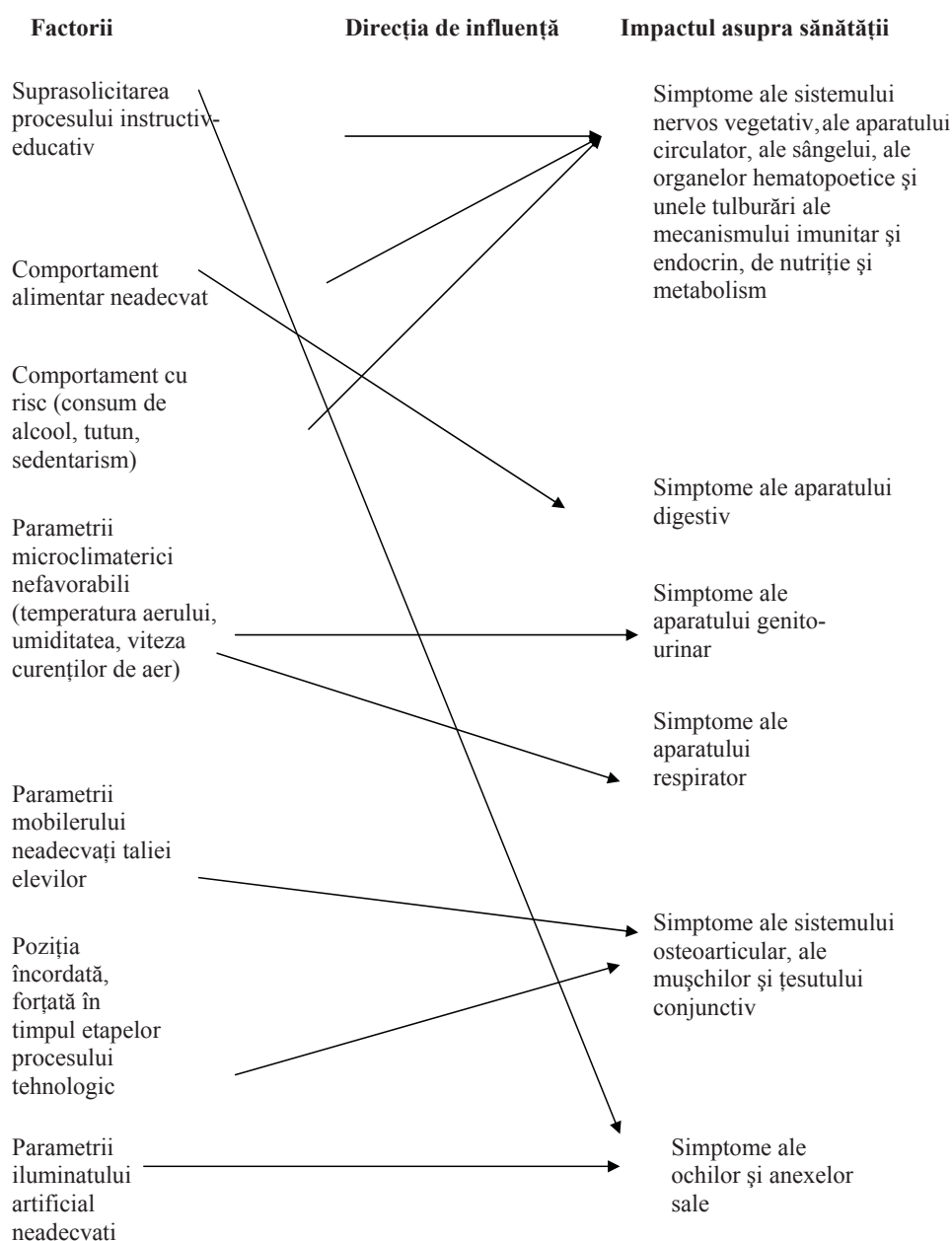
Dintre acuzele privind **ochii și anexele lor**, elevele anului I de studii mai frecvent au menționat hiperemia pleoapelor – $33,6 \pm 2,15\%$, comparativ elevele anului II de studii – $13,5 \pm 1,55\%$ și elevele anului III de studii – $20,5 \pm 1,83\%$. Elevele anului III de studii au avut acuze de prurit al pleoapelor – $37,3 \pm 2,20\%$, lacrimație a ochilor – $73,5 \pm 2,0\%$, înrăutățirea vederii – $30,1 \pm 2,08\%$, înrăutățirea vederii în depărtare – $30,1 \pm 2,08\%$, senzații de „istovire și oboseală” în timpul lucrului la calculator – $61,4 \pm 2,21\%$, senzații de „istovire și oboseală” la îndeplinirea unor operații mici și exacte – $42,2 \pm 2,24\%$, comparativ cu elevele anilor I – II de studii.

Factorii care au potențat apariția acuzelor din partea ochilor și anexelor sale sunt nerespectarea parametrilor iluminatului artificial în atelierele de studii și suprasolicitarea procesului instructiv-educativ.

Interrelația factorilor ocupaționali și modificările ce au loc din partea organelor și sistemelor de organe este prezentată în mod generalizat în schema 1.

Schema 1

Schema interrelației factorilor ocupaționali și modificările ce au loc în organele și sistemele de organe



Concluzii:

1. Ponderea manifestărilor simptomelor clinice ale sistemului nervos vegetativ, aparatului circulator, sângelui, ale organelor hematopoietice și unele tulburări ale mecanismului imunitar și endocrin, de nutriție și metabolism, digestiv și geneto-urinar la acțiunea nespecifică a factorilor ocupaționali are tendință de creștere odată cu durata învățământului – este mai sporită la elevele anului III de studii în comparație cu cele din anii I-II de studii.

2. Elevele anului I de studii prezintă prioritar acuze ale aparatului respirator, iar elevele anului III de studii – ale sistemului osteo-articular, ale mușchilor și țesutului conjunctiv, ale aparatului circulator, ale ochilor și anexelor sale.

3. Factorii mediului ocupațional, care pot determina apariția modificărilor organelor și sistemelor de organe sunt: suprasolicitarea procesului instructiv-educativ, comportamentul alimentar neadecvat, necorespunderea parametrilor microclimaterici, iluminatul artificial cât și mobilierul destinat instruirii elevilor din atelierele de cusătorie.

Referințe bibliografice

1. Арнольди И.А., Груева Л.Г., Режим труда и отдыха работающих подростков.// Возрастная чувствительность фактором производственной среды и вопросы адаптации, Москва, 1980, с.7-36.

2. Грицевский М.А., Башкирова Л.С., Значение возрастных особенностей подростков для формирования групп производственного обучения, Москва, 1976, с.31.

3. Гайворонских О.Н., Гигиена трудового обучения и производительного труда учащихся, 2004, с.1-6, (<http://www.fago.ru>).

4. Елочкин Е.И., Руководство по гигиене детей и подростков, в Гигиенические основы воспитания и обучения подростков в профессионально-технических училищах, Москва: „Медицина”, 1964.

5. Онищенко Г.Г., Санитарно-эпидемиологическое благополучие детей и подростков состояние и пути решения проблем. // Гигиена и санитария, 2007, №4, с.55.

6. Сухарева Л.М., Дружинин П.В., Гигиенические проблемы профессионально-технического обучения подростков. Влияние теплового фактора на организм подростков, разного возраста, Москва, 1981, с. 25-33.

7. Tutunaru M., Evaluarea igienică a procesului instructiv-educativ al elevilor din instituțiile de învățământ secundar profesional. // Sănătate publică, economie și management în medicină, 2008, Nr. 3 (25), p. 39.

Rezumat

Studiul are ca scop evaluarea acuzelor la acțiunea nespecifică și specifică a factorilor mediului ocupațional asupra stării de sănătate a elevilor, care au fost apreciate conform anchetei ce include 117 semne și simptome caracteristice celor mai importante sisteme și aparate. Au fost anchetați 484 de eleve ale anilor I-III de studii din instituțiile de învățământ secundar profesional la specialitatea „Cusătorese”.

Summary

The study aims to assess non-specific action and specific accusations of factors occupational environment on health status of students who were assessed according to the survey that includes 117 signs and symptoms of major systems and appliances. 484 students were investigated years I-III studies in institutions of secondary vocational education for the specialty „Seamstress”.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СМЕРТНОСТИ ЖАРКИМ ЛЕТОМ 2007 ГОДА В РЕСПУБЛИКЕ МОЛДОВА

Алла Оверченко, научный сотрудник Лаборатория Социально-гигиенического мониторинга

Национальный Центр Общественного Здоровья

Введение. В последние десятилетия множество научных исследований сосредоточено на изучении экстремальных климатических явлений, в том числе волн жары, из-за их влияния на экосистемы и человеческое общество (сельское хозяйство, водные ресурсы, спрос на энергию и

человеческая смертность). Одной из причин для активизации интереса к экстремально жарким температурам воздуха является обеспокоенность, что частота и жёсткость таких явлений в последнее время увеличилась, особенно в Европе, и что эта тенденция будет продолжаться вследствие глобального потепления [15,23]. Кроме того, необыкновенно теплые летние сезоны, в последние годы все чаще наблюдаемые в различных регионах мира, говорят о том, что такое будущее не так уж и далеко. Чрезвычайно жаркое лето 2003 г. в Западной Европе унесло десятки тысяч человеческих жизней (44 000 дополнительных смертей в 12 европейских странах) и нанесло огромный урон экономике многих стран, в том числе и развитых [13]. Однако, значительно менее освещена летняя жара 2007 г., которая поразила целый ряд стран Юго-Восточной Европы, включая Италию, Грецию, Венгрию, Румынию, Болгарию и другие. Этот год был одним из самых теплых в истории инструментальных наблюдений в Молдове, где многолетние рекорды температуры воздуха были побиты зимой, весной и в особенности летом [6]. Исключительность высоких температур воздуха этого лета как свидетельство изменения климата была изучена в [9,10].

На состоявшейся в марте 2010 г. в Парме (Италия) Пятой министерской конференции по окружающей среде и охране здоровья *Защитим здоровье детей в изменяющейся среде* [24], особое внимание было уделено воздействию климатических изменений на здоровье и окружающую среду. В принятой 59 странами-членами Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) Декларации было, в частности, заявлено о содействии научным исследованиям и разработкам в таких областях, как создание методик прогнозирования воздействия изменения климата на здоровье, определение степени уязвимости здоровья людей, разработка надлежащих мер смягчения изменения климата и адаптации к нему. Более того, стороны обязались укреплять системы и службы здравоохранения, социальной защиты и охраны окружающей среды в целях повышения их способности своевременно противодействовать таким последствиям изменения климата, как экстремальные погодные явления, включая волны жары.

Поскольку меры общественного здравоохранения разрабатываются и с целью уменьшения воздействия жаркой погоды на здоровье человека, существует необходимость более полного описания экологических и социальных детерминант смертности, связанной с жарой. В дополнение к физиологическим и клиническим исследованиям теплового стресса, растет число эпидемиологических исследований, фокусирующихся на факторах риска смертности, связанной с жарой [4, 5, 14].

Детальный анализ связи между температурой воздуха (включая волны жары) в летний период и общей смертностью в Кишиневе сделан в рамках проекта Американского Фонда Гражданских Исследований и Развития¹ [7, 11, 12]. Целью настоящей статьи является статистико-эпидемиологический анализ воздействия жарких температур лета 2007 года на смертность населения в Молдове.

Материалы и методы. Важными понятиями при изучении связей «температура воздуха–смертность» являются *смерть, связанная с жарой*, и *смерть от всех причин*. *Смерть, связанная с жарой*, определяется как смерть, в которой воздействие высоких температур окружающей среды либо явилось причиной смерти, либо способствовало ей. В свою очередь, *смерть от всех причин* определяется как смерть в результате общих причин во время жары [19]. В то же время, основная причина смерти, используемая в эпидемиологических исследованиях, является достаточной для характеристики связи между температурой и смертностью, хотя сочетанные причины смерти могут быть также использованы [4]. Исследования на сегодняшний день часто ограничены информацией, доступной из свидетельств о смерти. Например, информация по уровню доходов, бедности или использованию кондиционирования воздуха не предоставляется в Молдове на

¹ CRDF project № MOB-2928-CS-08 „Climatological, Epidemiological and Public Health Justification of a Heatwave Health Warning System for Moldova: U.S. Approaches to Development”

индивидуальном уровне, поэтому трудно изучить социально-экономический статус индивида, и соответственно, его уязвимость к жаре и адаптивные возможности.

Объектом нашего исследования явились данные по суточной смертности, дезагригированные по типу местности (городская – мун. Кишинэу, сельская – Бричанский, Орхейский и Кахульский районы как репрезентативные для севера, центра и юга республики), а также по полу, возрасту (0-4, 5-14, 15-39, 40-64 и старше 65 лет) и основным причинам смерти согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра [25] со следующими кодами – новообразования (*C00-D48*), сердечно-сосудистые (*I00-I99*) и респираторные (*J00-J99*) заболевания. Данные по ежедневной смертности были взяты из свидетельств о смерти, архивированных в Национальном Центре Менеджмента Здравоохранения. Метеорологическая информация (суточная средняя, максимальная и минимальная температуры воздуха) доступна через систему свободного международного обмена метеоданными из Мирового Центра Данных Всероссийского Научно-Исследовательского Института Гидрометеорологической Информации. Воздействие температуры изучалось в течение теплого сезона (апрель-сентябрь) за период 2003-2008 гг. Дополнительная смертность оценивалась как разница смертности 2007 г. от среднесуточной смертности справочного периода (2003-2008 гг. без учета 2007 года как аномального).

Все статистические исследования проводились с помощью специализированного программного обеспечения *Statgraphics Centurion XVI* [21].

Результаты и дискуссия. Угнетающе жаркая погода летом 2007 г. имела как прямые, так и косвенные воздействия на здоровье человека, выразившиеся, в частности, в увеличении числа вызовов скорой медицинской помощи и росте общей смертности. Согласно предварительным исследованиям [21], только прямой эффект летней жары привел к 190-200 дополнительным смертям в мун. Кишинэу.

В таблице 1 представлены суммарные характеристики данных по смертности населения в мун. Кишинэу, Бричанском, Орхейском и Кахульском районах в течении тёплого периода 2007 г. Как видно из таблицы, есть существенная разница между числом смертей в городской и сельской местности: в среднем за месяц в городе умерло на 100 человек больше; в день эта цифра составила 15 человек против 12 в сельской местности. В свою очередь, в теплый сезон 2007 г. мужчин умерло больше, чем женщин (14 и 13 смертей в день, соответственно), а в возрастном разрезе смертности преобладают люди старше 65 лет. По основным причинам смерти резко выделяются сердечно-сосудистые болезни.

Таблица 1

Смертность 2007 г. по категориям (абсолютное число случаев)

Категория	Апрель-Сентябрь			Лето, всего
	Всего	В месяц	В день	
Смерть от всех причин	4918	820	27	2511
Городская местность	2701	450	15	1386
Сельская местность	2217	370	12	1125
Мужчины	2562	427	14	1314
Женщины	2356	393	13	1197
0-4 лет	64	11	0.3	24
5-14 лет	16	3	0.1	7
15-39 лет	321	53	1.8	170
40-64 лет	1608	268	8.8	837
65+ лет	2909	485	16.0	1473
<i>C00-D48 (Новообразования)</i>	811	135	4.4	422
<i>I00-I99 (Сердечно-сосудистые заболевания)</i>	2578	430	14.1	1301
<i>J00-J99 (Респираторные заболевания)</i>	227	38	1.2	114

Относительная (%) оценка числа дополнительных смертей по сравнению со справочным периодом по полу и типу местности приведена в таблице 2, из которой видно, что летом дополнительная смертность в городе превышает таковую в селе в 2 раза; такая же величина превышения смертности женщин относительно мужчин. Поэтому во время летней жары 2007 г. дополнительные смерти были зарегистрированы в основном за счёт городского женского населения – более 15 %.

Таблица 2

Дополнительные смерти (%) по типу местности и полу за лето и теплый период (апрель-сентябрь) 2007 г.

Период	Город	Село	Мужчины	Женщины	Город		Село	
					Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
Лето	10.6	5.2	5.9	10.6	6.8	15.2	4.9	5.5
Апрель-Сентябрь	5.3	0.6	2.0	4.5	3.8	7.1	-0.2	1.5

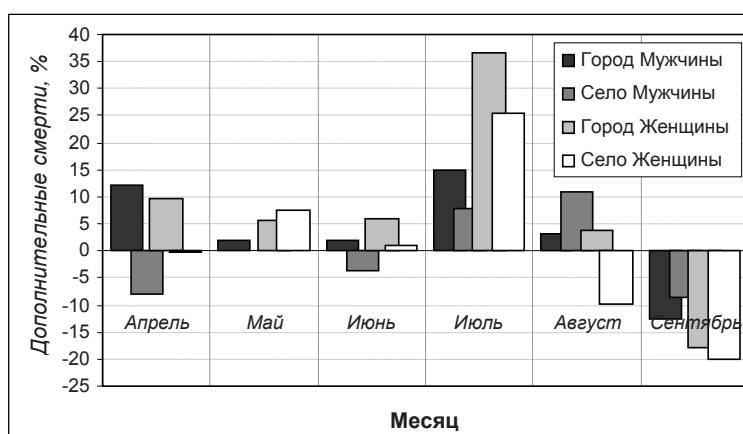


Рисунок 1. Дополнительные смерти (%) в теплый период 2007 г. по типу местности и полу.

В месячном разрезе максимальная величина дополнительных смертей была отмечена в июле, с постепенным нарастанием с мая месяца и с отрицательными величинами в сентябре (рисунок 1). Наибольший процент дополнительных смертей в июле также показывает городское женское население – более 35%; к тому же, как в городе, так и в селе, число дополнительных смертей женского населения больше мужского почти в 2 раза. Необходимо также отметить, что смертность в сентябре показывает отрицательный прирост по сравнению со справочным периодом, то есть в этом месяце после «убийственной» летней жары умерло меньше людей (на 10-20%), чем ожидалось.

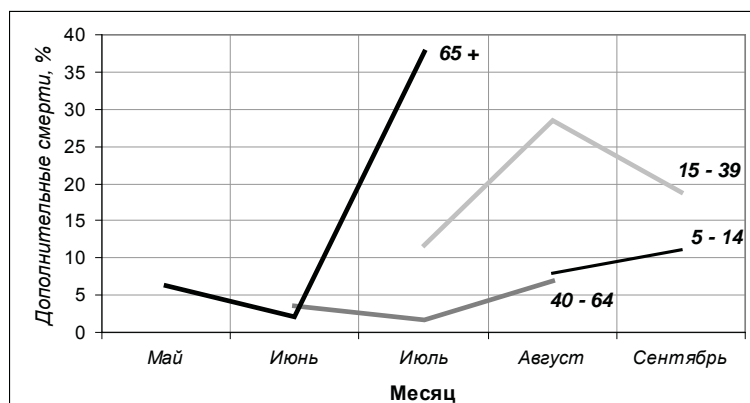


Рисунок 2. Дополнительные смерти (%) в теплый период 2007 г. по возрасту

Сравнительный анализ дополнительных смертей по возрасту выявил чувствительность населения разных возрастов к жаре (рисунок 2). В первую очередь отреагировали пожилые люди в возрасте старше 65 лет. Уже в мае процент дополнительных смертей в этой возрастной группе стал положительным, достигнув в июле (пик жары) около 40%; в июне положительный, хотя и небольшой прирост дополнительных смертей показало население 40-64 лет, в июле – люди в возрасте 15-39 лет. Наиболее резистентной к жаре возрастной категорией оказались дети 5-14 лет.

В структуре дополнительных смертей по причинам подавляющий процент принадлежит сердечно-сосудистым заболеваниям (67%), на порядок меньше – болезням пищеварительной (9%) и респираторной (5%) систем (рисунок 3). В стандартизованных показателях (на 100 тысяч населения) сердечно-сосудистые заболевания также преобладают над всеми остальными причинами (в 10-20 раз).

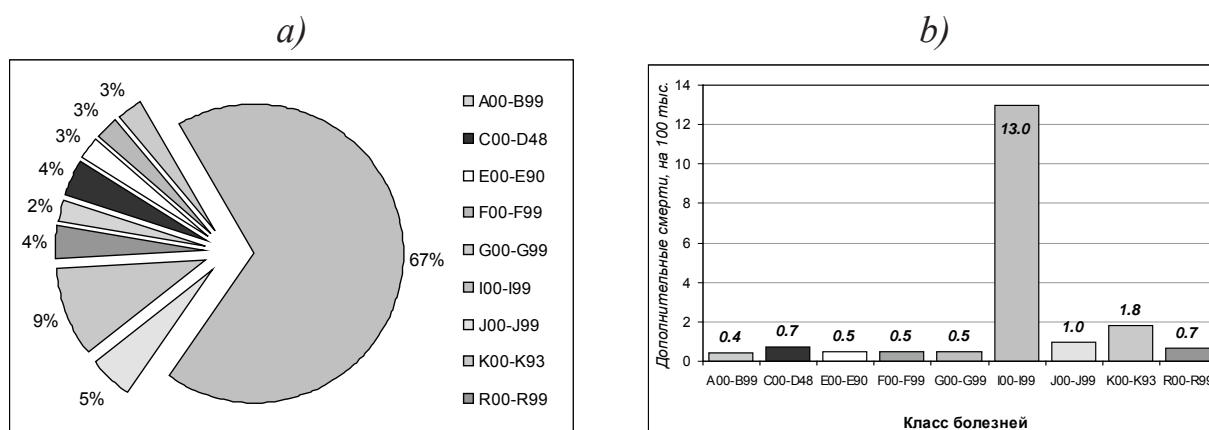


Рисунок 3. Дополнительные смерти в теплый период 2007 г. по причинам*
а – структура в %; б – на 100 тысяч населения

*Коды заболеваний согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра

Однако наибольший интерес для исследования представляет установление зависимости роста смертности по различным категориям от температуры воздуха. Многие исследования опираются на среднесуточную температуру воздуха для идентификации воздействия [3, 17], другие используют максимальные и минимальные температуры для охвата дневных и ночных температур, играющих важную роль в связанной с жарой смертностью [1, 2, 16, 18].

В нашем исследовании был проведен статистический анализ связи дополнительной смертности по различным категориям со средней, максимальной и минимальной суточной температурой воздуха. Параметры простой линейной регрессии, приведенные в таблице 3, характеризуют силу связи (коэффициент корреляции), её значимость (p -значение) и величину (коэффициент регрессии).

Таблица 3
Параметры линейной зависимости дополнительной смертности летом 2007 г. от температуры воздуха

Категория	Средняя температура		Максимальная температура		Минимальная температура	
	Коэффициент корреляции	Коэффициент регрессии	Коэффициент корреляции	Коэффициент регрессии	Коэффициент корреляции	Коэффициент регрессии
Город	0.282**	0.369	0.235*	0.254	0.315***	0.516
Село	0.178*	0.089	0.217*	0.089	0.200*	0.125
Мужчины	0.246*	0.216	0.168	0.122	0.287**	0.316

<i>Женщины</i>	0.245*	0.242	0.272**	0.222	0.263**	0.326
<i>5-14</i>	-	-	-	-	-	-
<i>15-39</i>	0.210*	0.072	0.153	0.041	0.255*	0.109
<i>40-64</i>	-	-	-	-	-	-
<i>65+</i>	0.335**	0.368	0.342***	0.309	0.315**	0.433
<i>C00-D48</i>	-	-	-	-	-	-
<i>I00-I99</i>	0.274**	0.284	0.297**	0.255	0.319**	0.415
<i>J00-J99</i>	-	-	-	-	0.194	0.054

Статистическая значимость связи – * $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$; *** $p \leq 0.001$

К высоким температурам воздуха более чувствительно городское население в связи с существенно выраженной аккумуляцией тепла городскими строениями и большими площадями асфальтового покрытия, создающими «остров тепла» [2, 18]. В Молдове такая связь подтверждается невысоким, но статистически значимым коэффициентом корреляции для средних и минимальных температур (таблица 3), причем наибольший прирост дополнительной смертности в городе зависит от минимальных (или ночных) температур (коэффициент регрессии 0,516). В свою очередь, относительно слабая, но статистически значимая взаимосвязь роста смертности с температурой воздуха в гендерном разрезе не выявила разницы между мужчинами и женщинами. При оценке воздействия температуры окружающей среды на увеличение числа дополнительных смертей в различных возрастных группах, лишь население 15-39 лет и старше 65 лет показало наличие некоторой тенденции ($r \approx 0,2$ и $r \approx 0,3$ соответственно). Результаты показывают, что пожилые люди по сравнению с молодыми подвергаются наибольшему риску смертности, связанной с жарой: коэффициенты регрессии равны 0,4 против 0,1 для средней и минимальной температур.

Как и в структуре дополнительной смертности (рисунок 3), регрессионный анализ по причинам смерти показал преобладание сердечно-сосудистых заболеваний, но в то же время не выявил каких-либо связей высокой температуры воздуха со смертностью от новообразований и респираторных болезней. Следует отметить, что минимальная температура воздуха также имеет бóльший коэффициент регрессии.

Полученные уравнения регрессии позволяют количественно оценить степень зависимости роста смертности населения от температурных условий лета, а также дать статистический прогноз ожидаемого превышения смертности при повышении температуры воздуха. В частности, повышение минимальных температур воздуха летом на 1 °C ведет к превышению смертности:

- в городской местности – на 0,5 случая в день;
- для мужчин и женщин – на 0,3 случая в день;
- лиц старше 65 лет – на 0,4 случая в день;
- от сердечно-сосудистых заболеваний – на 0,4 случая в день.

Таким образом, модель обеспечивает удовлетворительное количественное прогнозирование ежедневной смертности во время эпизодов сильной жары, что особенно важно в условиях современного потепления климата и возрастания рисков для здоровья населения. Согласно оценкам возможного изменения климата Молдовы [8, 9, 10], в наступившем веке летний сезон станет жарче и суше и поэтому следует ожидать существенного роста климатических рисков для здоровья населения страны, и в первую очередь – для его особо уязвимых категорий. Так, первыми жертвами жары может стать население, лишенное материальной возможности предпринять индивидуальные адаптационные меры.

Выводы. Предпринятая попытка количественно оценить воздействие высоких температур на смертность населения в Молдове в аномально жаркое лето 2007 г. позволила сделать следующие выводы:

- выявленные взаимосвязи более выражены для городского населения, женщин и пожилых людей, т.е. эти категории являются наиболее чувствительными к температуре окружающей среды;
- летняя жара 2007 г. способствовала большему приросту дополнительных смертей в городе, чем в сельской местности;
- наибольший вклад в превышение смертности внесло городское женское население;
- резистентность организма человека уменьшается с возрастом, при этом наиболее чувствительны к жаре люди старше 65 лет;
- подавляющий процент дополнительных смертей (67%) вызван сердечно-сосудистыми заболеваниями;
- повышение минимальных (ночных) температур имеет наибольшее воздействие на увеличение смертности.

Таким образом, хотя изменение климата является глобальным явлением, ответные меры должны носить локальный характер, тем самым обуславливая актуальность проведения национальных исследований. Изучение последствий волн жары способствует более глубокому пониманию патофизиологических механизмов воздействия на организм, служа основанием для аргументации принятия современных адаптационных мер структурами здравоохранения, включая создание Системы раннего предупреждения и разработку Национального плана адаптации к волнам жары, обусловленным изменением климата.

Признательность: Исследование, представленное в данной работе, стало частично возможным благодаря гранту № MOB-2928-CS-08 Американского Фонда Гражданских Исследований и Развития (АФГИР). Любые мнения, научные результаты, выводы и рекомендации, содержащиеся в этой публикации, являются авторскими и не обязательно отражают таковое АФГИР.

Литература

1. Armstrong B.G., Chalabi Z., Fenn B., Hajat S., Kovats S., Milojevic A., Wilkinson P.: *Association of mortality with high temperatures in a temperate climate: England and Wales*. J Epidemiol Community Health. 2010; doi: 10.1136/jech.2009.093161.
2. Vaccini M., Biggeri A., Accetta G., Kosatsky T., Katsouyanni K., Analitis A., Anderson H.R., Bisanti L., D'Ippoliti D., Danova J., et al.: *Heat effects on mortality in 15 European cities*. Epidemiology. 2008; 19:711-719.
3. Barnett A.G.: *Temperature and cardiovascular deaths in the US elderly: changes over time*. Epidemiology. 2007; 18: 369-372.
4. Basu R.: *High ambient temperature and mortality: a review of epidemiologic studies from 2001 to 2008*. Environmental Health. 2009; 8:40 doi:10.1186/1476-069X-8-40.
5. Basu R., Samet J.M.: *Relation between elevated ambient temperature and mortality: a review of the epidemiologic evidence*. Epidemiol Rev. 2002; 24: 190-202.
6. Bugaeva T., Mironova T.: *Caracterizarea condițiilor meteorologice și agrometeorologice din vara anului 2007*. Available at: <http://www.meteo.md/newsait/vara07.htm>.
7. Corobov R., and Opopol N.: *Some temperature-mortality relationships in the warm season in Chisinau*. Curier Medical. 2010; 2: 35-43.
8. Corobov R., and Overcenco A.: *Recent tendencies in Moldova's temperature extremes*. Proceedings of the 1st International Conference „Innovations transfer in agricultural activities in the context of climate change and sustainable development”, 11-12 November 2009, Chișinău, Moldova, pp. 374-382.
9. Corobov R., Overcenco A.: *To normality of air temperature distribution with an emphasis on extremes*. Collection of Scientific Articles in commemoration of 100 birth anniversary the Academician E. Fiodorov, 10 April 2010, Bender, Moldova, pp. 35-41.
10. Corobov R., Sheridan S., Overcenco A., Terinte N.: *Air temperature trends and extremes in Chisinau (Moldova) as evidence of climate change*. Clim Res. (forthcoming).

11. Corobov R., Sheridan S., Opopol N., Ebi K.: *Heat-related mortality in Moldova. Part I: Development of historical temperature-mortality relationships*. Environ Res. (forthcoming).
12. Corobov R., Sheridan S., Opopol N., Ebi K.: *Heat-related mortality in Moldova. Part II: The summer of 2007*. Environ Res. (forthcoming).
13. EuroHeat: *Improving public health responses to extreme weather/heat-waves. Summary for policy-makers*. 2009; WHO Regional Office for Europe, 5 p.
14. Golden J.S., Hartz D., Brazel A., Lubert G., Phelan P.: *A biometeorology study of climate and heat-related morbidity in Phoenix from 2001 to 2006*. Int J Biometeorol. 2008; 52:471-480. doi:10.1007/s00484-007-0142.
15. IPCC: *Climate Change 2007: Impacts, Adaptation and Vulnerability. Contribution of Working Group II to the Fourth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change*, Parry M.L., Canziani O.F., Palutikof J.P., van der Linden P.J. and Hanson C.E. (eds). 2007; Cambridge University Press, Cambridge, UK, 976 p.
16. Ishigami A., Hajat S., Kovats R.S., Bisanti L., Rognoni M., Russo A. and Paldy A.: *An ecological time-series study of heat-related mortality in three European cities*. Environmental Health. 2008; 7:5. doi:10.1186/1476-069X-7-5.
17. Kim H., Ha J.S., Park J.: *High temperature, heat index, and mortality in 6 major cities in South Korea*. Arch Environ Occup Health. 2006; 61:265-270.
18. McMichael A.J., Wilkinson P., Kovats R.S., Pattenden S., Hajat S., Armstrong B., Vajanapoom N., Niciu E.M., Mahomed H., Kingkeow C., et al.: *International study of temperature, heat and urban mortality: the 'ISOTHURM' project*. Int J Epidemiol. 2008; 37:1121-1131.
19. MMWR: *Heat-related deaths – United States, 1999-2003*. Morb Mortal Wkly Rep. 28 Jul 2006; 55(29):796-8.
20. O'Neill M.S., Ebi K.L.: *Temperature Extremes and Health: Impacts of Climate Variability and Change in the United States*. JOEM. 2009; 51(1):13-25.
21. Opopol N. and Corobov R.: *Excess mortality in Chisinau during the hot summer of 2007* Buletinul AȘM. Științe Medicale. 2010; (this issue).
22. *Statgraphics Centurion XVI User Manual*. StatPoint Technologies, Inc. 2009; 297 p.
23. Tebaldi C., Hayhoe K., Arblaster J.M. and Meehl G.A.: *Going to the extremes: An intercomparison of model-simulated historical and future changes in extreme events*. Clim Chang. 2006; 79:185–211
24. WHO: *Declaration on Environment and Health, 5th Ministerial Conference on Environment and Health „Protecting children's health in a changing environment”*, Parma, Italy, 10-12 March 2010, available at: <http://www.euro.who.int/en/home/conferences/fifth-ministerial-conference-on-environment-and-health>.
25. WHO & DIMD: *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision*, Version for 2007; available at: <http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/index.htm?navi.htm+o00#o00>

Rezumat

A fost cuantificat impactul temperaturilor extrem de înalte din vara anului 2007 asupra mortalității în Republica Moldova. Analiza epidemiologică a mortalității a fost efectuată după categoriile următoare – reședință, sex, vârstă, cauza decesului. Utilizarea analizei de regresie simplă a evidențiat o relație statistic semnificativă dintre creșterea deceselor excesibile și temperatura ambiantă ridicată. S-a constatat, că cele mai sensibile la căldură sunt: populația urbană, femeile și persoanele în vârstă. Cel mai mare număr de decese excesibile a fost cauzat de maladiile cardiovasculare. Temperaturile nocturne ridicate au cel mai mare impact asupra creșterii mortalității.

Summary

The impact of high temperatures of exceptionally hot summer of 2007 on the mortality in the Republic of Moldova was quantified. The epidemiological analysis of mortality was performed by the following categories – locality of residence, sex, age, cause of death. The use of simple regression analysis revealed a statistically significant relationship between increase of excess death and elevated ambient temperature. It was found that the most sensitive to heat are urban population, women and elderly people. The largest number of excess deaths was caused by cardiovascular diseases. Higher night temperatures have the greatest impact on the mortality growth.

TULAREMIA – PARTICULARITĂȚI ACTUALE CE ASIGURĂ PERSISTENȚA FOCARELOR ÎN REPUBLICA MOLDOVA

¹Valeriu Chicu, dr. în medicină, conf. univ., ²Stela Gheorghiuța, dr. în medicină, ²Victoria Burlacu, biolog zoolog, ²Arcadie Guțu, medic epidemiolog, ²Vasile Sohoțchi, medic epidemiolog, ²Ecaterina Culibacinaia, medic bacteriolog, ²Vera Melnic, medic bacteriolog, ²Natalia Caraman, cercet.șt., ²Oleg Beneș, medic epidemiolog

¹USMF „Nicolae Testemițanu”

²Centrul Național de Sănătate Publică

Introducere (Istoric). Tularemia este o maladie infecțioasă acută, cu focalitate naturală cauzată de bacterii gram-negative *Francisella tularensis*. În Republica Moldova morbiditatea prin tularemie are un caracter sporadic, cazuri de boală se înregistrează cu o periodicitate relativă.

Agentul cauzal al tularemiei, *Fr.tularensis*, este unul dintre cele mai patogene bacterii cunoscute, care se transmite prin intermediul vectorilor, inhalarea aerului contaminat, mai rar enteral cu apa și/sau produsele contaminate, provocând deseori o boală severă. Oamenii se infectează accidental în urma expunerii la diverse obiecte contaminate din mediul înconjurător și nu transmit agenții cauzali altor persoane [2]. Distribuția geografică a acestei maladii este vastă, mai cu seamă în emisfera de nord [4], în unele regiuni din America de Nord și Eurasia. Cazuri de boală au fost raportate în SUA, cu excepția statului Hawaii. În Eurasia boala este endemică, cele mai multe cazuri de boală fiind înregistrate în țările din nordul și centrul Europei [2].

Rezervorul de infecție în natură sunt animalele sălbatice mici, cum ar fi șoarecii, veverițele, iepurii și castorii. Teritoriul Republicii Moldova se caracterizează printr-o varietate excepțională a structurii geologice, reliefului, solurilor și a vegetației [6], care formează condiții favorabile pentru un habitat al faunei relativ bogat și variat, unde se întâlnește o diversitate de circa 70 de specii de mamifere. Mamiferele din ordinul Rodentia, Insectivora și Lagomorpha sunt parte componentă a comunităților faunistice din ecosistemele țării și, totodată, constituie rezervoari și purtători ai agentului tularemiei, favorizând formarea, menținerea și manifestarea unor focare în natură.

Căpușele Ixodide sunt vectorii principali implicați în transmiterea bacteriilor la om în timpul mușcăturilor. În timp ce epidemiile legate de înțepături de căpușe sunt frecvent observate în sezonul de vară, epidemiile documentate în sezonul de iarnă sunt în general legate de contactul cu animalele sau utilizarea apei și produselor alimentare contaminate cu *Fr.tularensis* [1]. Datele cercetărilor obținute în țara noastră demonstrează implicarea speciei *Ixodes apronophorus* în transmiterea agentului cauzal al tularemiei [10]. În anii 1970-80, în luncile mlăștinoase ale cursului inferior al r. Prut, au fost depistate 13 tulpini de *Fr.tularensis* izolate de la căpușele din specia *I.apronophorus*.

Valorificarea teritoriilor noi pentru crearea terenurilor agricole, localităților, dezvoltarea turismului etc, a micșorat considerabil suprafața ecosistemelor naturale, cauzând degradarea lor. În 1947-1957, pe teritoriul țării au fost înregistrate epizootii masive de tularemie la micromamifere (MM), concomitent fiind înregistrată în anii 1947-1949 și răspândirea epidemică a maladii în populația umană [5, 11]. Ulterior, datorită acțiunilor de intervenție, inclusiv imunoprofilaxia, incidența în populația umană a fost redusă la cazuri sporadice și eliminată, iar cu implementarea metodelor serologice și biologice de investigare a devenit posibilă identificarea anuală a agentului *Fr.tularensis* la MM.

În anii 1983-1997 au fost izolate 37 de tulpini *Fr.tularensis* la MM capturate în raioanele Cahul (1983, 1986, 1990, 1991), Ștefan-Vodă (1984), Glodeni (1985, 1986), Făleșt (1985), Călărași (1991), Ungheni, Telenești, Căușeni (1996), Hâncești (1997) [9]. Folosirea metodei serologice a permis depistarea antigenului tularemic în ingluviile păsărilor răpitoare [8].

În anul 1996 au fost înregistrate 4 cazuri de tularemie la oameni (Orhei – 2, Rezina – 2), legate de folosirea apei și alimentelor contaminate de rozătoare și respectiv, de prelucrarea și consumul cărnii de iepure [3]. După 13 ani de la ultimele cazuri de tularemie, în toamna a. 2009, în r-nul Orhei, a fost înregistrat un nou caz de boală la om.

Scopul cercetării în cauză a fost monitorizarea activității focarelor naturale de tularemie, cu determinarea speciilor de MM ce sunt implicate în circulația agentului cauzal.

Materiale și metode. Pentru capturarea mamiferelor mici (rozătoare, insectivore) au fost folosite capcane Hero, pentru șobolani – capcane nr. 0 și nr. 1. În perioada studiilor au fost instalate 28653 de capcane/zi, capturate 6553 de mamifere mici, fiind supuse cercetărilor microbiologice 4352 de exemplare. Au fost colectate și investigate 4560 de ingluvii ale păsărilor răpitoare. Exemplarele de MM, care nu au putut fi investigate, au fost luate în calcul doar la determinarea indicilor de densitate populațională sezonieră, anuală și multianuală.

Metodele microbiologice (bacteriologice, microscopice, serologice și biologice) au fost folosite pentru izolarea și identificarea tulpinelor de *Fr.tularensis*, determinarea antigenului în ingluviile păsărilor răpitoare cât și pentru evidențierea anticorpilor specifici în suspensiile organelor parenchimatose a MM.

Metodele epidemiologice (descriptive, analitice etc) au fost folosite pentru evidențierea particularităților procesului epidemic și investigarea cazurilor de boală.

În scopul evaluării datelor de evidență a densității, abundenței (dominanța) speciilor, indicele de capturare a MM, au fost folosite metode de analiză statistică în programul computerizat Microsoft Excel. Diversitatea speciilor a fost stabilită în conformitate cu procedurile standard acceptate, iar speciile din genul *Microtus*, colectate în toamna anului 2008 în zona de centru au fost identificate prin metoda de electroforeză a hemoglobinei [7].

Rezultate și discuții. În perioada anilor 2005-2009, pe teritoriul țării au fost capturate și identificate 20 de specii de MM, dintre care 14 specii aparțin ordinului Rodentia și 6, ordinului Insectivora. Vizual au fost observate urme de activitate vitală a următoarelor specii: *Scirius vulgaris*, *Talpa europaea*, *Cricetulus migratorius*, *Citellus suslicus* și *Erinaceus concolor*.

Datele prezentate în tabelul 1 reflectă rata capturării mamiferelor mici din toate zonele țării. Rata medie de nimerire în capcane a MM în perioada anilor 2005-2009 a constituit, în sem. I – 15,7%, sem. II – 29,6%, media multianuală – 22,9%. Distribuția teritorială a rozătoarelor în cele trei zone a fost diferită, și s-a constatat că în zona de nord rata capturării MM a fost cea mai înaltă – 29,8%, în comparație cu zonele de centru – 22,1% și sud – 17,8%. Este necesar de menționat că în sud-vestul țării (lunca r. Prut) și în cursul inferior al r. Nistru, în I jumătate a anilor 2006 și 2008, au fost înregistrate inundații ce au contribuit la scăderea semnificativă a efectivului numeric al speciilor de MM în zonele menționate. Cele mai mici rate de nimerire în capcane a MM au fost înregistrate în lunca r. Prut, luna mai a. 2006 – 6,7% și în lunca r. Nistru, luna iunie a. 2008 – 7,5%.

Tabelul 1

Efectivul numeric al micromamiferelor în zonele Republicii Moldova, anii 2005-2009

Zona	Anii Indicii	2005		2006		2007		2008		2009		Media pe semestre		Sumar
		Sem. I	Sem. II	Sem. I	Sem. II	Sem. I	Sem. II	Sem. I	Sem. II	Sem. I	Sem. II	Sem. I	Sem. II	
		Zona de nord	Capcane/zi	30	1145	775	618	714	1580	610	1071	739	686	
	MM capturate	16	522	135	265	272	317	57	323	242	223	722	1650	2372
	Cota de capturare (%)	53.3	45.6	17.4	42.9	38.1	20.1	9.3	30.2	32.7	32.5	25.2	32.4	29.8

Zona de centru	Capcane/zi	1085	780	920	596	1229	685	1155	3414	264	1397	4653	6872	11525
	MM capturate	175	247	263	251	71	218	78	830	55	361	642	1907	2549
	Cota de capturare (%)	16.1	31.7	28.6	42.1	5.8	31.8	6.8	24.3	20.8	25.8	13.8	27.8	22.1
Zona de sud	Capcane/zi	1480	490	1757	630	777	740	1613	742	467	464	6094	3066	9160
	MM capturate	266	162	118	159	108	179	121	265	128	126	741	891	1632
	Cota de capturare (%)	18.0	33.1	6.7	25.2	7.3	36.5	6.9	42.1	16.5	17.0	45.9	120.1	349.5
Media anuală	Capcane/zi	2595	2415	3452	1844	2720	3005	3378	5227	1470	2547	13615	15038	28653
	MM capturate	457	931	516	675	451	714	256	1418	425	710	2105	4448	6553
	Cota de capturare (%)	17.6	38.6	14.9	36.6	16.6	23.8	7.6	27.1	28.9	27.9	15.5	29.6	22.9

Pentru determinarea intensității circulației agentului cauzal al tularemiei în populațiile de rezervoar au fost investigate 20 de specii de MM capturate. La 13 specii de MM a fost identificați anticorpi specifici față de *Fr.tularensis* ce demonstrează un rol important al MM în circulația agentului cauzal și menținerea focarelor de tularemie în natură.

În zona de nord au fost instalate 7968 de capcane/zi și capturate 2372 de MM cu identificarea a 18 specii (tabelul 2). Cele mai frecvent capturate specii în această zonă au fost: *Apodemus agrarius*, *Clethrionomys glareolus*, *Ap.sylvaticus*, *Ap.flavicollis*, *Mus musculus*, *Microtus arvalis* și *Ap.uralensis*.

Lucrările de capturare au fost efectuate în 7 biotopuri: păduri, marginea pădurilor, fâșii de protecție, biotopuri umede, tabere de odihnă amplasate în păduri și în urbacenoze. Rata de nimerire multianuală a MM înregistrată în anii 2005-2009 în 3 biotopuri: marginea pădurilor (34,6%), păduri (33,5%) și în livezi, grădini neprelucrate (33,3%) a fost practic la același nivel, mai înaltă față de celelalte biotopuri.

În biotopurile umede rata de nimerire a MM a constituit – 28,0%, diversitatea speciilor fiind cea mai mare (16 din 18 specii). Speciile dominante în acest biotop sunt *Ap.agrarius*, *Ap.sylvaticus* și *Microtus sp.*

Ratele de capturare a MM sunt în descreștere în fâșiile de protecție – 26,7%, în urbacenoze – 22,7% și în tabere de odihnă amplasate în păduri – 21,1%.

Cota rezultatelor pozitive la tularemie a constituit 1,4% din numărul total de MM investigate. În procesul epizootic la tularemie au fost implicate 7 specii din cele 17 investigate (tabelul 2). Cea mai mare pondere a rezultatelor pozitive la tularemie a revenit speciei *Ap.flavicollis* – 3,4%, urmată de *C.glareolus* – 2,7%, *Mus musculus* și *M.spicilegus* a câte 1,4%, *Ap.agrarius*, *Rattus norvegicus* fiecare cu 1,3% și *Ap.uralensis* – 1,0%.

**Efectivul numeric și ponderea MM cu rezultate pozitive la tularemie
din zona de nord, anii 2005-2009**

N d/o	Specii de MM	Biotopuri							Nr. MM			
		Marginea pădurilor	Păduri	Fâșii de protecție	Livezi, grădini	Biotopuri umede	Tabere de odihnă	Urbacen.	Capturate	Investigate	Rez. poz.	%
1	Muscardinus avellanarius	0	2	0	0	0	0	0	2	1	0	0.0
2	Clethrionomys glareolus	102	127	38	0	47	18	0	332	256	7	2.7
3	Arvicola terrestris	0	0	0	2	10	0	0	12	12	0	0.0
4	Microtus sp.	1	1	13	62	65	0	0	142	115	0	0.0
5	Microtus subterraneus	2	3	0	0	0	0	0	5	5	0	0.0
6	Ap.uralensis	12	19	15	34	37	3	3	123	101	1	1.0
7	Ap.sylvaticus	36	43	46	51	79	26	8	289	213	0	0.0
8	Ap.flavicollis	89	77	13	2	36	32	2	251	206	7	3.4
9	Ap.agrarius	112	147	65	111	191	45	4	675	546	7	1.3
10	Mus musculus	5	0	12	40	45	3	53	158	142	2	1.4
11	Mus spicilegus	1	0	6	59	10	0	0	76	73	1	1.4
12	Micromys minutus	2	0	0	8	5	0	0	15	15	0	0.0
13	Rattus norvegicus	0	0	0	5	59	0	14	78	75	1	1.3
14	Sorex minutus	0	0	0	3	17	0	0	20	21	0	0.0
15	Sorex araneus	4	1	4	3	26	2	0	40	32	0	0.0
16	Crocidura suaveolens	0	0	0	0	12	0	1	13	11	0	0.0
17	Crocidura leucodon	1	0	0	0	5	0	0	6	6	0	0.0
18	Talpa europaea	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0.0
	MM neidentificate	17	38	18	29	29	0	3	134	0	0	0.0
	Capcane/zi	1111	1369	860	1227	2403	610	388	7968	0	0	0
	Total MM	384	458	230	409	674	129	88	2372	1830	26	0
	Rata MM capturate (%)	34.6	33.5	26.7	33.3	28.0	21.1	22.7	29.8	0	0	0
	% MM pozitiv	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1,4

Micromamiferele *Ap.agrarius*, *C.glareolus* și *Ap.flavicollis* cu pondere relativ înaltă a rezultatelor pozitive la tularemie, reprezintă specii dominante în diferite biotopuri ale zonei de nord, astfel menținând potențialul de circulație al agentului cauzal.

În zona de centru investigațiile au fost efectuate în biotopurile menționate, suplimentar fiind incluse și parcurile recreaționale.

Au fost instalate 11525 de capcane/zi, capturate 2549 de MM, cu identificarea a 20 de specii, fiind cea mai mare varietate populațională de specii comparativ cu zonele de nord și sud (tabelul 3). Rata de capturare a MM în biotopurile umede a fost cea mai înaltă și a constituit 26,7%. Indicii de capturare, practic la același nivel, au fost înregistrați în livezi, grădini neprelucrate – 25,4%, în parcuri recreaționale – 25,2%, la marginea pădurilor – 24,5%. În fâșii de protecție s-a evidențiat o rată de capturare a MM – 21,8%, tabere de odihnă amplasate în pădure – 19,2%, păduri – 11,8% și în apropierea gospodăriilor – 6,2%. Capturările MM efectuate în apropierea bazinelor acvatice au identificat prezența a 19 specii, elucidând cea mai mare diversitate în zona dată față de celelalte biotopuri.

Speciile dominante în biotopurile de pădure sunt: *C.glareolus* și *Ap.flavicollis*, la marginea pădurilor – *Ap.flavicollis*. Speciile *Ap.sylvaticus* și *Ap.agrarius* au dominat în fâșiile de protecție și livezi, grădini

neprelucrate; în biotopurile umede – speciile: *Ap.agrarius*, *C.glareolus* și *Ap.sylvaticus*. În taberele de odihnă amplasate în păduri și în urbacenoze s-a înregistrat cea mai mică varietate de specii – 8 și, respectiv, 6 specii. În urbacenoze au fost capturate speciile de *Mus musculus*, *Rattus norvegicus*, *Ap.sylvaticus* și *Ap.uralensis*. Menționăm că speciile *M.musculus* și *R.norvegicus* frecvent sunt capturate în apropierea localităților. Atât cota MM cu rezultate pozitive la tularemie în această zonă, cât și numărul speciilor implicate în procesul epizootic au fost cele mai înalte comparativ cu zonele de nord și sud.

Tabelul 3

Efectivul numeric și ponderea MM cu rezultate pozitive din zona de centru, anii 2005-2009

d/o	Specii de MM	Biotopuri								Sumar			
		Marginea pădurilor	Păduri	Fâșii de protecție	Livezi, grădini	Biotopuri umede	Parcuri de recreație	Tabere de odihnă	Urbacenoze	Captur	Invest	Rez. poz.	%
1	<i>Dryomys nitedula</i>	0	0	1	0	1	0	2	0	4	3	0	0.0
2	<i>Muscardinus avellanarius</i>	0	0	1	0	2	0	0	0	3	3	0	0.0
3	<i>Clethrionomys glareolus</i>	38	74	51	48	134	3	2	1	351	258	7	2.7
4	<i>Arvicola terrestris</i>	0	0			8				8	7	1	14.3
5	<i>Microtus arvalis</i>	13	0	32	21	51	17	0	0	134	85	0	0.0
6	<i>Microtus rossiaemeridionalis</i>	3	0	14	25	28	46	0	0	116	0	0	0.0
7	<i>Microtus subterraneus</i>	0	3	0	0	15	0	2	0	20	18	2	11.1
8	<i>Ap.uralensis</i>	10	21	19	26	25	1	4	3	109	86	3	3.5
9	<i>Ap.sylvaticus</i>	30	21	114	140	116	86	14	4	525	182	2	1.1
10	<i>Ap.flavicollis</i>	63	73	66	60	90	47	20	0	419	271	7	2.6
11	<i>Ap.agrarius</i>	37	13	109	104	206	48	3	0	520	358	17	4.7
12	<i>Mus musculus</i>	2	1	11	14	26	4	1	8	67	56	0	0.0
13	<i>Mus spicilegus</i>	13	0	14	12	6	0	0	0	45	16	0	0.0
14	<i>Micromys minutus</i>		0			2	0	0	0	2	2	0	0.0
15	<i>Rattus norvegicus</i>		0		1	20	2	0	5	28	24	1	4.2
16	<i>Sorex minutus</i>	0	1	4	9	13	3	0	0	30	24	2	8.3
17	<i>Sorex araneus</i>	1	3	4	8	58	1	0	0	75	41	5	12.2
18	<i>Crocidura suaveolens</i>	2	1	1	7	3	4	0	0	18	8	0	0.0
19	<i>Crocidura leucodon</i>	1	0	0	4	0	1	0	3	9	9	0	0.0
20	<i>Neomys anomalys</i>	0	1	0	0	3	0	0	0	4	4	0	0.0
	MM neidentificate	1	0	9	8	43	1	0	0	62	0	0	0.0
	Capcane/zi	872	1804	2068	1915	3180	1047	250	389	11525	0	0	0
	Total MM	214	212	450	487	850	264	48	24	2549	1455	47	0
	Rata MM capturate (%)	24.5	11.8	21.8	25.4	26.7	25.2	19.2	6.2	22.1	0	0	0
	% MM pozitiv	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3.2

Cota cea mai mare a probelor pozitive a revenit speciilor *Arvicola terrestris* (14,3%), *Sorex araneus* (12,2%) și *Microtus subterraneus* (11,1%). Anticorpi specifici față de *Fr.tularensis* au fost depistați și la speciile *S.minutus*, *R.norvegicus*, *Ap.agrarius*, *Ap.uralensis*, *C.glareolus*, *Ap.flavicollis*, *Ap.sylvaticus* (tabelul 3). Un interes major în supravegherea epizootică îl reprezintă speciile *Ar.terrestris*, *R.norvegicus*, *C.glareolus*, *Apodemus sp.*, deoarece sunt întâlnite în apropierea localităților și reprezintă rezervorul agenților cauzali ai tularemiei.

În 2009, în loc. Mana, Orhei s-a depistat un caz de tularemie la om și a fost efectuată investiga-

rea epidemiologică a cazului. Pentru determinarea sursei de infecție au fost capturate MM în gospodăria bolnavului, la locul de lucru și în ecosistemele din apropierea localității indicate. În gospodăria pacientului au fost identificate 2 specii de MM: *Ap.uralensis*, *M.musculus* și în apropierea locului de muncă alte 2 specii de MM: *Ap.sylvaticus* și *Crocidura leucodon*. Total în cadrul acestei investigații au fost identificate 4 specii de MM cu 9 exemplare. Dintre ele rezultate pozitive la tularemie au fost depistate la 2 exemplare de MM, din specia *Ap.uralensis* în titrurile 1/40-1/80. În r-l Orhei a fost extins arealul de studiu, fiind investigate teritoriile unde anterior au fost cazuri de boală (ex., loc. Clișova).

În r-l Orhei au fost capturate și identificate în diverse biotopuri 10 specii de MM. Investigațiile de laborator au evidențiat prezența la 5 specii din ordinul Rodentia – *C.glareolus*, *Ap.uralensis*, *Ap.sylvaticus*, *Ap.flavicollis*, *Ap.agrarius* și la o specie din ordinul Insectivora – *Sorex araneus*, rezultate pozitive la tularemie ceea ce constituie 6,8% din numărul total de MM investigate.

Zona de sud. Cercetările au fost efectuate în sud-vestul țării (lunca r. Prut) și în ecosistemul cursului inferior al r. Nistru. Total au fost instalate 9160 de capcane/zi cu capturarea a 1632 de micromamifere. S-au identificat 18 specii de micromamifere, dintre care 12 – rozătoare și 6 – insectivore (tabelul 4). Menționăm, că doar în această zonă, în fâșiile de protecție, livezi, grădini neprelucrate și în taberele de odihnă amplasate în păduri a fost înregistrată specia *Ap.uralensis* ca dominantă.

În biotopurile umede, speciile dominante au fost *Ap.sylvaticus* și *Ap.agrarius*, la marginea pădurilor și în păduri – *Ap.flavicollis*, urmată de *Ap.uralensis*. Ca și în zonele de nord și de centru, cea mai mare diversitate de specii (15) a fost înregistrată în biotopurile umede.

Tabelul 4

Efectivul numeric și ponderea MM cu rezultate pozitive din zona de sud 2005-2009

N d/o	Specii de MM	Biotopuri							Sumar			
		Marginea pădurii	Păduri	Fâșii de protecție	Livezi, grădini	Biotopuri umede	Tabere de odihnă	Urbacenoze	Captur.	Invest.	Rez. poz.	%
1	<i>Dryomys nitedula</i>	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0.0
2	<i>Clethrionomys glareolus</i>	34	18	7	3	0	6	0	68	61	3	4.9
3	<i>Arvicola terrestris</i>				0	8			8	3	0	0.0
4	<i>Microtus arvalis</i>	4	0	9	17	26	0	0	56	24	0	0.0
5	<i>Apodemus uralensis</i>	61	37	150	74	69	14	0	405	334	4	1.2
6	<i>Ap.sylvaticus</i>	36	25	62	45	109	5	0	282	151	7	4.6
7	<i>Ap.flavicollis</i>	122	84	54	32	18	9	0	319	272	5	1.8
8	<i>Ap.agrarius</i>	15	7	3	20	73	0	0	118	27	0	0.0
9	<i>Mus musculus</i>	18	6	35	27	46	1	9	142	103	8	7.8
10	<i>Mus spicilegus</i>	0	7	35	0	12	0	0	54	29	1	3.4
11	<i>Micromys minutus</i>	0	0	0	1	6	0	0	7	1	0	0.0
12	<i>Rattus norvegicus</i>	0	0	0	11	5	0	0	16	10	0	0.0
13	<i>Sorex minutus</i>	3	2	2	1	6	6	0	20	15	0	0.0
14	<i>Sorex araneus</i>	5	6	5	1	10	0	0	27	17	0	0.0
15	<i>Crocidura suaveolens</i>	0	0	3	0	3	0	0	6	4	1	25.0
16	<i>Crocidura leucodon</i>	3	4	6	1	0	2	0	16	15	0	0.0
17	<i>Neomys anomalys</i>	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0.0
18	<i>Talpa europaea</i>	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0.0
	MM neidentificate	11	10	14	19	28	3	0	85	0	0	0.0
	Capcane/zi	1590	1349	2187	1321	2371	130	212	9160	0	0	
	Total MM	312	207	385	252	421	46	9	1632	1067	29	
	Rata MM capturate (%)	19.6	15.3	17.6	19.1	17.8	35.4	4.2	17.8	0	0	0
	% MM pozitiv	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2.7

Rată înaltă de nimerire în capcane a MM a fost înregistrată în taberele de odihnă amplasate în păduri, constituind 35,4%. Rata de nimerire a MM la marginea pădurilor a înregistrat indici de – 19,6%, în livezi, grădini neprelucrate – 19,1%, în biotopuri umede – 17,8% și în fâșiile de protecție – 17,6%. Cea mai joasă rată de nimerire în capcane a MM a fost înregistrată în urbacenoze – 4,2%.

Rezultate pozitive la tularemie au fost depistate la 29 de exemplare de MM (2,7%), ce aparțin la 7 specii: *C.glareolus*, *Ap.uralensis*, *Ap.sylvaticus*, *Ap.flavicollis*, *Mus musculus*, *M. spicilegus* și *Crocidura suaveolens*.

În urbacenozele din Zona de Sud a fost identificată doar o singură specie de MM – *M.musculus*, anticorpi specifici au fost determinați la 8 exemplare ce constituie – 7,8% din numărul total de MM capturate. Cercetările de laborator ale ingluviilor păsărilor răpitoare colectate în perioada anilor 2005-2009 a demonstrat prezența antigenului *Fr.tularensis* în 2,2% probe investigate. Ponderea probelor pozitive la ingluviile cercetate diferă de la an la an: 2005 – 2,7%; 2006 – 1,3%; 2007 – 2,8%; 2008 – 2,8%, și în 2009 – 1,8% și se atestă în r-le Ialoveni, Strășeni, Căușani, Comrat, Cantemir, Cahul, Ungheni și mun. Chișinău.

Concluzii:

- Efectivul numeric de MM, în 70-80% este determinat de 7 specii (*C.glareolus*, *Ap.uralensis*, *Ap.sylvaticus*, *Ap.flavicollis*, *Ap.agrarius*, *M.musculus* și *sp. Microtus*) din cele 20 identificate pe parcursul anilor de studii.
- Investigațiile de laborator au evidențiat prezența agentului *Fr.tularensis* la 13 specii de MM, inclusiv la speciile dominante.
- Speciile identificate ca rezervor al infecției în mare măsură aparțin grupelor I și II de sensibilitate și receptivitate la tularemie, sunt depistate în toate zonele geografice și asigură persistența și circulația agentului cauzal al tularemiei în focarele naturale.
- Cote înalte de afectare a MM cu agentul în cauză stabilite în zonele de centru și sud (3,2% și 2,7%, respectiv) indică la un posibil prognostic epizootologic nefavorabil.
- În Zona de centru se atestă o activizare lentă a nucleului focarului natural de tularemie, cu extensii periodice (de 13 ani) și o sezonabilitate de toamnă.
- Realizarea continuă a supravegherii epizootologice permite monitorizarea activității focarelor naturale de tularemie și prognosticarea posibilelor urgențe de sănătate publică, cu elaborarea măsurilor adecvate de control.

Referințe bibliografice

1. Sener Barut, Iltah Cetin. A tularemia outbreak in an extended family in Tokat Province, Turkey: observing the attack rate of tularemia. *International Journal of Infectious Diseases*, Volume 13, Issue 6, Pages 745-748.
2. David T. Dennis; Thomas V. Inglesby; Donald A. Henderson; et al Tularemia as a Biological Weapon Medical and Public Health Management JAMA. 2001;285(21):2763-2773 (doi:10.1001/jama.285.21.2763).
3. Galețkii P., Cotici A., Moraru Dora etc. al. Diagnosticul tularemiei reapărute în anul 1996// Congresul IV al igieniștilor, epidemiologilor din Republica Moldova, 1997 teze. Vol.2, p.26-28, Chișinău.
4. Gurycova D. Epidemiologic characteristics of tularemia in Slovakia. Bratisl Lek Listy 2006;107(5): 224 p.
5. Magdei M., Chicu V., Marin S. et.al. Tularemie: istoric și actualitate. // Curier medical, 1997, Nr. 6, p. 52-56, Chișinău.
6. Postolache Gh. Vegetația Republicii Moldova. Ediție susținută de Fundația Soros Moldova. Chișinău: Știința, 1995, 340 p.
7. Доброхотов Б.П., Малыгин В.М. Применение электрофореза гемоглобинов для идентификации серых полёвок группы *Microtus arvalis* (Rodentia, Cricetidae) // Зоол. журн. 1982. Т. 61. № 3. С. 436-439.
8. Михайленко А.Г., Унтура А.А., Чебан Д.С. и др. Некоторые итоги изучения природной очаговости туляремии в Молдове. Актуальные проблемы профилактики туляремии. Тез.докл. Всес. конф. (Симферополь, 1991) с. 112-124.

9. А.Г. Михайленко Материалы диссертации, А.Г. Михайленко, В.Ф. Кикю, А.В. Гуцу, Д.С. Морару, Е.В. Кульбачная. Активизация природных очагов туляремии Молдовы. Санитарная охрана территории Украины и профилактика особоопасных инфекций.// Материалы научно-практической конференции, посвящённой 60-летию Украинской Гос. Противочумной Станции. Одесса, 1997, с. 109-110.

10. Успенская И.Г., Коновалов Ю.Н., Михайленко А.Г. Трофическая зависимость динамики численности иксодид в условиях антропогенного пресса.// Всероссийская научная конференция «Взаимоотношения паразита и хозяина», 1998. тез.док. с.68, Москва.

11. Д.С. Чебан, А.А. Унтура, Б.Д. Розенфельд, Л.С. Беличук, А.Г. Михайленко, О.И. Сафронова, В.Г. Евтодиенко, Смирнов, И.Г. Успенская. О природной очаговости туляремии в Молдавии.// ЖМЭИ, 1987, N 7: 115-116.

Rezumat

Agentul cauzal al tularemiei, *Fr.tularensis*, este unul dintre cele mai patogene bacterii cunoscute, care se transmite prin intermediul vectorilor, inhalarea aerului contaminat, mai rar enteral, cu apa și/sau produsele contaminate, provocând deseori o boală severă. Căpușele Ixodide sunt vectorii implicați în transmiterea bacteriilor la om în timpul mușcăturilor, rezervorul de infecție în natură sunt animalele sălbatice mici. În Republica Moldova, în perioada 2005-2009, a fost evidențiată prezența anticorpilor față de agentul *Fr.tularensis* la 13 specii de micromamifere (MM) din 20 identificate. Pondere mai înaltă a MM infectate cu agentul cauzal al tularemiei a fost înregistrată în zonele de centru – 3,2% și sud – 2,7% în comparație cea de nord – 1,4%. În zona de centru se atestă o activizare lentă a focarului natural de tularemie, cu extensii periodice (de 13 ani) și o sezonabilitate de toamnă. În r-nul Orhei, loc. Mana, în 2009 a fost înregistrat un caz de tularemie. Investigarea cazului a elucidat prezența rezultatelor pozitive la tularemie la specia *Apodemus uralensis* din 4 specii identificate în acest focar. Diversitatea înaltă a speciilor de MM cu rezultate pozitive la tularemie asigură persistența și circulația agentului cauzal în focarele naturale, menținând un risc de apariție a cazurilor de boală la om.

Summary

Causative agent of tularemia, *Fr.tularensis*, is one of the most known pathogenic bacteria which is transmitted by vectors, inhaling contaminated air, consuming contaminated water and/or products, often causing severe illness. Vectors – Ixodide ticks, transmitted pathogens to humans by bites, the reservoir of infection in nature are small wild animals. In the Republic of Moldova during 2005-2009 antibodies against the *Fr.tularensis* were detected in 13 species of micromammals (MM) from 20 identified. In the Centre – 3.2% and South zones - 2.7% were recorded higher proportion of infected MM with tularemia agents, comparing with the North - 1.4%. In the Center zone was identify a slow periodic (13 years) natural foci activization of the tularemia and fall seasonality. In the rayon Orhei, village Mana in 2009 was record case of tularemia. Investigation of the foci showed the presence of the positive results of tularemia pathogens at the *Apodemus uralensis* from four identified species. High diversity of MM species with positive results are ensuring the persistence and circulation of the tularemia agents in the natural foci which maintaining a risk of human disease cases.

MONITORIZAREA LA NIVEL NAȚIONAL A STĂRII DE SĂNĂTATE ÎN RAPORT CU FACTORII DE MEDIU ÎN CONTEXTUL DECLARAȚIEI DE LA PARMA

Valeriu Pantea, dr. în medicină., conf. univ., cerc. șt. coord, *Alla Overcenco*, cerc. șt.

Centrul Național de Sănătate Publică

Sănătatea în relație cu mediul. Necesitatea monitorizării aspectelor socio-igienice ale existenței umane reiese din faptul, că sănătatea este un produs multidimensional. Ea depinde de mai multe componente de proporție, și anume: de particularitățile biologice ale organismului (moștenirea genetică, constelațiile enzimatică etc.), de ambianța ecologică (factorii nefavorabili de origine chimică și

fizică din mediu și de la locul de muncă), cel social, cum ar fi comportamentul individual (obiceiuri, alimentație, consum etc.) și de calitatea asistenței medicale (preventive, curative, recuperare). Din aceste considerente, sănătatea umană în măsură decisivă este rezultatul interrelațiilor organismului (cu particularitățile sale biologice) cu mediul înconjurător (inclusiv cel ocupațional) și factorii determinați de modul de trai și comportament.

Conform OMS [9], expunerile de mediu, care pot fi evitate, provoacă 14-19% dintre toate bolile în Regiunea Europeană și cca 24% din povara totală a bolilor. Ponderea cazurilor de deces determinate de influența factorilor de mediu constituie cca 24% și cca 22% din toate bolile înregistrate la copiii sub vârsta de 14 ani.

Intervenții bine direcționate pot preveni o mare parte din acest risc de mediu și salva mii de vieți pe an. Majoritatea bolilor și a condițiilor asociate cu factori determinanți de mediu includ un șir de boli gastro-intestinale, de cancer, boli cardiovasculare, boli respiratorii, excesul de greutate și obezitatea, leziuni traumatiche și tulburări de dezvoltare etc.

Comunitatea medicală, îndeosebi specialiștii din sănătatea publică (epidemiologii și igieniștii), examinează starea de boală a individului în strânsă corelare cu cauza manifestării fenomenului patologic. Pe măsura dezvoltării științei și acumulării cunoștințelor despre modul de influență a factorilor de mediu asupra sănătății, s-a conturat treptat obiectivul și aria de cercetare, căile de identificare și prevenire a influenței nefaste a acestora asupra sănătății umane, sau de eliminare a acestei influențe. Au trebuit să treacă mai multe secole și decenii, inclusiv să fie create condiții teoretice, politice și tehnice pentru a face posibilă integrarea, *de facto*, a eforturilor societății în lupta pentru îmbunătățirea și fortificarea sănătății populației. Astfel, doar în anii '80-90 ai secolului trecut și începutul mileniului III s-a conturat și conștientizat, la nivel regional și global, „complexitatea domeniului, implicat a necesității de colaborare coerentă, coordonată și unitară la nivelul politicilor și programelor comunitare, naționale și internaționale, în vederea intervenției eficiente” și integrate pentru prevenirea maladiilor [3].

„Sănătatea în relație cu mediul este o componentă a sănătății publice, al cărei scop este prevenirea îmbolnăvirilor și promovarea sănătății populației în relație cu factorii de mediu” – prin abordarea aspectelor teoretice și practice, de la politici și până la metode și instrumente legate de identificarea, evaluarea, prevenirea, reducerea și combaterea efectelor factorilor de mediu asupra sănătății umane [9, 10, 11].

Domeniul de abordare a sănătății în relație cu mediul, este unul multidisciplinar, complex, care presupune colaborarea intersectorială și interinstituțională a echipelor de specialiști și a managerilor acestora, pentru înțelegerea, descrierea, cuantificarea și controlul acțiunii factorilor de mediu asupra sănătății.

Procesul European asupra sănătății și mediului. La sfârșitul anilor '90 țările europene au inițiat în premieră procesul pentru a elimina cele mai mari și semnificative amenințări de mediu pentru sănătatea umană. Progresul spre acest obiectiv este condus de o serie de conferințe ministeriale ținute sistematic la fiecare cinci ani și coordonate de BRE al OMS. Conferințele sunt unice, reunind sectoare diferite pentru a forma politici și acțiuni europene asupra mediului și sănătății. Prima conferință a avut loc în or. Frankfurt, în 1989, urmat de Helsinki, în 1994, și Londra, în 1999. A patra Conferință a avut loc în or. Budapesta, în 2004, cu tema *Vitorul pentru copiii noștri*. A cincea și ultima Conferință a avut loc în or. Parma, Italia, pe 10-12 martie 2010, cu genericul *Protejarea sănătății copiilor într-un mediu în schimbare*.

La Conferința V au fost puse în discuție diferite aspecte ale impactului mediului asupra sănătății – apa și sănătatea, impactul transportului asupra sănătății, realizarea strategiilor naționale privind sănătatea copiilor în relație cu mediul, lucrul cu partenerii și părțile interesate, măsurile de adaptare și diminuarea schimbării climatice în Europa etc. Declarația, adoptată la această conferință este marcantă prin faptul, că pentru prima dată a fost legată cu factorii de mediu și procesul de sănătate. Guvernele celor 53 de state-membre europene au stabilit obiective clare pentru a reduce impactul negativ asupra sănătății al amenințărilor de mediu, în următorii zece ani. În pragul conferinței de la Parma în Republica Moldova a fost elaborat raportul național, care reflectă într-un mod concentrat si-

tuația actuală din domeniu [5]. Documentele adoptate la conferința V europeană, experiența țărilor și raportul național pot servi ca bază pentru strategiile naționale ulterioare privind promovarea sănătății copiilor în relație cu mediul.

Procesul European de Mediu și Sănătate va continua cu Conferința Ministerială privind mediul și sănătatea în 2016.

Aspectul de monitorizării sănătății în contextul Declarației de la Parma. Punerea în aplicare a Declarației de la Parma va contribui la consolidarea cooperării reciproce între țările europene și organizațiile internaționale, inclusiv BRE al OMS și altele, să pună în aplicare măsuri concrete de protecție a mediului și a sănătății, precum și eforturi sporite la dezvoltarea, îmbunătățirea și punerea în aplicare a legislației în acest domeniu. Într-un set de acțiuni active, care sunt susținute și acceptate de către statele membre există p. D. – *Cunoștințe și instrumente necesare pentru elaborarea și implementarea politicilor* (WHO 2010b). Aceste acțiuni sunt clar orientate spre suportul activității de dezvoltare a unui sistem european de monitorizare socio-igienic (*European Environment and Health Information System – ENHIS*). Este accentuat, că Biroul Regional European al OMS, Comisia Europeană și Agenția Europeană de Mediu trebuie să continue să ofere sprijin statelor membre în dezvoltarea de indicatori comparabili la nivel internațional, precum și interpretarea și aplicarea practică a unor cercetări relevante. În plus, aspectul de monitorizare a sănătății și mediului este una dintre problemele actuale de bază ale sănătății publice în Republica Moldova pe calea mișcării sale spre integrarea europeană, care necesită o atenție deosebită atât din partea autorităților cât și a societății [1].

Sistemul Informațional European al Monitoringului Socio-Igienic ENHIS. Pentru a reduce expunerile periculoase ale mediului și efectele acestora asupra sănătății, este necesară informația fezabilă, să se stabilească prioritățile de acțiune pentru a evalua eficacitatea lor. Statele membre au recunoscut această necesitate pentru procesul de sănătate în întregul mediu european și au repetat-o în toate declarațiile politice majore. BRE al OMS a stabilit ca ENHIS să furnizeze informațiile solicitate. ENHIS adună date din diferite surse pentru a calcula indicatorii de bază privind subiectele la nivel național și regional.

Informațiile despre legăturile dintre condițiile de mediu și de sănătate publică sunt esențiale pentru elaborarea de politici asupra sănătății și mediului. În multe țări europene, metodele și standardele de evaluare a impactului pericolelor din mediu pentru sănătatea umană trebuie încă să fie stabilite sau îmbunătățite [2, 7, 8, 11]. Date comparabile la nivel internațional sunt necesare ca bază pentru politicile europene și a strategiilor. Sistemul ENHIS este un sistem de informații armonizate și bazate pe dovezi asupra mediului și sănătății pentru a sprijini sănătatea publică și politicile de mediu în Regiunea Europeană a OMS. Primul proiect lansat în 2007 [4] și actualizat la sfârșitul anului 2009, ENHIS, permite utilizatorilor:

- să utilizeze informații științifice privind sănătatea publică, precum și condițiile de mediu;
- să monitorizeze tendințele în raportul sănătatea și mediul și să evalueze eficiența politicilor relevante;
- să facă comparații și evaluarea progresului țărilor în realizarea obiectivelor prevăzute în programele de acțiune la nivel european;
- să facă schimb de cunoștințe și bune practici pentru îmbunătățirea sănătății publice și a mediului.

Pentru extinderea ENHIS și fondarea unei baze de date la nivel global, BRE al OMS ajută țările în consolidarea capacității acestora de a funcționa și moderniza sistemele existente de monitorizare națională, și încurajează participarea la rețelele internaționale pentru o mai bună integrare a aspectelor legate de sănătate și domeniile de politici.

Un pas important și relativ simplu, în aplicarea sistemului de indicatori ENHIS, va fi utilizarea sa pentru analiză la nivel național, cu stabilirea priorităților de comunicare națională: de exemplu, traducerea buletinelor informaționale referitor la problemele relevante pentru o anumită țară. Compararea indicatorilor naționali cu indicatorii analogici din alte țări vor stimula discuția privind prioritățile în

politicile naționale și cele de acțiune. În multe cazuri, aceasta va facilita depistarea lacunelor în procesul de monitorizare și raportare, stimulând fie extinderea lor, fie modificarea datelor de raportare.

Totalitatea datelor la nivel subnațional, privind indicatorii *ENHIS*, vor fi necesari pentru analiza situațiilor în interiorul țării, situații identificate ca fiind importante pentru realizarea planului CEHA-PE (Plan European de Acțiuni „Mediul ambiant și sănătatea copiilor”) la nivel european [7]. Utilizarea definițiilor și metodologiei *ENHIS* vine să faciliteze aceste activități în interiorul țării și să asigure comparabilitatea ei internațională. Astfel, *ENHIS* va furniza baza metodologică pentru sistemele naționale. Pentru o anumită țară, condițiile de mediu și sănătate pot servi ca argument pentru elaborarea indicatorilor *ENHIS*, suplimentar la cei stabiliți. Indicatorii suplimentari, care abordează situații speciale, pot fi foarte utili din perspectivă europeană, oferind noi metodologii și referință pentru posibila extindere a domeniului de aplicare a sistemului european. Aplicarea sistemului *ENHIS* pentru nivelul național de evaluare, de analiză și raportare, în contextul politicilor naționale, va fi criteriul important în evaluarea utilității sale în sprijinul politicilor și acțiunilor. Programele OMS vor colecta experiența analizelor și le vor utiliza în modernizarea sistemului [7].

Sistemul *ENHIS* este bazat pe 26 de indicatori sanitaro-igienici cheie de sănătate a mediului și a ocrotirii sănătății [8], grupați în patru direcții prioritare, corespunzătoare Obiectivelor Prioritare Regionale (**Regional Priority Goals – RPG**), astfel:

1. **Obiectivul Prioritar Regional I RPG1 – Accesul la surse sigure de apă potabilă și sisteme de canalizare** (4 indicatori): acesta include acțiuni pentru reducerea morbidității și mortalității asociate accesului redus la apa potabilă sigură și sanitație adecvată pentru toți copiii, prin: acțiuni destinate școlilor, instituțiilor de ocrotire a copilului; planuri pentru creșterea proporției gospodăriilor cu acces la apa potabilă și sanitație adecvată, informarea și educarea populației.

2. **Obiectivul Prioritar Regional II RPG2 – Reducerea consecințelor nefaste asupra sănătății pe motivul traumelor și accidentelor, precum și sporirea activităților fizice** (7 indicatori): include acțiuni de reducere a consecințelor asupra sănătății determinate de accidente și leziuni, a morbidității asociate lipsei unei activități fizice adecvate, promovând: siguranța, securitatea și dezvoltarea durabilă a așezărilor umane pentru toți copiii, planurile de acțiune pentru nutriție și strategia pentru activitate fizică regulată.

3. **Obiectivul Prioritar Regional III RPG3 – Asigurarea cu aer curat și reducerea bolilor respiratorii** (7 indicatori): include acțiuni de reducere a bolilor respiratorii determinate de poluarea aerului interior și exterior, cu accent pe calitatea aerului interior, aplicarea Convenției Cadru privind controlul fumatului și reducerea emisiilor de poluanți determinate de mijloacele de transport, industrie și alte surse.

4. **Obiectivul Prioritar Regional IV RPG4 – Reducerea handicapului și morbidității pe contul expunerii la substanțe chimice periculoase, agenți fizici și biologici și condițiile periculoase de muncă** (8 indicatori): include acțiuni de reducere a riscului bolilor și al invalidității produse de expunerea la substanțe chimice periculoase (precum metalele grele), agenți fizici și biologici.

Aplicarea acestor indicatori pentru evaluarea riscului de mediu la nivel regional este limitată de mai mulți factori, cel mai important fiind comparabilitatea metodologică propusă de OMS și cea națională [14].

Implementarea recomandărilor (dispoziții) de monitorizare a sănătății ale Declarației de la Parma în R. Moldova. Republica Moldova este țara care a susținut și a aderat la Declarațiile adoptate în acest domeniu, inclusiv prin crearea suportului legal, normativ-metodic (2002-2004) și a sistemului (rețelei) de monitorizare a stării de sănătate a populației în relație cu factorii de mediu (2005-2009) – rezultat al implementării Concepției și Regulamentului de funcționare a Monitoringului Socio-Igienic (Monitorul Oficial, 2002) în baza Centrului Național de Sănătate Publică (fostul Centru Național Științifico-Practic de Medicina Preventivă). Tehnologia Monitoringului Socio-Igienic (*MSI*) include elaborarea și utilizarea mijloacelor, sistemelor și metodelor de observare, de eva-

luare și elaborare a recomandărilor și acțiunilor de control în mediul natural și industrial, care includ caracteristicile ecologice și tehnologice ale sectorului de producere, condițiile medico-biologice și sanitaro-igienice de existență umană [12]. Organizarea rezultatelor sub formă de baze informaționale ale *MSI*, împreună cu utilizarea datelor de monitorizare ecologică, servesc ca bază pentru formarea sistemelor informaționale geografice pentru sănătatea mediului, recunoscute de OMS ca unul din cele mai puternice instrumente pentru evaluarea calitativă și cantitativă a impactului parametrilor naturali și antropogeni asupra sănătății omului [13].

Indicatorii *MSI* nu satisfac pe deplin cerințele de compatibilitate cu performanța sistemului european *ENHIS*, dar sunt suficient de informative pentru a compara teritoriile la nivel local sau pentru a evalua dinamica sănătății și a mediului în diferite domenii. Numărul de indicatori naționali, care sunt relativ comparabili cu indicatorii europeni, constituie mai mult de jumătate din cei 26 necesari (tabelul 1). Cel mai complet set de indicatori este reprezentat de performanța din primul grup, în timp ce alte grupe de indicatori în sistemul național al *MSI* sunt în diverse grade de dezvoltare.

Tabelul 1

**Gradul dezvoltării și implementării indicatorilor ENHIS/OMS
în sistemul Monitoringului Socio-Igienic în R. Moldova**

№	Codul indicatorului	Denumirea indicatorului ENHIS/OMS	Gradul de implementare practică la nivel statal*
Grupa RPG1			
1.1	RPG1_WatSan_E1	Izbucniri de boli generate de factorul hidric	1
1.2	RPG1_WatSan_Ex1	Aprovizionarea publică cu apă și accesul la surse sigure de apă potabilă	1
1.3	RPG1_WatSan_P1	Epurarea apelor reziduale și accesul la sistem perfect de canalizare	1
1.4	RPG1_WatSan_S1	Calitatea apei de scăldat	2
Grupa RPG2			
2.1	RPG2_Traf_E1	Rata mortalității copiilor și persoanelor tinere cauzată de accidente rutiere	1
2.2	RPG2_Hous_E1	Rata mortalității copiilor și adolescenților cauzată de leziuni neintenționate	2
2.3	RPG2_Hous_E2	Prevalența excesului masei corporale și obezității la copii și adolescenți	2
2.4	RPG2_Hous_Ex1	Copii și adolescenți care practică activități fizice	3
2.5	RPG2_Hous_A1	Politicile în domeniul reducerii și prevenirii leziunilor neintenționate: căderi, înec, otrăviri și incendii	4
2.6	RPG2_Hous_A2	Politicile în domeniul reducerii și prevenirii excesului masei corporale și obezității la copii și adolescenți	4
2.7	RPG2_Traf_A1	Politicile în securitatea circulației rutiere	4
Grupa RPG3			
3.1	RPG3_Air_E1	Cazuri de astm bronșic și alergii la copii	2
3.2	RPG3_Air_E2	Mortalitatea infantilă cauzată de boli respiratorii	1
3.3	RPG3_Air_Ex1	Expunerea copiilor la aer atmosferic poluat cu suspensii solide	4
3.4	RPG3_Air_Ex2	Expunerea ambientală a copiilor la fum de țigară	4
3.5	RPG3_Hous_Ex2	Numărul copiilor care locuiesc în locuințe cu igrasie	4
3.6	RPG3_Hous_Ex3	Numărul copiilor, care locuiesc în locuințe în care se folosește combustibil solid	2
3.7	RPG3_Air_A1	Politicile în domeniul reducerii expunerii ambientale a copiilor la fum de țigară	4

	Grupa RPG4		
4.1	RPG4_Rad_E1	Incidența leucemiilor la copii	1
4.2	RPG4_UVrd_E1	Incidența melanomei la persoanele de vârstă mai tânără de 55 de ani	1
4.3	RPG4_Food_Ex2	Conținutul de poluanți organici persistenți (POPs) în laptele mamar	2
4.4	RPG4_Food_Ex1	Expunerea copiilor la pericolele chimice din alimente	2
4.5	RPG4_Chem_Ex1	Conținutul plumbului în sânge la copii	4
4.6	RPG4_Rad_Ex1	Concentrațiile radonului în locuințe	3
4.7	RPG4_Work_E1	Leziuni la copii și persoane tinere în sfera ocupațională	3
4.8	RPG4_UVrd_A1	Politicile în domeniul reducerii expunerii excesive a copiilor la raze ultraviolete	4

*1 – complet;

2 – parțial, se elaborează metodologia implementării la nivel de stat;

3 – există experiență în organizarea cercetării periodice (3-5 ani);

4 – se elaborează abordări metodologice pentru colectarea datelor

Imposibilitatea de aplicare a indicatorilor pe deplin este cauzată de câțiva factori. Unul din acestea este nevoia de o rețea de monitorizare a calității aerului în orașe, care necesită resurse materiale speciale (indicatorul 3.3). Nu mai puțin importantă este prezența unei abordări metodologice unice de colectare a datelor. Acest lucru se aplică, de exemplu, la indicatorii 3.5 și 3.6. Lacune la implementarea unor indicatori *ENHIS* sunt determinate de datele observaționale produse de alte instituții ale republicii (Serviciul Hidrometeorologic de Stat, Ministerul Afacerilor Interne, Ministerul Educației, Biroul Național de Statistică etc.) sau prin efectuarea de studii speciale (de ex., indicatorii 4.3, 4.4, 4.5).

Prin „Dialogul politic al Noilor State Independente și reformele în serviciile de supraveghere sanitaro-epidemiologică” (Bishkek, Kârgâzstan, 10-12 noiembrie 2008), țările participante au convenit pentru a determina ce surse de informații privind indicatorii cheie sunt disponibile. Realizare a recomandărilor acestei întâlniri, în 2009, la cererea BRE al OMS, a fost prezentată informația disponibilă în domeniul mediului și sănătății în Republica Moldova, care a fost utilizată în evaluarea regională pentru Raportul European în acest domeniu [11].

În prezent, specialiștii din Republica Moldova lucrează asupra adaptării metodologiei *ENHIS* de colectare a acestora în conformitate cu cerințele OMS, pentru continuarea implementării sistemului de supraveghere a stării de sănătate și, astfel, includerea țării în sistemul european de evaluare a impactului mediului asupra sănătății umane. Ca parte a acestei lucrări, Laboratorul Monitoringului Socio-Igienic al CNSP a efectuat următoarele activități:

- a fost tradus în limba de stat ghidul metodologic al setului de indicatori principali *ENHIS/OMS*;
- metodologia dată de colectarea, calcularea și raportarea indicatorilor europeni a fost adaptată pentru implementarea lor în Sistemul Național de Monitoring Socio-Igienic;
- a fost elaborată structura Bazei de date a indicatorilor *ENHIS* în softul specializat al MS Office – MS Access;
- au fost evaluați și selectați indicatorii *ENHIS*, care sunt cei mai potriviți pentru introducerea primară la nivel local (în competența Centrelor de Sănătate Publică (CSP) teritoriale);
- au fost evaluați și selectați cei mai reprezentativi în acest domeniu indicatori autohtoni, colectați anual în conformitate cu Ordinul Ministerului Sănătății RM nr. 82 din 05.03.2007;
- a fost elaborat proiectul de Ordin al MS RM, care prevede introducerea unor indicatori europeni de mediu și sănătate, alături de cei autohtoni selectați;
- a fost elaborată forma electronică în format MS Excel pentru colectarea acestor indicatori de către CSP teritoriale;
- a fost elaborat proiectul Ghidului Național privind acești indicatori.

Continuarea monitorizării indicatorilor de sănătate și mediu la nivel național este o condiție prealabilă pentru asigurarea de suport informațional a deciziilor în domeniul sănătății și servește drept bază pentru punerea în aplicare a indicatorilor *ENHIS* în sistemul *MSI*. Pentru 2011 este prevăzută introducerea în sistemul național de monitorizare anuală a unor indicatori, a căror metodologie de colectare și analiză practic nu cere eforturi speciale din partea Centrelor teritoriale de Sănătate Publică. Pentru CSP teritoriale au fost selectați 7 indicatori autohtoni din ordinul nr. 82 al Ministerului Sănătății pentru continuarea monitorizării celor mai importanți indicatori naționali și 4 indicatori europeni din cei 26 recomandați de BRE OMS (tabelul 2).

Tabelul 2

**Lista indicatorilor autohtoni și europeni, propuși pentru implementare
în sistemul Monitoringul Socio-Igienic în R. Moldova**

Nr.	GIA – Grupa de Indicatori Autohtoni	GIE – Grupa de Indicatori Europeni
	GIA: 1 – Calitatea aerului atmosferic	GIE: 1.2 – Aprovizionarea publică cu apă și accesul la surse sigure de apă potabilă (RPG1_WatSan_Ex1)
	GIA: 2 – Caracteristica rației alimentare a elevilor din școala internat	GIE: 1.3 – Epurarea apelor reziduale și accesul la sistem perfect de canalizare (RPG1_WatSan_P1)
	GIA: 3 – Starea sănătății elevilor din școala internat	GIE: 1.4 – Calitatea apei descăldat (RPG1_WatSan_S1)
	GIA: 4 – Caracteristica sării iodate destinate pentru populație	GIE: 4.7 – Leziuni la copii și persoane tinere în sfera ocupațională (RPG4_Work_E1)
	GIA: 5 – Numărul cazurilor de intoxicații acute neprofesionale de etiologie chimică	
	GIA: 6 – Numărul bolnavilor înregistrați (în cazuri abs.)	
	GIA: 7 – Activitatea economico-financiară a CSP teritorial	
În total 11 indicatori		

Pentru executarea cu succes a acestei activități este prevăzută organizarea seminarelor de familiarizare și pregătire a specialiștilor din CSP teritoriale, care sunt orientate spre furnizarea de cunoștințe avansate în acest domeniu, în primul rând, despre indicatorii de mediu și de sănătate ai sistemului european *ENHIS*, precum și despre metodologia și prevederile Declarației de la Parma, care cuprinde un spectru extins de provocări ale mediului înconjurător pentru societate în acest secol.

Concluzii. Implementarea deciziilor Planului European CEHAPE și recomandărilor Declarației de la Parma, privind monitorizarea stării de sănătate în relație cu mediul, trebuie realizată prin executarea Planurilor Naționale existente, sau prin elaborarea planurilor noi, sub coordonarea autorităților de sănătate publică națională și sub îndrumarea și monitorizarea Biroului Regional European al OMS pentru sănătate în relație cu mediul.

Autoritățile naționale trebuie să identifice prioritățile și să definească strategiile de abordare a acestora în parteneriat cu celelalte sectoare precum și cel de mediu, financiar, de transport, educație și cultură, energie, sistematizare urbană și regională, al muncii și serviciilor sociale. Desigur, o condiție *sine qua non* constituie întărirea capacității instituționale și profesionale a sistemului propriu de supraveghere și control a sănătății în relație cu mediul.

În concluzie, trebuie remarcat faptul că, formarea și punerea în aplicare a unui sistem unificat *ENHIS* la nivel european, este un pas important în direcția dezvoltării de prevenire în domeniul sănătății publice. Rezultatele de funcționare a sistemului național ar trebui să contribuie la gestionarea eficientă privind sănătatea, în special în contextul unor resurse financiare limitate și materiale ale industriei.

Referințe bibliografice

1. Bahnarel I. *Strategiile Conferinței a V Europene interministeriale în problemele sănătății și mediului*. Materialele Conferinței științifico-practice „Factorii de risc din mediu și sănătate”, Chișinău, Republica Moldova, 23 aprilie 2010, pp. 12-14.
2. Cucu A.: *ENHIS indicators - environmental determinants - a country based report*. Journal of Preventive Medicine. 2008; 16(1-2): 92-115.
3. Cucu A., Lupulescu D. *Coordonate și priorități strategice ale domeniului sănătății în relație cu mediul*, Revista de Igienă și Sănătate Publică. 2006; 56(1): 56-62.
4. ENHIS Methodological Guidelines for a Core and Extended Set of Indicators, Unedited version, 2007; available at: http://www.enhis.net/object_class/enhis_about_indicators.html.
5. FEN. *Sănătatea copiilor și mediul înconjurător în Republica Moldova*, Raport Național pentru Conferința Miniștrilor de Mediul și Sănătate de la Parma, Fondul Ecologic Național/OSCE, Chișinău, 2010; 64 p.
6. Monitorul Oficial. *Hotărârea Guvernului Republicii Moldova „Despre aprobarea Concepției organizării și funcționării monitoringului socio-igienic în Republica Moldova și Regulamentului privind monitoringul socio-igienic în Republica Moldova Nr.717 din 07.06.2002”*, Monitorul Oficial al R. Moldova nr.75/813 din 13.06.2002.
7. WHO. *Children's Health and the Environment in Europe: A Baseline Assessment*. EU/06/5067821 [D. Dalbokova, M. Krzyzanowski, S. Lloyd (eds.)], 2007; 125 p.
8. WHO. *Development of a National Environment and Health Information System in Poland*, Report of Workshop, Warsaw, Poland, 25 November 2008; 13 pp.
9. WHO. Environmental Health, 2010; available at: <http://www.euro.who.int/en/what-we-do/health-topics/environmental-health>.
10. WHO. *Declaration on Environment and Health, 5th Ministerial Conference on Environment and Health „Protecting children's health in a changing environment”*, Parma, Italy, 10-12 March 2010, available at: <http://www.euro.who.int/en/home/conferences/fifth-ministerial-conference-on-environment-and-health>.
11. WHO. *Health and Environment in Europe: Progress Assessment*. EUR/55934/BD/1, 2010; 137 p.
12. Оверченко А., Пантя В. *Социально-гигиенический мониторинг как инструмент предупреждения и уменьшения экологических рисков для здоровья населения*. Материалы Международной Конференции «Mitigation of Natural Hazards and Risk Impacts on the Environment and Society», 6-7 октября, Кишинэу, Молдова, 2005; сс. 205-208.
13. Опополь Н, Коробов Р. *Эколого-гигиенический мониторинг: проблемы и решения*. Кишинэу, 2001; 240 с.
14. Пантя В.И., Опополь Н.И., Оверченко А.В. *Опыт адаптации показателей социально-гигиенического мониторинга в Республике Молдова к требованиям методологии ВОЗ/ENHIS: Проблемы и перспективы*. Сборник научных трудов «Здоровье и окружающая среда», вып. 13, «БелСанинформ», Минск, Республика Беларусь, 2009; сс. 172-178.

Rezumat

Sunt reflectate problemele de armonizare a sistemului național de monitorizare a indicatorilor stării de sănătate în raport cu factorii de mediu la indicatorii europeni, conform recomandărilor OMS. În baza procesului de armonizare a indicatorilor, au fost propuse principiile expuse în Declarația Conferinței miniștrilor de mediu și sănătate de la Parma (Italia, 2010). În lucrare sunt expuse aspectele tehnico-materiale și metodologice de adaptare a celor 4 grupe de indicatori de nivel european pentru sistemul național de monitorizare a stării de sănătate în raport cu factorii de mediu.

Summary

The problems of harmonization of national system of health and environment monitoring to European indicators, recommended by WHO, were reflected in the present article. As a basis for such harmonization the principles of the Declaration of Environment and Health Ministers Conference in Parma (Italy, 2010) were proposed. Methodological and technical aspects of adaptation of the four groups of European indicators to national system of health and environment monitoring were exposed.

INDEX OF WEATHER VARIABILITY AND CEREBROVASCULAR DISEASE MORTALITY IN SOFIA

Zornitsa Spasova, assistant professor, PhD

National Center of Public Health Protection, Sofia, Bulgaria

Introduction. The researches made by a number of medics and physiologists eloquently point out that the weather affects all systems of the human organism. Especially vulnerable to the meteorological factor turns out to be the cardiovascular system (CVS). According to Mezernitsky, CVS „reacts more rapidly on the weather changes, compared to all other systems of the human organism” [2]. Ahmedzhanov [1] introduces the term „meteorological tolerance”, which stands for the ability of the organism to resist the effects of unfavorable climatic conditions to a certain extent, without undergoing pathological reactions. A particularly low meteorological tolerance is observed in patients with cardiovascular diseases (CVD) - i.e., they have a high meteorological sensitivity. These conclusions have are particularly important, given the high social impact of CVD. The latter are the leading cause of mortality in most countries across the world. The problem is especially serious in the Eastern European region and Bulgaria in particular, where the relative part of the total mortality attributed to CVD could reach 51-66%.

The group of CVD with the heaviest social-economic consequences, namely the high percentage of invalidization and mortality, is dominated by the cerebrovascular disease. The relation between the season and the meteorological weather with the brain stroke has been a topic of many publications. A number of researches have confirmed the pronounced seasonal character of the cerebrovascular related mortality. In the case of the monthly and seasonal distribution of lethal cases of brain stroke, a maximum is observed during winter and autumn [2]. The minimum is during the summer season. Regarding the ischemic brain stroke, an increase of 50% is observed in the morbidity rate during winter, and a 15% increase in mortality, compared to summer [9]. The winter maximum in mortality from cerebrovascular diseases is confirmed by a number of researches by Western authors [3, 6, 11, 12, 15, 18 etc].

The reasons for the higher mortality from brain strokes in winter can be explained, firstly with the influence of air temperature, humidity, atmospheric pressure and other meteorological factors. „The lower temperatures cause a peripheral vasoconstriction and an increase in the blood pressure. The increase of the blood pressure leads to a deteriorating cerebral blood circulation and is followed by a brain ischemy. Moreover, aged patients with an arterial hypertony are more sensitive to lower temperatures” [9]. Some biochemical changes in the composition of blood also have an effect – an increase of the number of erythrocytes, as well as cholesterol plasm and fybrinogen plasm, which are trombogenic [11].

Regarding the influence of lower air temperature, it has been established that with a decrease of the average daily temperature below 12°C, the number of hospitalized patients with a cerebrovascular disease diagnosis increases drastically, reaching peaking at 4°C [14]. The increased mortality in the countries with a colder climate is approximately 1% per 1°C temperature decrease [15]. In their research of the WHO in 24 cities across Africa, Asia, Europe and Latin America, the authors investigate the number of hospitalized female patients under 50 years of age, and they find out that there is a correlation between the low temperatures and the increased risk of hospitalization. They point out that „every 5°C of daily temperature decrease is related to a 7% increase in the hospitalized cases with a brain stroke diagnosis” [3].

As soon as the beginning of the 20th century, the scientists have noticed that in summer, during

the hottest periods, the so-called „heat waves”, a rapid increase of mortality related to CVD is observed. This issue has become particularly important in the last two decades, in regards to the global warming and the increased cases of extremely hot weather. A number of researches conducted in the USA before the mass use of air-conditioning show that during such periods, the adult mortality multiplies by 4. The most vulnerable contingent are the patients with cerebrovascular disease diagnosis [10]. According to [7], the number of deceased due to cerebrovascular diseases in the heat wave period exceeds the expected values by 2.2 times.

Regarding the air humidity, [5] points out that „there are more cases of CVD in the conditions of a relative humidity (RH) of 61 to 70%, and the lowest - at a RH of 80%”. According to [3] there are no relation between RH and insults. The same conclusion has been reached regarding precipitation.

The atmospheric pressure, and its changeability in particular, is researched by most authors as a significant factor in the cases of brain apoplexy. Slavova (1967) establishes that in the cases of a stable atmospheric pressure, the average daily mortality from brain stroke is 6.8, and its decrease by 7hPa results in a 7.8 rate, while its increase by 7hPa results in a 7.9 rate [2]. The same author finds the highest mortality values in the cases of a weather of class XI, IV and VI (using the complex climatic classification of Fedorov-Chubukov). They are connected to the passing of atmospheric fronts. The negative influence of classes IV and VI on the blood pressure and the subjectively perceived problems has been confirmed in our own research [4].

A lot of attention has been paid in the literature to the influence of abrupt weather change on the mortality related to cerebrovascular diseases. In the conditions of Siberia [8], a straight correlation has been established between the so-called „weather changeability index” and the observed cases of brain thrombosis ($r=0.76$). A weaker (but statistically significant) correlation is confirmed in [2], which, having researched in Novosibirsk, uses the same index ($r=0.30$).

Material and methods. The present article presents the results from a research on the influence of adverse meteorological factors on the mortality related to cerebrovascular diseases in the city of Sofia. The mortality from the given disease unite has been shown, according to gender in the age groups of 20 to 59 and over 60. The data on the number of lethal cases has been provided by the National Statistical Institute according to months for the period 2001-2005 included. Based on data on the population number, a mortality per 100,000 persons has been calculated. Meteorological data has been used, provided by the National Institute of Meteorology and Hydrology, as well as a number of internet websites. The statistical processing of the results includes a correlational and comparative analysis.

Using Rusanov’s method, the monthly frequency of abrupt weather changes is observed. The author introduces an Index of weather changeability, which accounts for the contrasting meteorological changes, which are represented by the value of the daily change of the temperature, the change of cloudiness and the number of rainy days. A contrasting change of periods by month he considers: 1) a change of periods with a clear or overcast weather with periods of rain of 1 mm and more for 1 day (this period could include more days with rainfall of less than 1 mm); 2) a change of periods with clear or cloudy wather with periods of cloudy or clear weather with a changing average daily air temperature by 2,0°C; 3) a change of periods with any type of weather with inter-daily air temperature changes by 6,0°C.

The Index of weather volatility is calculated as a percentage of the number of days with a rapid weather change to the number of days within the same period (in this case - for the same month). A 100% weather volatility is regarded the daily weather change itself. The weather regime is considered very stable if this index has a value lower than 20%, stable – between 21÷35%, changeable – 36÷50%, and very changeable – over 50% [2]. During the various months of the researched period, all types of weather regime were observed, with the exception of the very changeable type.

Results and discussion. Our results point towards an insignificant influence of the abrupt

weather changes on the mortality related to cerebrovascular diseases. Both in the whole excerpt and in the gender distribution, the correlation quotients do not reach a statistical significance ($r=0,16$ with males and in general, $r=0,14$ with females and in the age group over 60, and $r=0,12$ in the group 20÷59 years of age). In the comparative analysis too, no significant t-quotients have been observed.

This result probably explains the influence of air temperature extremes. The abrupt weather changes are usually related to the passing of atmospheric fronts, while the stable weather is caused by a stable, anticyclon state of the atmosphere. Consequently, the temperature extremums – both the extreme frost and heat, are „linked” to the anticyclon state of the atmosphere.

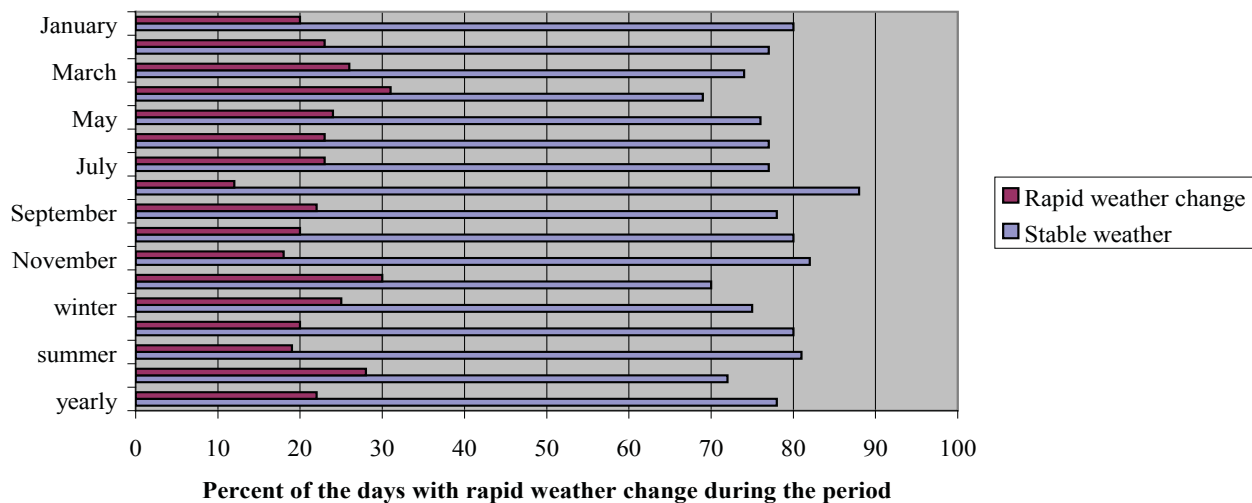


Figure 1. Rapid weather changes in Sofia (Bulgaria)

Generally the climate of Sofia is characterized by a stable regime – the Index of weather variability is 22.5% (see figure 1). Each season is also characterized by this type of weather system, with the exception of the summer, when the weather is most stable. During this period, the index of weather volatility has a value of less than 20% – i.e. there is a very stable regime. August is the month with the lowest number of days with abrupt weather changes – only 12.1%. Next comes autumn, with a regime close to stable – the index is 20.3%. The reason for the rare occurrence of rapid weather changes during this period is the prevalence of anticyclone weather situations that cause the clear and quiet weather. In late autumn, in addition to the increase of cyclone activity, the contrasting weather changes also increase.

Conclusions. The slight discrepancy between these results and the data obtained from the literature makes necessary the further precision of our research on the influence of the abrupt weather changes on the mortality related to cerebrovascular disease, as these are expected to become more frequent, given the currently observed climate changes on a global scale.

References

1. Ahmedzhanov M. *Influence of the meteorologic regimes and the seasons on the southern coast of Crimea on the frequency and occurrence of cardiovascular disorders*, M., 1961.
2. Andronova T., Deryapa N., Solomatin A. *Heliometeotropic reactions of the healthy and the diseased*, L., Medicine, 1982.
3. Chang C., Shipleyb M., Marmot M., Poultera N. *Lower ambient temperature was associated with an increased risk of hospitalization for stroke and acute myocardial infarction in young women*, Journal of Clinical Epidemiology. 2004; 57: 749-57.
4. Dimitrova S., Stoilova I., Spasova Z. *Human physiological status and environment*, 50 year University of Mining and Geology, Annual, vol. 46, part I, 2003; pp. 237-240.

5. Etlin S., Redko L., Tomachinski G. *Influence of the climate conditions in north-eastern Estonia related to the cardiovascular and respiratory diseases*, Regional problems of medical geography, L., 1987.
6. Eurowinter Group (1997), *Cold exposure and winter mortality from ischaemic heart disease, cerebrovascular disease, respiratory disease, and all causes in warm and cold regions of Europe*. Lancet, May 10; 349(9062): 1341-6.
7. Falcao J., Valente P. *Cerebrovascular diseases in Portugal: some epidemiological aspects*, Acta Med Port. 1997 Aug-Sep;10(8-9): 537-42.
8. Golovina E. G., Rusanov V. I. *Some questions on biometeorology*, St. Petersburg, 1993.
9. Hadjiev D. *Why insults are more frequent in winter?*, www.doctorbg.com.
10. Jonathan R., Lewis K. *Effects of the summer heat wave of 1988 on Daily Mortality in Allegheny country*, Public Health Rep. 1990 May-Jun; 105(3):283–289.
11. Keatinge W.R. Donaldson G.C. *Cardiovascular mortality in winter*, Arctic Med Res., 1995;54 Suppl 2:16-8.
12. Keatinge W. *Winter mortality and its causes*, Int J Circumpolar Health. 2002; 61(4): 292-9.
13. Lapina S. *Relation between the post-operation mortality and meteorological factors*, Biogeography and geography of the soils, medical geography, L., 1975.
14. Makie T., Harada M., Kinukawa N., Toyoshiba H., Yamanaka T., Nakamura T., Sakamoto M., Nose Y. *Association of meteorological and day-of-the-week factors with emergency hospital admissions in Fukuoka, Japan*, Int J Biometeorol. 2002; 46: 38-41.
15. Nayha S., *Cold and the risk of CVD. A review*, Int J Circumpolar Health. 2002; 61(4): 373-80.
16. Ravnjanskaja N., Manasov V. *Analysis of the acute CVD in the conditions of monsoon climate*, In „Realization in the improved effectiveness of medico-geographic researches”, 1991.
17. Ruvkin B. *On the question of meteorological reactions in patients with CVD*, Second scientific symposium on the problems of medical geography, L., 1965.
18. Wyndham C., Fellingham S. *Climate and disease*, S Afr Med J., 1978; 53 (26): 1051-61.

Summary

The present article presents the results of a five-year research (2001-2005) on the influence of the abrupt weather changes calculated by the Index of weather variability provided by V. I. Rusanov on the cerebrovascular disease mortality in the city of Sofia.

Our findings didn't point towards a significant influence of the abrupt weather changes on the mortality related to cerebrovascular diseases. Possible reasons for that had been discussed. The slight discrepancy between these results and the data obtained from the literature makes necessary the further precision of our research on the influence of the abrupt weather changes on cerebrovascular disease mortality, as these are expected to become more frequent, given the currently observed climate changes on a global scale.

НЕУТИЛИЗИРОВАННЫЕ ПЕСТИЦИДЫ ИЗ ЧИСЛА СОЗ И ОЦЕНКА УРОВНЯ ЗАГРЯЗНЕНИЯ ИМИ ПРОДУКТОВ ПИТАНИЯ И ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА

Ана Волнянски, док. мед. наук, *Татьяна Стратулат*, док. биол. наук,
Раиса Сырку, док. биол. наук, *Павел Соколюк*

Национальный Центр Общественного Здоровья

Введение. В группу стойких органических загрязнителей (СОЗ) в настоящее время включено более 30 химических веществ, в том числе 8 пестицидов (альдрин, хлордан, дильдрин, эндрин, гептахлор, мирекс, токсафен, ДДТ), широко использовавшихся в сельском хозяйстве в 60-70-е годы прошлого столетия. Эти пестициды относятся к классу хлорорганических соединений (ХОС) и обладают рядом признаков: способностью к биоконцентри-

рованию (или биокумуляции), накоплению в живых организмах, в первую очередь, в тканях, богатых липидами; глобальной распространенностью за счет способности переноситься на большие расстояния; стойкостью к воздействию температуры, инсоляции, влаги и к другим факторам внешней среды [3, 9, 15].

Пик применения ХОС в Молдове пришелся на 1965-1970 годы. В этот период объемы применявшихся препаратов составляли 2,5-3,5 тыс. тонн по действующему веществу, или 22-33 % от общего количества всех применявшихся в те годы средств защиты растений. ХОС использовали для борьбы с различными вредителями в качестве инсектицидной добавки к протравителям семян, в смеси с удобрениями для защиты всходов от повреждения почвообитающими вредителями и для борьбы с насекомыми – переносчиками эпидемий и эпизоотий. После запрещения в 1970-е годы применения ДДТ и других препаратов количество использовавшихся ХОС стало резко снижаться. В результате проводившейся в 90-е годы реорганизации крупных сельскохозяйственных предприятий произошло разрушение складской базы. Из имевшихся в стране 973 складов, на сегодняшний день осталось 432, из которых около половины находится в аварийном или полуразрушенном состоянии [3, 4, 11].

Цель работы – оценка уровня миграции хлорорганических пестицидов в окружающую среду из мест их хранения, определение уровня контаминации продуктов питания и степени биокумуляции в организме человека.

Материалы и методы исследования. Объекты исследования: почва в радиусе до 100 м от складов с глубины 0-10 и 40 см; вода из колодцев и артезианских скважин, расположенных не далее 500 м, и из поверхностных водоемов, расположенных не далее 1,5 км от склада; пробы овощей, молочных и кисло-молочных продуктов, отобранных у индивидуальных производителей и владельцев коров; грудное молоко.

Методами газовой и тонкослойной хроматографии [14] определяли спектр следующих химических соединений: p,p'DDE, p,p'DDD, p,p'DDT, α -, β - и γ - HCH, гептахлор, кельтан и гексахлорбензол. Все пробы были отобраны в 12 населенных пунктах, расположенных на расстоянии не более 1,5 км от складов с неупотребленными пестицидами, из южной, центральной и северной зон республики.

Результаты и дискуссия. Основным местом накопления токсичных соединений в природе является почва [6, 7, 13], из которой они поступают в воду и далее либо непосредственно, либо опосредованно в растения, биоту, гидробионты, животные организмы.

В результате исследований установлено, что все пробы почвы поверхностного слоя с расстояния 1 и 10 метров от складов содержали остаточные количества ХОС. Во всех положительных пробах обнаружен метаболит ДДТ – p,p' DDE, как наиболее стойкий.

Количественное определение метаболитов ДДТ показало, что во всех пробах почвы доминирующими были концентрации p,p' ДДТ, а минимальными – p,p' ДДЕ. Результаты определения остаточных количеств изомеров ГХЦГ, гептахлора и кельтана показали, что в пробах почвы с расстояния 1 и 10 м от склада в 100% случаев определяли наличие β - и γ - HCH, гептахлора и кельтана. С удалением от склада до 100 м частота определения изучаемых ХОС незначительно снижалась (таблица 1).

Таким образом, наибольшие концентрации ХОС накапливаются в поверхностном слое почвы на расстоянии до 10 м от склада. На глубине до 40 см определяемые количества ХОС в 10-100 раз ниже. По мере удаления от склада уровень остаточных количеств ХОС в поверхностном слое также снижается в десятки и тысячи раз, тогда как на глубине 40 см эта тенденция выражена незначительно.

**Содержание остаточных количеств ХОС в почве вокруг складов
с устаревшими пестицидами**

Название препарата	на глубине 10-12 см (мг/кг)			на глубине 40-45 см (мг/кг)			ПДК (мг/кг)
	1 м	10 м	100 м	1 м	10 м	100 м	
ДДТ	3,806	0,049	0,006	0,011	0,066	0,065	0,1
ГХЦГ	0,144	0,04	0,009	0,012	0,026	0,022	0,1
Гептахлор	0,083	0,008	0,004	0,005	0,012	0,048	0,05
Кельтан	0,486	0,010	0,003	0,005	0,024	0,0195	1,0

Концентрации Σ ДДТ, превышавшие ПДК, обнаружены в 17-25% проб почвы поверхностного слоя (пробы на расстоянии 1 м от склада). Сверхнормативные количества ГХЦГ (пробы отобраны на расстоянии 1 и 10 м от склада) установлены в 35% проб. Превышающее нормативы содержание кельтана и гептахлора имело место также в пробах почвы возле склада (6%).

Несмотря на то, что хлорорганические пестициды в настоящее время не используются в сельскохозяйственной практике, высокая персистентность большинства из них продолжает вызывать озабоченность по поводу их наличия в воде, продовольственном сырье и пищевых продуктах [2].

Выполненными исследованиями установлено, что 50% проб питьевой воды, отобранных из колодцев на территории складов и пилотных населенных пунктов, содержат остаточные количества хлорорганических соединений. На первом месте по частоте обнаружения и уровню содержания стоят изомеры ГХЦГ: β -НСН и γ -НСН – в 50% проб. Частота обнаружения p,p' ДДТ и p,p' ДДД составила 16-50%. Практически отсутствовали в воде остаточные количества α -ГХЦГ и p,p' ДДЕ. Гептахлор и кельтан определяли в 33-50% проб.

До 75% проб воды поверхностных водоемов также содержали остаточные количества β - и γ -ГХЦГ. Метаболиты ДДТ и кельтан присутствовали в 50 % проб. Половина проб воды поверхностных водоемов содержала β -НСН в концентрациях, превышающих допустимый уровень (таблица 2).

Таблица 2

**Уровень остаточных количеств ХОС в пробах воды, отобранных вблизи мест
складирования запрещенных и непригодных пестицидов (мг/дм³)**

Место отбора пестицид	I группа		II группа		поверхностный водоем (n=4)	ПДК в воде
	колодец на территории склада (n=6)	колодец на расстоянии 500 м от территории склада (n=4)	колодец на территории склада (n=2)	колодец на расстоянии 500 м от территории склада (n=2)		
Среднее значение, мкг/дм³ (% обнаружения)						
p,p' ДДТ	0,04 (16,6)	0,25 (25)	0,15 (50)	0,2 (50)	0,095 (50)	2,0
p,p' ДДД	0,033 (16,6)	0,15 (25)	0,05 (50)	0 (0)	0,05 (25)	
p,p' ДДЕ	0 (0)	0,05 (25)	0 (0)	0,35 (50)	0 (0)	
α -НСН	0,033 (16,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2,0
β -НСН	0,43 (50)	0,3 (50)	5,5 (50)	0,25 (50)	2,40 (75)	
γ -НСН	0,093 (50)	0,143 (50)	0,3 (50)	0,45 (50)	0,225 (75)	
Гептахлор	0,18 (33,3)	0,625 (50)	0,3 (50)	0,15 (50)	0,10 (25)	1,0
Кельтан	0,367 (33,3)	0,25 (25)	0,1 (50)	0,17 (50)	0,175 (50)	20,0

Таким образом, полученные данные показывают, что жители населенных пунктов, находящихся в непосредственной близости к складам с устаревшими ядохимикатами, подвергаются риску токсического воздействия ХОС, поступающих с питьевой водой.

Исследованиями по определению уровня контаминации овощей остаточными количествами хлорорганических пестицидов установлено их отсутствие в изученных пробах.

Результаты определения остаточных количеств ХОС в пробах молочной продукции показали, что около 50% проб молочных продуктов содержали остаточные количества ХОС. Во всех пробах был определен р'р' DDE. Установленные концентрации ХОС в сметане были в 10-100 раз выше, чем в молоке, но не превышали МДУ (рисунок 1).

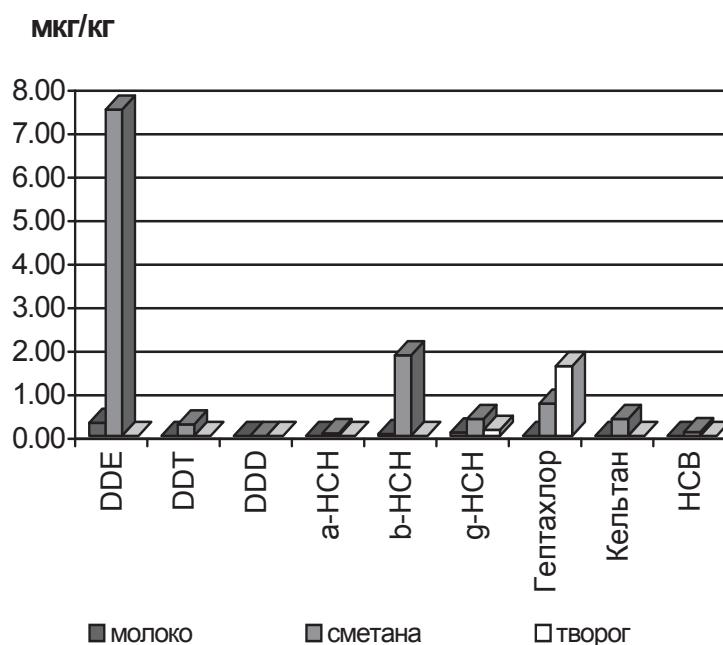


Рисунок 1. Содержание остаточных количеств ХОС в пробах молочных продуктов

Анализ корреляционной зависимости показал, что чем выше уровни загрязнения окружающей среды остаточными количествами ХОС, тем выше уровень их содержания в молочных продуктах.

Хлорорганические соединения плохо растворяются в воде, но хорошо в липидах, что позволяет им накапливаться в жировых тканях человека, в том числе в грудном молоке и сохраняться в виде метаболитов долгие годы. Со времени первых исследований содержания ДДТ в женском молоке (Laud и др., 1951; Jensen, 1966), анализ грудного молока, проводившегося в настоящее время по всему миру, показал глобальное распространение этого персистентного органического соединения [1,5,8,10].

Для оценки уровня носительства ХОС проанализировано 50 проб грудного молока (рисунок 2). Лишь в двух пробах не было обнаружено следов изучаемых ксенобиотиков. Во всех положительных пробах грудного молока определен ДДТ в виде метаболита р,р'-ДДЕ. В 50-55% проб определяли β-НСН. Гептахлор, гексахлорбензол и кельтан обнаружены соответственно в 15, 9,6 и 5,7% проб. Средний уровень содержания остаточных количеств ХОС во всех пробах молока составил $0,019 \pm 0,005$ мг/кг.

В половине всех проб грудного молока концентрация суммы метаболитов ДДТ превышала установленный норматив на молочные продукты, предназначенные для детского питания (0,01 мг/кг). В 7 пробах были определены превышающие норматив концентрации суммы изомеров ГХЦГ (0,02 мг/кг).

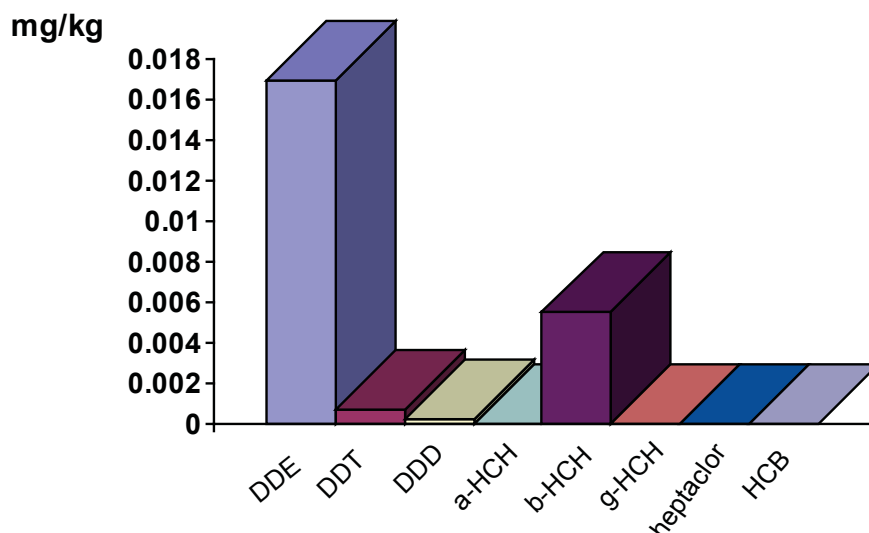


Рисунок 2. Содержание остаточных количеств ХОС в пробах грудного молока

Таким образом, выполненные нами исследования по определению остаточных количеств хлорорганических соединений в грудном молоке убедительно подтверждают факт широкого носительства ДДТ среди жительниц различных регионов республики, основная часть которых не подвергалась непосредственному воздействию хлорорганическими пестицидами (родились в основном после 1977 г). Работами Комаровой Л.И. [12] было показано, что при содержании ДДТ в цельном женском молоке на уровне 0,1 мг/л в организм ребенка в первые месяцы жизни, высасывающего 700-800 мл молока ежедневно, поступает 0,07-0,08 мг ДДТ.

Выводы

1. Основным источником загрязнения окружающей среды хлорорганическими соединениями являются запасы устаревших пестицидов и почва, прилегающая к складам. Доминирующими загрязнителями почвы являются метаболиты ДДТ.

2. Пробы воды, как питьевого назначения, так и из открытых водоемов, в 50% случаев контаминированы остаточными количествами хлорорганических соединений, преимущественно изомерами β- и γ- ГХЦГ, метаболитом ДДТ - p,p' DDE. Количества хлорорганических соединений, которые могут поступать в организм человека с питьевой водой, не превышают допустимой суточной дозы, но могут представлять риск для здоровья детей.

3. Сметана является молочным продуктом, наиболее контаминированным остаточными количествами ХОС, в основном p,p'DDE. Исследованиями показано, чем выше уровень содержания ХОС в объектах окружающей среды, тем выше их уровень в молочных продуктах.

4. Уровень контаминации организма человека остаточными количествами p,p'DDE носит повсеместный характер по всей территории Республики Молдова. Концентрации p,p'DDE в грудном молоке варьируют от 0,006 до 0,038 мг/кг, составляя в среднем 0,019±0,005 мг/кг.

Литература

1. Craan A.G., Haines D.A. *Twenty-five years of surveillance for contaminants in human breast milk: Environmental contamination and toxicology*. 1998; 35: 702-710.
2. Cadocinovic O., Izmailova D. *Pesticides stockpiles sites: assessment of pollution levels after repackaging*. 9th International HCH and Pesticides Forum for Central and Eastern European, Caucasus and Central Asia Countries. Abstracts, September 20-22, Chisinau, Republic of Moldova. 2007: 79.
3. GEF PAD Grant for Preparation of Sustainable Persistent Organic Pollutants (POPs) Stockpiles Management Project. Environmental impact assessment and environmental management plan. 2003; E 1198, V.1: 1-17.

4. Grama Mariana, Ciobu Victor Management of the NATO/PFP-OSCE/ENVSEC Project for the destruction of pesticides and dangerous chemicals in the Republic of Moldova. 9th International HCH and Pesticides Forum for Central and Eastern European, Caucasus and Central Asia Countries. Abstracts, September 20-22, Chisinau, Republic of Moldova 2007: 10-11.
5. Harris C.A., Woolridge M.W., Hay A.W.M. *Factors affecting the transfer of organochlorine pesticide residues to breast milk*: Chemosphere. 2001; 43:243-256.
6. Lunyov Michael *Obsolete pesticides and control of organochlorine toxicants in soil*. 9th International HCH and Pesticides Forum for Central and Eastern European, Caucasus and Central Asia Countries. Abstracts. September 20-22, Chisinau, Republic of Moldova. 2007: 62.
7. Moklyachuk L., Slobodeniuk O. et. al. *The ecotoxicological estimation of the sites polluted with obsolete pesticides*. 9th International HCH and Pesticides Forum for Central and Eastern European, Caucasus and Central Asia Countries. Abstracts. September 20-22, Chisinau, Republic of Moldova. 2007: 76.
8. Noren Koidu, Meironyte Daiva. *Certain organochlorine and organobromine contaminants in Swedish human milk in perspective of past 20-30 years*. Chemosphere. 2000; 40:1111-1123.
9. Regionally Based Assessment of Persistent Toxic Substances. Global Report 2003, GEF/UNEP Chemical: 207.
10. Zastenskaya I., Marusich N., Barkatina E. *Chloroorganic pesticides in food, breast milk and adipose: past and present situation in Belarus*. 9th International HCH and Pesticides Forum for Central and Eastern European, Caucasus and Central Asia Countries. Abstracts, September 20-22, Chisinau, Republic of Moldova. 2007: 75.
11. Достижения гигиены и токсикологии пестицидов по изучению хлорированных углеводов. Отчет о НИР, Москва, 1982; т.2: 132.
12. Комарова Л.И. *Носительство ДДТ и некоторые стороны его влияния на организм человека*. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Киев, 1969, 12с.
13. Мельничук С.Д., Лоханская Л.И. и др. *Комплексные исследования загрязненности территорий, прилегающих к складам непригодных пестицидов*. Чистота довкілья в нашому місті, Третя міжнародна конференція. Праці та повідомлення, Севастополь, 2-5 жовтня, 2007: 92.
14. Методические указания по избирательному газохроматографическому определению хлороорганических пестицидов в биологических средах (моче, крови, жировой ткани и грудном женском молоке), Киев, ВНИИГИНТОКС, 1984: 19-25.
15. Отчет о научно-исследовательской работе «Гигиеническое значение накопления пестицидов в объектах внешней среды и вопросы организации санитарного надзора за химизацией сельского хозяйства в Молдавской ССР», Кишинев. 1976: 38.

Rezumat

Scopul acestei lucrări constă în evaluarea nivelului migrării pesticidelor organoclorurate interzise și inutilizabile în mediul ambiant din locurile de stocare, determinarea nivelului de contaminare a produselor alimentare și gradul de bioacumulare a acestor compuși în organismul uman. În rezultatul cercetărilor efectuate s-a constatat, că probele de sol și 50 % probe de apă sunt contaminate cu izomerii β- și γ- HCH, metabolitul DDT - p,p' DDE. Smântâna este cel mai contaminat produs lactat cu p,p'DDE. Nivelul contaminării organismului uman cu reziduurile de DDE (metaboliți DDT) poartă un caracter uniform pe întreg teritoriul Republicii Moldova. Concentrația de p,p'DDE în laptele matern constituie în mediu 0,019±0,005 mg/kg.

Summary

The aim of the work consists in the assessment of the migration level of obsolete organochlorine pesticides through the environment, determination of contamination level of foods, and the intensity of their bioaccumulation in the human organisms; estimation of the risk for population health. The results of the research ascertained that soil probes and 50% of water probes are contaminated with the isomers of β- and γ-HCH, metabolite of DDT - p,p'DDE. Among the milk products, sour cream has the highest level of contamination with p,p'DDE. The levels of contamination of human organisms with DDE residues (DDT metabolites) are characterized by uniformity on the entire territory of the Republic of Moldova. P,p'DDE contamination in human milk represents an average of 0,019 ± 0,005 mg/kg.

CARACTERISTICA EFECTELOR STOCASTICE LA PARTICIPANȚII LA DIMINUAREA CONSECINȚELOR ACCIDENTULUI NUCLEAR DE LA CERNOBĂL

¹*Liubov Corețchi*, dr. în biologie, conf. cerc., ¹*Ion Bahnarel*, dr. hab. în medicină, conf. univ., ²*Eugenia Samofîia*, dr. în medicină, conf. cerc.,
³*Lucia Chirca*, șef secție, ¹*Lilia Corețchi*, masterandă

¹Centrul Național de Sănătate Publică, ²Institutul Oncologic din Republica Moldova,
³IMSP Policlinica Asociației Curativ-sanatoriale și Recuperare a Cancelariei
Guvernului Republicii Moldova

Introducere. În literatura științifică de specialitate există numeroase evaluări ale efectelor medico-biologice asociate iradierii condiționate de accidentul nuclear de la Cernobâl pentru diferite zone geografice, efectuate de diferite instituții științifice europene și internaționale. Însă după 20 de ani de la accident nu sunt evidente alte efecte majore ce pot fi atribuite acestui eveniment. Nu avem dovezi științifice suficiente ce pot corela creșterea incidenței generale a cancerului sau altor boli cu expunerea la radiații. Pe de altă parte, unele date ale AIEA ne relatează prognozarea consecințelor accidentului Cernobâl pentru următorii 70 de ani în felul următor (tabelul 1).

Tabelul 1

Consecințele probabile ale expunerii populației din toate teritoriile afectate de accidentul nuclear Cernobâl pe parcursul anilor 1986-1989 (conform prognozelor AIEA pentru următorii 70 de ani)

Contingentul	Doza colectivă Om-bar	Numărul de decese prin cancer	
		suplimentare, cauzate de iradiere	spontane, diferite cauze
„Lichidatorii”(PDCANC): 500000 – toți au lucrat în „zonă”	5000000	0 - 2000	71,40 ± 23,00
Dintre ei, 25000, la care doza de expunere a fost mai mare în 1986	375000	0 - 150	3570 ± 1100
„Evacuați”: din or. Pripiați	135000	0 - 100	6400 ± 2300
Din sate, din raza 30 km în jurul or. Pripiați	350000	0 - 270	10000 ± 3300
Populația zonelor controlate, cu nivelele de poluare cu Cs-137 :			
- 15 - 120 Ci/km ²	1620000	0 - 1230	38600
- 5 - 14 Ci/km ²	1750000	0 - 1330	71400
- 1 - 4 Ci/km ²	1400000	0 - 2130	200000

În pofida efectuării multitudinii de investigații moleculare, citogenetice, clinice, epidemiologice, până în prezent nu au fost depistați markeri ai tumorilor maligne de geneză radiogenă [4]. Corelarea dezvoltării tumorilor maligne somatice (cu excepția cancerului glandei tiroide) cu acțiunea radiațiilor ionizante, inclusiv cu durata de timp considerată perioadă latentă la persoanele care au suferit în urma ANC, rămâne un subiect de discuție în continuare a specialiștilor în domeniu [4, 5, 9]. În această ordine de idei, un accent deosebit în decelarea mecanismelor de radiocancerogeneză se pune pe studierea aberațiilor cromozomale la persoanele expuse la radiații ionizante, inclusiv la participanții la diminuarea consecințelor accidentului nuclear de la Cernobâl (PDCANC) [2, 6, 7, 9].

Scopul cercetărilor a constat în evaluarea stării sănătății PDCANC sub aspect clinic, genetic și imunologic, studierea structurii diferitor patologii, tumorilor maligne și perioadei de timp de la participarea la lucrările de diminuare a consecințelor ANC până la diagnosticare.

Materiale de cercetare. Pe teritoriul R. Moldova, în 1991 erau circa 3500 de PDCANC, iar la sfârșitul anului 2009, erau 2675 de persoane verificate cu statut de cernobâlean. Până în prezent, activează grupul de lucru în cadrul Ministerului Apărării RM, care stabilește legalitatea de statut de cernobâlean, din motivul că continuă procesul de migrare a persoanelor respective (pleacă/vin din republicile vecine) și justifică numărul lor diferit de la un an la altul. La lucrările de diminuare a consecințelor ANC în 1986 au participat circa 61%, în 1987, circa 20%, și în anii următori, circa 19%, din numărul total de PDCANC. Vârsta medie a acestora la perioada participării la lucrările respective era de 30,2 ani. Din 1991, PDCANC li se asigură asistență medicală în cadrul Asociației Curativ-sanatoriale și Recuperare a Cancelariei Guvernului Republicii Moldova. S-a analizat minuțios structura morbidității contingentului nominalizat și în special a celor din municipiul Chișinău, care sunt 870 la număr, inclusiv 46 de femei. Efectele imunologice, efectele imunogenetice și efectele citogenetice s-au investigat la, respectiv, 870, 80 și 30 de PDCANC. S-au analizat 62 de cazuri de tumori maligne în grupul de 870 de PDCANC (824 de bărbați și 46 de femei) – locuitori ai mun. Chișinău. Vârsta bolnavilor oncologici investigați era de 63,1 ani, iar vârsta lor medie la momentul activității în Cernobâl a constituit 40,5 ani. La lucrările lichidării consecințelor ANC în 1986 au participat 66,6%, în 1987 – 16,7%, în 1988 – 16,7 % bolnavi.

Rezultate și discuții. Maladiile depistate la PDCANC în timpul controalelor medicale complexe sunt prezentate în tabelul 2.

Tabelul 2

Maladiile depistate la PDCANC în timpul controalelor medicale complexe (cazuri absolute)

Maladiile	a. 1991	a. 1995	a. 1999	a. 2005	a. 2009
Bolile interne					
Hipertensiunea arterială (HTA)	41	68	123	176	211
Cardiopatie ischemică cu HTA	11	23	58	126	133
Cardiopatie ischemică fără HTA	20	28	36	53	47
Cardiomiopatie	-	4	21	94	134
Boală ulceroasă	33	48	88	136	157
Gastrită cronică	51	63	80	105	114
Colecistită cronică	108	140	113	125	144
Colecistită cronică calculoasă	5	6	7	13	20
Hepatită cronică	45	97	141	180	231
Ciroze hepatice	-	2	2	3	9
Boli reumatice	10	3	4	4	2
Artroze deformante	2	31	46	103	149
Pielonefrite cronice	16	19	23	39	55
Bronșite cronice	2	14	27	50	59
Distonii vegetovasculare	187	527	428	17	8
Sistemul nervos central					
Encefalopatii discirculatorii	14	314	421	794	852
Patologia endocrină					
Patologia glandei tiroide	17	84	168	229	242

Rezultatele relevă o creștere continuă a patologiilor organelor interne, a sistemului central nervos și endocrin. Spectrul maladiilor cronice la contingentul din orașul Chișinău se structurează în felul următor: primul loc îl dețin bolile organelor interne, dintre care 42,0% revin patologiei tractului digestiv; 28,0%, sistemului cardiovascular; 16,3% – aparatului locomotor; 3,4% – patologiilor rinichilor; 3,3% – sistemului respirator și 7,0%, altele. Pe locul doi se situează bolile sistemului central

nervos, dintre care 95% deține patologia cerebrovasculară. Locul trei revine bolilor endocrine, dintre care 64,0% constituie patologia glandei tiroide. Această structură este valabilă și pentru PDCANC din întreaga republică. Analiza supravegherii dispensează denotă că numărul maladiilor cronice este în creștere, în special patologiile tractului digestiv, ale sistemului cardiovascular și aparatului locomotor. Curba hepatitelor cronice este de asemenea în creștere, dovadă că contingentul este contaminat cu hepatitele virale la fel de frecvent ca și populația-martor. Spectrul bolilor cronice ale organelor interne și evoluția lor este identică cu cea a populației-martor. S-a constatat că circa 96% PDCANC suportă cefalee, aproximativ la 76% PDCANC persistă sindromul astenovegetativ. Tabloul clinic al maladiilor manifestă un polimorfism considerabil: de la forme asimptomatice până la forme severe, ceea ce impune consultul și, în special, evidența la specialiștii de profil: cardiolog, gastrolog, fizio-pulmonolog, infecționist, psihiatru, urolog etc.

Inițial, la PDCANC, afectarea sistemului central nervos se manifesta cu semne de distonii vegetovasculare, de regulă mixte, frecvent asociate cu sindrom hipotalamic neuroendocrin. Ulterior, distoniile vegetovasculare au evoluat în encefalopatii discirculatorii, care se manifestau cu sindroame paroxismale (stări de rău), iar în unele cazuri s-au depistat manifestări de tip epileptiform.

Referitor la patologia endocrină, de menționat că în primii ani de investigație (1991) persista sindromul hipotalamic neuroendocrin, iar din anii 1998-1999 se atestă o creștere a tiroidelor autoimune. Ultimele au evoluția preponderent cu hipotiroidie de diferit grad.

Luând în considerare dispersarea considerabilă a rezultatelor cercetărilor imunologice la PDCANC și necesitatea de a efectua o caracteristică individuală autentică a indicatorilor imunologici, am decis să analizăm rezultatele nu prin comparare cu indicatorii normei, dar să studiem coraportul limfocitelor imunoreglatorii T-CD4+, T-CD8+ și T-CD3+ cu elaborarea unui procedeu imunoreglator. Suplimentar la criteriile de bază, în analiza rezultatelor s-a luat în considerare și coraportul sumei CD4+, CD8+ față de CD3+ T-limfocitelor (indicele imunoreglatoriu 2), care în condiții optimale constituie circa 1,0±5,0. S-a dovedit că acest coraport poate varia autentic ($p < 0,05$) în funcție de situația clinică (tabelul 3) [1].

Tabelul 3

Caracteristica răspunsului imun în funcție de coraportul sumei CD4+, CD8+ față de CD3+ T-limfocitelor

Caracteristica	Coraportul dintre populațiile T-limfocitelor	Indicele imunoreglatoriu-2 (IIR-2)
1 tip - insuficient	CD4+CD8 < CD3	< 0,85
2 tip - tensional	CD4+CD8 > CD3	> 1,1
3 tip - balansat	CD4+CD8 = CD3	< 0,86-1,1

Primul tip de expresare a antigenelor de diferențiere a T-limfocitelor se consideră insuficient, suma CD4+, CD8+ se micșorează față de CD3+, de obicei se manifestă în cazul acutizării proceselor cronice. Al doilea tip, tensionat, se manifestă prin coexpresarea CD4+ și CD8+ și este caracteristic pentru patologiile cronice. Tipul trei, balansat, se manifestă prin echilibrul sumei CD4+ + CD8+ și CD3, este caracteristic pentru stările de remisiune sau practic sănătos. Utilizarea coraportului CD4+CD8/CD3 reduce necesitatea comparării valorilor unor indicatori cu norma, ale cărei limite sunt foarte relative. Expresarea antigenelor CD4 și CD8 pe membrana superficială a T-limfocitelor circulatorii constituie o reflectare a procesului de maturare și diferențiere a celulelor în timus și/sau a interrelațiilor receptorilor celulari și a factorilor asociați cu patologia concretă, care se conțin în plasma sangvină. Astfel, conform acestui criteriu, PDCANC au fost divizați în 3 grupuri. Cu alte cuvinte, se poate conchide că noi am depistat la PDCANC dereglările răspunsului imun, în comparație cu norma, cunoscute într-o serie de publicații menționate anterior (tabelul 4) [3].

Parametrii imunofenotipării limfocitelor la PDCANC ($\times 10^9$)

CD	Grupul 1 IIR-2 < 0,85	Grupul 2 IIR-2 < > 1,1	Grupul 3 IIR-2 < 0,86-1,1	Lot martor
CD19	0,183±0,011	0,266±0,027	0,148±0,029	0,245±0,090
CD3	0,783±0,075*	0,902±0,151*	0,796±0,148*	1,370±0,165*
CD4	0,404±0,067*	0,585±0,058	0,514±0,089	0,741±0,061*
CD8	0,269±0,025	0,413±0,044*	0,278±0,032	0,437±0,042
CD16	0,308±0,072	0,355±0,076	0,303±0,072	0,228±0,038
CDHLA DR	0,272±0,045	0,298±0,052	0,310±0,070	0,266±0,021
Limfocite	1,558±0,132	1,683±0,186	1,746±0,158	1,915±0,168*
CD4/CD8	1,51*	1,36*	1,85	1,75

• - suport statistic al testului *t* la nivelul $P < 0,05$

Dereglarea expresării normale a antigenelor de la suprafața limfocitelor la PDCANC a fost demonstrată de rezultatele fenotipării HLA. Anume în grupul 1 de PDCANC cu o frecvență mai sporită s-a depistat fenotipul HLA incomplet, iar în grupul 3, la participanții cărora s-a depistat o expresare balansată a antigenelor CD4 și CD8, cota parte de expresare completă a antigenelor HLA era mai mare (figura 1). În grupul 2, în pofida nivelului sporit de expresare a antigenelor diferențiate, repertoriul determinantelor membranelor s-a manifestat, de asemenea, nu destul de clar, probabil din cauza maturizării incomplete a T-limfocitelor circulare bivalente.

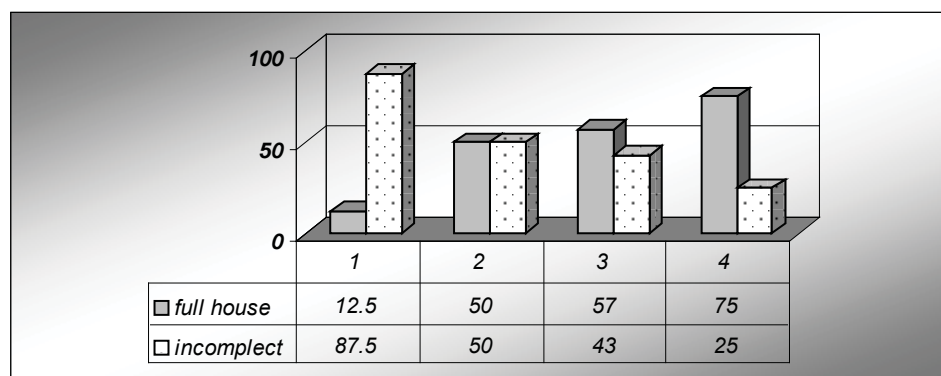


Figura 1. Fenotipul HLA la PDCANC (1-3) și grupul de control (4)

În vederea evaluării cariotipului PDCANC, s-a studiat frecvența și spectrul aberațiilor cromozomiale în culturile limfocitare ale sângelui venos. În scopul aprecierii sensibilității metodei de studiu, am efectuat o comparare a rezultatelor obținute în prima și în a doua mitoză în cadrul grupului de PDCANC (M_1, M_2) și în lotul de control (K_1, K_2). Deoarece am constatat că în M_2 are loc pierderea celulelor cu aberații nestabile, ulterior ne-am dezis de investigarea limfocitelor în M_2 . Actualmente, conform cerințelor OMS, analiza metafazelor în prima mitoză și analiza tipurilor de celule aberante constituie o condiție obligatorie pentru investigarea efectelor citogenetice de postiradiere.

Rezultatele obținute denotă că, la PDCANC, frecvența mutațiilor genomice și a aberațiilor cromozomiale era mai sporită, comparativ cu lotul martor. În acest context, frecvența medie a celulelor hiperploide, la PDCANC, era de 8 ori mai mare, comparativ cu lotul de control. Fragmentele solitare au fost depistate cu o frecvență de 3,6 ori mai sporită la PDCANC, în comparație cu lotul de control. La PDCANC, în spectrul aberațiilor predominau aberațiile de tip cromozomial, pe când în lotul de control am constatat existența unui echilibru între aberațiile cromatidiene și cele cromozomiale. Nivelul fragmentelor pare la PDCANC a fost mai mare de 4 ori în comparație cu lotul martor, iar cel al dicentricilor mai sporit de 5 ori la PDCANC. Accentuăm suplimentar că comparațiile sus-menționate sunt esențiale doar pentru rezultatele din prima mitoză (tabelele 5, 6).

Tabelul 5

Starea generală a cariotipului la PDCANC și la pacienții din lotul de control în prima (M_1, K_1) și a doua (M_2, K_2) mitoză ($X \pm m_x$, % la numărul total de metafaze studiate)

Grupul investigat, numărul de pacienți	Numărul de metafaze investigate	Starea generală a cromozomilor în metafază				
		Endoreduplicare	t_d	Separarea incompletă a cromatidelor	Separarea completă a cromatidelor	T_d
M_1 (n=11)	1077	0,09±0,009	0,38	-	0,8±0,3	2,14
K_1 (n=11)	1425	0,14±0,01		-	1,7±0,3	
M_2 (n=9)	900	0,1±0,01	0,73	0,1±0,1	0,9±0,3	0,29
K_2 (n=17)	269	0,4±0,04		-	1,1±0,6	

Tabelul 6

Mutațiile genomice, depistate la PDCANC și la pacienții din lotul de control în prima (M_1, K_1) și a doua (M_2, K_2) mitoză ($X \pm m_x$, %)

Grupul investigat, numărul de pacienți	Mutații genomice $X \pm m_x$, %				Numărul de metafaze analizate
	Poliploidii	t_d	Hiperploidi	t_d	
M_2 (n=9)	3,1±0,6	0,46	1,6±0,4	2,14	900
K_2 (n=17)	2,6±0,9	-	0,4 ±0,04	-	269
K_1 (n=11)	0,14±0,01	14,0	0,1±0,08*	2,25	1425
M_1 (n=11)	-	-	0,8±0,3	-	1077

Notă: t_d – criteriul de autenticitate, □ - diferență autentică conform criteriului Student

În perioada postchernobîl (23 de ani), în total 62 de pacienți din 870 PDCANC au fost diagnosticați cu tumori maligne cu următoarea localizare: cancerul intestinului gros – 14 (22,6%), cancer la plămâni – 10 (16,1%); cancer la ficat – 5 (8,06%); cancer la piele – 4 (6,5%); cancerul glandei mamare – 4 (6,5%); cancer la rinichi sau vezica urinară – 4 (6,5%); cancer la pancreas – 4 (6,5%); cancer la stomac – 3 (4,8%); cancerul laringelui – 3 (4,8%); tumori maligne ale creierului – 2 (3,2%); cancerul glandei tiroide – 2 (3,2%); cancerul prostatei – 2 (3,2%); cancerul cavității bucale – 1 (1,6%); cancerul globului ocular – 1 (1,6%); cancerul uterului – 1 (1,6%); cancerul testiculelor – 1 (1,6%); mielom malign – 1 (1,6%) (tabelul 7).

Tabelul 7

Structura tumorilor maligne la PDCANC (aa.1992 -2009)

2009			+									+		++	++	+
2008						++++										
2007		+		+	+						+					
2006			+		++							+				
2005				+	+			+	+							
2004		+			+	+			+					+		
2003			+	+	+	+										
2002			+	+	++	+						+				
2001			+					+				+				
2000			+					+	*	+	+					
1999	+				*		+	+	+		*					
1998	++				+	+										
1997		+	+		+						*					
1996			++	+												
1995																

1994																			
1993		+																	
1992	+		+																
S=62	piele 4	mamar 4	plămâni 10	ficat 5	CC 14	rinichi 4	testicul 1	pancreas 4	stomac 3	ochi 1	creier 2	cavitatea bucală 1	laringe 3	uter 1	glanda tiroidă 2	prostată 2	mielom multiplu 1		

+ - tumori maligne S = 62

* - tumori benigne S = 4

Perioada latentă a variat de la 6 ani, pentru primele cazuri de cancer al pielii și al cancerului la plămâni, până la 23 de ani pentru cancerul prostatei și mielomul malign. Durata medie a perioadei latente pentru cancerul pielii a constituit 9,5 ani; testicule – 13,0; globul ocular – 14,0; cancer la plămâni – 14,2; glanda mamară – 14,3; rinichi și vezica urinară – 15,0; stomac – 15,3; ficat – 16,6; pancreas – 16,6; creier – 17,2; uter – 18,0; intestinul gros – 18,3; cavitatea bucală – 19,0; glanda tiroidă – 19,0; laringe – 19,7; prostată – 23,0; mielom malign – 23,0 ani (figura 2).

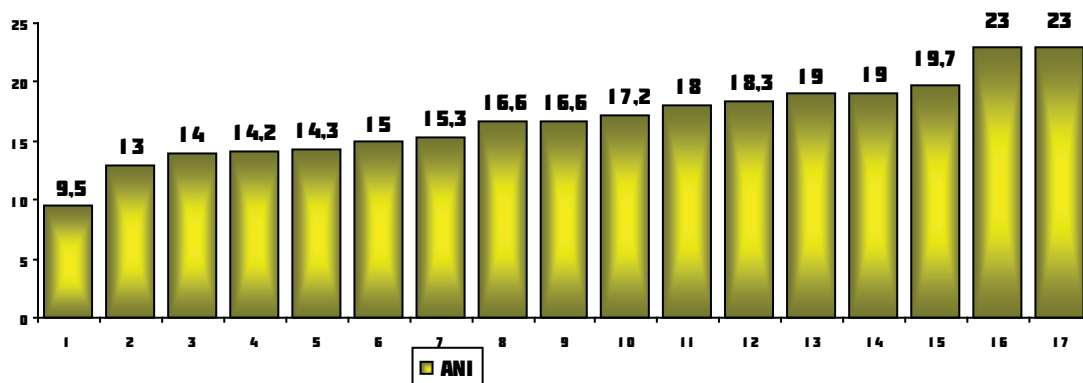


Figura 2. Durata medie a perioadei latente pentru dezvoltarea tumorilor maligne cu diferite localizări la participanții la diminuarea consecințelor accidentului nuclear de la Cernobîl. 1 – cancerul pielii; 2 – cancerul testiculelor; 3 – cancerul globului ocular; 4 – cancer la plămâni; 5 – cancerul glandei mamare; 6 – cancer la rinichi și vezica urinară; 7 – cancer la stomac; 8 – cancerul la ficat; 9 – cancer la pancreas; 10 – cancerul la creier; 11 – cancer la uter; 12 – cancerul intestinului gros; 13 – cancerul cavității bucale; 14 – cancerul glandei tiroide; 15 – cancer la laringe; 16 – cancer la prostată; 17 – mielom malign

În perioada anilor 1986-1996 (10 ani) au fost decelate 9,7%, în perioada anilor 1997-2001 (11-15 ani) – 29,0%, în perioada anilor 2002-2006 (6-20 ani) – 40,3 %, în perioada anilor 1997-2009 (mai mult de 20 de ani) – 21,0% tumori maligne. În structura tumorilor maligne la populația mun. Chișinău, cota cea mai mare îi revine cancerului glandei mamare (14,6%), apoi intestinului gros (12,1%), cancerului pielii (11,5%), cancerului la plămâni (10,1%) și cancerului la stomac (6,0%).

Deci, se poate de menționat că structura tumorilor maligne studiate are profilul asemănător, dar nu identic, cu structura tumorilor maligne la populația mun. Chișinău în aceeași perioadă 1992-2009 (tabelul 7). Frecvența cancerului intestinului gros la PDCANC (22,6%) a fost de 1,9 ori mai sporită, în comparație cu populația (12,1%). O sporire mai esențială a fost depistată pentru cancerul la ficat (de 3,7 ori) și cancerul la plămâni (de 1,6 ori). Primele tumori maligne somatice la PDCANC s-au

dezvoltat încă în primii 5 ani după ANC și au fost decelate în 1992, când a fost introdus sistemul de evidență permanentă a PDCANC. Tumorile maligne depistate cu o frecvență mai sporită la PDCANC au tendința de a crește în dinamică. Astfel, în perioada 15-23 de ani postchernobîl s-au depistat 50% cazuri de cancer la plămâni, 80% – cancer al ficat, 85,7% – cancer al intestinului gros.

Concluzii.

1. Factorul principal (radiațiile ionizante), care a acționat asupra PDCANC, rezultat din accidentul nuclear Cernobîl asociat cu stresul psihoemoțional și cu problemele social-economice au contribuit la deteriorarea stării sănătății acestor persoane. La PDCANC toate maladiile interne s-au manifestat concomitent cu distoniile vegetovasculare pe un fundal astenovegetativ pronunțat.

2. Analiza comparativă a structurii morbide la PDCANC cu datele luate din fișele medicale ale pacienților dați, până la participarea la diminuarea consecințelor ANC, a relevat o sporire a morbidității de 3-4 ori.

3. Analiza imunologică și imunogenetică a depistat dereglarea expresării normale a antigenelor de la suprafața limfocitelor la PDCANC.

4. Analiza citogenetică denotă că, la PDCANC, frecvența mutațiilor genomice și a aberațiilor cromozomiale era mai sporită, comparativ cu lotul martor.

5. Structura tumorilor maligne studiate la PDCANC are profilul asemănător, dar nu identic cu structura tumorilor maligne în populația mun. Chișinău în aceeași perioadă 1992-2009. Astfel, frecvența cancerului intestinului gros, a cancerului la ficat și a cancerului la plămâni la PDCANC a fost, respectiv, de 1,9; 12,1; și 3,7 ori mai sporită, în comparație cu populația martor, neexpusă la radiații ionizante.

Referințe bibliografice

1. Bahnarel I., Samotîia E., Corețchi L., Moldovan M. Procedeu de evaluare a statutului imun, Brevet de invenție MD 2667 C2 2005.01.31.
2. Belyi David, Malignant blood diseases and tumors in acute radiation sickness survivors following the Chernobyl accident. In: Third European IRPA Congress, 14-18 June 2010, Helsinki, Finland, p.29.
3. Corețchi L., Bahnarel I., Samotîia E. Evaluation of the immunological effects at the occupational personel. In: Regional and global aspects of radiation protection. IRPA Regional Congress for Central and Eastern Europe, Brasov, Romania, 2007, p.80-81.
4. Grigorieva I.V., Igumnov S.A. The life Quality of the Patients from Chernobyl Situation Operated on the Thyroid Cancer and the Measures of Social-Psychological Correction. In: Medical Radiology and Radiation Safety, nr.3, 2008, p. 5-10.
5. Kesminiene Ausrele et all., Risk of thyroid cancer among Chernobyl liquidators. In: Third European IRPA Congress, 14-18 June 2010, Helsinki, Finland, p.17-18.
6. Kiuru Anne et all. Influence of genetic polymorphisms on the yield of chromosomal aberrations among Estonian Chernobyl cleanup workers. In: Third European IRPA Congress, 14-18 June 2010, Helsinki, Finland, p.23.
7. Lushnikov E.F., View of Pathologist on Medical Consequences of the Chernobyl Accident: Neoplasm. In: Medical Radiology and Radiation Safety, nr.1 2008 p. 11-21.
8. Neronova E.G., Slozina N.M., Makarova N.V., Cytogenetical Disturbances and Morbidity in Chernobyl Clean-up Workers. In: Medical Radiology and Radiation Safety, nr.2, 2008, p. 5-9.
9. Suvorova L.A., Galstian I.A., Nadezhina N.M., Nugis V.Yu., Hematological Malignances of Acute Radiation Syndrome Survivors. In: Medical Radiology and Radiation Safety, nr.5, 2008, p. 26-34.
10. UNO Report, 2006.

Rezumat

În lucrare sunt prezentate rezultatele cercetărilor efectelor stocastice la 870 de participanți la diminuarea consecințelor accidentului nuclear de la Cernobîl (PDCANC). Studiul clinic a demonstrat prevalența polimorfismului sistemelor nervos, cardiovascular și gastrointestinal, asociat cu dereglările sistemului nervos vegetativ. În baza utilizării anticorpilor CD19⁺, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CDHLA DR⁺ și CD16⁺, s-a elucidat imunofenotiparea aberațiilor T-limfocitelor și tendința insuficienței imunitare T-celulare. Cercetările citogenetice ale culturilor limfocitelor sângelui periferic au depistat sporirea nivelului aberațiilor genomice, cromozomale

și cromatidiene la PDCANC, față de martor. Structura tumorilor maligne a avut profil asemănător, dar nu identic cu populația mun. Chișinău, în perioada de studiu 1991-2009.

Summary

870 patients – participants in diminishing of the consequences of the Chernobyl nuclear accident (PDCNCNA) were clinical investigated, immunological, citogenetic and oncological. The clinical investigation indicates the prevalence of large polymorphism of nervous, heart-vascular and gastric-intestinal system, which was accompanied by circulatory disorder of the vegetative nervous system. The aberrations of T- lymphocytes immunofenotype and tendency to T-/cell immunity insufficiency have been revealed with monoclonal antibodies to CD19⁺, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CDHLA DR⁺ and CD16⁺. Citogenetic research of the lymphocyte cultures of peripheral blood revealed the high level of genomic, chromosomal and chromatid type aberration. The structure of tumors has the appropriate profile, but not identical with the Chisinau populations, for the same period 1991-2009.

REZULTATELE ȘI PERSPECTIVELE REALIZĂRII PROGRAMULUI NAȚIONAL DE IMUNIZĂRI (PNI) ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Anatolie Melnic, dr. în medicină, șef secție,
Victoria Bucov, dr. hab. în medicină, prof. cerc., șef laborator,
Nicolae Furtună, doctorand, *Laura Țurcan*, dr. în medicină, șef secție

Centrul Național de Sănătate Publică

Introducere. În ultimele decenii, realizarea imunizării programate a populației a adus o contribuție majoră în sănătatea publică, inclusiv lichidarea variolei, eliminarea poliomielitei în unele regiuni ale globului, scăderea substanțială a morbidității, mortalității și invalidității survenite în urma bolilor infecțioase prevenibile prin vaccinare, precum și a pierderilor economice și sociale cauzate de aceste boli [4, 15]. Întru realizarea sarcinilor de dezvoltare a mileniului formulate de ONU, specialiștii OMS și UNICEF au elaborat un document special privind viziunea și strategia imunizărilor pe 2006-2015, Global Immunization Vision and Strategy (GIVS), ca un cadru pentru consolidarea programelor naționale de imunizare [4, 5]. Este subliniat că direcțiile principale în realizarea imunizărilor vor include următoarele – de vaccinat cât mai mulți, împotriva a cât mai multe maladii, aplicarea vaccinurilor noi, managementul eficace al programelor de imunizare în contextul interdependenței globale [5, 6, 7]. Analiza și dezvoltarea pozițiilor acestui document a evidențiat cele mai importante probleme și încercări cu care se confruntă specialiștii în domeniul imunizărilor. În primul rând, a fost subliniat că efectul durabil al imunizărilor depinde de prezența surselor stabile de finanțare și de prezența în bugetul țării a articolului respectiv [4, 5, 11, 13].

O parte componentă importantă a PNI este considerată structura și calitatea serviciului de imunizare, mai ales la nivel local, participarea în activitatea de imunizare a politicienilor, lucrătorilor organelor de administrație publică, a populației, a consultanților independenți [1, 7, 9, 13, 17].

La elaborarea strategiei multianuale a programelor de imunizare și la evaluarea eficacității calendarelor de vaccinare este necesar de realizat un monitoring permanent al acoperirii vaccinale în populația generală, de folosit metode moderne pentru evidența vaccinărilor la fiecare individ și a reacțiilor adverse postvaccinale, de măsurat nivelul real de protecție la

maladiile transmisibile prevenibile prin vaccinare, utilizând metode obiective de laborator [2, 3, 8, 12].

În ultimii ani, o direcție prioritară în dezvoltarea programelor de imunizare este elaborarea și aplicarea vaccinurilor noi în calendarul de vaccinare. La acest capitol, este subliniată necesitatea evaluării riscurilor și cost-eficienței la fiecare vaccin particular [5, 14, 16].

Problemele legate de realizarea programelor de imunizare includ următoarele aspecte – diferența în sistemele de imunizare, încetinirea creșterii acoperirii vaccinale în unele regiuni, nivelul insuficient de cunoștințe la populație, și chiar la unii lucrători medicali, privind beneficiile și riscurile imunizării [4, 5,10].

Toate cele expuse mai sus determină necesitatea analizei rezultatelor realizării PNI în 2006-2010 și elaborării direcțiilor de dezvoltare ale acestui program pe perioada ulterioară, în conformitate cu recomandările OMS și luând în considerare situația epidemiologică în țară, posibilitățile financiare și serviciul de imunizare existent.

Materiale și metode. În scopul evaluării rezultatelor realizării Programului național de imunizare în 2006-2010, au fost folosite atât metode de analiză epidemiologică retrospectivă și operativă, cât și metode statistice. La calcularea resurselor financiare necesare pentru realizare au fost folosite metode matematice și statistice.

Rezultate și discuții. Obiectivele de bază ale Programului Național de Imunizare pentru anii 2006-2010, aprobat prin Hotărârea Guvernului din 16.05.2006 nr. 523, sunt următoarele:

- asigurarea unei acoperiri vaccinale de peste 95%, la nivel național și la nivel de fiecare raion, municipiu, a populației la vârstele-țintă;
- menținerea statutului Republicii Moldova ca țară liberă de poliomielită, țară fără cazuri de tetanos la nou-născuți și rubeolă congenitală;
- eliminarea durabilă a cazurilor indigene de rujeolă, rubeolă, difterie;
- reducerea nivelului de morbiditate prin tetanos – sub 0,05 cazuri la 100000 populație, prin hepatită virală B la copii – sub 2 cazuri la 100000 populație, prin tuse convulsivă – sub 1,5 cazuri la 100000 populație și prin oreion – sub 6 cazuri la 100000 populație;
- menținerea la nivel de unități a cazurilor de tuberculoză generalizată la copii;
- reducerea morbidității și mortalității prin meningite septice și pneumonii, cauzate de infecția Hib la copii de vârsta sub 3 ani.

Analiza datelor privind realizarea obiectivelor de acoperire vaccinală prezentate în tabelul 1 demonstrează că la nivel național anual au fost atinși indicii preconizați pentru copii la imunizarea primară cu vaccinările contra tuberculozei (BCG – 98,6-99,0%), hepatitei virale B (97,1-98,8%), poliomielitei (95,9-98,2%); în anii 2006-2008, contra difteriei și tetanosului (96,1-97,5%), tusei convulsive (95,4-97,2%); rujeolei, oreionului și rubeolei (ROR) în anul 2006. Obiectivele de cuprindere cu revaccinări la vârstele-țintă de 3 și 7 ani contra tuberculozei, poliomielitei, difteriei, tetanosului, tusei convulsive, rujeolei, oreionului și rubeolei, precum și la 15 ani contra difteriei și tetanosului au fost atinse anual.

Totodată, se atestă o tendință de diminuare anuală a nivelului cuprinderii cu vaccinări la vârstele-țintă, preponderent din cauza nivelului jos de acoperire vaccinală în teritoriile din stânga Nistrului, unde la unele vaccinuri acoperirea vaccinală este sub nivelul de risc. În anul 2009, tendința de diminuare a cuprinderii cu vaccinări se manifestă și în unele teritorii de pe malul drept al Nistrului (mun. Chișinău, raioanele Cahul, Ciadâr-Lunga, Dondușeni, Vulcănești – anexa 2), cauzele principale fiind exagerarea contraindicațiilor medicale, mai cu seamă la vaccinarea contra difteriei, tetanosului, pertusei și infecției cu *Haemophilus influenzae* tip b, creșterea numărului refuzurilor de la vaccinare din partea populației, din cauza propagandei antivaccinale de către unele organizații religioase, a mass-mediei, precum și neglijarea imunizărilor de către unii lucrători medicali.

Indicatorii de acoperire vaccinală la vârstele țintă în anii 2006-2009

Anii	Indicatori	BCG	HVB	VPO	DT/Td	DTP	Hib	ROR
	Obiectiv AV	95%	95%	95%	95%	95%	95%	95%
	Vârsta țintă	12 luni	1 an	1 an	1 an	1 an	1 an	1 an
2006	Național	99,0	98,8	98,2	97,5	97,2	x	96,9
	Transnistria	97,7	97,4	95,5	92,6	91,2	x	91,9
2007	Național	98,8	97,8	97,1	96,6	96	x	94,7
	Transnistria	96,7	93,9	91,4	90,4	88,3	x	84,4
2008	Național	98,6	97,6	96,9	96,1	95,4	x	94,4
	Transnistria	94,9	91,4	91,0	87,4	85,6	x	82,8
2009	Național	98,7	97,1	95,9	94,3	93,9	33,2	91,3
	Transnistria	96,3	92,9	88,5	79,6	78,5	5,3	71,3
	Revaccinări	x	x	3 ani	3 ani	3 ani	x	x
2006	Național	x	x	98,5	98,5	98,2	x	x
	Transnistria	x	x	95,5	96,6	96	x	x
2007	Național	x	x	98,4	98,2	97,7	x	x
	Transnistria	x	x	95,1	94,1	92,2	x	x
2008	Național	x	x	98,3	98,0	97,5	x	x
	Transnistria	x	x	94,4	92,6	90,7	x	x
2009	Național	x	x	97,4	96,7	96,1	x	x
	Transnistria	x	x	91,3	85,9	84,3	x	x
	Revaccinări	7 ani-85%	x	7 ani	7 ani	7 ani	x	7 ani
2006	Național	91,2	x	99,2	99,1	x	x	98,4
	Transnistria	45,7	x	98,2	97,4	x	x	95,4
2007	Național	89,3	x	98,6	98,2	x	x	96,0
	Transnistria	33,9	x	94,7	92,2	x	x	79,3
2008	Național	90,7	x	98,5	98,5	x	x	97,5
	Transnistria	48,7	x	95,7	95,7	x	x	91,8
2009	Național	87,4	x	98,4	97,9	x	x	96,5
	Transnistria	40,5	x	95,8	92,5	x	x	88,2

Obiectivele de bază ale PNI privind cuprinderea cu vaccinări au fost atinse în primul rând datorită realizării strategiei de finanțare durabilă a PNI (tabelul 2).

Finanțarea PNI 2006-2010 din mijloacele bugetului de stat, destinat pentru sistemul sănătății (lei)

Indicatori	Anii				
	2006	2007	2008	2009	2010
Prevăzut de PNI fără antirabice și HVB	6.196.300,00	6.657.600,00	7.176.400,00	7.761.000,00	8.420.900,00
Alocat total, inclusiv preparate antirabice și HVB	7.000.000,00	7.100.400,00	7.176.400,00	8.451.000,00	10.438.500,00
Realizat total	6.526.613,12	7.099.888,67	6.799.400,00	8.076.617,80	
Realizat fără antirabice	5.995.765,52	6.468.647,09	6.117.416,91	5.805.672,00	

Datorită finanțării adecvate, achiziționării cantităților necesare de vaccinuri și consumabile pentru administrarea lor pe parcursul anilor 2006-2009 n-au avut loc întreruperi în asigurarea instituțiilor medicale cu vaccinuri.

În afară de finanțarea adecvată a asigurării cu vaccinuri din mijloacele interne, țara a beneficiat

de asistență irecuperabilă de la Alianța Globală pentru Vaccinuri și Imunizări (GAVI): vaccinuri contra hepatitei virale B (anii 2006-2008) și combinat contra difteriei, tetanosului, pertusei și infecției cu *Haemophilus influenzae* tip b (2008-2009). Costul total al vaccinurilor, seringilor și cutiilor de siguranță pentru colectarea și înlăturarea inofensivă a seringilor utilizate în imunizări pe parcursul anilor 2006-2009 din asistența GAVI a constituit 951,0 mii dolari SUA și 100,0 mii dolari SUA pentru implementarea vaccinurilor noi.

Datele supravegherii situației epidemiologice privind infecțiile dirijabile prin vaccinări și reacțiile adverse postvaccinale (RAP) servesc drept bază pentru evaluarea eficacității și calității realizării PNI. Frecvența medie de înregistrare a reacțiilor postvaccinale adverse la 100.000 doze administrate constituie pentru hepatita B – 0,11‰, vaccinul poliomieltic – 0, vaccin contra rujeolei, rubeolei, oreionului – 0,6‰, anatoxinei diftero-tetanice – 0,12‰, vaccinul DTP – 11,2‰, vaccinul BCG – 41,5‰, indicatori mai mici decât nivelul pronosticat al RAP.

Datorită activităților realizate la toate nivelurile de asistență medicală primară, preventivă și spitalicească, obiectivele de morbiditate prin infecțiile prevenibile prin vaccinări sunt pe cale de a fi realizate. Realizarea obiectivelor de morbiditate sunt prezentate în tabelul 3.

Tabelul 3

Indicatorii-țintă și realizarea lor în cadrul PNI pentru anii 2006-2010

Nr. d/o	Denumirea infecției	Obiectiv de morbiditate trasat în PNI (‰)	Rata incidenței ‰000				
			2006	2007	2008	2009	2010
1	Difteria	eliminarea cazuri indigene	0	0	0	0,02	
2	Tusea convulsivă	1,5	1,04	0,85	0,73	1,17	
3	Tetanos	0,05	0	0	0	0	
4	Tetanos neonatal	0	0	0	0	0	
5	Poliomielita	0	0	0	0	0	
6	Rujeola	eliminarea cazuri indigene	0,81	0,23	0	0	
7	Rubeola	eliminarea cazuri indigene	0,33	0,07	0,02	0,02	
8	Rubeola congenitală	0	0	0	0	0	
9	Hepatita virală B la copii	2,0	2,0	2,1	0,34	0,11	
10	Oreion	6,0	7,01	41,78	726,3	7,12	

Întru realizarea activităților de prevenire a unor boli transmisibile prin imunizări, în ultimii ani au apărut probleme, a căror nesoluționare ar putea avea un impact negativ asupra durabilității rezultatelor pozitive obținute și ar putea contribui la destabilizarea și agravarea situației epidemice. La ele, în particular, se referă:

- insuficiența nivelului de pregătire și convingere a cadrelor medicale privind beneficiile și siguranța vaccinărilor;
- evidența nedeplină a copiilor în instituțiile medicale – în anul 2009, din numărul de 45.660 de copii supraviețuitori, conform înregistrărilor în oficiile stării civile de instituțiile de medicină primară în formularul statistic nr. 5, sunt indicați ca aflați la evidență doar 42.385 de copii din grupa respectivă de vârstă (- 3.302; 7,8%), iar în formularul statistic nr. 6 – 42.705 (-2.955; 6,9%);
- capacitățile reduse ale diagnosticului de laborator în supravegherea epidemiologică a bolilor infecțioase prevenibile prin vaccinări;
- metode neefective ale mobilizării sociale și informare a populației privind importanța vaccinărilor.

Concluzii. Obiectivele principale ale PNI pe 2006-2010 privind acoperirea vaccinală și nivelul de morbiditate prin infecțiile-țintă, în linii generale, au fost realizate. Pentru dezvoltarea de mai departe a PNI în conformitate cu strategia globală de imunizare elaborată de OMS în

anii 2011-2015, în cadrul unui nou Program Național de Imunizări, sunt prioritare următoarele direcții de dezvoltare:

- asigurarea durabilității rezultatelor obținute prin realizarea primelor 3 Programe Naționale de Imunizări;
- finanțarea durabilă a Programului, inclusiv pentru implementarea vaccinurilor noi;
- realizarea activităților de aprovizionare permanentă cu vaccinuri, seringi și alte consumabile, corespunzătoare standardelor internaționale de calitate și inofensivitate;
- asigurarea funcționării eficiente a „lanțului frig” neîntrerupt la păstrarea și transportarea vaccinurilor;
- asigurarea accesului universal al populației la serviciile de imunizare incluse în Program și asigurarea calității și inofensivității imunizărilor;
- implementarea în calendarul național de imunizări a vaccinărilor contra infecției rotavirale (2012), infecției pneumococice (2013);
- promovarea și contribuirea la dezvoltarea sistemelor alternative de imunizări contra plată împotriva infecțiilor neincluse în calendarul obligatoriu de imunizări: contra virusului papilomei umane, hepatitei virale A, varicelei, infecției meningococice, gripei etc.;
- fortificarea capacităților diagnosticului de laborator în supravegherea epidemiologică a bolilor infecțioase, prevenibile prin vaccinări;
- supervizarea, monitorizarea și evaluarea realizării Programului;
- perfecționarea și instruirea continuă a personalului medical în domeniul prevenirii bolilor contagioase prin imunizări;
- promovarea vaccinărilor, mobilizarea socială și informarea populației.

Referințe bibliografice

1. Alberti K.P., Guthmann J.P., Fermon F. et al. *Use of Lot Quality Assurance Sampling (LQAS) to estimate vaccination coverage helps guide future vaccination efforts*. Trans R Soc Trop Med Hyg 2008 Mar;102(3): 251-4.
2. Andreae M.C., Switalski K., Abraham L., Freed G.L. *National immunization advisory committees of the World Health Organization's European Region*. Vaccine. 2009 May 21; 27(24): 3131-6. Epub 2009 Apr 8.
3. Bhattacharya S. *The World Health Organization and global smallpox eradication*. J Epidemiol Community Health. 2008 Oct; 62(10): 909-12.
4. Duclos P., Okwo-Bele J.M., Gacic-Dobo M., Cherian T. *Global immunization: status, progress, challenges and future*. BMC Int Health Hum Rights 2009 Oct 14; 9 Suppl 1: S2.
5. Esposito S., Principi N. *Differences in vaccinations in European Union*. Hum Vaccin. 2008 Jul-Aug;4(4): 313-5. Epub 2008 Jan 11.
6. Houweling H., Verweij M., Ruitenberg E.J. *Criteria for inclusion of vaccinations in public programmes*. Vaccine 2010 Apr 9; 28(17):2924-31. Epub 2010 Feb 26.
7. Kim S.Y., Goldie S.J. *Cost-effectiveness analyses of vaccination programmes: a focused review of modelling approaches*. Pharmacoeconomic. 2008; 26(3): 191-215.
8. Letourneau M., Wells G., Walop W., Duclos P. *Improving global monitoring of vaccine safety: a survey of national centres participating in the WHO Programme for International Drug Monitoring*. Drug Saf 2008; 31(5):389-98.
9. Lydon P., Beyai P.L., Chaudhri I. et al. *Government financing for health and specific national budget lines: the case of vaccines and immunization*. Vaccine 2008 Dec 2; 26 (51): 6727-34.
10. Maekawa M., Douangmala S., Sakisaka K. et al.: *Factors affecting routine immunization coverage among children aged 12-59 months in Lao PDR after regional polio eradication in western Pacific region*. Biosci Trends 2007 Aug; 1(1):43-51.
11. Mangrio N.K., Alam M.M., Shaikh B.T. *Is Expanded Programme on Immunization doing enough? Viewpoint of health workers and managers in Sindh, Pakistan*. J Pak Med Assoc 2008 Feb; 58(2): 64-7.
12. O'Brien J. *12th Annual Conference on Vaccine Research*. Expert Rev Vaccines 2009 Sep; 8(9): 1139-42.
13. Olander R.M., Auranen K., Härkänen T., Leino T. *High tetanus and diphtheria antitoxin concentrations in Finnish adults--time for new booster recommendations?* Vaccine 2009 Aug 27; 27(39): 5295-8. Epub 2009 Jul 9.

14. Strauss R., Sagl M., Wewalka G. et al. *WHO Polio Eradication Programme: Status quo and implementation in Austria*. Wien Klin Wochenschr. 2008; 120(7-8): 210-6.
15. Tickner S., Leman P.J., Woodcock A. *Parents' views about pre-school immunization: an interview study in southern England*. Child Care Health Dev. 2010 Mar; 36(2): 190-7. Epub 2009 Nov 30.
16. van Lier E.A., Oomen P.J., Oostenbrug M.W. et al. *High vaccination coverage of the National Immunization Programme in the Netherlands*. Ned Tijdschr Geneesk. 2009 May 16; 153(20): 950-7.
17. Wolfson L.J., Gasse F, Lee-Martin S.P. et al. *Estimating the costs of achieving the WHO-UNICEF Global Immunization Vision and Strategy, 2006-2015*. Bull World Health Organ 2008 Jan; 86(1): 27-39.

Rezumat

Indicii de acoperire vaccinală și morbiditate preconizați de PNI pe 2006-2010 prin infecțiile-țintă în linii generale au fost atinși. Au fost evidențiate problemele care împiedică realizarea PNI, inclusiv evidența nedeplină a populației și a vaccinărilor realizate, nivelul profesional insuficient al lucrătorilor medicali și neajunsuri în instruirea sanitară a populației. Pentru dezvoltarea de mai departe a PNI în conformitate cu strategia globală de imunizare elaborată de OMS în anii 2011-2015, sunt prioritare următoarele direcții de dezvoltare: finanțarea durabilă a Programului; aprovizionarea permanentă cu vaccinuri, seringi și alte consumabile, asigurarea funcționării eficiente a „lanțului frig”; asigurarea accesului universal al populației la serviciile de imunizare, asigurarea calității și inofensivității imunizărilor; implementarea în calendarul național de imunizări a vaccinărilor contra infecției rotavirale (2012), infecției pneumococice (2013); fortificarea capacităților diagnosticului de laborator în supravegherea epidemiologică a bolilor infecțioase, prevenibile prin vaccinări; supervizarea, monitorizarea și evaluarea realizării Programului; perfecționarea și instruirea continuă a personalului medical în domeniul prevenirii bolilor contagioase prin imunizări; promovarea vaccinărilor, mobilizarea socială și informarea populației.

Summary

Indices of morbidity and vaccine coverage of the 2006-2010 NIP generally target were met. There were shown some problems what hinder NIP realization, including incomplete evidence of the population and of vaccinations, inadequate professional level of health workers and training in public health. For further development of the NIP in accordance with global immunization strategy developed by WHO for the years 2011-2015 are the following priority directions of development: sustainable funding program; supply of the vaccines, syringes and other materials; ensuring efficient functioning of the “chain cold”; population universal access to immunization services and ensure quality and safety of immunizations; implementation in national immunization schedule of vaccination against rotavirus infection (2012), pneumococcal infection (2013); strengthening laboratory diagnostic capacity in epidemiological surveillance of infectious diseases, preventable by vaccination; supervising, monitoring and evaluation of program completion; improvement and continuous training of medical personnel in preventing diseases through immunization; promotion of vaccinations, social mobilization and information to the public.

PARTICULARITĂȚILE CALITĂȚII APEI POTABILE ȘI STAREA DE SĂNĂTATE A COPIILOR ÎN ASPECTUL MODIFICĂRILOR SEZONIERE

Gr. Friptuleac¹, dr. hab. în medicină, prof. univ., șef laborator, **V. Bernic**², cerc. șt.,
I. Suruceanu³, medic igienist, **A. Calendari**⁴, medic igienist,
Iurie Cojocar⁵, medic igienist

¹USMF „Nicolae Testemițanu”, ²Centrul Național de Sănătate Publică, ³CSP Briceni, ⁴CSP Cahul, ⁵CSP Chișinău

Introducere. Una dintre problemele prioritare pentru sănătatea copiilor este alimentarea cu apă potabilă, îndeosebi în spațiul rural. De regulă, în RM localitățile rurale sunt aprovizionate cu apă

din sursele subterane, a cărei calitate în majoritatea cazurilor, nu corespunde cerințelor igienice [1, 4, 5, 6, 7]. Consumul apei cu conținut excesiv de unele substanțe chimice sau poluate microbiologic condiționează anumite riscuri pentru sănătatea umană. Luând în considerare imaturitatea mecanismelor de adaptare și particularitățile anatomo-fiziologice de vârstă ale organismului în creștere, putem considera copiii ca pătura cea mai vulnerabilă a populației la acțiunea factorilor de mediu, în special a apei neconforme.

Calitatea apei nu rămâne constantă în timp, poate să varieze din cauza multor factori, fie produși de om (factori antropogeni), fie de origine naturală. Cunoașterea particularităților de modificare a calității apei în timp ne permite a pronostica și a monitoriza impactul ei asupra stării de sănătate a populației.

În ultimul timp, în republică au fost efectuate mai multe studii care au avut ca scop evaluarea indicatorilor calității apei, influențați de factorii antropogeni. Mai puțin a fost studiată influența factorilor naturali asupra calității apei potabile, cum ar fi variațiile termice sezoniere și precipitațiile. În acest context, am inițiat studiul de evaluare a particularităților de modificare a calității apei sub acțiunea variațiilor sezoniere și a impactului lor asupra stării de sănătate a copiilor.

Materiale și metode. În cadrul programului de stat „Cercetări științifice și de management al calității apelor” au fost efectuate investigații de laborator (sanitaro-chimice și microbiologice) ale calității apei folosite în scop potabil de către copiii din trei regiuni ale republicii Sud (r-nul Cahul), Centru (mun. Chișinău) și Nord (r-nul Briceni). Investigațiile de laborator au fost efectuate sezonier, din aceleași surse anterior selectate (45 de surse, 180 de probe). Evaluarea rezultatelor s-a efectuat în relație cu modificările sezoniere ale temperaturii aerului atmosferic și nivelul de precipitații (date ale Serviciului Hidrometeorologic de Stat – participant la realizarea studiului). De asemenea, a fost cercetată morbiditatea copiilor din localitățile selectate după datele statistice de la Centrele medicilor de familie.

În studiu au fost utilizate metodele igienice, sanitaro-chimice și microbiologice, epidemiologice și statistice [2, 3, 8].

Rezultate și discuții. Evaluarea calității apei pe trimestre a permis cuantificarea unor particularități ale variației sezoniere privind concentrațiile indicatorilor de bază. S-a constatat că cele mai mari valori (figura 1), fapt caracteristic pentru toate regiunile investigate, sunt ale durtății totale care este mai mare în perioada de iarnă – primăvară (constituind, respectiv, în zona Cahul – 19,3-18,3 mmol/dm³, Briceni – 16,1-15,4 mmol/dm³, mun. Chișinău – 13,1-13,4 mmol/dm³), manifestând ulterior o scădere pe tot parcursul anului și atingând valorile minime toamna (respectiv, 15,3; 13,6 și 12,1 mmol/dm³).

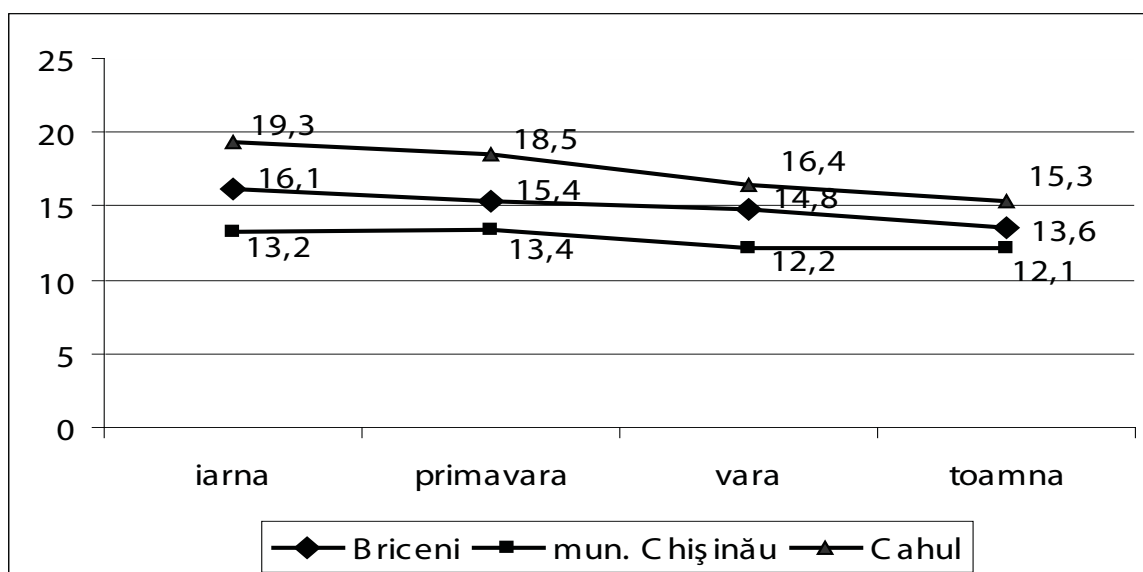


Figura 1. Variațiile sezoniere ale durtății totale a apei pe parcursul a. 2009

Practic aceeași legitate este caracteristică și pentru mineralizarea totală a apei (figura 2). În special, am constatat că, atât pentru r-nul Cahul, cât și pentru mun. Briceni, cea mai înaltă mineralizare a apei, de asemenea, este caracteristică pentru perioada de iarnă-primăvara (constituind, respectiv 2,9-2,3 mg/dm³ și 3,0-2,3 mg/dm³), toamna atingând, respectiv, valorile de 2,75 și 2,67 mg/dm³. Referindu-ne la raionul Briceni, mineralizarea denotă o creștere din primăvară până toamna (respectiv, de la 2,3 până la 2,7 mg/dm³), dar care nu depășește valoarea minimă înregistrată în r-nul Cahul.

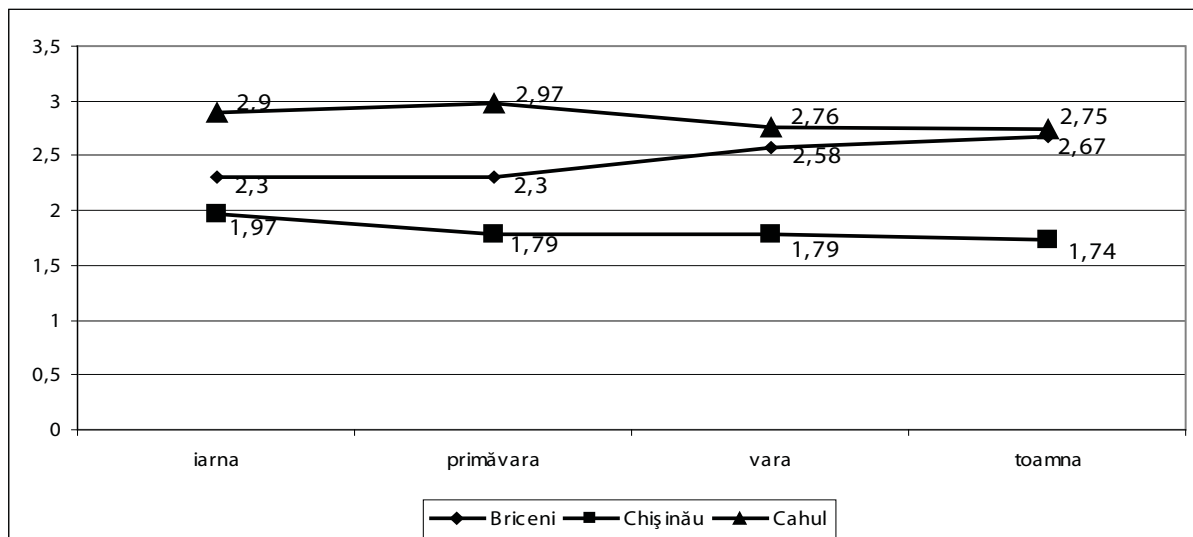


Figura 2. Variațiile sezoniere ale mineralizării apei pe parcursul a. 2009

Estimând această particularitate în privința concentrației de nitrați în apă (figura 3), am constatat o mică scădere pe perioada iarnă-primăvară, caracteristică pentru mun. Chișinău (respectiv, de la 154,3 până la 135,3 mg/dm³), cu o ulterioară creștere până la valoarea de 148,1 mg/dm³ înregistrată toamna.

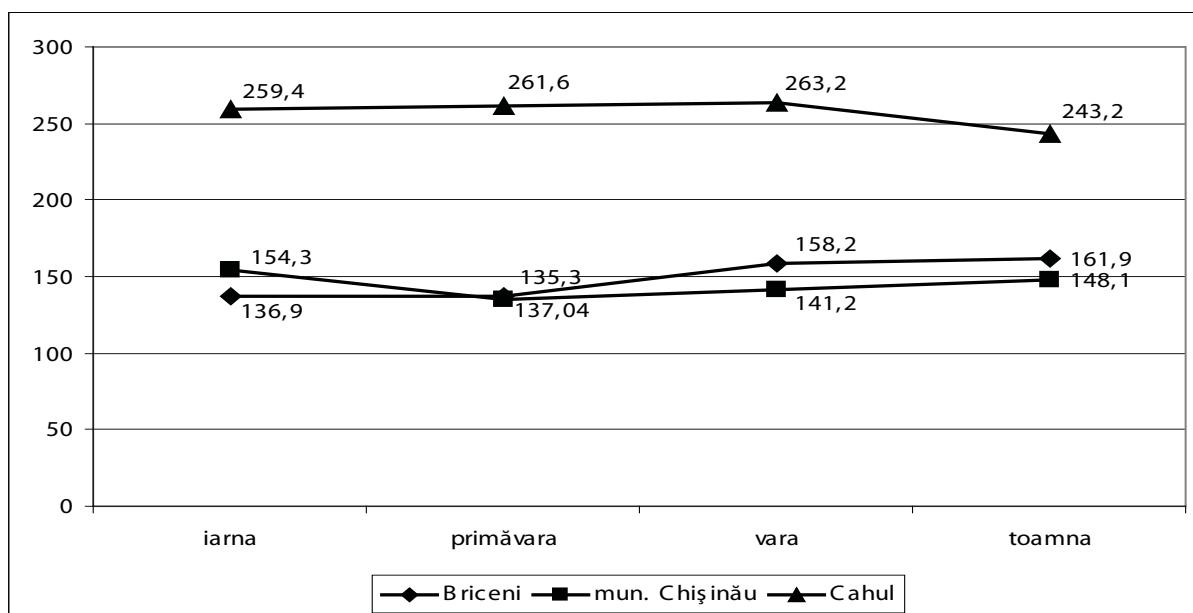


Figura 3. Variațiile sezoniere ale nitraților pe parcursul a. 2009

În raionul Briceni, cea mai mică concentrație a nitraților a fost înregistrată iarna, prezentând o creștere continuă pe tot parcursul anului (respectiv, de la 136,9 până la 161,9 mg/dm³). În raionul Ca-

hul, creșterea concentrației la acest parametru este caracteristică pentru perioada iarnă-vară (respectiv, de la 259,4 până la 263,2 mg/dm³) cu o anumită scădere în perioada de toamnă până la 243,2 mg/dm³. În privința parametrilor microbiologici, în raioanele Cahul și Briceni (figura 4), cea mai mică pondere de necorespondere pentru ambele regiuni au fost constatate în perioada de iarnă, constituind, respectiv, 12,5 și 6,3%. Ponderea cea mai mare de neconformitate a fost înregistrată primăvara (respectiv, 63,6 și 47,2%), menținându-se la acest nivel, cu mici deviații, pe tot parcursul anului.

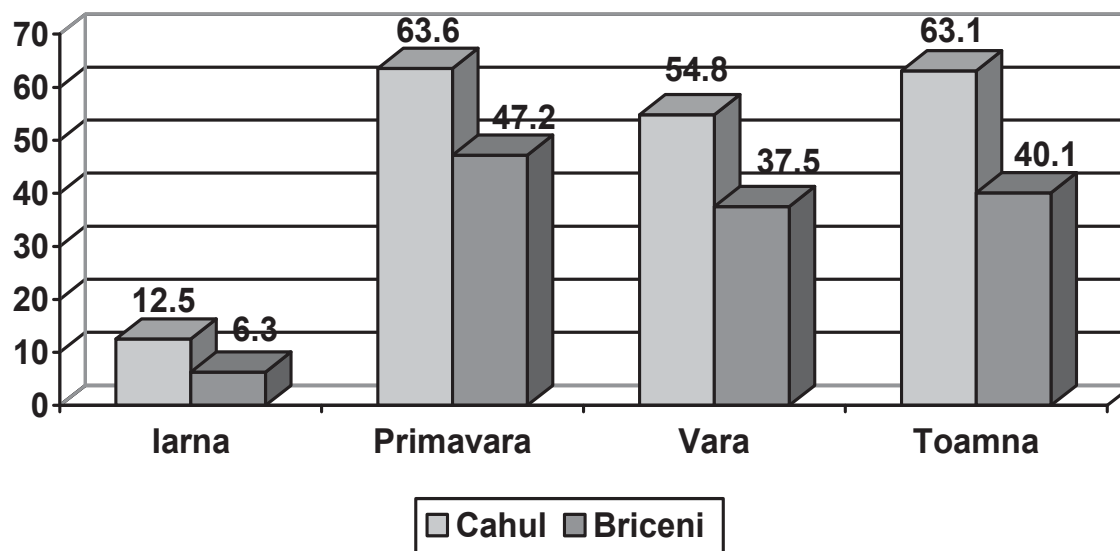


Figura 4. Ponderea de necorespondere a probelor de apă la parametrii microbiologici pe parcursul anului 2009

Evident că toate aceste particularități, direct sau indirect, acționează asupra sănătății populației și, în special, asupra stării de sănătate a copiilor. În rezultatul studiului variațiilor temperaturii sezoniere, a precipitațiilor și a calității apei folosite în scop potabil de către copiii din localitățile rurale, au fost înregistrate unele particularități interdependente.

Concomitent este prezentată morbiditatea generală și specifică, în comparație, din trei raioane selectate în studiu (r-nul Cahul, mun. Chișinău și r-nul Briceni) care prezintă principalele zone ale republicii: Sud, Centru și Nord.

Morbiditatea generală prin prevalență la copiii din localitățile selectate a desemnat în anul 2009 cele mai mari valori din ultimii 5 ani. Astfel, în mun. Chișinău această mărime a constituit 14154,0‰ fiind practic de două ori mai mare față de r-nul Briceni (7621,1‰), valoarea cea mai mică înregistrându-se în r-nul Cahul – 5216,3‰.

Evaluând prevalența prin bolile infecțioase (figura 5) s-a constatat că mărimile cele mai mari în acest caz s-au înregistrat în r-nul Cahul, urmat de mun. Chișinău, apoi de r-nul Briceni. În r-nul Cahul și mun. Chișinău, din 2006 până în anul 2008, s-a înregistrat o creștere esențială a morbidității prin bolile infecțioase, respectiv, de la 715,5 până la 1170,1‰ cazuri și de la 643,2‰ până la 846,7‰ cazuri. În raionul Briceni, dinamica morbidității infecțioase prin prevalență a scăzut continuu, de la 711,5‰ cazuri, în 2004, până la 290,4‰ cazuri, în 2009.

Luând în considerare că declanșarea maladiilor infecțioase este de o durată relativ scurtă, de la momentul contactului cu agentul patogen, devine important numărul de cazuri de maladii infecțioase cu posibilă transmitere hidrică pentru fiecare sezon în parte (figura 6). Astfel, am constatat, că numărul cel mai mare de cazuri înregistrate ale maladiilor menționate este caracteristic pentru perioada de primăvară-vară în ambele localități, fapt ce corespunde și cu ponderea mai mare în această perioadă a probelor de apă neconforme la parametrii microbiologici menționați mai sus. Aici este necesar de menționat că numărul mai mare de cazuri ale maladiilor date s-a înregistrat în r-nul Cahul (43 de cazuri), în comparație cu r-nul Briceni (19 cazuri). Această legitate confirmă și rezultatele unor studii

anterioare, care au constatat că în r-nul Cahul 15% din copii au riscul de contaminare în rezultatul folosirii apei poluate microbiologic, în comparație cu 3,0%, în r-nul Briceni.

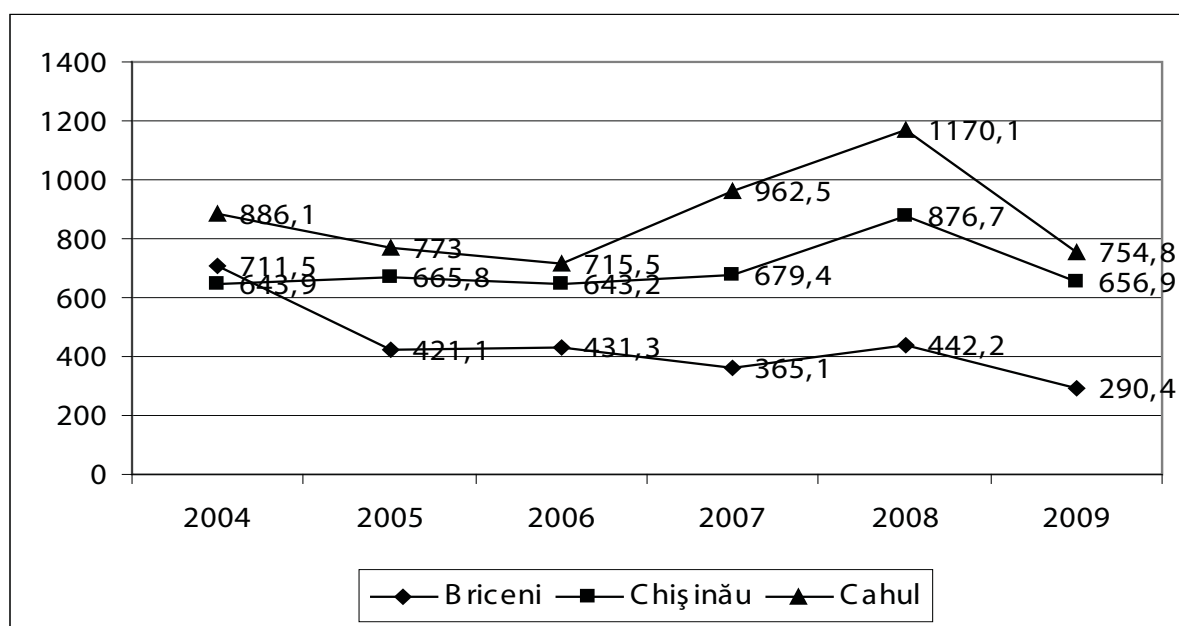


Figura 5. Dinamica morbidității prin prevalență a bolilor infecțioase (2004-2009) în raioanele Briceni, Cahul și mun. Chișinău (la 10000 copii)

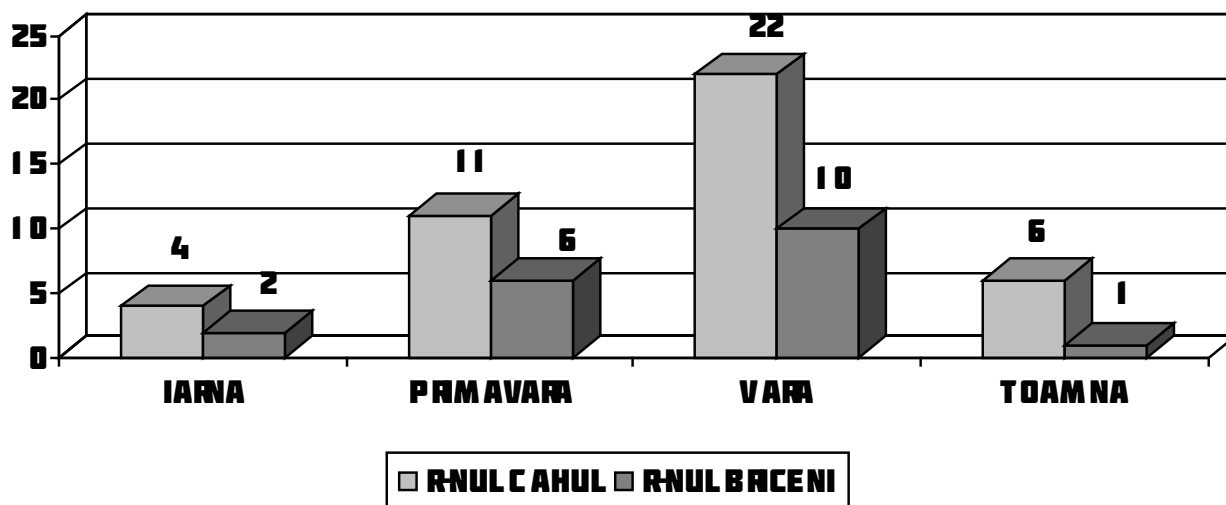


Figura 6. Numărul de cazuri înregistrate sezonier ale maladiilor infecțioase cu o posibilă transmitere hidrică

Estimând morbiditatea prin bolile netransmisibile, s-a constatat că patologiile aparatului digestiv, sistemului osteo-articular, circulator și bolile endocrine prezintă valorile cele mai mari în mun. Chișinău, urmat de r-nul Briceni și Cahul. Dinamica morbidității prin grupele de boli menționate practic (cu mici devieri) repetă aceeași legitate ca și la morbiditatea generală. Astfel, bolile aparatului digestiv au evoluat în mun. Chișinău de la 1041,9‰ cazuri în 2005 până la 1164,2 ‰ cazuri în 2009, în r-nul Briceni, de la 1195,9 până la 629,0‰ cazuri și în r-nul Cahul – de la 459 până la 174,3‰ cazuri. Prevalența prin bolile sistemului osteo-articular în mun. Chișinău a evoluat de la 192,8 în 2005 până la 218,5‰ cazuri în 2008, în r-nul Briceni – de la 192,8 până la 218,5‰ cazuri, în r-nul Cahul – de la 61,3 până la 58,4‰ cazuri. Aceeași situație se repetă și în cazul sistemului circulator și al bolilor endocrine.

Prevalența înaltă a morbidității neinfecțioase în mun. Chișinău poate fi explicată printr-o asistență medicală mai calificată care permite diagnosticarea precoce a maladiilor menționate.

În pofida la faptul că în r-nul Cahul calitatea apei a înregistrat cele mai mari neconformități la majoritatea indicatorilor estimați, morbiditatea prin bolile neinfecțioase este cea mai mică. Această situație poate fi explicată prin faptul că în r-nul Cahul copiii folosesc în scop potabil mai mult apa din apeducte decât în r-nul Briceni, unde copiii mai des se alimentează din fântâni de mină. Acest fapt a fost confirmat și de ultimele studii efectuate care au constatat că în r-nul Briceni 48,6 școli se alimentează cu apă în scop potabil din fântâni, în comparație cu r-nul Cahul, unde acest indice constituie doar 5%.

Concluzii. Calitatea apei folosită în scop potabil de către copii depinde în mare măsură de variațiile sezoniere ale temperaturii aerului atmosferic și de nivelul precipitațiilor. Temperaturile înalte ale aerului atmosferic condiționează creșterea mineralizării apei, topirea zăpezilor și nivelul înalt de precipitații, din contra – condiționează micșorarea mineralizării prin diluarea apei, dar și riscul poluării microbiologice a ei. Evident că aceste modificări își lasă amprenta asupra sănătății copiilor, care este mai vizibilă în cazul maladiilor infecțioase. Modificările sezoniere ale maladiilor neinfecțioase sunt puțin vizibile, din cauza că apariția lor este condiționată de mai mulți factori și în timp apar mai tardiv. Cunoașterea acestor particularități ne va permite de a pronostica și a monitoriza impactul calității apei asupra stării de sănătate a populației și, în special, a copiilor.

Referințe bibliografice

1. Friptuleac Gr. *Apa și importanța ei igienico-sanitară*. Curs, Chișinău. 2004, 33 p.
2. Friptuleac Gr., Alexa L., Băbălău V. *Igiena mediului*. Chișinău, Știința. 1998, 360 p.
3. Mănescu S., Cucu M., Diaconescu M.L.: *Chimia sanitară a mediului*. București: Editura medicală, 1994, 355 p.
4. Opopol N. *Sănătatea în relație cu mediul. Activități la nivel local*. Mat. Conf. Naționale „Sănătatea în relație cu mediul”, Chișinău, 2001, p. 82-86.
5. Pantea V., Opopol N., Bahnarel I. *Sănătatea în relație cu mediul de existență*, Chișinău. 2007, 84 p.
6. Tcaci Eudochia. *Aspecte igienice ale impactului gradului de minealizare a apei potabile asupra stării de sănătate a populației*. Autoreferat al tezei de doctor, Chișinău. 2003, 23 p.
7. Șalaru I., Bordeniuc V. *Sănătatea populației Republicii Moldova, condiționată de calitatea surselor de apă potabilă*. Mat. Conf. Naționale „Sănătatea în relație cu mediul”, Chișinău. 2001, p. 95-101.
8. Новиков Ю.В., Ласточкина К.И., Болдина З.Н. *Методы исследования качества воды водоемов*. Москва, Медицина. 1990; 400 с.

Rezumat

În lucrare au fost evaluate particularitățile de modificare a calității apei sub acțiunea variațiilor sezoniere și a impactului lor asupra stării de sănătate a copiilor, care prezintă pătura cea mai vulnerabilă la acțiunea factorilor de mediu. S-a constatat, că calitatea apei folosită în scop potabil de către copii depinde în mare măsură de variațiile sezoniere ale temperaturii aerului atmosferic și de nivelul precipitațiilor. Aceste modificări, direct sau indirect, influențează starea de sănătate a copiilor, fapt mai vizibil în cazul maladiilor infecțioase. Modificările sezoniere ale maladiilor neinfecțioase sunt puțin vizibile, din cauză că apariția lor este condiționată de mai mulți factori și în timp apar mai tardiv.

Summary

The present work presents the features of the seasonal variations on water quality changes and its impact on children's health, which are most vulnerable to the action of environmental factors. It was established that the quality of water used for drinking purposes by children largely depends from seasonal air temperature and levels of precipitation. These changes directly or indirect affect the children's health and this are more reflected on levels of infectious diseases. Seasonal changes on non-infection disease are less pronounced because their appearance is depends from more factors and they appear later. Knowing of these characteristics will predict and monitor water-quality impact on human health and especially on children's.

INFECȚIA CU VIRUSUL PAPILOMA UMAN: SINTEZE ȘI ABORDĂRI

*Constantin Spânu*¹, dr. hab. în medicină, prof. univ.,
*Valentina Vorobjit*², dr. în medicină, conf. univ., *Elena Romancenco*², doctorandă

¹Centrul Național de Sănătate Publică, USMF „Nicolae Testemițanu”,

²Catedra Microbiologie, Virusologie și Imunologie

Infecția cu **Virusul Papilloma Human** este cea mai cunoscută infecție virală cu transmitere sexuală. Ea reprezintă una dintre principalele cauze ale apariției cancerului de col uterin la femei. Depistarea precoce a infecției genitale cu Virusul papilloma uman este o modalitate eficientă de prevenire a cancerului de col uterin.

Cancerul de col uterin

Cancerul de col uterin – o maladie cronică gravă, de o mare importanță medico-socială, cu o evoluție foarte severă, în special când este depistată în stadii avansate. Importanța acestei maladii reiese din faptul că, neoplasmul colului uterin reprezintă una din principalele cauze de deces al populației feminine, ocupând locul al doilea ca frecvență, pe primul loc situându-se cancerul sânelui. Cancerul de col uterin poate afecta femeile de orice vârstă, de orice statut social și stare de sănătate.

Conform datelor Agenției Internaționale de Cercetare a Cancerului (IARC, Globocan 2002), în 2002 în lume au fost diagnosticate 493000 de cazuri noi de cancer cervical (16,0‰), ce reprezintă 15% din totalul cancerelor la femei. Anual, circa 27300 (8,9‰) de femei decedază din cauza acestei maladii, câte o femeie la fiecare 2 minute. Circa 83% din cazurile de cancer se depistează în țările în curs de dezvoltare și, spre regret, în stadii avansate, ce necesită intervenții medicale costisitoare și cu impact asupra bunăstării femeii.

În Europa, America de Nord, în pofida existenței unui sistem de screening și monitorizare a patologiei colului uterin bine dezvoltat, cancerul cervical reprezintă a doua cauză de mortalitate la femeile de vârstă 15-44 de ani, precedat doar de cancerul de sân. În Europa, circa 33500 (16,0‰) de femei sunt diagnosticate și 15000 (8,0‰) de femei mor anual din cauza cancerului cervical, câte 40 de femei în fiecare zi. Țările cu cea mai mică incidență a cancerului de col uterin din Europa sunt Finlanda (6,2‰), Malta (6,6‰), Irlanda (8,4‰), Islanda (9,4‰). Cea mai mică rată a mortalității se înregistrează în Malta (2,8‰), Finlanda, Elveția (3,0‰), Spania (3,4‰), Irlanda (4,5‰).

Comparativ, în Federația Rusă, în 2002, la femei au fost înregistrate 12215 (16,1‰) cazuri noi de cancer cervical și 7784 de decese (10,2‰) și reprezintă a doua cauză din incidența și mortalitatea cancerelor la femeile de vârstă 15-44 de ani din Federația Rusă.

România se situează pe al 3-lea loc în Europa privind incidența cancerului de col uterin (30,3‰), precedată doar de Serbia (34,4‰) și Monte Negru (34,4‰) și pe locul 1 după rata de mortalitate (18,4‰). Cancerul cervical reprezintă prima cauză din incidența și mortalitatea cauzată de cancer la femeile de vârstă 15-44 de ani din România. Conform OMS, rata mortalității în România este de 2-2,7 ori mai mare decât în majoritatea țărilor Europei Centrale și de Est și de 6,3 ori mai mare decât media din țările Uniunii Europene. Mortalitatea ridicată prin cancer cervical este cauzată, în mare parte, de depistarea tardivă a maladii, în stadiul 3-4.

În Republica Moldova, în 2002, conform OMS, au fost înregistrate 476 (21,4‰) de cazuri noi de cancer cervical și 220 de decese (9,9‰). Cancerul cervical reprezintă a 3-a cauză din incidența și mortalitatea cancerelor la femei de toate vârstele și a 2-a cauză de cancer la femei de vârstă 15-44 de ani în Republica Moldova. Conform pronosticurilor elaborate de OMS, se presupune că spre 2025, numărul cazurilor de cancer cervical anual ar putea crește până la 511.

Totuși, pe lângă faptul menținerii incidenței crescute în ultimele decenii prin cancer de col ute-

rin, îmbucurător este faptul că, actualmente, această maladie prevenită și depistată la timp, în faze incipiente, este vindecabilă în proporție de 100%.

Astfel, datele prezentate denotă o incontestabilă importanță a problemei infecției cu virusul papilloma uman, implicit al cancerului cervical pentru sănătatea publică, în special pentru femeile de vârstă reproductivă, încât prejudiciile și impactul adus de cancerul cervical justifică orice efort depus pe plan național și internațional pentru studierea acestei maladii și prevenirea ei prin orice mijloc posibil. Or, este știut că în Republica Moldova depistarea cancerului colului uterin în stadii curabile este destul de nesatisfăcătoare, în multe cazuri fiind descoperit în faze avansate.

Cauza cancerului de col uterin

La ora actuală, cauzele cancerului de col uterin sunt bine cunoscute. S-a demonstrat cu certitudine, că cancerul de col uterin se dezvoltă ca urmare a unei infecții virale persistente, necontrolate de către sistemul imun al gazdei, provocate de unul din **virusurile papilloma uman (VPH)** oncogen. Virusul papilloma uman, VPH, este unul dintre cele mai răspândite virusuri cu transmitere sexuală. Studiile medicale arată că 75% din populația activă sexual prezintă la un moment dat un anumit tip al virusului VPH.

VPH poate provoca infecții productive numai la nivelul epitelului stratificat al pielii sau mucoasei. În timp ce marea majoritate a tipurilor VPH nu determină nici un simptom, anumite tipuri de virusuri pot provoca *veruci* – cea mai frecventă leziune benignă, iar altele pot duce la *cancer* de col uterin – cea mai frecventă leziune genitală malignă.

În baza studiilor virusologice și epidemiologice s-a estimat, că VPH este responsabil de cancerul de col uterin în 100%, în 90%, de cancer anal, în 40%, de cazuri de cancer extern al organelor genitale, cel puțin în 12%, de cancer orofaringian și 3% dintre cazurile de cancer oral. În general, VPH este responsabil pentru 5,2% din toate tipurile de cancer la nivel mondial.

Istoric

Primele studii asupra papillomavirusurilor (experiențe de pionierat în oncogeneza virală) s-au efectuat pe animale de către Shope, Roux și Beard (1930-1934). Însă cel mai considerabil aport în studierea proprietăților virusului papilloma uman a fost al savantului german Zur Hausen, laureat al Premiului Nobel pentru Fiziologie și Medicină în 2008, pentru descoperirea faptului, că virusurile papillomului uman cauzează cancer cervical. Încă în 1976, el a publicat ipoteza, conform căreia cancerul de col uterin este provocat de către virusul papilloma uman. Împreună cu colaboratorii săi, în 1983-1984 a identificat subtipurile VPH16 și VPH18 în cancerul cervical. Aceste descoperiri au făcut posibilă dezvoltarea ulterioară a vaccinului anti-VPH, introdus pe piață din 2006.

Răspândirea virusului papilloma uman

Papillomavirusurile sunt larg răspândite în natură, infectând nu numai omul, ci și numeroase alte specii: *animale domestice* – bovine, cai, oi, capre, câini și *animale sălbatice* – iepuri, cerbi, elani, șoareci sau *păsări*.

Distribuția în lume a tipurilor VPH variază în diferite regiuni geografice, dar dominant în toate regiunile este tipul oncogen VPH-16. Estimările prevalenței VPH în lume variază de la 14% la mai mult de 90%. Un motiv pentru care diferența este atât de mare, este faptul că unele studii raportează femeile care au în prezent o infecție detectabilă, în timp ce alte studii raportează femeile care au avut vreodată o infecție VPH detectabilă. O altă cauză a discrepanței este diferența de tulpinile testate. În România conform unor studii nepublicate, se estimează o prevalență a VPH în rândul populației feminine de 25-30%. În RM, conform unor studii anterioare, s-a raportat o prevalență a VPH în rândul femeilor testate în jur de 80%.

Clasificare

Virusul papilloma uman face parte din *Familia Papillomaviridae* care cuprinde numai **genul Papillomavirus**. Clasificarea papillomavirusurilor se bazează în funcție de tropismul tisular. Astfel, se deosebesc:

1. VPH ce provoacă **leziuni cutanate** ale epiteliiilor cheratinizate, ce includ peste 33 de tipuri;

2. VPH ce determină **leziuni ale mucoaselor**, ale epitelilor necheratinizate, dintre care mai mult de 30 de tipuri sunt localizate anogenital. La rândul său, virusurile cu tropism față de mucoasa genitală se pot clasifica în:

- a) virusuri cu risc **scăzut de malignizare (LR – low risk)** – tipurile 6, 11, 42, 44 etc.
- b) virusuri cu risc **înalt de malignizare (HR – high risk)** - tipurile 16, 18, 31, 56 etc.

Dintre genotipurile cu risc înalt oncogen, cele mai severe sunt 16 și 18. Acestea sunt întâlnite în 70% dintre toate cazurile de cancer cervical, în timp ce restul de aproximativ 9 tulpini din această categorie sunt detectate în 29% dintre cazuri. Genotipurile LR nu induc modificări neoplazice, ele determină apariția papiloamelor genitale, cel mai frecvent implicate fiind VPH 6, 11 – circa în 90%.

Caractere morfostructurale

Papillomavirusurile umane sunt virusuri mici (50-55 nm), de formă sferică, conțin o moleculă de ADN, dublu catenară, amplasată în lanț circular. La suprafața virusului se regăsesc 2 proteine: proteina L1, ce reprezintă 80% din particulele virale și proteina L2.

Virusul Papilloma uman prin propriul ADN se integrează în genomul uman și inhibă două gene supresoare tumorale, gena p53 și gena retinoblastomului. În urma acestei acțiuni, procesul de apoptoză celulară este restricționat, iar celulele umane în care a fost integrat genomul viral vor prolifera aberant.

Genomul poate fi împărțit în trei regiuni: a) o regiune de proteine timpurii (LCR), cu codificarea proteinelor E1-E8 ce dețin rol regulator al replicării ADN, persistenței, activării ciclului litic și transformării; b) regiunii de control „lungă” fără codificare; c) regiunea de proteine târzii, ce codifică proteinele L1 și L2.

Proteinele virale: proprietăți și funcții

Proteinele virale „timpurii” – sunt proteine nestructurale (E1, E2, E4, E5, E6, E7) și au roluri diferite.

Proteinele virale **E1 și E2** sunt proteine sintetizate timpuriu în cursul infecției, înainte să înceapă replicarea virală. Cele trei proteine **E6, E7 și E5** au proprietăți de transformare observate în situațiile experimentale, dar rolul lor *in vivo* este în primul rând de a crea un mediu în care să poată avea loc replicarea virală. Virusul se multiplică în partea superioară a epitelului stratificat. Celulele din această zonă sunt de obicei diferențiate și nu mai au mecanismul replicativ necesar virusului. Prin urmare, virusul trebuie să stimuleze celulele gazdă pentru a intra în faza de sinteză a ciclului celular, iar E6, E7 și E5 sunt instrumente în acest proces. Ele acționează împreună pentru a stimula keratinocitele și a facilita replicarea ADN-ului VPH.

Proteinele virale „târzii” – sunt proteine structurale ale capsidului viral. Există două proteine, L1 și L2, care alcătuiesc structura icosaedrică a virionului. L1 este proteina majoră a capsidului, în timp ce L2 reprezintă componenta minoră. L1 singură poate forma structură icosaedrică în celulele eucariote. Din cauza dificultății de cultivare a VPH *in vitro*, proteina L1 a fost obținută prin tehnici de recombinare, folosindu-se baculovirusuri (virusuri ale insectelor) ca vectori pentru gena L1 a VPH 16. S-a demonstrat că L1 are capacitatea de autoasamblare, în structuri morfologic similare virionilor papiloma nativi, denumite *particule virus-like (VLPs)*. Proteina L1, obținută prin astfel de tehnologii, induce formarea de anticorpi neutralizanți în titru înalt. Acest principiu a stat la baza obținerii vaccinurilor contra virusului papiloma uman, care este un vaccin recombinant.

Transmiterea

Se cunoaște de la începutul anilor 1950 că verucile genitale sunt transmise prin contact sexual. În plus, studiile efectuate la partenerii femeilor cu neoplazii cervicale intraepiteliale au arătat că bărbații, de asemenea, au o incidență crescută a infecției care determină boli benigne sau premaligne. Astfel, calea sexuală de transmitere este bine stabilită la adulți.

Transmiterea la nou-născuți în timpul nașterii vaginale la femeile infectate poate reprezenta cauza papiloamelor laringiene și poate contribui la unele din infecțiile genitale întâlnite la copiii mai mari.

O altă cale de transmitere este cea de la nivelul verucilor cutanate produse de VPH 2, care este în mod frecvent găsit la nivelul mâinilor. Astfel, pentru apariția infecției este necesar contactul apropiat și frecvent.

Cu toate acestea, se știe foarte puțin despre alte căi de transmitere, cum ar fi infecția transmisă prin obiecte, de aceea nu trebuie să presupunem automat că infectarea cu VPH este rezultatul doar al contactului sexual.

Patogeneza

Virusul infectează stratul epitelial al pielii și este reținut la acest nivel. Infectarea organismului uman se produce la nivelul leziunilor minore ale tegumentelor sau mucoaselor. Virusul se localizează în stratul celular bazal al epidermului, de preferință în zonele de joncțiune (de trecere) ale diverselor tipuri de epitelii, de ex., papiloamele laringiene își au originea la limita dintre epiteliul respirator și cel laringian. Evoluția leziunilor este foarte lentă, infecția productivă fiind localizată în straturile celulare diferențiate și keratinizate. Dezvoltarea cancerului cervical cuprinde următoarele etape:

1. ADN VPH *prezent, integrat* în celula gazdă, neînsoțit de anomalii celulare;
2. *persistența virală*, cu exprimare clinică, ce poate evolua benign sau involuând;
3. *transformare celulară* și leziuni premaligne;
4. *neoplazie evolutivă*.

Procesul de malignizare este dependent de numeroși factori, neelucidați completamente până la moment, însă țin de:

a) virus – infecția cu unele tipuri de virus (VPH16, VPH18, VPH58 sunt considerate virusuri cu risc înalt de inducere a cancerelor cervicale și anogenitale, pe când tipurile VPH6, 11, 42, 43, 44 prezintă risc minim, nefiind asociate niciodată cu malignizarea. Alți factori virali implicați: integrarea ADN în cromozomul celulei-gazdă – sursă de destabilizare genomică celulară; acțiunea sinergică a proteinelor E6 și E7 și inhibarea proteinelor de supresie a creșterii tumorale – P53, RB.

b) gazdă – asocierea cu un anumit halotip (HLA-DQB1 sau HLA-DRBQ), imunodeficiențe de diverse origini, dezordini genetice autozomale dominante ale imunității celulare ar crește riscul pentru neoplazii.

Persistența ADN-ului VPH

Se cunoaște, că virusul VPH în proporție de 90% se elimină din organism în primii 2 ani de la infectare. În alte 10% din cazuri virusul se poate afla în celulele epiteliale scuamoase fără a produce leziuni clinice evidente pe o perioadă nedefinită. Nu este clară durata în timp a persistenței virusului, deoarece în studiile în care indivizii au fost testați pentru VPH după o perioadă de timp, incidența depistării variază; mulți prezintă reacții negative, după care, la o nouă retestare ADN, reacțiile pot redeveni pozitive. Astfel, nu se știe, fie că este o reinfecție sau acesta este nivelul de ADN găsit după o perioadă variabilă, totodată se va ține cont și de sensibilitatea testelor utilizate.

Părerea acceptată la moment este că, dacă la retestare tipul depistat este diferit de cel de la ultima testare, acest fapt se consideră ca o *reinfecție*, variația dată fiind legată de numărul partenerilor sexuali ai femeii pe perioada dintre testări; dacă a fost găsit același tip de virus, se consideră ca o *persistență* a virusului; dacă nu au fost găsite virusurile VPH, se consideră ca *eliminarea* a virusului.

La majoritatea femeilor, VPH persistă pentru perioade scurte de timp, de exemplu luni, iar la altele, probabil la cele care vor dezvolta boala, persistența poate fi de ani de zile. În oricare din situații, persistența și reinfecția pot fi datorate unui răspuns imun inadecvat sau suprapunerea unor factori de risc.

Factorii de risc

Deși factorul declanșator al procesului neoplazic este infecția cu virusul Papilloma uman, se presupune, că ar exista niște factori de risc ce pot cataliza trecerea leziunilor precanceroase spre cancer, cu toate că nu există dovezi certe sau păreri unanime referitor la prioritatea unui sau altui factor de risc. Totuși, se presupune, că următorii factori ar avea anumite tangențe în procesul de malignizare al leziunilor precanceroase provocate de VPH: vârsta, fumatul, sarcina, utilizarea anticoncepționalelor, mai mulți parteneri sexuali, coinfecția cu *chlamydia trachomatis*, *virus herpes* sau HIV etc.

Imunitatea

Răspunsul imun față de papillomavirusuri este slab cunoscut, dar preponderent implicat este cel de tip celular. *Răspunsul celular* față de epidermul lezat este similar ca intensitate cu cel al răspunsului de *hipersensibilitate cutanată întârziată*. Reacția imună dominantă, mediată celular, în infecția benignă este tip Th1. *Răspunsul umoral* este absent la primele 12-15 luni de la infecție. Prezența Ac IgM și IgG nu pare să fie eficace în regresia tumorală. O explicație pentru reacțiile umorale scăzute ar fi localizarea Ag virale în zonele externe ale epidermei, inaccesibile, în asemenea caz, componentelor răspunsului imun. Testarea Ac de tip IgG față de o serie de tipuri VPH 16, 18, 31, 33, 45 cu risc crescut oncogen prin ELISA cu Ag recombinante (proteina L1 și structuri similare virionilor) au arătat că răspunsul este specific de tip. Aproximativ jumătate din toate femeile infectate cu VPH dezvoltă anticorpi serici detectabili, dar acești anticorpi nu totdeauna protejează de reinfecției cu același tip de HPV.

Leziunile morfopatologice

Leziunile morfopatologice produse în urma infecției cu virusurile Papilloma uman, de toate tipurile sunt:

A. Leziuni non-maligne

1. *Veruca tegumentară* – există 2 tipuri de proliferări epiteliale:

a) *Veruca comună (verrucae vulgares)* – o leziune hiperkeratozică, cu aspect de excrescență superficială și diverse localizări tegumentare (față, trunchi, în special pe mâini), dispar spontan în majoritatea cazurilor timp de 2 ani. Sunt implicate virusurile VPH 1, 2, 4, 7, 27 și 29 și predomină la copii și tineri.

b) *Veruca plană (verrucae planae)* – proliferarea este în totalitate plată, hiperkeratoza mai puțin aparentă, se găsesc preponderent pe mâini și spate. Sunt implicate virusurile VPH 3, 10, 26-29, 30.

2. *Condyloma acuminata* – constituită din proliferări benigne, similare *verucilor*, cu localizare *genitală și perianală*, se pot dezvolta până la formațiuni mari conopidiforme. S-a descris regresia acestora la femei după naștere. Sunt induse de virusurile VPH, tipurile 6 și 11.

3. *Epidermodisplazia verruciformis* – afecțiune rară, cu debut în copilărie, în medie la vârsta de 9 ani, caracterizată prin apariția de numeroase tumori mici asemănătoare verucilor plane. Este o afecțiune transmisă genetic. Leziunile persistă întreaga viață și pot evolua spre carcinoame epiteliale. Au fost detectate numeroase tipuri de VPH – 5, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 19-25, 36-38, malignizarea fiind asociată cu tipurile 5, 8, 14, 11, 20.

4. *Papiloamele tractului respirator* – sunt tumori benigne ale mucoasei respiratorii.

a. *Papiloame laringiene* – se întâlnesc ca papiloame juvenile, contaminarea având loc la naștere, de la condiloamele mamei. Apar la vârsta de 1-5 ani. Deși majoritatea regresează spontan, se pot semnala și acutizări la vârsta adultă.

b. *Condiloamele laringiene ale adultului* – sunt în general proliferări preneoplazice. Se mai pot întâlni papiloame la nivelul traheii, și/sau al bronhiilor atât la copil, cât și la adult. Cel mai frecvent au fost izolate VPH tipurile 6 și 11. La nivelul sinusurilor și intranasal a fost detectat VPH 57.

5. Papiloamele cavității bucale

a. *Hiperplazia focală epitelială* – constă în leziuni hiperplastice de consistență moale, ce apar pe mucoasa bucală, linguală sau labială. Nu se transformă malign, pot persista îndelung, dar se observă și regresii. Sunt implicate VPH tipurile 13 și 32.

b. *Papiloame scuamoase* – sunt proliferări cu aspect peduncular sau sesil prezente pe întreaga mucoasă bucală și pilieri, fiind nedureroși. Se izolează VPH 6, 11, 32, iar de la bolnavii cu HIV, tipurile 72 și 73.

c. *Veruca vulgaris* – localizată pe buze, asociată cu VPH tip 2.

B. Leziuni premaligne

Neoplazia cervicală intraepitelială, CIN (*cervical intraepithelial neoplazia*) – este o leziune precanceroasă, care poate evolua spre carcinom cervical. În funcție de gradul displaziei observate în

celulele epiteliale, s-a elaborat o clasificare a gradului de risc (CIN 1=risc scăzut, CIN 2=risc moderat, CIN 3=displazie severă, carcinom *in situ*).

C. Leziuni maligne: carcinomul cervical scuamos (SCC), adenocarcinomul (ADC), tumori neuroendocrine și alte tipuri de tumori rare.

a. Carcinomul cervical invaziv. VPH este agent etiologic demonstrat în mai mult de 90% din cazuri. Majoritatea reprezintă carcinoame scuamoase, dar pot fi și adenocarcinoame. Variantele predominante sunt 16, 18, mai puțin frecvente – 31, 33, 35, 39, 41, 42, 45 și 52. Timpul de la infectarea cu VPH și dezvoltarea cancerului cervical poate varia în mediu de la 10 la 20 de ani.

b. Alte neoplazii – carcinoame tegumentare de tip scuamos sau carcinoame bazale, care în 30% dintre cazuri s-au dovedit a fi rezultatul infecției cu VPH. Fără a fi demonstrați, se presupunea că VPH ar fi agent cauzal și pentru unele din carcinoamele nazale, amigdalieni, cancer de esofag, adenocarcinomul de prostată (VPH16), carcinomul pulmonar și de vezică.

Diagnostic clinic, paraclinic și de laborator al infecției cu VPH și al leziunilor cervicale

Examinarea colului uterin și depistarea leziunilor de col se poate efectua prin examen clinic, citologic, molecular biologic, colposcopic și histopatologic. În mod normal, toate aceste investigații ar trebui să ducă la descoperirea maladiei în faze incipiente, care sunt tratabile în proporție de 100%.

a. Examenul clinic. De remarcat, că semnele clinice sunt nespecifice în fazele inițiale ale leziunilor cervicale, putând fi chiar absente. Semne generale sunt fatigabilitatea, durere sau jenă la contact sexual, sensibilitate crescută local. Semnele locale sunt: eritroplazia, hemoragii mici spontane sau la atingere, leziuni ulcerative vizibile, mărirea volumului sau consistenței colului. Diagnosticul definitiv se stabilește în baza examenului citologic, molecular biologic, colposcopic și în final histologic, care pune diagnosticul de certitudine.

b. Examenul citologic. Programele de screening pentru detectarea precoce a stărilor premaligne și a cancerului de col uterin, implementate cu succes în multe țări dezvoltate, recomandă efectuarea anuală a unui test citologic, colorat după metoda Papanicolau (PAP test) la toate femeile peste 21 de ani sau la cel mult 3 ani de la primul contact sexual. Este cea mai frecventă și mai puțin costisitoare metodă utilizată pentru prevenirea dezvoltării cancerului de col uterin, cu o specificitate de 90% și o sensibilitate de 60-70%. Pentru evaluarea corectă a frotiului citologic obținut în urma acestui test, se recomandă utilizarea sistemului Bethesda, 2002, care permite o mai bună triere, confirmare și monitorizare a femeilor cu diferite leziuni cervicale.

Alte tehnici citologice de colorare – metoda Pappenheim și Leishman, Romanovsky-Giemsa (slab informative, dar folosite des în Rusia, Republica Moldova, România).

În diagnosticul citologic se va ține cont de faptul, că calitatea rezultatului depinde în mare măsură de calificările medicului citolog (interpretare subiectivă), precum și de alegerea metodei de colorare. Astfel, testul PAP, pe lângă multiplele avantaje pe care le are, nu va reprezenta unicul test de diagnostic și confirmare al cancerului cervical și se va suplimenta cu metode moderne, mai specifice, ce va putea oferi un rezultat optim.

c. Examenul molecular biologic

Tot mai des, în ultimii ani, pentru stabilirea infecției cu VPH, este efectuat examenul molecular prin care poate fi detectat ADN-ul viral și efectuată genotiparea VPH. Detecția ADN VPH se poate efectua, fie prin PCR, aceasta determinând prezența și genotipul VPH, fie prin HC II (*hybrid capture HPV ADN*), care este o metodă cantitativă de evidențiere a ADN VPH în leziunile cu risc scăzut (LR) sau risc înalt (HR) de malignizare, fără stabilirea tulpinii exacte.

Din motiv că sunt metode noi, ridică încă unele întrebări privind necesitatea și locul lor în structura de diagnostic a VPH. Identificarea VPH cu risc ridicat prin metode moleculare (PCR) nu permite evaluarea stadiului infecției, dar indică în mod clar prezența sau absența infecției. Actualmente, utilizarea testelor VPH se recomandă în următoarele situații:

- ca metodă de screening primar suplimentar PAP testului, la femeile peste 30 de ani;

- pentru a rezolva rezultatele examinării citologice echivoce;
- ca metodă primară în programele de screening în țările în care organizarea serviciului citologic este slabă.

Experiența în acest domeniu din Europa și SUA a arătat, că utilizarea combinată de testare VPH și citologie poate crește sensibilitatea de detectare a cancerului de col uterin și a leziunilor precancer la 96-99%, astfel fiind posibilă creșterea intervalelor examenelor regulate de screening la 5-7 ani.

Actualmente OMS recomandă:

- țările cu serviciul citologic dezvoltat și specialiști instruiți vor continua programele de screening cu PAP test suplinit cu teste noi ADN HPV;
- țările care nu au la moment serviciul citologic bine dezvoltat este mai rentabil să înceapă screening-ul cu metode de testare noi ADN HPV

d. Examenul colposcopic – o metodă optică de examinare a colului uterin cu ajutorul colposcopului, ce mărește imaginea de 10-40 de ori; este o metodă de diagnostic nespecifică pentru infecția papillomavirusului uman, care permite identificarea modificărilor morfologice în epiteliul cervical *in vivo*. Este o metodă bună de a confirma secundar patologia de col uterin. Colposcopia poate evalua în mod adecvat exocervixul și porțiunea endocervicală adiacentă zonei de tranziție scuamo-cilindrice. Biopsia ghidată colposcopic și chiuretajul endocervical oferă un diagnostic sigur la majoritatea pacientelor.

Sensibilitatea acestui test este de aproximativ 75% și specificitatea, 20%. În plus, metoda necesită timp îndelungat, medic de înaltă calificare, disponibilitatea unor echipamente speciale costisitoare în cabinetul medicului.

În țările cu resurse limitate și lipsa unei infrastructuri complexe de sănătate, pentru a identifica leziunile cervicale, este folosită inspecția vizuală a colului uterin și prelucrarea cu acid acetic sau soluție iodinică Lugol, care desemnează zonele afectate.

e. Examenul histologic – este standardul de aur pentru diagnostic, dar nu poate fi o metodă de screening din cauză că este o metodă invazivă și laborioasă. De aceea se folosește ca o metodă secundară pentru confirmarea diagnosticului.

Din punct de vedere anatomopatologic, leziunile precanceroase se împart în funcție de grosimea epiteliului afectat, în CIN 1, cu implicarea unei treimi din epitelium, CIN 2, cu implicarea a 2/3 epiteliiale, iar CIN 3 implică întregul epitelium cervical. Regresia spontană a leziunilor CIN 1 are loc în proporție de 60-90%, într-un interval mediu de 2 ani.

PREVENIREA INFECȚIEI CU VPH ȘI A CANCERULUI DE COL UTERIN

1. Screening-ul cancerului de col uterin

Screening-ul presupune testarea unei populații asimptomatice, în scopul stabilirii existenței unei neopazii cervicale în stadii incipiente. Localizarea superficială a neoplaziei și existența unui test de înaltă sensibilitate, precum este testul citologic, face posibilă depistarea precoce (în stadiile 0-II) a CCU. Pentru realizarea acestei acțiuni, recoltarea se poate face la domiciliu, la locul de muncă, în cadrul examenului oncologic sistematic, în cadrul examenului ginecologic pentru diferite probleme (sarcina sau alte afecțiuni).

Când trebuie să se înceapă screening-ul? Testul citologic se va executa în primii 3 ani de la începutul vieții sexuale sau nu mai târziu de 21 de ani.

Care este intervalul optim pentru screening? După inițiere, screeningul de col uterin ar trebui efectuat anual, cu test citologic cervical convențional sau la fiecare doi ani, utilizând test citologic lichid; după 30 de ani, femeile care au avut trei teste consecutive, tehnic satisfăcătoare, cu rezultate normale/negative, pot fi supuse testării la fiecare doi-trei ani (cu excepția cazului în care acestea au în antecedente expunere in utero la DES, sunt HIV+ sau sunt imunocompromise prin transplant de organe, chimioterapie sau tratamente cronice cu corticosteroide).

Se va face screening-ul în cazul histerectomiei? Ca urmare a histerectomiei totale (îndepărtarea colului uterin) screeningul citologic vaginal pentru boli ginecologice benigne nu este indicat.

Când se va întrerupe screening-ul? Femeile de 70 de ani și mai mult, cu un col uterin intact și care au avut trei sau mai multe teste documentate, consecutive, tehnic satisfăcătoare, cu un rezultat citologic normal/negativ și fără să prezinte teste citologice anormale/pozitive în perioada de 10 ani înainte de vârsta de 70, pot alege să înceteze investigarea pentru cancerul de col uterin.

Trebuie remarcat, că succesul foarte mare al testului Papanicolau pentru screening-ul cancerului de col uterin în multe țări dezvoltate a indus o speranță nerealistă că testul este perfect. Însă nu este. Sensibilitatea Pap testului pentru neoplaziile intraepiteliale (CIN) de col uterin de grad înalt se află în intervalul de 70–80%. Factorii care limitează sensibilitatea testului includ: dimensiunile mici ale unei leziuni, localizarea inaccesibilă a leziunii, leziunile nu au fost incluse în frotiu, prezența doar a câtorva celule anormale pe frotiu, dimensiunile mici ale celulelor anormale sau prezența inflamației și/sau a celulelor de sânge, eclipsând vizualizarea. Rezultate fals negative apar chiar în cadrul programelor de screening optimizate și nu pot fi eliminate în întregime.

Totodată, se va ține cont că, pe lângă eficiența evidentă a programelor de screening în țările dezvoltate, totuși, spre ex., în Statele Unite, aproximativ jumătate din cazurile de cancer cervical diagnosticat sunt la femeile care nu au fost niciodată verificate, precum și, adițional, 10% din cazuri de cancer apar la femeile care nu au fost verificate în ultimii cinci ani. Astfel, cunoscând aceste situații, se impune necesitatea aplicării și dezvoltării altor metode și strategii de prevenire a cancerului cervical, nu puțin importantă fiind vaccinarea anti-VPH.

1. Vaccinarea

Multe state din lume, majoritatea din Uniunea Europeană, au dezvoltat și implementează Strategii Naționale de vaccinare împotriva infecției cu HPV și numărul lor este în continuă creștere.

Vaccinarea anti HPV și examenul citologic duc la o scădere de până la 94% a riscului de cancer de col uterin. Vaccinarea poate împiedica apariția a cel puțin 70% din cazurile de cancer de col uterin; prin urmare, vaccinarea reduce riscul de apariție a acestui tip de cancer. Cu toate acestea, pentru că rămâne un risc de până la 30% datorat infecției cu alte tulpini de HPV sau există posibilitatea unei infecții cu HPV deja prezente, este importantă efectuarea periodică a examenului citologic al colului uterin, ceea ce duce la o reducere cumulată a riscului de cancer de col uterin cu 94%.

Actualmente, sunt elaborate și utilizate în lume 2 tipuri de vaccinuri anti-VPH, produse de diverse companii farmaceutice.

Vaccinuri anti- HPV

*1. Vaccinul bivalent **Cervarix***

Este produsul biologic aprobat de Agenția Europeană a Medicamentelor (EMA), în 24 septembrie 2007, pentru utilizarea în programele de prevenție a cancerului de col uterin și leziunilor precancerose cu grad înalt oncogen. Autorizația de administrare a vaccinului pentru fetele între 10 și 25 de ani este valabilă în toate statele din Uniunea Europeană. El conține proteina capsidară, L1, a tipurilor HPV 16 și 18, acestea fiind implicate în proporție de 70% în cazurile de cancer cervical, având cel mai mare risc oncogen dintre toate. Cervarix este disponibil în flacon sau în seringă preumplută și presupune trei doze care se administrează prin injecție intramusculară (brahial) la 0-1-5 luni. Contraindicațiile administrării vaccinului Cervarix sunt stările febrile grave sau hipersensibilitatea la oricare dintre componentele sale. Reacțiile adverse ale vaccinului sunt: cefalee, fatigabilitate, edem, durere sau eritem la locul de injectare. Nu există date specifice despre utilizarea Cervarix în sarcină sau alăptare.

*2. Vaccinul tetravalent **Gardasil** utilizat în profilaxia cancerului cervical și condiloamelor anogenitale*

În iunie 2006, Agenția federală de control al alimentelor și administrării medicamentelor din SUA (FDA) a înregistrat 1 vaccin anti-HPV – vaccinul Gardasil (Co Merck Sharp & Dohme Idea Inc.). Actualmente, vaccinul este înregistrat în multe țări din lume, inclusiv în țările UE, Rusia.

Gardasil este un vaccin destinat pentru prevenirea leziunilor cauzate de tipurile de virus papilloma uman 16, 18, 6 și 11, și anume: cancer cervical, de vagin, de vulvă; condiloamele genitale;

neoplazia intraepitelială cervicală de grad I (CIN I); neoplazia intraepitelială cervicală de grad II și III (CIN II, III); adenocarcinoma in situ a colului uterin (AIS); neoplazia intraepitelială a vulvei de grad II și III (VIN II, III); neoplazia intraepitelială vaginală de grad II și III (ValN II, III).

Gardasil este un vaccin qvadrivalent recombinat, ce conține particule asemănătoare virusului - VLPs (*virus-like particles*) ale tipurilor HPV 6, 11, 16,18. VLP sunt obținute prin expresia genei pentru proteina L1 a HPV la un vector (fungii *Saccharomzces cerevisiae*), curățate și adsorbite pe un adjuvant aluminic – *amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfate*. Fiecare doză de vaccin (0,5ml) conține câte 20 mcg de proteina L1 VPH 6; 40 mcg de proteina L1 VPH 11; 40 mcg de proteina L 1 VPH 16; 20 mcg de proteina L1 VPH 18 și 225 mcg adjuvant aluminic și soluție tampon.

Se administrează intramuscular câte 0,5 ml în trei doze, după următoarea schemă: 1 lună – 1 doză, a 2 doză peste 2 luni, a 3-a doză peste 6 luni. Imunogenitatea, siguranța și eficacitatea vaccinului anit-VPH a fost studiată pe studii randomizate dublu orb cu control placebo în diferite centre medicale internaționale. În studiu au participat peste 29 mii de persoane de ambele sexe, aparținente la diferite grupe etnice, de pe diferite continente și țări cu diferit statut economic: copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 9 și 18 ani și adulți, sexual activi, cu vârsta cuprinsă între 18 și 45 de ani, care au demonstrat cu certitudine eficacitatea vaccinării anti-VPH.

În concluzie, se va reține:

1. Infecția cu HPV este cea mai cunoscută infecție virală cu transmitere sexuală.
2. Infecția cu HPV poate deveni foarte serioasă evoluând spre cancer cervical.
3. Cancerul cervical poate fi prevenit prin vaccinare și testare permanentă (screening).
4. Orice femeie care a început activitatea sexuală trebuie să facă un examen anual Papanicolau cel puțin 3 ani la rând.

Referințe bibliografice

1. Debbie Saslow, PhD; Carolyn D. Runowicz, MD; Diane Solomon, MD; Anna-Barbara Moscicki, MD; Robert A. Smith, PhD; Harmon J. Eyre, MD; Carmel Cohen, MD. *American Cancer Society Guideline for the Early Detection of Cervical Neoplasia and Cancer*. CA Cancer J Clin 2002; 52: 342-362.
2. Elvira Sanziana Ciufecu, *Virusologie medicală*, București, 2008.
3. Pontus Naucler, Walter Ryd, Sven Törnberg, Anders Strand, Guran Wadell, Kristina Elfgren. *Efficacy of HPV DNA Testing With Cytology Triage and/or Repeat HPV DNA Testing in Primary Cervical Cancer Screening*, JNCI Vol. 101, Issue 2 | January 21, 2009; 89-99.
4. Nubia Munoz, M.D., F. Xavier Bosch, M.D., Silvia de Sanjose, M.D. *Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer*, The N. Engl J Med 2003; 348: 518-27.
5. Xavier Castellsagué, Teresa Drudis, Maria Paz Cañadas, Anna Goncá, Ramón Ros, José M Pérez, M. Jesús Quintana, Jesús Muñoz. *Human Papillomavirus (HPV) infection in pregnant women and mother-to-child transmission of genital HPV genotypes: a prospective study in Spain*, BMC Infectious Diseases 2009, 9:74.

Rezumat

Infecția cu **Virusul Papilloma Human** este cea mai cunoscută infecție virală cu transmitere sexuală. Ea reprezintă una dintre principalele cauze ale apariției cancerului de col uterin la femei, care, la rândul ei, reprezintă una din principalele cauze de deces al populației feminine, ocupând locul al doilea ca frecvență, după cancerul sânelui. Depistarea precoce a infecției genitale cu **Virusul Papilloma Human** este o modalitate eficientă de prevenire a cancerului de col uterin. Prevenită și depistată la timp, în faze incipiente, cancerul de col uterin este vindecabil în proporție de 100%. Metodele eficiente de prevenire reprezintă vaccinarea și testarea permanentă (screening) a femeilor.

Summary

Human papilloma virus infection is one of the most known sexually transmitted viral infections. It represents a major cause of cervical cancer in women, which is a leading cause of death of the female population, ranking second in frequency after breast cancer. Early detection of genital infection with Human Papilloma Virus is an effective way to prevent cervical cancer. Prevented and detected on time, in early stages, cervical cancer is curable at 100%. Effective prevention methods are vaccination and permanent testing (screening) of women.

SEMNIIFICAȚIA EPIDEMIOLOGICĂ A UNOR FACTORI DE MEDIU ÎN PROCESUL EPIDEMIC AL HEPATITEI VIRALE A ÎN REPUBLICA MOLDOVA

P. Iarovoi¹, M. Isac¹, C. Rîmiș²

Centrul Național de Sănătate Publică, ¹Laboratorul științific Epidemiologia hepatitelor virale, ²Direcția Epidemiologie generală

Introducere. Este bine cunoscut că mai mulți factori ai mediului înconjurător au o influență importantă atât benefică cât și nocivă asupra sănătății populației. Unul dintre cei mai importanți factori ai mediului înconjurător este factorul hidric, inclusiv calitatea apei potabile și apele din bazinele de suprafață, care fiind poluate, în special cu agenți biologici, pot contribui la sporirea numărului de îmbolnăviri și la răspândirea maladiilor infecțioase. În acest context, factorii de mediu și deficiențele la compartimentul igienic influențează direct asupra morbidității prin hepatita virală A (HVA) care are un mecanism de transmitere fecal oral și infectarea se produce pe cale digestivă.

Rezultate și discuții. Evoluția procesului epidemic al HVA în Republica Moldova, începând cu anul 1982, se caracterizează printr-o sezonabilitate de toamnă-iarnă și o periodicitate multianuală care constituie 4-6 ani (figura 1). Morbiditatea pe parcursul ultimilor 20 de ani, în condițiile evoluției naturale a procesului epidemic, a scăzut semnificativ – de la 270,4 (11823 de cazuri) în anul 1989 până la 0,8 ‰ (29 de cazuri) în anul 2009. Pe parcursul acestei perioade au mai avut loc trei creșteri periodice – în anul 1986, până la 318,1 (13360 de cazuri), în anul 1989, până la 270,4 (11823 de cazuri) și în anul 1995 până la 235,6 ‰ (10229 de cazuri).

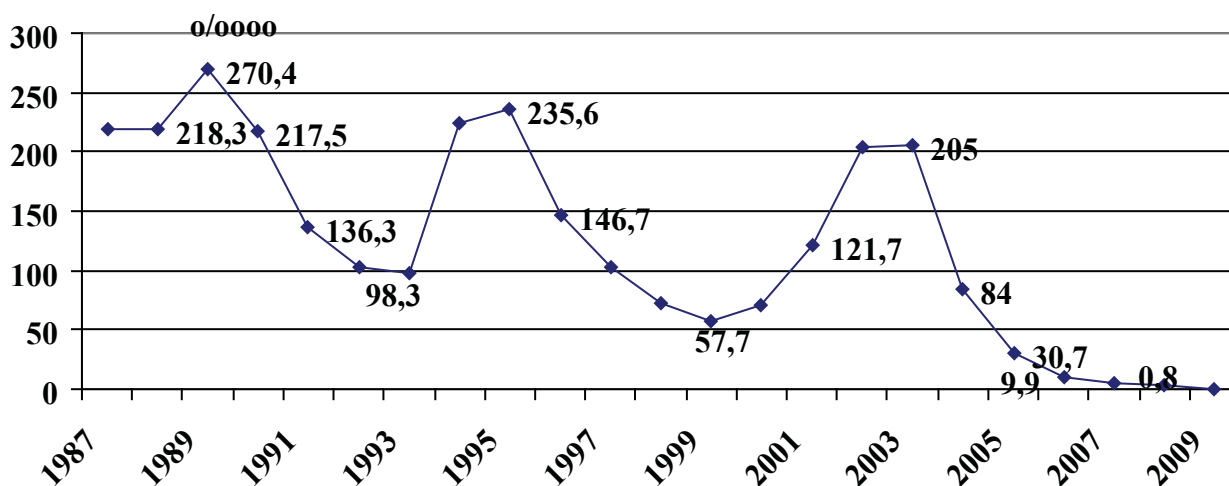


Figura 1. Dinamica incidenței hepatitei virale A în Republica Moldova, anii 1987-2009

Luând în considerare durata acestui fenomen epidemiologic – periodicitatea, era de așteptat ca în anul 2002 să aibă loc o creștere a morbidității, ceea ce a și fost înregistrat; morbiditatea, în anul 2002, a sporit până la 8685 de cazuri ori 204,0 ‰. Începând cu anul 2004, s-a înregistrat o reducere fenomenală a morbidității, până la 0,8 ‰, fenomen care coincide cu faza de descreștere a ciclului multianual. E necesar de menționat că această reducere a nivelului morbidității prin HVA se datorează și procesului de salubritate și igienizare a mediului ambiant, inclusiv a celui acvatic.

Un fenomen epidemiologic caracteristic pentru morbiditatea prin HVA este sezonalitatea. Pen-

tru a caracteriza acest fenomen, au fost supuse analizei și evaluării cazurile de HVA înregistrate în fiecare lună pe parcursul mai multor ani.

După cum reiese din datele prezentate în figura 2, cea mai mare pondere a cazurilor înregistrate revine lunii octombrie – 14,3% după care urmează reducerea acestei ponderi până la 2,7 % în luna iunie, după care urmează faza de creștere a morbidității, atingând în septembrie 11,7%.

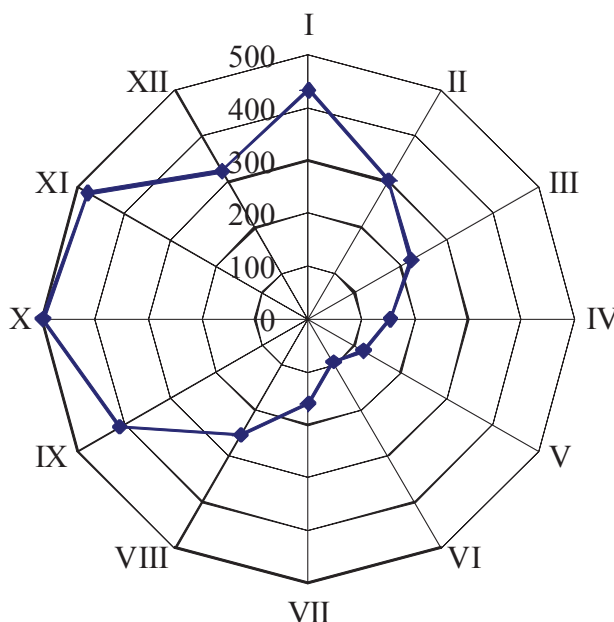


Figura 2. Sezonalitatea morbidității prin HVA în R. Moldova, media anilor 1996-1998

Din figura 2 rezultă că creșterea sezonieră a morbidității începe în luna septembrie, atingând maximumul în luna octombrie și terminând cu luna februarie. Coeficientul sezonității constituie 78%, iar indexul – 3,6. Analiza sezonității morbidității în diferite zone ale republicii practic nu a identificat particularități esențiale. Așadar, putem constata că în Republica Moldova sezonalitatea morbidității prin HVA are un caracter de toamnă–iarnă. La sezonalitatea morbidității participă activ și unii factori ai mediului ambiant-habitual. După cum s-a menționat, cel mai jos nivel al morbidității a fost înregistrat în luna iunie. Însă începând cu lunile august – septembrie, morbiditatea începe să sporească fiind influențată de consumul de produse vegetale irigate din sursele acvative poluate. La formarea colectivităților de copii, riscul de răspândire a maladiei sporește esențial prin contactul direct al copiilor fără infecție. În răspândirea HVA, o mare importanță o au cazurile de infecție cu forme subclinice, inaparente, care nu sunt izolate timpuriu și astfel servesc ca sursă de infecție în colectivitățile de copii. Astfel, în luna octombrie, după o perioadă de incubație de circa 35 de zile, morbiditatea anuală atinge apogeul.

Analiza morbidității în diferite grupuri de vârstă ne demonstrează că cea mai mare pondere o are morbiditatea în grupul de vârstă 7-14 ani – 43,3%, urmată de ponderea în grupul de vârstă 3-6 ani – 25,4% și 15-29 ani-23,7%. Cea mai mică pondere o are grupul de vârstă 60 și mai mulți ani – 0,11%, urmat de grupul de 50-59 de ani – 0,26% și 40-49 de ani – 1,1%.

După cum rezultă din datele prezentate, morbidității copiilor de vârstă preșcolară (0-6 ani) îi revin 28,2%, copiilor de vârstă școlară (7-9 ani) – 53,9%, în total 82,1% și pe contul adulților doar 17,9%.

Este bine cunoscut faptul, că pentru HVA sunt caracteristice declanșarea și evaluarea morbidității sub forme eruptive, care, de obicei, au loc în colectivități de copii (instituții preșcolare și școlare). De cele mai multe ori erupțiile de HVA se înregistrează în anii fazei de ascendență a procesului epidemic. Anul 2000, cum a fost menționat mai sus, corespunde debutului fazei de creștere a morbidității.

Analiza datelor denotă că, în cele 20 de erupții înregistrate în Republica Moldova pe parcursul ultimilor 20 de ani, au fost implicați în total 389 de bolnavi de HVA. Majoritatea lor au fost înregistrate în județul Tighina (6 erupții, cu 197 de cazuri). O importanță pronostică și practică semnificativă o are determinarea grupelor de vârstă, care sunt afectate în erupțiile de HVA. Analiza efectuată denotă că ponderea persoanelor adulte constituie numai 4,9%, ceilalți au fost copii și adolescenți. Majoritatea dintre ei au fost copii de vârstă preșcolară (34,7%) și școlari din clasele I-V (207 or 53,2%). Cei din clasele VI-XI constituie numai 7,2% (28 de cazuri). În aceste erupții au fost implicați și copii neorganizați de vârstă preșcolară – 95 de cazuri sau 24,4 %. În majoritatea cazurilor, la declanșarea erupțiilor au contribuit cazurile sporadice de HVA înregistrate în lunile iunie – august, nedepistarea lor la timp și introducerea lor în școli.

În scopul prevenirii HVA și protecției populației, se recomandă realizarea măsurilor profilactice și antiepidemice, în special:

- informarea populației referitor la riscul epidemiologic, rolul factorilor hidric și alimentar în transmiterea virusului hepatitei A și măsurile de profilaxie.
- de a ridica responsabilitatea personalului medicinei primare privind efectuarea măsurilor anti-epidemice, depistarea precoce și izolarea bolnavilor, supravegherea medicală a persoanelor suspecte la boală și a contactilor;
 - notificarea cazului în sistemul informațional;
 - dezinfectarea calitativă și urgentă în instituțiile afectate de HVA și în focarele familiale, inclusiv a fântânilor și a capacităților de acumulare și păstrare a apei potabile;
 - monitorizarea continuă a stării sanitaro-bacteriologice a bazinelor acvatice.

Concluzii :

Analiza și evaluarea epidemiologică a factorilor și condițiilor ce favorizează sporirea nivelului de morbiditate și declanșarea erupțiilor demonstrează că condițiile determinante sunt următoarele:

- nerespectarea cerințelor sanitaro-igienice în școli, în special, aprovizionarea lor cu apă potabilă ce nu corespunde indicilor sanitaro-microbiologici, starea sanitară nesatisfăcătoare a teritoriilor școlare și a localităților, în special a closetelor și a lăzilor de gunoi;
 - nefuncționarea sistemelor de apeduct și canalizare;
 - absența detergenților și dezinfectantelor, în special pentru menținerea regimului antiepidemic în instituțiile preșcolare – școlare, dezinfectarea closetelor, lăzilor de gunoi și fântânilor, în special în focarele depistate;
 - depistarea și izolarea tardivă a bolnavilor, supravegherea clinică nesatisfăcătoare a suspecților și contactilor;
 - informarea tardivă a centrelor de medicină preventivă despre primele cazuri înregistrate și, în consecință, examinarea igienico-epidemiologică tardivă a focarelor și realizarea măsurilor antiepidemice;
 - lipsa conlucrării medicinei preventive și primare cu colectivele pedagogice privind măsurile de prevenție a HVA la începutul anului școlar;
 - medicii sanitari de stat ai CMP și ai filialelor lor nu au luat măsuri urgente în neadmiterea funcționării școlilor nepregătite către noul an de învățământ;
 - în majoritatea cazurilor examinate de specialiștii CNȘPMP au fost constatate neajunsuri în depistarea precoce și izolarea rapidă a bolnavilor, în supravegherea medicală a persoanelor suspecte și contactilor, neîndeplinirea funcțiilor în conformitate cu cerințele legii despre asigurarea sanitaro-epidemiologică a populației.

Referințe bibliografice

1. Hepatitis A World Health Organization, Department of Communicable Disease Surveillance and Response WHO/CDS/CSR/EDC/2000.7.
2. P. Iarovoi, M. Isac, C. Rîmiș Evoluția procesului epidemic prin hepatita virală A în Republica Moldova. //Revista Sănătate Publică și Management, 2005, nr. 4, pag. 30-33.

3. P. Iarovoi, M. Isac, C. Rîmiș Caracteristica erupțiilor de HVA în Republica Moldova în anii 2000 – 2001. // Revista Buletinul Academiei de Științe. 2005, nr. 4, pag 73 – 77.

Rezumat

Printre maladiile infecțioase cu factor hidric de transmitere se numără hepatita virală A (HVA), care conduce la inflamația ficatului. HVA se transmite pe cale fecal-orală, cel mai frecvent prin intermediul apei contaminate și de la persoană la persoană. Boala începe cu un debut brusc de febră, slăbiciune, pierderea poftei de mâncare, greață și disconfort abdominal, urmate de icter în termen de câteva zile. În zonele endemice prin HVA, cele mai multe infecții apar în timpul primei copilării. Majoritatea cazurilor evoluează asimptomatic. Aproape toți pacienții se recuperează complet, fără efecte pe termen lung.

Datorită măsurilor profilactice și antiepidemice întreprinse în ultimii ani în Republica Moldova, procesul epidemic prin HVA înregistrează o reducere a morbidității, constituind 0,8 ‰ în anul 2009.

Summary

Among the infectious causes, hepatitis A is associated with hidric factor, leading to infection and inflammation of the liver. Hepatitis A is transmitted via the faecal-oral route, most often through contaminated water and from person to person. The illness starts with an abrupt onset of fever, body weakness, loss of appetite, nausea and abdominal discomfort, followed by jaundice within a few days. In areas highly endemic for hepatitis A, most infections occur during early childhood. The majority of cases may not show any symptoms. Nearly all patients recover completely with no long-term effects. Due to the prophylactic and antiepidemic measures that had been done in the Republic of Moldova, epidemic process of VHA registered a reduction of the morbidity to 0,8 ‰ in 2009.

APLICAREA VACCINULUI ANTI-HPV ÎN ROMÂNIA ȘI CONSECINȚELE INFORMĂRII INSUFICIENTE

Zoltán Ábrám^{1,2}, prof. dr., *Lajos Domokos*², dr., *Lilla Székely*¹, *Mónika Lőrinczi*¹

¹Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș, Disciplina de Igienă,

²Fundația Creștină Diakonia, Filiala din Târgu-Mureș, România

Introducere. Virusul HPV uman reprezintă una din cauzele îmbolnăvirii de cancer de col uterin, dar nu este singura [1, 4]. Din peste o sută de tipuri ale virusului uman HPV, aproximativ 40 cauzează infecții ale membranelor mucoase ale organelor genitale [5]. În lume există aproximativ 630 de milioane de persoane infectate cu virusul uman HPV care pot răspândi boala inconștient, neavând nici un fel de simptome.

Programul național de vaccinare gratuită reduce riscul apariției cancerului de col la viitoarele generații. Vaccinarea reprezintă una dintre cele mai de succes și mai puțin costisitoare metode de intervenție în programele de sănătate publică [6, 8, 11].

Dacă nu va fi prevenită infectarea cu virusul uman HPV, cancerul de col uterin va continua să fie a doua cauză a mortalității printre femeile care suferă de cancer, după cancerul mamar [3].

Material și metode. Programul național de vaccinare gratuită reduce riscul apariției cancerului de col la viitoarele generații. În noiembrie 2008, Ministerul Sănătății din România a început programul național de sănătate referitor la vaccinarea gratuită anti-HPV a fetelor din clasa a IV-a. S-au cumpărat 110.000 doze de vaccin, cc. 23 milioane Euro, dar datorită informațiilor controversate privind siguranța vaccinării, a efectelor adverse și a complicațiilor supuse, adică a informării incorecte a po-

pulației, conform datelor statistice din primul trimestru al anului 2009, numai 2,57% dintre populația țintă (fete din clasa a IV-a) a primit vaccinul [13].

După nereușita primei etape de vaccinare, din noiembrie 2009 a început o nouă campanie de vaccinare, în care, până la 17 februarie 2010, 11731 de fete, de vârsta între 12 și 14 ani au fost vaccinate, ceea ce reprezintă de data aceasta aproximativ 10%. Totodată, s-a lărgit populația țintă, vârsta persoanelor vaccinate gratuit fiind între 12-24 de ani.

În studiul nostru am urmărit să primim răspuns la cauzele participării scăzute în programul de vaccinare anti-HPV și am încercat să analizăm cât de informați sunt părinții privind cancerul de col uterin și vaccinul anti-HPV – eficiența și eventualele efecte adverse ale vaccinului.

În perioada 1 octombrie 2009 – 1 februarie 2010, am urmărit cunoștințele părinților la fetele de vârsta între 12 și 14 ani, folosind un chestionar despre cancerul de col uterin și vaccinul anti-HPV. Lotul total se compune din N=164, mamele elevelor din școli generale din municipiul Târgu-Mureș.

Rezultate și discuții. În România, cancerul de col uterin este cea mai frecventă formă de cancer printre femeile cu vârste cuprinse între 15 și 44 de ani. Șase femei mor zilnic din cauza acestei boli, iar nouă sunt nou diagnosticate [9,12].

Incidența cancerului de col uterin este cea mai mare în Africa Centrală, America Centrală, America de Sud și Asia Centrală, după care urmează Europa de Est [7]. Valorile statistice cele mai mici se constată în Asia de Vest și America de Nord (figura 1).

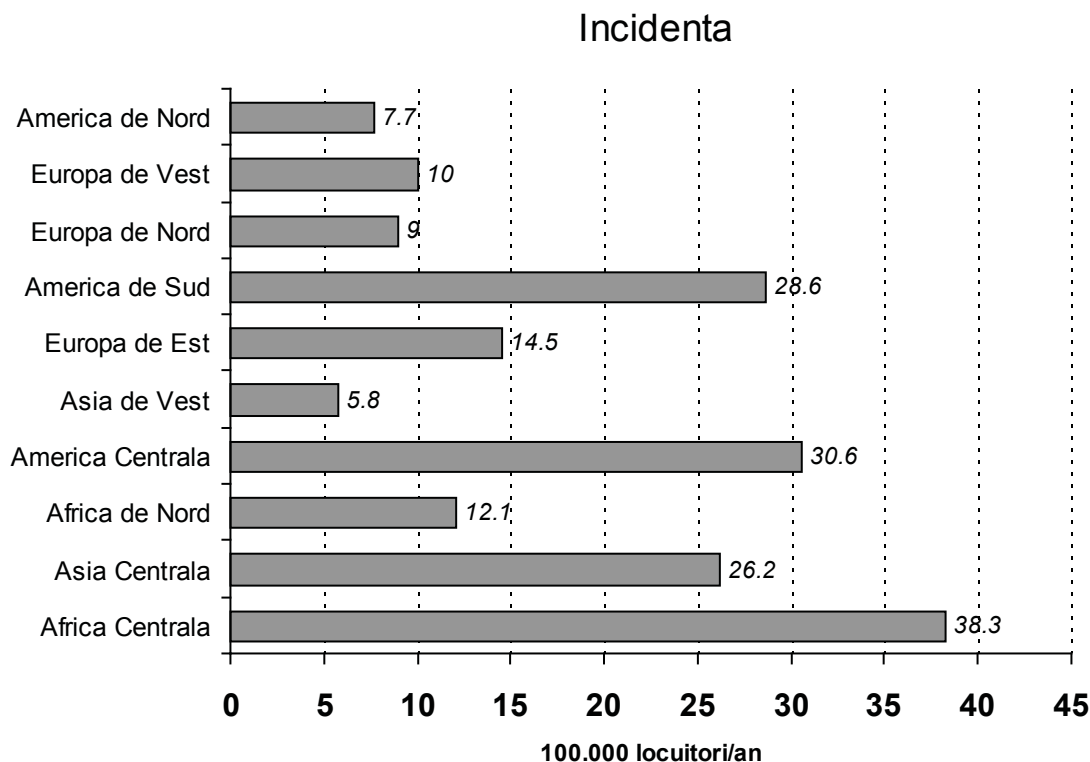


Figura 1. Incidența mondială a cancerului de col uterin

În studiul nostru, majoritatea mamelor întrebate au între 33 și 36 de ani, vârsta medie = 35,21 ani, deviația = 2,65.

Urmărind cunoștințele părinților privind relația cauzală dintre virusul papilom uman și cancerul de col uterin, informarea inefficientă este subliniată prin rezultatul că 73,74 % din mamele interogate nu au auzit despre această relație. Din această statistică simplă reiese că dezinformarea poate juca un rol extrem de mare în situația când părinții nu au informațiile necesare.

În rândul persoanelor care au auzit de relația cauzală dintre HPV și cancerul de col uterin, am studiat și sursa de informare în funcție de școlarizare (figura 2). Rezultatele arată că în rândul mamelor cu studii

superioare 34,81% au primit informații prin educație pentru sănătate, iar la categoria cu studii inferioare numai 8,69% au fost informate pe această cale despre virusul HPV și cancerul de col uterin ($p < 0,001$). În această ultimă categorie majoritatea informațiilor sunt furnizate de prietene, apoi de medicul de familie.

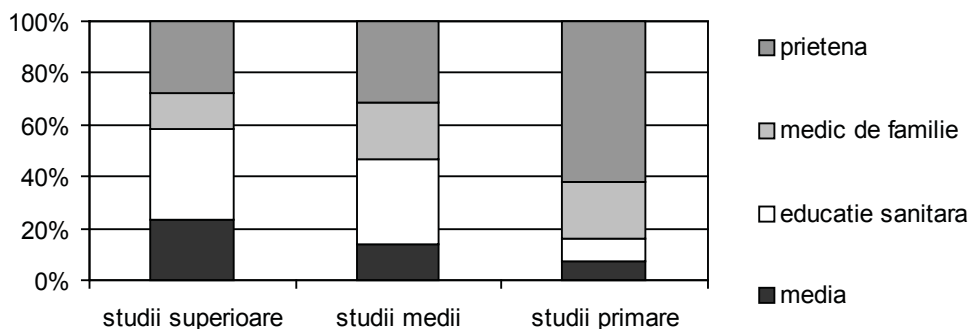


Figura 2. Sursa de informare în funcție de școlarizare

Studierea relației dintre efectuarea screeningului și gradul de școlarizare arată că mamele cu studii superioare au fost într-un procentaj mai mare la screening față de mamele cu studii inferioare: $n=151$, test Chi pătrat, $p < 0,001$ (figura 3).

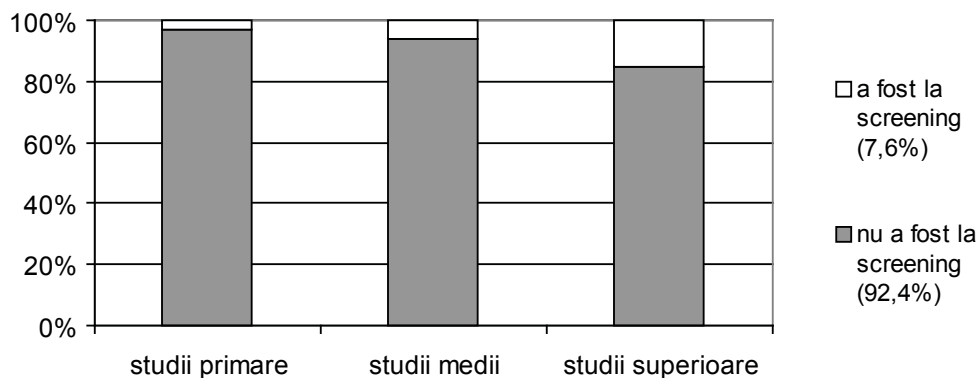


Figura 3. Studiarea relației dintre efectuarea screeningului și școlarizare

Studierea relației dintre efectuarea screeningului și acceptarea vaccinării anti-HPV arată rezultate semnificative, fiind mai mare acceptarea vaccinării când mamele au fost personal prezente anterior la screening.

Rezultatele arată că dintre mamele care au acceptat vaccinarea anti-HPV, 44,30% au fost prezente la screening, iar dintre mamele care nu au fost de acord cu vaccinarea, numai 12%: $n=151$, test Chi pătrat, $p < 0,001$ (figura 4).

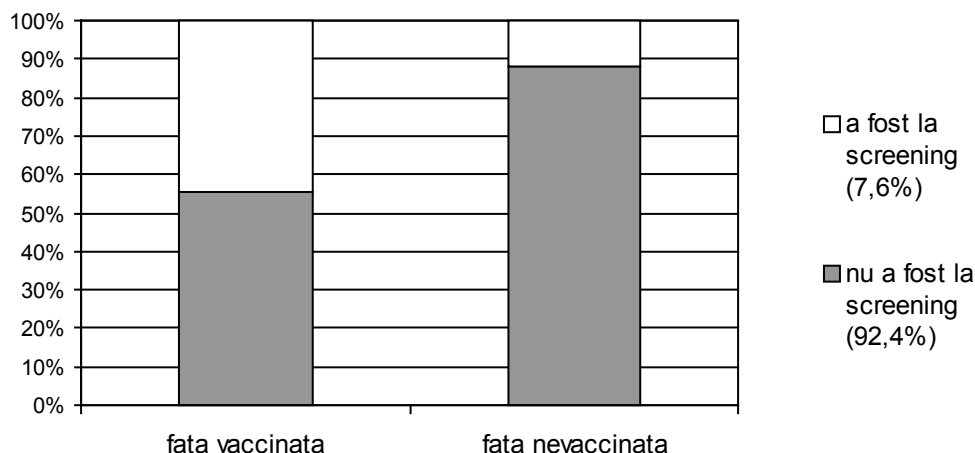


Figura 4. Relația dintre efectuarea screeningului și acceptarea vaccinării

La neacceptarea vaccinării anti-HPV joacă un rol important neacceptarea administrării vaccinului de cunoștințe, teama de reacțiile adverse, opiniile contradictorii ale specialiștilor, informațiile contradictorii furnizate de mass media (figura 5).

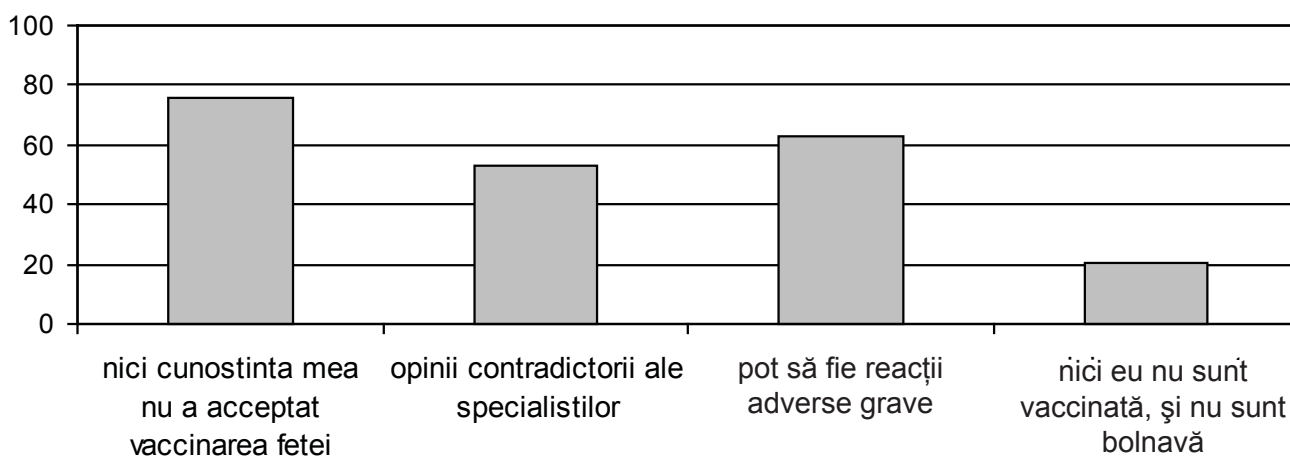


Figura 5. Motivele neacceptării vaccinării fetei

Concluzii și recomandări. Cazurile de cancer de col uterin sunt frecvente și îngrijorătoare în România, reprezintă prima cauză de mortalitate prin cancer la femeile cu vârsta cuprinsă între 15 și 44 de ani. Cifrele ridicate se datorează, în primul rând, faptului că femeile din România cunosc foarte puțin despre cauzele care provoacă acest tip de cancer și despre mijloacele de prevenție [2, 10].

Programul național de vaccinare gratuită reduce riscul apariției cancerului de col uterin la viitoare generații.

Putem constata că marea majoritate a mameilor întreabate nu are informații adecvate despre cancerul de col uterin, deci nu are informații corespunzătoare nici despre vaccinul anti-HPV pentru prevenirea cancerului.

Există o asociere semnificativă pozitivă între nivelul de școlarizare și participarea la screening, și, totodată, mamele care au fost personal prezente anterior la screening acceptă într-un procentaj mai mare vaccinarea fetei.

Rolul informării corecte din partea specialiștilor și din partea mass-mediei trebuie să crească în viitor.

Propunem organizarea de cursuri „Educație pentru sănătate” la nivelul școlii și organizații civile, pentru că reprezintă una dintre principalele căi de promovare a cunoștințelor corecte privind diferite aspecte ale sănătății și, totodată, de formare a atitudinilor și deprinderilor indispensabile unui comportament responsabil și sănătos.

În viitor propunem organizarea unui program de screening al cancerului de col uterin, în scopul depistării cancerului cât mai repede.

Referințe bibliografice

- Alexandru F.A. *Algoritm diagnostic și terapeutic în obstetrică și ginecologie*, Editura Amaltea, 2004, 156 p.
- Angelescu N., Bânceanu G. *Cancerul de col*, Editura Medicală, București, 2001, pp. 3069-3071.
- Farkas E.: *Curs de Sănătate Publică și Management Sanitar*, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu Mureș, 2005, p. 15-17.
- Kahn, J.A., Hillard, P.J. *Cervical cytology screening and management of abnormal cytology in adolescent girls*. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2003; 16:167.
- Lupsa R., Demian R., Csiki Cs. *Oncologie medicală*, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu Mureș, 1999.

6. Miller, M.G., Sung, H.Y., Sawaya, G.F., et al. *Screening interval and risk of invasive squamous cell cervical cancer*. *Obstet Gynecol*, 2003; 101:29.
7. Nagy V., Rancea A.C., Peltecu G., Anghel R., Ghilezan N. *Cancerul de col uterin: ghid de diagnostic si tratament*. Radioterapie și Oncologie Medicală, București, 2006.
8. Rose, P.G.: *Combined-modality therapy of locally advanced cervical cancer*. *J Clin Oncol*, 2003; 21:211.
9. Sabău M., Golea C., Bacărea V.: *Epidemiologie generală*, Universitatea de Medicină și Farmacie, Tîrgu Mureș, 2005.
10. Simona S. *Patologia colului si a corpului uterin*, Editura Polirom, București, 2004, pp. 167-168.
11. Szarewski A., Sasieni P. *Cervical screening in adolescents – at least do no harm*. *Lancet*, 2004; 364:1642.
12. *Registrul Național de Cancer, Centrul de Calcul, Statistică Sanitară și Documentare Medicală, Ministerul Sănătății, Bucuresti, 2009.*
13. *Cancerul de col uterin – Acționează astăzi pentru a schimba viitorul generației următoare!*, Info-press, București, 22 mai 2009.

Summary

Human papilloma virus is the main cause of cervical cancer around the world. In Romania in each year approximately 3500 women are infected and about 2000 dies because of this illness. In November 2008 the Romanian Health Ministry has started the national health program organizing the anti-HPV vaccination of girls aged 12-14. There were bought 110000 doses of vaccine with 23 milion Euro, but the data of the first quarter in 2009 show that only 2,57% of target population was vaccinated, probably due the poor information. In November 2009 the second vaccination campaign was started. In three months 11731 girls were vaccinated, about 10%. In the same time the target population was widened to girls aged 12-24.

In our study we tried to answer why the participation was so low and we analyzed the information level of mothers about cervical cancer, the efficiency and the secondary effects of anti-HPV vaccine.

The majority of mothers of 12-14 aged girls from some schools from Târgu-Mureș have insufficient knowledge about the relationship between HPV and cervical cancer, and more than two-third of them have irrational fear because of secondary effects and are distrustful regarding the efficiency of vaccination.

GRIPA PANDEMICĂ A(H1N1) ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Constantin Spînu, dr. hab. în medicină, prof. univ., **Petru Scoferța**, dr. în medicină, conf. cerc. șt., **Radu Cojocar**, dr. în medicină, cerc. șt., **Ludmila Bîrcă**, dr. în medicină, conf. cerc., **Elena Romancenco**, cerc. șt., **Igor Spînu**, cerc. șt., **Veronica Dubalari**, cerc. șt. stagiar, **Ala Halacu**, medic, **Ala Gori**, medic, **Irina Malanco**, medic, **Mariana Apostol**, medic

Centrul Național de Sănătate Publică

Primele cazuri de infecție la populația umană cu noul virus gripal pandemic A(H1N1) au fost semnalate la sfârșitul lunii martie și mijlocul lunii aprilie 2009, în Mexic și SUA [1]. Ulterior, gripa cauzată de acest virus s-a răspândit vertiginos pe întregul glob, afectând populația din peste 214 țări, inclusiv din Republica Moldova. În această comunicare sunt expuse evoluția gripei pandemice în Republica Moldova, contigentele cu risc sporit de afectare, rezultatele diagnosticului de laborator, numărul cazurilor de deces în urma gripei pandemice și măsurile întreprinse întru reducerea răspândirii comunitare în țară.

Materiale și metode. De la bolnavii suspecți la gripa pandemică, în conformitate cu definiția

de caz standard aprobată (semne de febră, tuse, cefalee etc.), în primele zile de boală s-au recoltat pe mediu de transport lavaje nazofaringiene, care au fost transportate cu asigurarea lanțului frig (4- 8° C) către Laboratorul de Referință din cadrul CNSP.

Materialul recoltat a fost supus investigațiilor de laborator prin tehnici de biologie moleculară (PCR-RT), utilizând echipamentul Rotor Gene 6000 (Corbett Life Science) și iQ5 real-time detection system (Bio Rad) cu truse de amplificare RT-PCR Realtime elaborate de CDC (Atlanta, SUA) și recomandate de OMS pentru laboratoarele de referință din lume conform metodologiei expuse [2].

Evoluția gripei pandemice s-a determinat în baza datelor investigațiilor de laborator. O parte din probele pozitive diagnosticate în Laboratorul de Referință din cadrul CNSP au fost expediate la Centrul Regional de Referință pentru Gripă al OMS (Londra, Marea Britanie) pentru confirmare și o analiză mai detaliată a markerilor genetici și a factorilor de virulență.

Rezultate. Primul caz de gripă pandemică confirmat prin teste de laborator în Republica Moldova a fost înregistrat la 27 iulie 2009, la o persoană sosită de peste hotarele țării. Ulterior, gripa pandemică s-a răspândit pe întreg teritoriul republicii. În figura 1 este prezentată evoluția morbidității prin gripa pandemică pe parcursul anilor 2009-2010, în baza datelor confirmate de Laboratorul de Referință al CNSP.

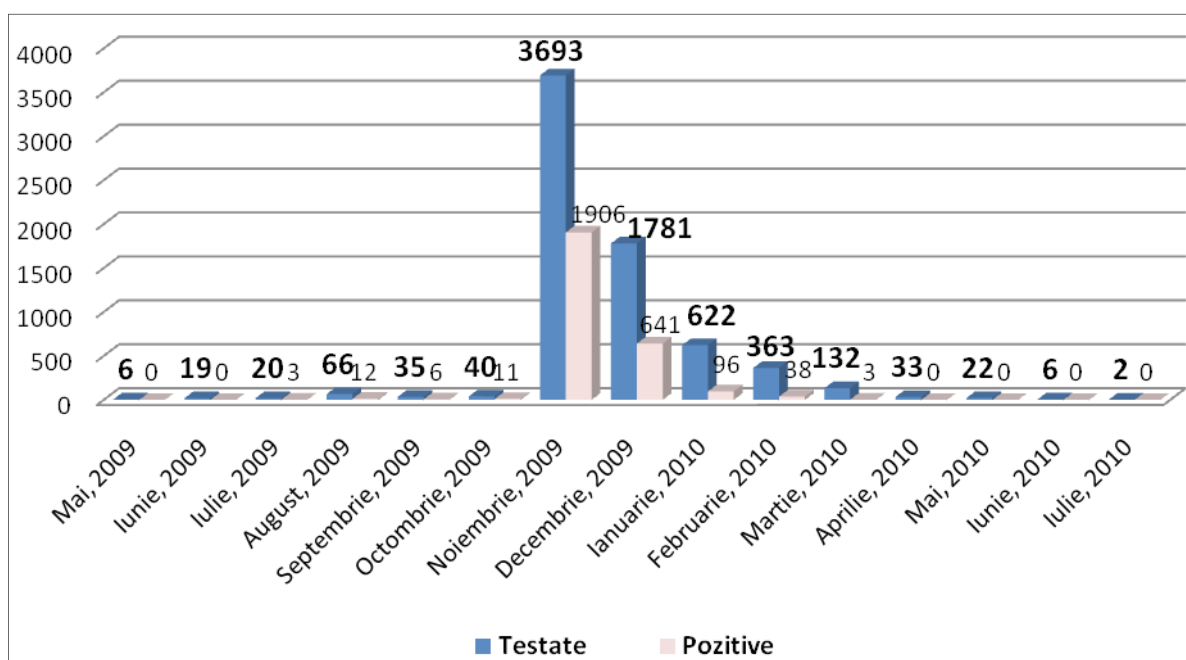


Figura 1. Repartizarea cazurilor confirmate din numărul total de probe testate, după luna de notificare

Din luna iulie numărul cazurilor de gripă pandemică s-a aflat în creștere, atingând apogeul în luna noiembrie, când au fost confirmate 1906 cazuri, ceea ce a reprezentat 68,9% din numărul total de cazuri confirmate pe parcursul anilor 2009-2010. În luna decembrie 2009, morbiditatea prin gripă pandemică a intrat în faza de descendență, cu reducerea semnificativă a numărului de cazuri confirmate în lunile ianuarie-martie 2010. În total, pe parcursul anului 2009 au fost investigate 5660 de probe de la persoanele suspecte cu gripa pandemică. În 2579 de probe (45,5%) a fost depistat ARN-ul virusului gripal de tip nou A(H1N1).

Pe parcursul anului 2010, au fost investigate 1180 de probe de la persoanele suspecte la gripă pandemică, dintre care, în 137 de probe a fost depistat ARN-ul virusului gripal nou A(H1N1), ce a reprezentat 26,7%.

Trebuie menționat, că cazuri de gripă pandemică A(H1N1) au fost înregistrate la populația umană din toate teritoriile administrative ale Republicii Moldova, inclusiv în raioanele de Est. Cu toate acestea, la începutul anului 2010, numărul cazurilor de gripă pandemică s-a aflat într-o descreștere

succesivă, iar începând cu sfârșitul lunii martie, cazuri noi nu au fost înregistrate, fapt ce constată, că la moment situația epidemiologică prin gripa pandemică este stabilă.

În rezultatul analizei detaliate a buletinelor de trimitere în laborator pentru testarea la gripă pandemică, s-a dovedit că: cea mai înaltă pondere de îmbolnăvire (61,5%) a fost înregistrată la persoanele cu vârsta între 15 și 64 de ani, copiii (0-14 ani) constituind 1/3 din toate persoanele bolnave.

De asemenea, există o mică variație nesemnificativă de îmbolnăvire între bărbați și femei, ponderea cazurilor pozitive confirmate constituind 47% la femei și 52% la bărbați.

Inițial, în primele luni (iulie – august) ale anului 2009 de la confirmarea primului caz de gripă pandemică în Republica Moldova, ponderea cazurilor de import constituia 12%, însă în lunile următoare această sursă de infectare a descrescut, în final constituind doar 8% din numărul total de probe pozitive, restul de 92,0% – cazuri comunitare. Evaluarea anamnezei epidemiologice a persoanelor bolnave de gripă pandemică de import demonstrează că ponderea celor sosite în ultimele 7 zile înaintea debutului maladiei din Rusia a constituit 58,0%, urmată de Ucraina (33%), România (21%), Italia (13%), Turcia (8%) și Bulgaria (5%). Celelalte țări, precum Spania, Portugalia, Polonia, Kazahstan, Israel, Germania, Elveția, Cehia, Belgia, Azerbaidjan, Austria au fost menționate ocazional ca țară vizitată înainte de debutul bolii.

Referitor la diagnosticul primar stabilit la prima vizită a pacientului în instituția medicală există o mare varietate de nozologii, fiind menționat ca diagnostic unic de „Gripă”, „IRVA”, „Pneumonie”, sau în asociație. Preponderent, a prevalat diagnosticul clinic de „Gripă” (în 40,8%), urmat de „IRVA” (11.8%). În calitate de diagnostic asociat a prevalat „Gripă” și „IRVA” în 6,4%, „Gripă” și „Pneumonie” în 6,1% de cazuri. Pneumonia ca diagnostic primar unic a fost stabilit în 3,3%, în asociație cu gripa sau IRVA a constituit 7,9%, iar ca complicație – în 11.1%. Datele cumulative demonstrează, că pneumonia ca diagnostic primar unic, asociat și ca complicație, a fost stabilită în 12,4% din totalul persoanelor confirmate de gripă pandemică de tip nou A(H1N1).

Referitor la semnele clinice primare la debutul infecției cu virus gripal pandemic de tip nou A(H1N1), s-a demonstrat că gripa pandemică în Republica Moldova a debutat cu semne clinice specifice infecției, bine stabilite anterior. Semnele clinice cu o frecvență majoră la debutul bolii au fost: febră – 95,8%, tuse – 80,4%, cefalee – 78,0%, debut brusc – 75,6%, astenie – 64,2%, mialgie – 57,4%; semnele cu o frecvență medie: faringită – 36,4%, rinită – 27,8%, dispnee – 17,4%, tuse cu expectorație – 14,1%; simptome cu o frecvență minoră – globalgii – 0,6%, frisoane – 0,6%, artralгии – 0,2%.

Spre regret, în perioada octombrie 2009 – martie 2010, în RM au fost înregistrate 43 de decese la persoanele cu diagnosticul de Gripă pandemică de tip nou A(H1N1), inclusiv 31 de femei și 12 bărbați. Majoritatea decedaților erau adulți de vârstă tânără (18-45 de ani – 25 de persoane) și de vârstă înaintată (46-65 de ani) – 16 persoane. În aceeași perioadă au decedat doi copii (cu vârsta de cinci și unsprezece ani) și patru femei însărcinate (sarcină cu termen de 30-31 de săptămâni, din raionul Sângerei; de 25-26 de săptămâni, din mun. Chișinău, de 24-25 de săptămâni, din raionul Vulcănești și de 35-36 de săptămâni, din raionul Soroca).

Cazurile de deces au fost semnalate în 22 de teritorii administrative ale Republicii Moldova, cele mai multe fiind în Chișinău – 12, Anenii-Noi – 3, Soroca – 3, inclusiv în 4 teritorii din partea de Est a Moldovei (6 cazuri) – figura 2. Majoritatea cazurilor de deces (31 din 43) s-au înregistrat în lunile noiembrie - ianuarie.

La toate persoanele gripa a debutat rapid, în multe cazuri cu asocierea, din primele zile ale bolii, a sindromului respirator acut sever. În 13 cazuri pacienții s-au adresat pentru asistență medicală în primele 3 zile ale bolii, în peste jumătate (25) din cazuri – la a 4-7-a zi de boală. Tratamentul antiviral cu oseltamivir a fost indicat la prima adresare pentru asistență medicală în 8 cazuri, în celelalte cazuri, inițial s-au indicat preparate antibacteriene, tratament patogenetic și simptomatic. Circa 1/3 din pacienți au refuzat tratamentul în staționar după prima adresare la medic.

În primele trei zile ale bolii s-au spitalizat 4 bolnavi; la a 4-5 zi de boală – 11, la a 6-10 zi – 15,

peste 11 zile – 2 bolnavi. Diagnosticul prezumtiv la internare în 31 de cazuri a fost de gripă (sezonieră sau suspexie la gripa pandemică); 43 de persoane erau diagnosticate cu bronhopneumonie bilaterală; în 17 cazuri s-au înregistrat și patologii asociate, care probabil au influențat negativ evoluția bolii. În toate 43 de cazuri diagnosticul clinic a fost confirmat prin metoda RT-PCR la ARN-ul virusului gripal A(H1N1), investigația respectivă fiind indicată în primele 5 zile doar în 9 cazuri. Tratamentul antiviral cu oseltamivir în spital a fost administrat la 22 de pacienți, inclusiv din 1-3 zi de boală – la 3; la a 4-5-a zi de boală – la 5 și după a 6-7-a zi – la 13 pacienți.

Decesul a survenit la mai mult de jumătate (26) din bolnavi la a 6-10-a zi de boală, în 17 cazuri – după a 11-16-a zi de boală.

Astfel, cauzele principale ale deceselor în urma gripei de tip nou A(H1N1) înregistrate în RM în perioada octombrie 2009 – martie 2010 au fost evoluția severă, cu dezvoltarea detresiei respiratorii, manifestarea clinică atipică a gripei, adresarea tardivă a bolnavilor după ajutor medical și, respectiv, indicarea în termeni tardivi a tratamentului antiviral.

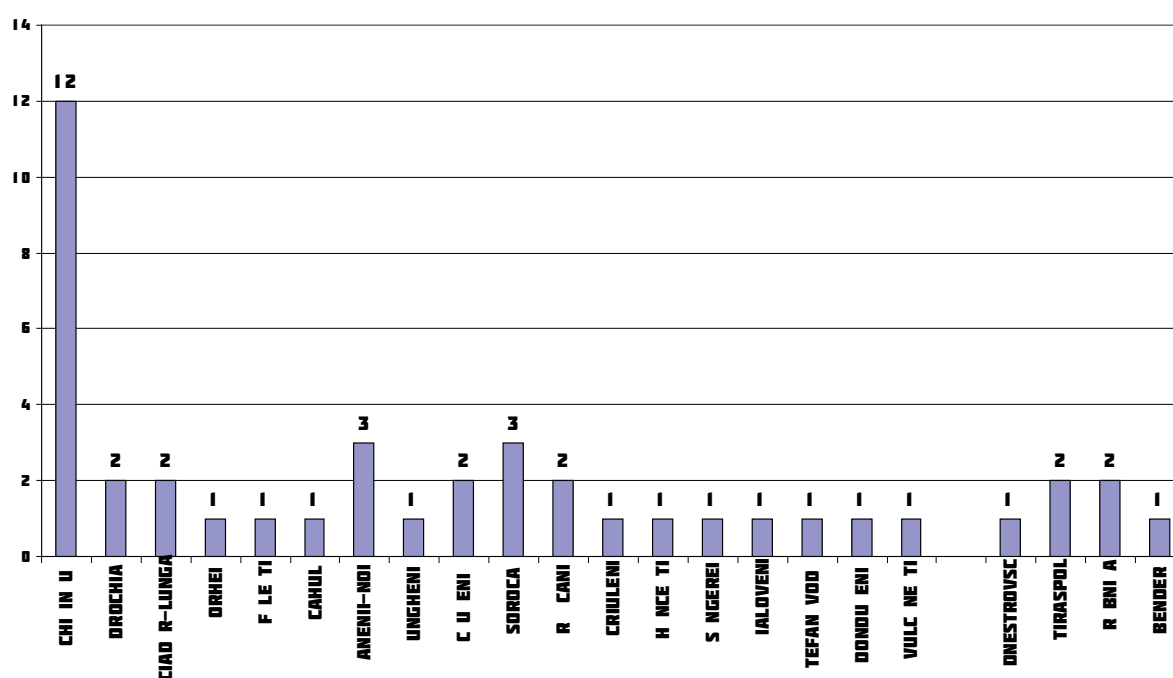


Figura 2. Distribuția teritorială a cazurilor de deces condiționate de Gripa pandemică AH1N1 în perioada octombrie 2009 – martie 2010

Trebuie menționat, că Laboratorul Infecției respiratorii virale este parte componentă a rețelei Europene de Supraveghere a Gripei a OMS (EuroFlu) către care săptămânal se transmite informația despre indicii specifici (morbiditatea prin gripă, IRVA și pneumonii, numărul de spitalizări din cauza acestor infecții) și nespecifici (numărul de adresări la medicul de familie, absenteismul, consumul de medicamente, instituții preșcolare și școlare cu activitate suspendată etc.) din 9 puncte-santinela din Republica Moldova. Conform convenției de colaborare cu Centrul Regional de Referință pentru Gripă al OMS din Londra – parte componentă a Sistemului European de Supraveghere epidemiologică și virusologică a gripei, un număr statistic reprezentativ de probe pozitive se expediază pentru reconfirmare. În anii 2009-2010, în adresa acestui Centru au fost expediate 221 de specimene clinice diagnosticate în Laboratorul de Referință din cadrul CNSP pentru reconfirmare, izolare de tulpini virale gripale și studierea lor prin tehnici de biologie moleculară (secvențiere) privind originea tulpinilor de virusuri gripale identificate în Republica Moldova și sensibilitatea lor la antivirale. Pe culturi de celule MDCK au fost izolate 33 de tulpini de virusuri gripale, care prin testul hemaglutinoinhibare au

fost identificate ca prototipuri de virusuri gripale A/California/7/2009 (H1N1) și A/California/4/2009 (H1N1). În tabelul 1 sunt prezentate rezultatele identificării unor tulpini de virusuri gripale izolate din probele din Republica Moldova.

Toate tulpinile izolate au fost sensibile la oseltamivir și zanamivir. La 59 de izolate din speci-mene clinice a fost efectuată analiza secvențelor genelor hemaglutininei (HA) care au fost colectate la începutul pandemiei (figura 3) și de la cazurile severe de boală, soldate cu deces (figura 4), precum și la 49 – a genelor neuraminidazei (NA) la contingente similare cu cele menționate anterior (figura 5 și respectiv 6). La două tulpini (3163/2009 și 3245/2009) a fost stabilită substituția aminoacidului D222G în HA, iar la alte două (351/2010 și 5053/2009) – un conținut de amestec de aminoacizi D222 și G222. Aceste tulpini au fost izolate de la persoanele decedate. La unele tulpini a fost stabilită substituția aminoacidului N386K în NA.

Rezultatele obținute în Laboratorul de Referință al CNSP totalmente au fost confirmate în Laboratorul Regional de Referință pentru Gripă al Institutului Național de Cercetări în Medicină din Londra.

Tabelul 1

Analiza antigenică a virusurilor gripale pandemice A(H1N1)

Virusuri	Data colectării	Istoricul pasajelor	Titrul de inhibare a hemaglutinării					
			Seruri de referință					
			A/Cal 4/09 C4/ F14/09	A/Cal 7/09 C4/ 31/09	A/Eng 195/09 NIBSC F17/09	A/Auck 3/09 C4/ 17/09	A/Bayern 69/09 C4/ 33/09	A/Lviv N6/2009 C4/ 34/09
<i>Virusuri de referință</i>								
A/California/4/2009		C1,E2	1280	1280	1280	1280	640	1280
A/California/7/2009		E6	1280	1280	1280	1280	640	1280
A/England/195/2009		MDCK5	1280	1280	1280	1280	1280	1280
A/Auckland/3/2009		Ex+3	1280	1280	1280	2560	640	1280
A/Bayern/69/2009		MDCK4/SIAT1	80	160	80	80	320	320
A/Lviv/N6/2009		MDCK4/SIAT1	320	640	320	160	1280	1280
<i>Virusuri testate</i>								
A/Moldova/8/2010	02.01.2010	SIAT3	2560	2560	2560	2560	1280	2560
A/Moldova/14/2010	01.10.2010	SIAT3	2560	2560	2560	2560	2560	2560
A/Moldova/63/2010	04.01.2010	SIAT2	2560	5120	2560	2560	2560	2560
A/Moldova/66/2010	03.01.2010	SIAT3	2560	2560	2560	2560	1280	2560
A/Moldova/112/2010	05.01.2010	SIAT2	2560	2560	2560	2560	1280	2560
A/Moldova/226/2010	11.01.2010	SIAT2	1280	1280	1280	2560	640	1280
A/Moldova/379/2010	20.01.2010	SIAT3	1280	640	1280	2560	640	1280
A/Moldova/3958/2010	30.11.2009	SIAT3	640	640	640	1280	320	640
A/Moldova/5278/2010	16.12.2009	SIAT3	1280	1280	1280	1280	640	1280
A/Moldova/5565/2010	24.12.2009	SIAT3	1280	1280	1280	1280	640	1280
A/Moldova/5572/2010	25.12.2009	SIAT4	1280	1280	1280	2560	640	1280
A/Moldova/30/2010	02.01.2010	SIAT3	320	640	320	320	640	640
A/Moldova/398/2010	21.01.2010	SIAT4	640	640	640	640	640	640

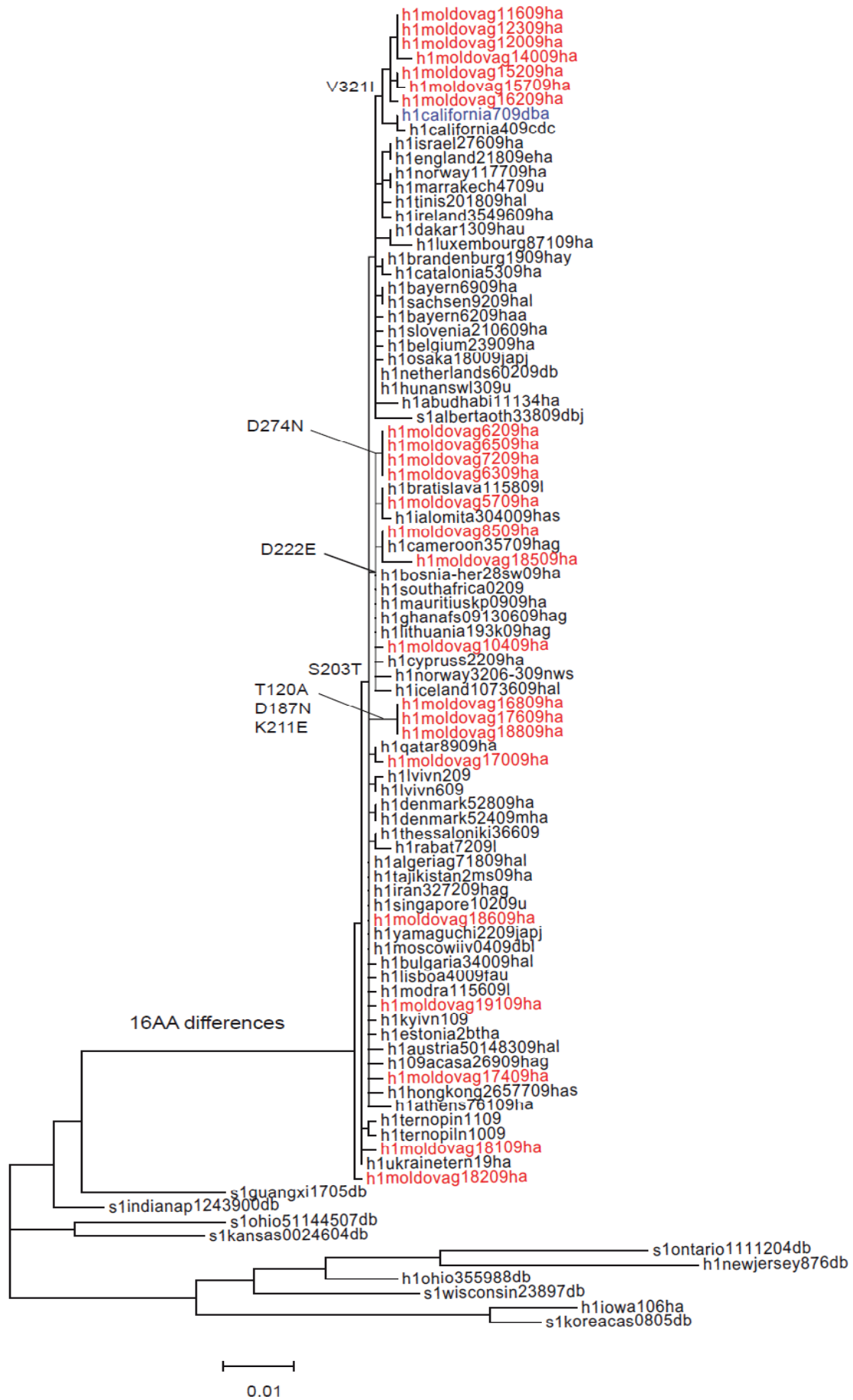


Figura 3. Arborele filogenetic al tulpinilor de virus gripal pandemic A (H1N1) după datele secvențelor genei hemaglutininei (HA), izolate la începutul pandemiei

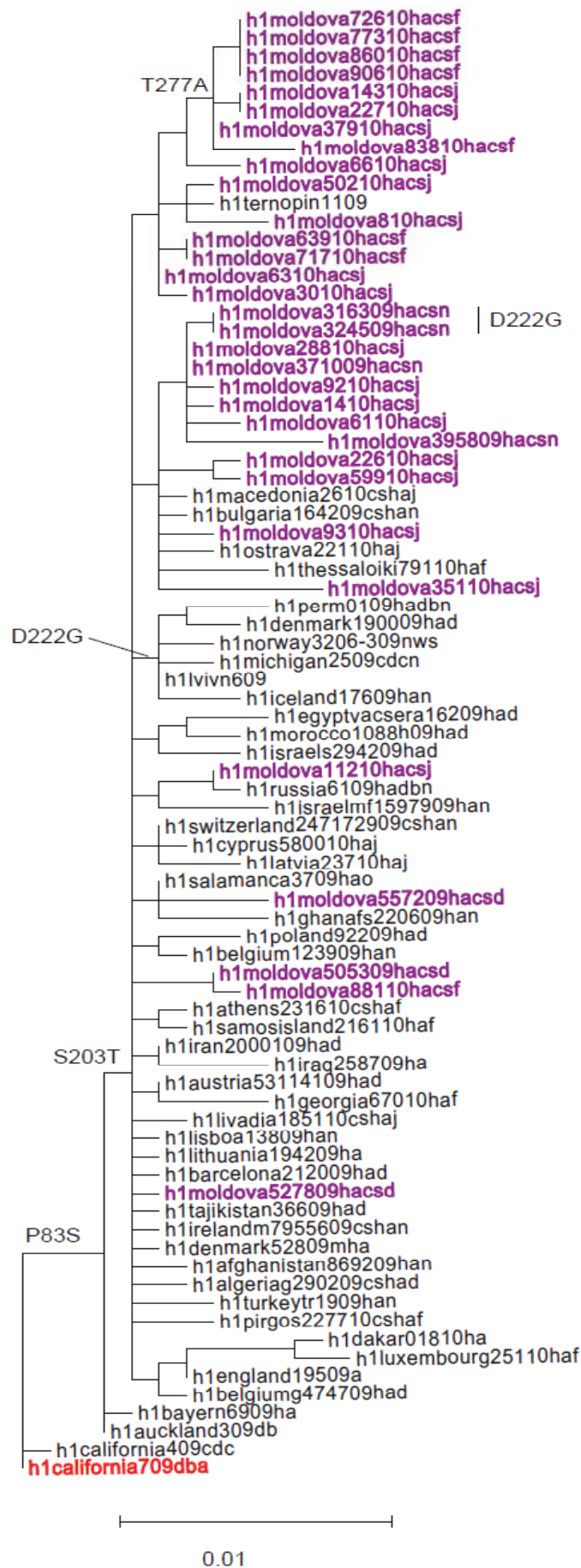


Figura 4. Arborele filogenetic al tulpinilor de virus gripal pandemic A (H1N1) după datele secvențelor genei hemaglutininei (HA), izolate în cazuri severe de boală

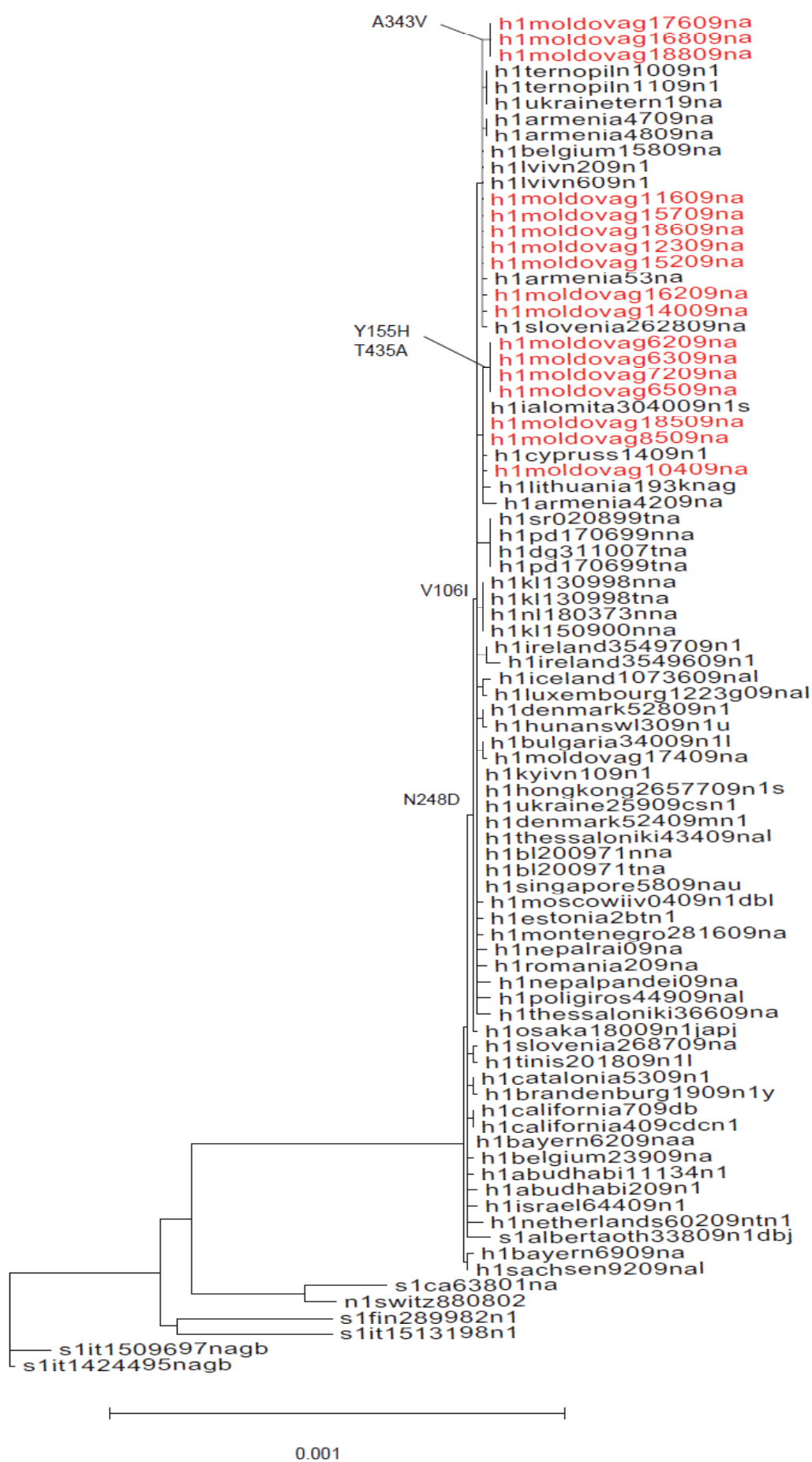


Figura 5. Arborele filogenetic al tulpinilor de virus gripal pandemic A (H1N1) după datele secvențelor genei neuraminidazei (NA), izolate la începutul pandemiei

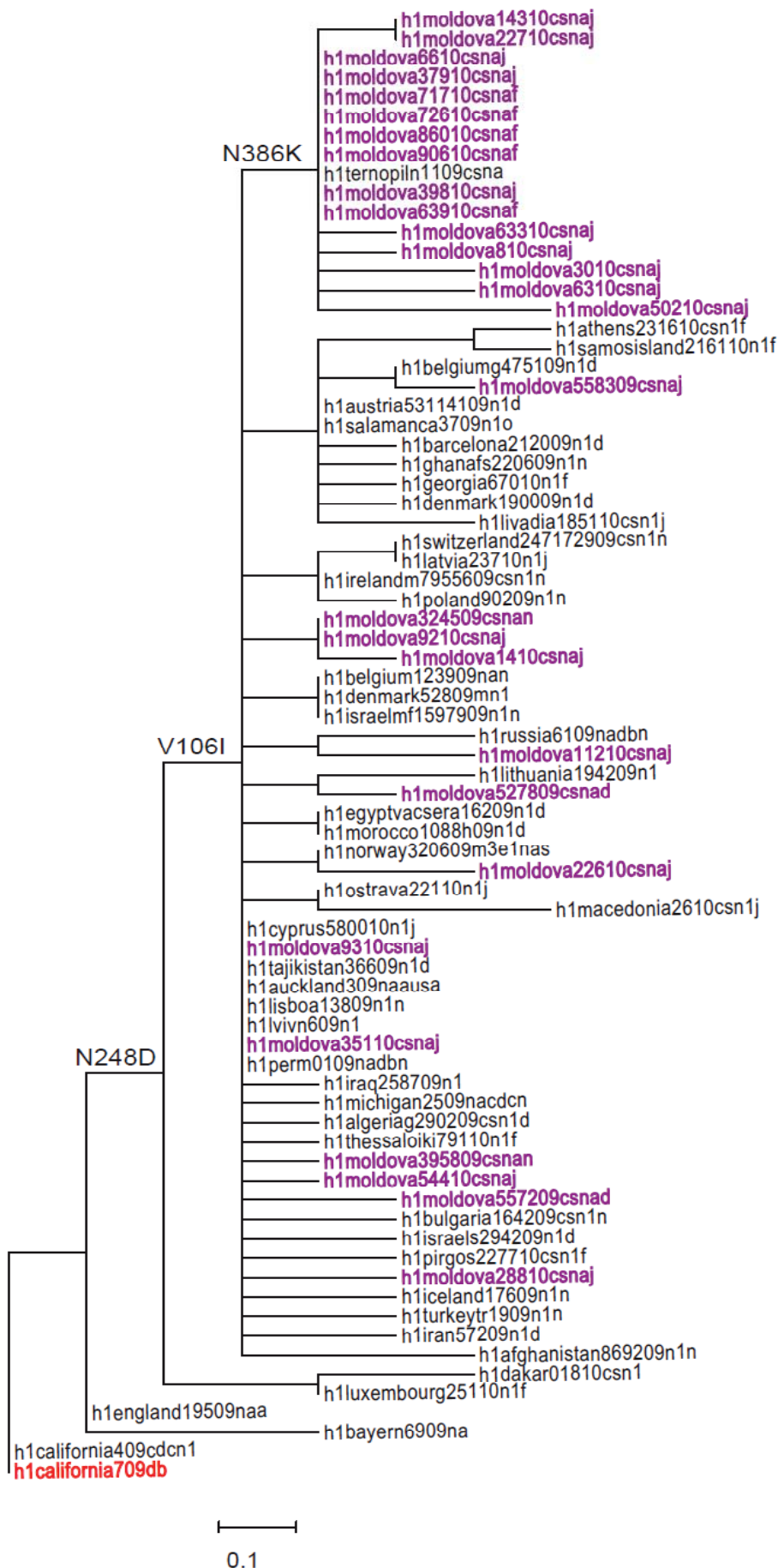


Figura 6. Arborele filogenetic al tulpinilor de virus gripal pandemic A (H1N1) după datele secvențelor genei neuraminidazei (NA), izolate în cazuri severe de boală

Discuții. Pandemia de gripă, care a debutat în 2009 în SUA și Mexic, s-a răspândit vertiginos în toată lumea, afectând populația din peste 214 țări ale lumii, inclusiv din Republica Moldova. Primele cazuri s-au înregistrat în luna iulie 2009, la persoanele sosite de peste hotare, cu răspândirea ulterioară comunitară. Ca și în alte țări, gripa pandemică a afectat preponderent populația de vârstă cuprinsă între 15 și 64 de ani [3]. La reducerea răspândirii comunitare a gripei pandemice a contribuit implementarea în practica medicală a măsurilor nespecifice (depistarea precoce a cazurilor de boală, cu izolarea și spitalizarea lor la necesitate, instituirea măsurilor de carantină în instituțiile medico-sanitare, informarea permanentă a populației despre măsurile de profilaxie și combatere a gripei pandemice etc.) și specifice (vaccinarea populației contra gripei pandemice). Pe parcursul anilor 2009-2010, a fost inițiată campania de vaccinare a populației contra gripei pandemice de tip nou A (H1N1), începând cu luna decembrie 2009, se utilizează vaccinul Cantgrip (România), iar din mai 2010 – vaccinul Panenza (Franța). Vaccinurile sunt inactivate, lipsite de adjuvanți cu un conținut de hemaglutinină a virusului gripal A/California/7/2009 (H1N1). Până la data de 21 august 2010, cu vaccinul Cantgrip au fost vaccinate 456 202 persoane, iar cu vaccinul Panenza – 265 028 de persoane, vaccinarea populației contra gripei pandemice continuă. Utilizarea tuturor dozelor disponibile de vaccinuri nominalizate (880 000) va permite de a imuniza 22,0% din toată populația republicii, un factor important în profilaxia gripei pandemice. Considerăm că acoperirea vaccinală în proporția nominalizată (acest indice de 22,0% este în premieră pentru Republica Moldova) va avea un impact pozitiv asupra reducerii esențiale a morbidității prin gripă pentru sezonul 2010-2011. Aceste circumstanțe pot fi explicate prin faptul că unul din componentele vaccinului antigripal recomandat de OMS pentru viitorul sezon rece (2010-2011) include și prototipul virusului gripal de tip nou A/California/7/2009 (H1N1). Luând în considerare afectarea preponderentă a persoanelor cu risc sporit (gravidele, persoanele cu maladii cronice ale tractului respirator și ale sistemului cardiovascular, afecțiuni metabolice) presupunem că în viitorul sezon rece, printre aceste contingente, care deja au fost vaccinate și în perspectivă vor fi imunizate cu vaccinul sezonier pentru anii 2010-2011, cazurile de deces vor fi minime.

Monitorizarea permanentă a morbidității prin elemente de supraveghere clinico-epidemiologică (dinamica morbidității, teritoriile afectate, populația afectată în dependență de vârstă, formele de manifestare clinică) și virusologică (evoluția arborelui filogenetic, modificările genotipice și fenotipice ale tulpinilor aflate în circulație, sensibilitatea la antivirale evaluată prin tehnici de biologie moleculară – secvențiere) permite de a controla situația epidemiologică în țară, iar la necesitate, de a interveni prin măsuri antiepidemice specifice și nespecifice.

La 10 august 2010 Directorul General al OMS a anunțat, că omenirea a intrat în perioada post-pandemică, însă aceasta nu înseamnă reducerea vigilenței în supravegherea epidemiologică, vaccinarea populației și managementul clinic al cazurilor de boală.

Odată cu apariția virusului gripal pandemic A(H1N1) la unele tulpini s-a apreciat apariția mutațiilor caracterizate prin substituirea aminoacidului D222G în hemaglutinină și aminoacidului K340N al proteinei polimerazice de bază 2 (PB2) [4]. Substituirea aminoacidului D222G a fost stabilită în proporție de 1,8%, la tulpinile izolate de la persoanele bolnave, și în proporție de 7,1%, la tulpinile izolate de la persoanele decedate. Importanța substituirii acestor aminoacizi în plan clinic și epidemiologic la moment încă nu este elucidată.

Referințe bibliografice

1. Временное руководство по борьбе с инфекцией для использования при осуществление ухода в условиях медицинского стационара за пациентами с подтвержденной или подозреваемой инфекцией, вызванной вирусом гриппа свиной тип A(H1N1), СДС, Атланта, США, 24 апреля 2009.
2. CDC real time RT PCR (rRTPCR). *Protocol for detection and characterization of swine influenza* (version 2009).
3. Epidemiological summary of pandemic influenza (AH1N1) 2009 virus, Ontario, Canada, June 2009, *Weekly epidemiological record nr. 4, 2009, 84, p.485-49.*
4. Preliminary review of D222G amino acid substitution in the haemagglutinin of pandemic influenza A(H1N1) 2009 viruses, *Weekly epidemiological record nr. 4, 2010, 85, p. 21-28.*

Rezumat

Pandemia de gripă, care a debutat în 2009 în SUA și Mexic s-a răspândit vertiginos în toată lumea, afectând populația din peste 214 țări ale lumii, inclusiv din Republica Moldova. Primele cazuri s-au înregistrat la persoanele sosite de peste hotare, cu răspândirea ulterioară la populația băștinașă. Ca și în alte țări, gripa pandemică a afectat preponderent populația între 15 și 64 de ani. La reducerea răspândirii comunitare a gripei pandemice a contribuit implementarea în practica medicală a măsurilor nespecifice (depistarea precoce a cazurilor de boală, cu izolarea și spitalizarea lor la necesitate, instituirea măsurilor de carantină în instituțiile medico-sanitare, informarea permanentă a populației despre măsurile de profilaxie și combatere a gripei pandemice etc.) și specifice (vaccinarea populației contra gripei pandemice).

Summary

Pandemic flu, which started in 2009 in the U.S.A. and Mexico has spread rapidly worldwide, affecting people in over 214 countries around the world, including Moldova. The first cases occurred in people arriving from abroad with subsequent spread to the local population. As in other countries pandemic influenza has affected mostly people between 15 and 64 years. Reduce community spread of pandemic influenza has helped by implementing in medical institutions the nonspecific measures (early detection of cases of disease with isolation and hospitalization, the quarantine measures in medical sanitary institutions and the information of population about preventive measures against pandemic flu, etc.) and specific measures (population vaccination against pandemic influenza).

НА ПУТИ К СОЗДАНИЮ ТЕОРИИ САНОКРЕАТОЛОГИЧЕСКОГО ПИТАНИЯ.

I. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПИТАНИИ ЧЕЛОВЕКА С ПОЗИЦИИ САНОКРЕАТОЛОГИИ

***Ф.И. Фурдуй, В.К. Чокинэ, В.Ф. Фурдуй, Л.Ф. Вуду, Г.А. Вуду, Р.И. Фрунзе,
Е.И. Штирбу, С.Г. Вуду, А.И. Бодруг, Л.В. Попану, Т.С. Бешетя, З.Б. Георгиу***

Институт Физиологии и Санокреатологии Академии Наук Молдовы

С развитием санокреатологии остро встал вопрос о возможном использовании существующих теорий, систем и рекомендаций по питанию человека в целях направленного формирования и поддержания его здоровья [1, 2, 3]. Этим и объясняется необходимость анализа плюсов и минусов современных представлений, систем и диет питания, выяснения что может быть использовано для решения задач санокреатологии и от чего необходимо отказаться, какие вещества и в каких количествах можно использовать человеку для сохранения здоровья и жизнедеятельности, для реализации оперативной и профессиональной деятельности.

Проблема питания человека столь же стара, как и само человечество. И хотя она одна из самых важных для него и ее разработкой с давних времён занимались выдающиеся люди науки, но и до сегодняшнего дня она далека от своего решения. Об этом свидетельствует то, что различные формы патологий, обусловленные недостаточно научно обоснованной системой питания, распространены, по мнению известного русского ученого трофолога А.М. Уголева (1987), гораздо шире, чем сердечно-сосудистые и злокачественные заболевания. К тому же, существующие теории питания, хотя и внесли значительный вклад в решение проблемы питания, они не в полной мере учитывают, что функция питания состоит не только в снабжении

организма энергетическими и пластическими веществами, но и таковыми, которые формируют и поддерживают его здоровье. Предлагаемые в последнее время многочисленные диеты, широко пропагандируемые средствами массовой информации, при их проверке на практике оказались малоэффективными.

Последствия современной системы питания

Известно, что питание является одним из основных факторов, который детерминирует метаболические процессы в организме, поскольку пища, по-существу, представляет собой основной источник и регулятор обмена веществ. Поддержание гомеостаза внутренней среды организма, а значит и здоровье, в большой степени зависит от характера питания. Дефицит одного или более компонентов питания, несбалансированность между ними, приводит к нарушению метаболического фонда клетки. Если кратковременное нарушение равновесия нутриентов в диете может быть компенсировано посредством физиологических и биохимических механизмов адаптации, то долговременное его расстройство вызывает патологические повреждения. В настоящее время общепринято, что алиментация оставляет свой отпечаток в патологиях современного человека, как результат нарушения между потребностями и получаемой долей питательных и биологически активных веществ.

Культура питания складывалась в процессе эволюции человека и, конечно, она сказывалась на самой эволюции человечества.

Современный человек эволюционировал предположительно 30 000-50 000 лет назад, и в течение большей части эволюции его рацион содержал мало жира и много клетчатки (≈ 40 , г в день) и был богат витамином С (в несколько раз выше, чем сейчас в богатых общинах) и многими микроэлементами. Естественно, человек приспособился к большому разнообразию пищи, встречающейся в природе, к которому и адаптировались биохимические процессы и функции жизненно важных органов.

Однако, промышленная революция, произошедшая более 200 лет назад, внесла радикальные изменения не только в состав пищевого рациона, но и в производство, переработку, хранение и потребление продуктов питания. Изменения в рационе питания с точки зрения составляющих его питательных веществ, в общих чертах, снизили частоту заболеваний, вызванных недостаточностью питания, увеличили темпы роста детей, повысили сопротивляемость к инфекциям, увеличили продолжительность жизни, но далеко не решили проблему заболеваний.

В индустриальных странах сельскохозяйственный и технологический прогресс способствовал формированию современного типа питания, который по содержанию питательных веществ и энергетической ценности отличается от рационов в период натурального крестьянского хозяйства. Эти общие изменения питания привели к увеличению использования продуктов богатых белками, насыщенными жирными кислотами (так как возросло потребление животных жиров), в то время как необходимые структурные жирные кислоты, которые в основном содержатся в растениях, составляют меньшую часть рациона. Потребление жира неуклонно возрастало, клетчатки – снижалось, потребление свободных сахаров увеличивалось по мере того, как уменьшалось потребление сложных углеводов. Поэтому за несколько веков увеличилось потребление высококалорийных пищевых продуктов, в то время как расход человеком энергии (физическая активность) – уменьшился. Наиболее значительные изменения произошли фактически за несколько последних столетий и человеческий род, в сущности, не имел времени биологически приспособиться к быстрому изменению вида и количества продуктов.

Лечащие врачи и физиологи [5] все больше и больше признают, что традиции питания, принятые американской и западной цивилизацией в последние 100 лет, способствуют развитию хронических заболеваний, таких как болезни сердца, гипертонии, некоторых форм рако-

вых болезней и др. Было установлено, что по мере увеличения валового национального продукта (ВНП) в пищевых рационах происходит прогрессивное замещение сложных углеводов жирами животного происхождения. В очень богатых общинах большой процент среди потребляемых углеводов составляют свободные сахара, особенно, сахароза и глюкоза: 50% по сравнению с 5-10% в общинах с низким доходом населения. Таким образом, наиболее характерной особенностью, различающей пищевые рационы стран с неодинаковым уровнем доходов населения, является различное потребление продуктов, содержащих углеводы и жиры животного происхождения.

C.J. Murray и A.D. Lopez (1997), а за ними и Европейское региональное бюро (2005), на основе эпидемиологических исследований, считают, что по мере того, как пищевые рационы развивающихся стран становятся более «европеизированными», в определенной последовательности возникают хронические заболевания: раньше других – аппендицит и диабет, за ними через десятилетие – ишемическая болезнь сердца и желчнокаменная болезнь, затем рак толстой кишки и, наконец, другие хронические заболевания желудочно-кишечного тракта. При этом было показано, что в очень бедных странах и в странах со средним ВНП, равным 2000 долларов США, частота смерти от этих болезней сильно различается: в странах со средним и высоким ВНП сердечно-сосудистые и раковые заболевания преобладают над другими причинами смерти мужчин и женщин в возрасте 35-69 лет, т.е. в период активной трудовой деятельности. В странах, где средний ВНП составляет 3000-4000 долларов США, проблема сердечно-сосудистых и раковых заболеваний почти так же велика, как и в очень богатых странах, в которых средний доход на душу населения в 3 раза выше. Таким образом, небольшое увеличение благосостояния населения с низким ВНП приводит к наиболее ощутимому увеличению частоты хронических болезней, которые ложатся тяжелым бременем на службу здравоохранения страны.

Следует отметить, что официальные американские и западноевропейские диеты характеризуются избытком высококалорийной пищи, богатой жирами, очищенными углеводами (моносахариды, дисахариды и другие короткоцепочные сахара) и недостатком продуктов, содержащих сложные углеводы (главный источник клетчатки), что приводит к возникновению хронических неинфекционных заболеваний, включающих ишемическую болезнь сердца, заболевания сосудов головного мозга, различные злокачественные новообразования, сахарный диабет, желчнокаменную болезнь, кариес, желудочно-кишечные расстройства, различные заболевания костей и суставов, ожирение и др.

Стала общеизвестной роль питания в развитии сердечно-сосудистых расстройств и рака, являющимися наиболее распространенными причинами преждевременной смерти в экономически развитых странах. Ишемическая болезнь сердца – самая частая патология сердечно-сосудистой системы, обусловлена, главным образом, избыточным потреблением насыщенных жиров и повышенным уровнем холестерина в крови. Главным фактором риска возникновения инсульта является повышенное кровяное давление, которое спровоцировано избыточным потреблением поваренной соли, алкоголя и ожирением. Ожирение тесно связано с возможностью развития сахарного диабета.

Считается, что около 1/3 случаев злокачественных новообразований ассоциируются с пищевыми факторами, в частности, выявлено, что учащение случаев злокачественных поражений молочной железы и толстой кишки связано с избыточным потреблением жира [7].

R. Doll и R. Peto (1981) дали оценку доли раковых заболеваний, обусловленных питанием, которая ныне широко цитируется и согласно которой на питание приходится около 35% всех смертей от рака в США. Позднее R. Doll (1992) высказал предположение о том, что данные, которые имелись до начала 90-х годов и связывали рацион питания с раковыми заболеваниями, стали более убедительными, и предложил диапазон – от 20 до 60%.

Считается, что общим предрасполагающим фактором развития рака, сердечно-сосудистых заболеваний и диабета является ожирение. Ожирением страдает огромное количество людей во всем мире. В большинстве стран от 10 до 30% населения имеет ожирение различной степени. С возрастом это заболевание встречается все чаще: после 40 лет имеется уже у 40-60% людей. Статистика свидетельствует о неуклонном росте распространенности ожирения на нашей планете [10, 11].

После Второй Мировой Войны было выявлено множество людей, страдающих пеллагрой, ксерофтальмией, рахитом, зобом, кретинизмом, анемией, обусловленными недостаточностью витамина А и других витаминов, йода и т.д., т.е. заболеваниями, вызванными нарушениями питания, особенно, белково-энергетической недостаточностью. Сопrotивляемость к инфекционным заболеваниям у детей и взрослых часто зависит от питания, которое может оказать сильное влияние на формирование иммунитета. От чистоты питьевой воды, от экологической обстановки, от степени иммунизации детей, от обеспечения населения достаточным количеством продуктов зависит распространенность паразитарных и кишечных заболеваний, других инфекционных болезней.

Во многих регионах мира (Южная Азия, Южная Америка, Северная Африка) высок уровень детской смертности, обусловленный недоеданием. Отставание (задержка) в росте остается широко распространенным явлением в большинстве развивающихся стран из-за плохого питания.

Эпидемиологическими исследованиями было показано, что высокая смертность детей, задержка роста и распространение заболеваний связаны с низким потреблением животных белков. Продукты животного происхождения обеспечивают достаточное поступление в организм всех видов аминокислот и микроэлементов.

Плюсы и минусы основных теорий питания

Отметим, что первая теория питания, связанная с именами Аристотеля и Галена и, естественно, имеющая только историческое значение, основывалась на положении о детерминирующей роли крови, которая, «якобы, образуется из пищевых веществ» и о том, что в печени происходит очистка этой крови. Диеты на ее основе имели целью обеспечить более легкое проникание пищи в кровь и улучшить ее качества. Кровопускание считалось эффективным методом лечения.

Вторая теория питания, называемая теорией сбалансированного питания, часто обозначаемая как классическая, возникла более 200 лет назад и сформировалась в конце XIX - первой половине XX века. Она была признана специалистами как важное достижение экспериментальной биологии и медицины, сыгравшее значительную роль в организации сбалансированного питания и сохранившее свое влияние и в настоящее время. Суть ее состояла в том, что организм должен потреблять такие вещества, которые компенсировали бы расход и потери, обусловленные основным обменом, оперативной и профессиональной деятельностью, внешними факторами, ростом и развитием. Она стимулировала как теоретические, так и практические исследования в области физиологии и биохимии, в первую очередь, в плане создания идеальной пищи и оптимизации питания, что позволило дать научное обоснование необходимости обеспечения организма энергетическими и пластическими нутриентами. Фактически на базе этой теории на сегодняшний день организована алиментарная промышленность и разрабатываются пищевые рационы для всех групп с учетом возраста, физических и психических нагрузок, экологических условий и др. Вместе с тем, многолетняя практика организации сбалансированного питания, наряду с решением многочисленных вопросов жизнеобеспечения человека, выявила и многие изъяны.

Стремление обеспечить улучшение пищи за счет обогащения рационов веществами, не-

посредственно участвующими в обмене веществ, предполагало рафинирование пищевых продуктов (круп, масла, сахара, соков и др.) с целью удаления балластных веществ, и показало, что если строго следовать этому принципу, то позже или раньше возникнут серьезные нарушения обмена веществ и различные заболевания желудочно-кишечного тракта. Не подтвердилось практикой и намерение организовать мономерное питание за счет веществ, не нуждающихся в переработке, то есть смесей мономеров всасываемых непосредственно без переваривания (аминокислоты, моносахариды, жирные кислоты и др.). И еще. Идея о прямом введении в кровь нутриентов, минуя желудочно-кишечный тракт, также оказалась малоперспективной, ибо она не только нереальна для внедрения в практику, но и антифизиологична.

Другим существенным недостатком этой теории является то, что рационы, разработанные на ее основе, способствовали широкому развитию среди населения ожирения, которое стало серьезной проблемой сегодняшней медицины. И еще. О сбалансированности питания в полном смысле этого слова можно говорить только в возрастном периоде морфофункциональной стабильности, ибо в возрастных периодах роста и развития, диминуции функций и деградации, сбалансированное поступление веществ в организм и выделение их метаболитов фактически не представляется возможным, да и последствия его применения, как показала практика, не убеждают в его пользе.

Теория адекватного питания, основателем которой является известный русский ученый А.М. Уголев (1987; 1991), несомненно является более совершенной, ибо в ней приняты во внимание погрешности и подтвержденные практикой постулаты классической теории, и базируется она на последних достижениях физиологии и биохимии того времени. Ее преимущество состоит в том, что она учитывает новые факты, феномены и механизмы пищеварения, его регуляцию и обмен веществ, в частности, что:

а) нормальное питание обусловлено не только потоком нутриентов, но и регуляторных веществ (гормоны и другие физиологически активные вещества, продуцируемые эндокринными железами желудочно-кишечного тракта, бактериальные метаболиты – нутриенты модифицированных микрофлорой продуктов жизнедеятельности бактерий, модифицированные бактериальной флорой, балластных веществ, т.е. вторичные нутриенты, витамины, незаменимые аминокислоты, и вещества, поступающие с загрязненной пищей, имеющие важное физиологическое значение;

б) микрофлора кишечника находится во взаимных отношениях с макроорганизмом, ее роль должна учитываться в организации питания;

в) баланс пищевых веществ достигается за счет ферментативного расщепления макромолекул нутриентов при полостном и мембранном пищеварении (в ряде случаев внутриклеточном);

г) в процессе пищеварения синтезируются новые вещества, так называемые, вторичные нутриенты;

д) роль, как первичных, так и вторичных нутриентов варьирует в широких пределах.

В соответствии с теорией адекватного питания, усваивание пищи происходит не в два этапа, как принято теорией сбалансированного питания, а в три: полостное пищеварение – мембранное пищеварение – всасывание (с определенным компонентом внутриклеточного гидролиза), а идеальная пища биологически неадекватна, поскольку не создает физиологической нагрузки на различные системы организма, в частности, на ферментные системы желудочно-кишечного тракта.

В последнее время, Б.А. Шендеровым и сотр. (1996) стало развиваться, так называемое, представление о функциональном питании, предложенное японскими учеными. Под понятием функционального питания, в отличие от такового рационального, они понимают утилизацию продуктов естественного происхождения, которые оказывают определенное регулирующее

действие на организм в целом или на системы и органы в частности, например, биокорректор кровяного давления, уровня холестерина и т.д. В этом же плане следует отметить точку зрения В.А. Тутельяна (1999, 2000) относительно «правильного оптимального питания». Однако, эти представления, как считает Л.С. Василевская (2001), укладываются в понятие рационального, сбалансированного питания.

Таким образом, теория адекватного питания привнесла в теорию рационального, сбалансированного питания физиологические закономерности пищеварения. Сам А.М. Уголев писал: «Теория адекватного питания – это теория сбалансированного питания, у которой выросли «биологические крылья». Дальнейшее развитие представлений о пищеварении и питании внесли сотрудники НИИ питания РАМН А.А. Покровский, Г.К. Шлыгин, Л.С. Василевская и др., которые в частности, показали что:

1. Питание должно обеспечивать поддержание молекулярного состава организма на определенном физиологическом уровне, т.е. в пределах определенного физиологического интервала, и является источником эстетического наслаждения и важным лечебным фактором [17, 18];
2. Региональным кругооборотом эндогенных веществ между кровью и пищеварительной системой является печеночно-кишечная циркуляция веществ желчи [19, 20];
3. Желудочно-кишечный тракт выделяет гормоны, непосредственно влияющие на обменные процессы или воздействующие на освобождение других гормонов общего действия [21, 19];
4. Путем рефлекторных влияний из пищеварительного тракта возможно воздействовать на некоторые стороны обмена [19].

Согласно вышеуказанным теориям, питание должно быть не только сбалансированным, но и адекватным.

Однако, с позиции санокреатологии, задача которой состоит в целенаправленном формировании и поддержании здоровья, существующие теории не могут обеспечить их решения. Во-первых, сбалансированное питание приемлемо только для возрастного периода морфофункциональной стабильности, т.е. для возраста от 20-22 лет до 50-55 лет, тогда как в периоды роста и развития, когда преобладает анаболизм, приток пищевых веществ в организм должен превосходить расход, а в период диминуации функции и морфологической деградации, когда катаболизм превосходит анаболизм, наоборот, потребности в алиментарных ингредиентах меньше, чем их утилизация организмом. Во-вторых, сбалансированное питание, по-существу, может только поддерживать наличествующее физиолого-биохимическое состояние организма, но никак не формировать его саногенный статус целенаправленно. В-третьих, теория адекватного питания, принимая во внимание основные положения теории сбалансированного питания, акцентируется на физиологических механизмах пищеварения и физиологической роли различных питательных и регуляторных потоков желудочно-кишечного тракта. Однако, и она не решает проблему того, каким образом посредством питания возможно целенаправленно формировать и поддерживать здоровье организма. В-четвертых, хотя обе теории, по общему признанию специалистов, сыграли существенную роль в налаживании стратегии охраны здоровья путем обеспечения рационального питания и в появлении многочисленных концепций и систем питания, они не смогли решить проблему самых распространенных заболеваний человека-ожирения, болезней сердца, гипертонии, раковых заболеваний.

В-пятых, согласно обеим теориям, нормы питания разрабатываются с учетом лишь поддержания энергетических затрат организма, т.е. питание, по-существу, направлено на снабжение организма энергией, а здоровье, как таковое, будет обеспечено само собой вследствие энергетической обеспеченности, если при этом с пищей поступит определенное количество минеральных веществ и витаминов, т.е. здоровью придается вторичное значение. К тому же, потребность организма в белке не должна рассчитываться на базе энергии выделяемой при его

окислении, ибо его функция состоит в обеспечении пластических процессов аминокислотами, а не энергией, которая должна обеспечиваться за счет углеводов и липидов.

В-шестых, сторонники теорий сбалансированного и адекватного питания в качестве основной составляющей части практического питания рассчитывают состав продуктов без учета индивидуальных особенностей организма человека. Нормы питания рассчитываются на среднего человека, которого в природе не бывает, ведь даже люди одного возраста и пола, живущие в сходных условиях, представляют собой неоднородную сущность.

Ниже анализируются, с позиции санокреатологии, и наиболее распространенные системы питания, разработанные на основе указанных теорий.

Система питания по группам крови. Она представляет собой шаг вперед к индивидуализации питания в соответствии с генетическими потребностями отдельных групп людей, детерминированными группами крови. Основателем этой концепции является Peter D'Adamo, который и разработал специфическую диету для каждой группы крови. Он исходил из того, что, в соответствии с эволюцией человечества, одновременно эволюционировали и группы крови от группы 0 к группе А, затем к группе В и, наконец, к группе АВ. При этом он считал, что для каждого периода эволюции существовал специфический тип питания и определенные условия внешней среды.

Первые предки гуманоидов питались белками животного происхождения, вследствие чего и возникла группа 0 – сегодня самая распространенная на земле. Представители этой группы крови являются подлинными охотниками и, будучи хищниками, они успешно размножились. Однако, со временем, охотничьи ресурсы истощались и они были вынуждены адаптироваться ко всеядности, то есть к питанию, состоящему из фруктов, орехов, мелких животных, червей, что не в полной мере удовлетворяло их пищевые потребности, из-за чего значительная часть населения стала заниматься культивированием растений. Это привело к возникновению новой группы крови – группе А (A-agricol), которая очень быстро распространилась, поскольку ее обладатели характеризуются более высокими адаптивными способностями по сравнению с представителями группы крови 0.

Племена, которые вели кочующий образ жизни в регионах Гималая, Кавказа, Монголии и др., питались в основном мясом и молочными продуктами, вследствие чего у них сформировалась группа крови В. Она представляет собой смесь между группами А и 0.

Самой современной группой крови является группа АВ, возникшая в последние 10 или 12 столетий и составляющая около 5% от всего населения планеты – группа многогранная, комплексная и неуравновешенная.

В желудочно-кишечном тракте имеется намного больше клеток иммунной системы, чем в какой-либо другой части организма и которые запрограммированы принимать тот тип пищи, который составлял основу питания тысячи лет назад. Поэтому население с группой крови А (вегетарианцы и культивирующие зерновые) плохо реагирует на молочные продукты, которые являются главными продуктами мигрирующего населения (кочующего) с группой крови В, или на режим питания, базирующийся на мясе, как основном продукте питания, для населения с группой крови 0.

Ключом реакции каждой группы крови является белок лектин, который встречается и в организме человека, и в большинстве продуктов. Он специфичен группе крови и идентифицирует продукты питания, которые соответствуют каждой группе крови.

Для людей с группой крови 0 предлагается, чтобы рационы питания составлялись на базе концентрированных белков: мясо, рыба, овощи, фрукты; с группой крови А – растительных продуктов: зерновые, фрукты, тофу; с группой крови В – сбалансированной всеядности: мясо, молочные продукты, зерновые, фасоль, фрукты, овощи, зелень; с группой крови АВ – смешанного умеренного питания: мясо, молочные продукты, тофу, фасоль, зерновые, овощи, фрукты.

Хотя мы признаем, что эта концепция учитывает некоторые генетико-физиологические характеристики различных групп населения, однако, по-существу, она, как и другие концепции, при составлении конкретных рационов базируется на энергетической ценности нутриентов и не принимает во внимание их роль в формировании и поддержании здоровья.

Система оптимального питания. Хотя концепция оптимального питания, видимо, берет свое начало еще от Нипосрате, который говорил: «Пусть ваша пища будет вашей медициной и пусть вашими лекарствами будет ваша пища», однако, лишь дважды лауреат Нобельской премии Лайнус Карл Полинг подчеркнул, что «оптимальная нутриция» «представляет медицину будущего». Основная заслуга в развитии практической системы оптимального питания принадлежит Patric Holford (2008), который создал в Лондоне Institute for Optimum Nutrition, ставший в настоящее время Европейским центром по специализации в области оптимального питания. Суть этой системы состоит в том, что каждому человеку рекомендуется оптимальная ежедневная доза нутриентов, необходимая соответствующему организму и достаточная для его защиты от болезней с учетом индивидуальных особенностей организма и факторов, оказывающих влияние на него (загрязнение, уровни стресса и физической активности и др.). По-существу, эта система тождественна системе сбалансированного питания с уточнением роли некоторых питательных веществ. Однако и эта система не может быть использована санокреатологией в том виде, как ее представляет в своих книгах Patric Holford – «New Optimum Nutrition Biblr» (London, 2004) и „Cartea nutriției optime” (București, 2008), поскольку она базируется на концепции о здоровье, далеко не соответствующей современным представлениям.

В последнее время в Европе стали пропагандировать, так называемое, оптимальное питание польского диетолога Яна Квасневского, которое также никак нельзя отнести к таковой. Дело в том, что согласно его воззрениям, надо употреблять только такую пищу, которая легко усваивается организмом и дает при этом много энергии – животные белки и жиры. Все остальные нутриенты следует если и не исключить из рациона, то, по крайней мере, существенно ограничить. Фрукты и овощи он считает бесполезными. Полезным является выпить пару стаканов чистой лучшей воды в мире – Vittel, Parrier, Contrex, Aqua Panna и не загружать желудок лишней работой, от клетчатки следует отказаться. Приведенные сведения об оптимальном питании пана Квасневского свидетельствуют, что оно никак не может обеспечить целенаправленное формирование и поддержание здоровья организма.

Система полноценного питания. Она базируется на 5 принципах:

1. Употреблять пищу с высоким содержанием биоэнергии;
2. Соблюдать естественные (физиологические) циклы организма, касающиеся пищеварения (т.е. знать, когда следует принимать пищу, а когда этого делать не следует);
3. Знать свойства всех ингредиентов пищи человека (т.е. знать, что полезно, а что вредно);
4. Уметь правильно сочетать пищевые продукты;
5. Заботиться, чтобы питание формировало здоровье клеток мозга, желез внутренней секреции, нервов, т.е. органов, от которых зависят жизненные процессы и гармоничное развитие личности.

Авторы этой системы [23] считают, что: 1) только натуральная пища богата всеми энзимами, аминокислотами, углеводами, жирными кислотами и микроэлементами, витаминами, клетчаткой, тогда как пища, подвергшаяся тепловой обработке, считается «мертвой» и не может дать жизненную силу; 2) прием, переваривание и ассимиляция пищи осуществляется постоянно, но, все же, есть часы, когда тот или иной процесс происходит особенно интенсивно – а) от полудня до 8 часов вечера – прием (еда и переваривание); б) с 8 часов вечера до 4 часов утра – ассимиляция (усвоение и использование); в) с 4 часов утра до 12 часов дня – удаление отходов (самоочищение), ненужных остатков пищи; последний прием пищи должен закон-

читься за 3 часа до сна; 3) идеальным соотношением всех ингредиентов пищи для человека является: глюкоза – 90%, аминокислоты, из которых строятся белки – 4-5%, микроэлементы, без которых не усваиваются витамины – 3-4%, жирные кислоты – 1%, витамины – 1%; указанное соотношение, как считают авторы, содержится во фруктах; 4) соблюдение принципа совместимости пищевых продуктов: а) никогда не совмещать концентрированный белок и концентрированный углевод в один прием; б) никогда не совмещать углеводную и кислую пищу в один прием; в) никогда не совмещать два концентрированных белка в один прием; г) никогда не совмещать жиры с белком; д) не совмещать кислые фрукты с белками; е) не совмещать крахмал и сахар в один прием; ж) дыню всегда надо есть отдельно и, как любые фрукты, на пустой желудок, за 1 час 20 минут до еды; з) молоко лучше превращать в кисломолочный продукт, принимать отдельно или не принимать вообще; и) в салаты не следует добавлять ни растительные масла, ни кислоты, ибо кислоты мешают усвоению крахмала и белков, а неэмульсионные жиры тормозят выделение соляной кислоты, и труднее всего усваиваются в организме. Жиры замедляют выделение желудочного сока, поэтому лучше их использовать с капустным соком. Фрукты, съеденные вместе с любой другой едой, превратят всю пищу в гниющую массу. Формирование здоровой нервной системы, клеток мозга и желез внутренней среды зависит от: а) насыщения организма O_2 (за счет ягод, фруктов, зелени, овощей, петрушки, мяты, хрена, редиса, лука, помидор); б) достаточного количества ненасыщенных жирных кислот (источником которых являются льняное, ореховое, подсолнечное, оливковое, соевое масло); в) минеральных веществ (фосфор, кальций, сера, медь, цинк, железо, магний); г) витаминов (Е, А, D, С, а также витаминов группы В, особенно, B_1 , B_2 , B_3 , B_5 , B_6 , B_{12}).

Анализ этой системы, с позиции санокреатологии, показывает, что интегрально она не может быть использована для целей санокреатологии, однако некоторые принципы, в частности, принципы формирования здоровой нервной системы и желез внутренней секреции, заслуживают внимания при разработке санокреатологической системы питания.

Система физиологически адекватного питания в соответствии с соматотипом. Зачинателем этого подхода к организации питания является доктор биологических наук Ф.А. Струтинский (2006, 2007). Он предложил осуществить питание людей в соответствии с соматотипами, которые, по его мнению, рефлектируют фенотипические, физиологические, метаболические и психические особенности людей. Выделяются 3 соматотипа: микросоматный, мезосоматный и макросоматный. К микросоматному типу автор относит индивидуумов с повышенным метаболизмом и сомато-психическими характеристиками, к макросоматному типу – лиц с пониженным обменом веществ и определенными психофизиологическими особенностями, а к мезосоматному типу – людей, занимающих промежуточное положение между микро- и макросоматами. Указанная система питания базируется на учете характера особенностей обменных процессов у конкретных соматотипов.

Для микросоматного типа характерен высокий уровень метаболизма, однако, из работ автора не понятно о каком метаболизме идет речь, как его определить и каков его уровень, что затрудняет представление, о каком конкретном уровне обмена веществ идет речь. Питание, как таковое, должно быть направлено на поддержание высокого уровня метаболизма. Стимулирование обменных процессов у них, якобы, приведет к какому-то дисбалансу их психосоматики: к повышенной раздражительности и чрезмерной возбудимости. Если питание будет направлено на снижение метаболизма, то это приведет к депрессии и проявлению страха с вытекающими психоэмоциональными и соматическими расстройствами. Главное место в микросоматов питании должны занимать комплексные углеводы.

Питание для людей макросоматного типа должно быть направлено на стимуляцию метаболизма, поскольку он у них понижен. Насколько он понижен, не указано, поэтому на практике не представляется возможным определить на какой уровень метаболизма ориентироваться.

Стимуляция метаболизма посредством питания, как полагает автор, приведет к увеличению массы тела. Особое место в питании макросоматов должны занимать белковые продукты с тем, чтобы повысить метаболические процессы.

Поскольку мезосоматный тип от природы, якобы, наделен усиленным пищеварением, которое обеспечивает устойчивый метаболизм и хорошее состояние психики, для него нет строгих ограничений в питании, как у других соматотипов. Им можно употреблять практически все продукты.

Указанная система, как и система Peter D'Adamo по группе крови, хотя, в какой-то степени и дифференцирует питание в соответствии с физиолого-биохимическими особенностями организма, но также не может быть использована в санокреатологии. Дело в том, что само определение и тестирование соматотипа осуществляется субъективно по результатам самооценки индивидуумов в зависимости от наличия или отсутствия некоторых физиологических и психологических характеристик и телосложения, а также и потому, что система, базируясь на метаболизме организма, по-существу, его не учитывает. Но главное и потому, что она направлена на обеспечение организма питательными веществами на основе энергетической ценности продукта, полагая, тем самым, что само собой, решается проблема здоровья, что, как нами было показано, далеко не так.

Система раздельного питания. Суть ее состоит в том, что человек должен употреблять различные группы нутриентов раздельно, в разных приемах пищи. Проповедником этой концепции является Г. Шелтон (1990). Она базируется на данных школы академика И.П. Павлова о связи между химическим составом пищевого продукта и составом, секретируемых при его поступлении в пищеварительную систему, соков. Раздельное питание, как считает автор, оптимизирует пищеварение в желудке, ускоряет его, обеспечивает полноту переваривания нутриентов и исключает гнилостное разложение пищи в желудке. Для того, чтобы не помешать синтезу ферментов желудочно-кишечного тракта и ферментации пищи, он считает недопустимым сочетание в одном приеме пищи: углеводной и кислой пищи; пищи богатой белками и углеводами; двух концентрированных белковых продуктов; жиров и белков; белков и кислых фруктов; крахмала и сахара; дынь и арбузов с другой пищей; молока с другими продуктами.

Первооткрывателем раздельного питания называют Монтиньяка, по диете которого сбросили вес около 26 миллионов человек. Его оригинальная диета основывалась на гликемическом индексе, но раздельное питание применял еще доктор У.Хей в конце XIX века. Его принципы успешно использовал в своей клинике Г. Шелтон в начале XX века.

Гликемический индекс (ГИ) ввел в 1981 г. профессор Университета Торонто Д. Дженкинс для питания диабетиков. Это показатель влияния углеводов на повышение сахара в крови. Монтиньяк [27] лишь творчески использовал ГИ канадца для всеобщего похудения. Чем выше ГИ конкретного продукта (того же сахара), тем опаснее продукт для фигуры. Он запрещал есть сахар, картофель, изделия из белой муки типа хлеба, блинов, рис, крахмал, вплоть до вареной моркови, свеклы, рыбы в сухарях. Зато рекомендовал мясо, рыбу в натуральном виде или с овощным гарниром, сосиски, ветчину, яйца, несладкие овощи, грибы и ляжки лягушек. Но ведь это же, в чистом виде, низкоуглеводная диета доктора Аткинса, появившаяся за 20 лет до метода Монтиньяка!

Монтиньяк, как и Аткинс, разделил жиры и углеводы на «хорошие» и «плохие». Они обещали удовольствие от похудения «от самой разнообразной вкусной пищи в достаточном количестве и наслаждение каждым ее кусочком».

Но беда в том, что в мировой диетологии отмечается печальная тенденция, хотя гуру (и) обещали поклонникам долголетие, сами умирали раньше срока: Монтиньяк – в 66 лет, Аткинс – в 72 года, отец «Гербалайфа» Марк Хьюз умер в 44 года, Рой Уолдорф, пропагандировавший голодную диету из 1500 ккал – в 79 лет, хотя обещал прожить 120 лет (начал пользоваться сво-

ей диетой в 1980 году и умер в 2004 году). Правда есть случаи, что жили и дольше: первопроходец низкоуглеводного питания Бантинг прожил 81 год, первопроходец раздельного питания Шелтон - 90 лет.

Анализ этой концепции достаточно основательно осуществлен Л.С. Василевской (2010), с которым мы согласны. Эта концепция не может быть принята санокреатологией по следующим причинам: во-первых, она не гарантирует организму необходимое ему в разных условиях деятельности, количество энергии, а тем более, поддержание соответствующего уровня здоровья; во-вторых, в процессе эволюции человек никогда не использовал раздельное питание, а его пища всегда была по составу комплексной; в-третьих, Л.С. Васильевская и Г.К. Шлыгин (1986) показали, что при одновременном питании нутриентами, принадлежащими к различным группам веществ, не наблюдается торможения синтеза ферментов и переваривания продуктов, как считал Г. Шелтон; в-четвертых, трудно найти продукты, которые содержали бы только углеводы или белки: хлеб содержит до 7% белка, мясо содержит около 30%. Более того М.П. Черников (1975) установил, что применение продуктов, содержащих различные по составу белки, способствует лучшему перевариванию пищи.

Многолетними исследованиями известного Института питания РАМН было доказано, что концепция раздельного питания Г. Шелтона не имеет своего научного обоснования, вследствие чего в клинике лечебного питания Института принята система дробного питания: частые приемы пищи небольшими порциями, но полноценного состава.

Вместе с тем, следует признать, что концепция раздельного питания Г. Шелтона (1990) может быть использована для людей с повышенным весом, однако, она не принята даже на его родине, в США.

Гипокалорийная, малобелковая система питания. Автором этой системы является Г.С. Шаталова (1997). Система базируется на саморегулирующихся и самовосстанавливающихся свойствах организма и на системе естественного оздоровления, которая включает в себя: правильное питание, правильное дыхание, движение, закаливание, аутогенную тренировку, что, на первый взгляд, создает впечатление о возможности ее использования в целях санокреатологии. Однако, как будет показано при ее анализе, станет ясным, что она не может быть предложена для решения задач санокреатологии. Во-первых, отметим, что Г.С. Шаталова рекомендует малобелковую, низкокалорийную диету, в частности, около 1000 ккал/сутки. Это количество ккал/сутки предлагается достичь за счет рациона, состоящего из 75 г изюма, 20 г меда, 30 г орехов, 30 г риса. Из риса готовится похлебка с приправами: кунжута, имбиря, корицы, кориандра. Количество потребляемой воды у женщин не должна превышать 2-х литров, у мужчин – 2,5 литров/сутки.

Если принять во внимание, что, согласно прямой и непрямой калориметрии, на поддержание основного обмена расходуется около 1000-1700 ккал/сутки, а на специфическое динамическое действие пищи и активный термогенез приходится около 1000 ккал/сутки, то становится очевидным, что количество нутриентов, предложенное Г.С. Шаталовой, которые в результате окисления выделяют лишь 1000 ккал/сутки, никак не обеспечат энергией организм не только для выполнения оперативной и профессиональной деятельности, но и для его полноценной жизнедеятельности. Об этом свидетельствует опыт питания в фашистском концлагере Дахау, где пленные получали 1000 ккал/сутки и опыт блокадного Ленинграда в годы войны, наглядно показавшие невозможность снижения калорийности рационов до величины, рекомендуемой Г.С. Шаталовой.

То, что Г.С. Шаталова, используя свою систему, помогает некоторым людям восстановить здоровье обусловлено, по-видимому, за счет других мероприятий, в частности: снижения количества дыхания до 3-7 в минуту посредством дыхательной гимнастики по методу В. Бутейко, что в несколько раз снижает потребление O_2 организмом, вследствие чего уменьшается

основной обмен. Это, в свою очередь, приводит к тому, что организм потребляет меньшее количество пищи. Другой вопрос, какова эффективность деятельности этих людей и качество их жизни?

Система низкоуглеводного питания. В настоящее время существует несколько низкоуглеводных диет – диета Певзнера, диета Аткинса, «кремлевская» диета.

Считается, что первым ученым-диетологом, разработавшим низкоуглеводную диету и применившим ее на практике, является профессор М.И. Певзнер. Он рекомендовал диеты с пониженным количеством углеводов (углеводы 125-150 г, белки – до 100 г, жиры – 100-120 г) при лечении ожирения, ревматизма и аллергических заболеваний.

Диета доктора Роберта Аткинса более жесткая по сравнению с низкоуглеводной диетой Певзнера. Суть ее – потребление крайне малого количества углеводов и большого количества жиров и белков. Типичное меню начальной стадии диеты Аткинса содержит 1200-2000 ккал, и всего 20 г углеводов в сутки. Кроме требования почти полностью исключить потребление углеводов, других ограничений в диете нет, подсчета калорий нет. «Кремлевская» диета – компромиссная, она предлагает сократить углеводы в суточном рационе до 40 г.

Кстати, в 72-летнем возрасте Аткинс весил 116 кг при росте 183 см – явное ожирение. И этот человек учил 60 миллионов человек худеть. За год до смерти он перенес инфаркт, за 3 года до смерти у него выявили кардиомиопатию. Биохимик Михаил Щепинов, занимающийся в Англии проблемами долголетия, писал, что науке пока известен лишь один способ продления жизни. «Так называемое ограничение калорий на 30-40%. Однако есть мнение, что это максимально хорошо работает лишь на организмах, живущих всего несколько сезонов. Матушка-природа так придумала, чтобы червяки, мыши могли пережить неурожайный год. А на животных долгоживущих, на приматах и человеке метод может и не сработать. Хотя ты с пеленок начал голодать. Я встречал одного голодающего в интересах науки добровольца. Внешне он выглядит старше своих лет».

Низкокалорийная диета вызывает бесплодие у женщин, снижение тестостерона у мужчин и другие последствия.

Напомним, что суточный рацион питания, рекомендованный Всемирной Организацией Здравоохранения, для сохранения здоровья человека содержит 50-55% «медленных» углеводов (каши, хлеб), 30% овощей и фруктов желтого, оранжевого и зеленого цветов, 20% белка (в том числе и растительного происхождения) и 5-10% жиров, треть из которых растительного происхождения. Таким образом, в «кремлевской» диете и в диете Аткинса количество углеводов в суточном рационе сокращается более, чем в 10 и даже в 20 раз.

Указанные низкоуглеводные диеты не могут быть предложены санокреатологией для использования в целях реализации ее задач, поскольку они не являются сбалансированными. При дефиците углеводов в пище происходит расщепление белковых структур организма, при этом теряется мышечная масса. Избыточное количество белка негативно сказывается на здоровье человека – запоры, обусловленные недостатком в рационе клетчатки; застой желчи; неприятный запах изо рта, связанный с появлением повышенного количества кетоновых тел в крови; развитие подагры из-за избытка мясных продуктов, богатых пуринами; заболевания сердечно-сосудистой системы из-за значительного количества насыщенных жиров в рационе; заболевания почек и желудочно-кишечного тракта. И еще. При этом надо учесть, что процесс распада жиров в организме идет при обязательном участии углеводов, а при их дефиците запускается резервный путь утилизации продуктов расщепления жиров с образованием кетоновых тел, являющихся агрессивными окислителями, стимулирующими процесс образования свободных радикалов, роль которых в старении организма известна. Проникая в головной мозг, кетоновые тела подавляют центр голода, оказывая на него токсическое действие. Одним словом, указанные низкоуглеводные диеты нельзя использовать не только для целенаправленного формиро-

вания и поддержания здоровья, но и для похудения, ибо большинство диетологов склоняется к тому, что длительное соблюдение низкоуглеводных диет приводит к отсроченным во времени осложнениям, таким как сахарный диабет, ранние инфаркты и инсульты.

Система питания, базирующаяся на поддержании баланса натрий/калий и кислота/щелочь или на «учении» макробиотики. Основоположником «учения» макробиотики является японский диетолог С. Кшизук, начавший разрабатывать свою концепцию в 1883 году. Интерес макробиотиков к соотношению натрия и калия, кислоты и щелочи был обусловлен религиозными канонами, согласно которым соль рассматривалась как священный дар. Это «учение» опирается на древневосточную философскую систему инь-янь. Степень выраженности инь и янь в пищевых продуктах макробиотики оценивают по фактическому соотношению натрия и калия, а также кислот и щелочей и по таким свойствам, как цвет овощей и плодов, вертикальность или горизонтальность роста растений и т.п. Красные овощи, как и вообще красный цвет, наделены свойствами начала янь (янь – цвет крови), а фиолетовые – свойствами начала инь, однако, для помидоров делается исключение – эти овощи отнесены к инь, так как они «кислые и водянистые», а их свойства характерны для начала инь.

Сводя все многообразие пищевых веществ к соотношениям натрий/калий и кислота/щелочь, сторонники этой системы питания рекомендуют употреблять пищу защелачивающую организм. Что касается соотношения основных пищевых веществ (белков, жиров, углеводов) и витаминов, то оно осталось вне внимания сторонников этой системы питания.

Оценка рациона по двум коэффициентам, хотя и весьма важным, не позволяет учесть все многообразие необходимых человеку нутриентов. В.А. Коньшев (1985) считает, что система питания макробиотиков может оказаться полезной для той части населения, которая наиболее нуждается в поддержании оптимального соотношения натрия и калия (солечувствительные люди) и в потреблении рационов с высоким уровнем щелочных эквивалентов (эти рационы используются при лечении некоторых заболеваний почек и мочевыводящих путей). Отметим, что для профилактики и лечения гипертонической болезни предложено ограничить потребление соли, заменить ее на другие вещества, имеющие соленый вкус или же повысить поступление в организм калия, добавляя хлорид калия в поваренную соль.

У значительной части детей, страдающих близорукостью, выявлен низкий уровень щелочного резерва крови и уменьшение ее pH [32, 33]. Однако, авторы считают, что щелочные эквиваленты вредны для организма человека и поэтому необходимо систематически пить яблочный уксус и избегать использования мыла при мытье тела, чтобы не защелачивать организм. Этот подход также сводит огромное разнообразие веществ пищи к соотношению кислота/щелочь и придает ему решающее значение, не принимая во внимание целый ряд других компонентов рациона. Кстати, макробиотики относят яблоки к щелочеобразующей пище, хотя после их приема они воздействуют как кислота яблочного уксуса, а после окисления органических кислот, содержащихся в яблоках, остающиеся эквиваленты калия и натрия должны защелачивать организм.

Одним словом, и макробиотики, и Д.С. Джарвис, подходят односторонне к оценке питания человека, необоснованно выпячивая на первый план лишь одно или два соотношения среди десятков, не менее важных соотношений минеральных веществ и органических нутриентов.

Система вегетарианского питания. Вегетарианство – образ жизни, характеризующийся, в первую очередь питанием исключаящим употребление мяса и мясных продуктов любых животных. Молочные продукты и яйца игнорируются лишь частью вегетарианцев. К спорным продуктам также относится мед.

Вегетарианство практиковалось на протяжении тысячелетий в странах, в которых были распространены такие религии, как буддизм, индуизм, джайнизм. В Индии, по разным данным, вегетарианцами являются от 20 до 70% всего населения страны. Поэтому до появления термина «вегетарианство» эта диета называлась «индийской».

В последние десятилетия XX века вегетарианство получило распространение среди некоторых политических групп, творческой и научной интеллигенции. Это обусловлено тем, что вегетарианский рацион характеризуется: значительным содержанием растительных волокон, способствующих своевременному появлению чувства сытности, удалению из кишечника вредных веществ, предупреждению атеросклероза и рака; значительным содержанием в овощах и фруктах витаминов (витамины С и Р, фолаты, бета-каротин), защищающих от болезней, а также противораковых терпеноидов; значительным содержанием калия, магния в овощах и фруктах, преобладанием в них щелочных эквивалентов, важных для защиты от болезней; соотношением насыщенных и ненасыщенных жирных кислот, благоприятных для защиты от болезней; подавлением фитонцидами растительной пищи бактерий, образующих яды в кишечнике. Японские ученые провели 40-летнее наблюдение за большой группой вегетарианцев. И пришли к выводу, что если они разнообразно питаются и ведут при этом здоровый образ жизни, то живут гораздо дольше, чем мясоеды. Артериальное давление и вязкость крови у тех, кто не ест мяса, всегда ниже, чем у мясоедов.

Пища растительного происхождения имеет много достоинств, как указано выше, но она имеет и недостатки. Человеку для удовлетворения суточной потребности организма во всех необходимых ему веществах нужно съесть такое количество растительной пищи, которое создаст чрезмерную нагрузку для органов пищеварения и для деятельности почек и печени. Недостаток белка, особенно животного происхождения, замедляет рост и развитие организма. У строгих вегетарианцев обнаруживается дефицит незаменимых факторов питания, таких как белки, ненасыщенные жирные кислоты, некоторые витамины. Это приводит к дисбактериозу, гиповитаминозу и белковой недостаточности, к дефициту железа, кальция, цинка, йода, витаминов В₂, В₁₂, незаменимых аминокислот, жирных кислот омега-3.

Отношение санокреатологии к строгому вегетарианству отрицательное, ибо при вегетарианском питании человек не получает полноценные белки, витамин В₁₂, кальций и др., перегружая при этом функции желудочно-кишечного тракта, т.е. оно, с точки зрения санокреатологического питания, неприемлемо, так как любая несбалансированная диета, в том числе вегетарианская, может нанести вред здоровью. Однако напомним, что диеты с вегетарианской направленностью издавна рекомендуются медиками для профилактики и лечения различных заболеваний.

Санокреатология не может полагаться и на другие системы питания – натуропатия, сыроедение, сухоедение, длительное голодание и др., как и на господствовавшие в разное время модные направления, отдающие предпочтение в питании витаминам, микроэлементам, растительным жирам или исключаящие из пищи мясо, яйца, животные жиры и др., поскольку формулировки научных принципов питания не адекватны основным представлениям санокреатологии.

Создается впечатление, что различные диеты для похудения постоянно меняются не потому, что ученые открывают новые физиологические механизмы, а потому, что их хотят приспособить к новому ассортименту продуктов пищевой промышленности, поступающих в коммерческую продажу и желаниям некоторых авторов прославиться.

На основании вышеизложенного анализа систем питания видно, что их принципы не адекватны современным представлениям санокреатологии о целенаправленном формировании и поддержании здоровья. Калорийность остается, по сути дела, единственной общей направленностью рационов питания. Наука о незаменимых факторах здоровья практически ограничена витаминами и микроэлементами. Она не учитывает роли большого числа других биологически активных веществ.

Многочисленность систем и направлений в организации питания является еще одним доказательством кризиса теорий питания.

Выводы

1. Научные теории сбалансированного и адекватного питания и разработанные на их основе различные системы алиментации человека, как показывает анализ последствий их вли-

яния на состояние здоровья общества, далеко не решают проблему болезней пищевого происхождения.

2. Обе теории питания основное внимание уделяют обеспечению организма энергией, тогда как состоянию здоровья придают вторичное значение, считая, что оно само наладится, если алиментация сбалансирована, что на практике не подтверждается.

3. Для решения задач санокреатологии о целенаправленном формировании и поддержании здоровья посредством алиментации необходимо разработать новую теорию, которая базировалась бы не только на существующих теориях и системах, но и на новой аксиоматике, ориентирующей питание на целенаправленное формирование и поддержание здоровья отдельных органов и организма в целом.

Литература

1. Фурдуй Ф.И. Санокреатология – новая отрасль биомедицины, призванная приостановить биологическую деградацию человека. В: Стресс, адаптация, функциональные нарушения и санокреатология. Кишинев, 1999, с. 36-43.

2. Фурдуй Ф.И., Чокинэ В.К., Вуду Л.Ф. и др. Санокреатология – биомедицина XXI века. In: The Bulletin of the European Postgraduate Centre of Acupuncture and Homeopathy, 2000, nr. 4, p. 98-99.

3. Фурдуй Ф.И., Струтинский Ф.А. О санокреатологическом питании в период диминуции функций пищеварительного тракта. In: The Bulletin of the European Postgraduate Centre of Acupuncture and Homeopathy, 2000, nr. 4, p. 40-41.

4. Уголев А.М. Естественные технологии биологических систем. Ленинград, 1987, 317 с.

5. Globalization, diets and noncommunicable diseases. (<http://whqlibdoc.who.int/publications/9241590416.pdf>). Geneva, World Health Organization, 2002, 185 p.

6. Murray C.J., Lopez A.D. Global mortality, disability and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. Lancet, 1997, nr. 349, p. 1436-1442.

7. Питание и здоровье в Европе: новая основа действий. Под редакцией Robertson A., Tirado C., Lobstein T. et al. Региональные публикации ВОЗ, Европейская серия, №96, 2005, 505 с.

8. Doll R., Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. In: J Natl Cancer Inst, 1981, nr. 66(6), p. 1191-1308.

9. Doll R. The lessons of life. Keynote address to the nutrition and cancer conference. In: cancer research, 1992, nr. 52, p. 2024-2029.

10. Glade M. Food, nutrition, and the prevention of cancer: a global perspective. American Institute for Cancer Research/World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research, 1997. In: Nutrition, 1999, nr. 15(6), p. 523-526.

11. Барановский А.Ю., Ворохобина Н.В., Медведев В.П. Легальная статистика ожирения. В: Ожирение (клинические очерки). Санкт-Петербург, 2007, с. 9-22.

12. Уголев А.М. Теория адекватного питания и трофологии. Санкт-Петербург, 1991, 272 с.

13. Шендеров Б.А., Маквелова М.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. В: Материалы 2-го Международного симпозиума «Питание и здоровье: биологически активные добавки к пище», Москва, 1996, с. 186.

14. Тутельян В.А., Суханов Б.П., Автриевских А.Н., Позняковский В.М. Биологически активные добавки в питании человека. Томск, 1999, 269 с.

15. Тутельян В.А. Биологически активные добавки к пище как регуляторы систем сохранения динамического гомеостаза организма. Материалы IV Международного симпозиума «Биологически активные добавки к пище: XXI век. Москва, 2000, с. 254-255.

16. Василевская Л.С. Приложение №14 к Российскому журналу гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Материалы XVI Академической школы-семинара им. А.М. Уголева. «Современные проблемы физиологии и патологии пищеварения», 2001, т. XI, №4, с. 148-155.

17. Покровский А.А. Беседы о питании. Москва, 1964, 294 с.

18. Покровский А.А. Метаболические аспекты фармакологии и токсикологии пищи. Москва, 1979, 184 с.

19. Шлыгин Г.К. Межорганный обмен нутриентами и пищеварительная система. Москва, 1997, 136 с.

20. Василевская Л.С. Механизм действия поступающих в кровь аминокислот на функции пищеварительной системы. Дисс. докт. мед. Наук. Москва, 1986, 519 с.

21. Василевская Л.С., Шлыгин Г.К. Механизмы регуляции желудочной секреции с участием циркулирующих в кровь аминокислот. В: Теоретические и клинические аспекты науки о питании. Том 7. Развитие теории рационального сбалансированного питания. Москва, 1986, с. 148-154.
22. Holford Patrick. Cartea nutriției optime. București. 2008. 573 p.
23. Гогоулан М. Законы полноценного питания. М.: АСТ. 2009. 575 с.
24. Струтинский Ф.А. Физиологически адекватное питание и здоровье. Кишинев, 2006, 408 с.
25. Струтинский Ф.А. Основы саногенного питания. Кишинев, 2007, 340 с.
26. Шелтон Г. О правильном сочетании пищевых продуктов. Ростов-на-Дону, 1990, 279 с.
27. Montignac Michel. Mănânc sănătos și rămân tânăr. București: Litera. 2010. 190 p.
28. Василевская Л.С. Современные представления о распространенных «альтернативных» диетах. <http://www.gastroportal.ru/php/content.php?id=1283>. Россия. Гастропортал, 2010.
29. Черников М.П. Протеолиз и биохимическая ценность белков: М., «Медицина», 1975, 232 с.
30. Шаталова Г.С. Философия здоровья. Москва, 1997, 222 с.
31. Коньшев В.А. Питание и регулирующие системы организма. М.: Медицина. 1985. 223 с.
32. Колосов В.И., Кучерявый Н.И., Лохматина Е.В. и др. Некоторые показатели кислотно-щелочного состояния у школьников с близорукостью. Вестн. офтальмол., 1982. № 4, с. 35-38.
33. Джарвис Д.С. Мед и другие естественные продукты. Бухарест: Апимондия. 1981.

Rezumat

În articol este prezentată analiza detaliată a consecințelor sistemelor contemporane de alimentație, avantajele și dezavantajele principalelor teorii de alimentație. Prin prisma sanocreatologiei sunt examinate principalele sisteme de alimentație: conform grupelor de sânge, optimă, completă, separată, hipocalorică, hipoproteică, hipoglicemică, vegetariană etc. și se face concluzia privind necesitatea elaborării unei teorii alimentare noi, care ar orienta nutriția spre crearea și menținerea dirijată a sănătății.

Summary

A detailed analysis of the consequences of the modern nutrition systems as well as the merits and demerits of the principal nutrition theories are present in the paper. The principal nutrition systems, i.e. according to blood groups, optimal, full value, separate, hypocalorie, low-protein, low-carbohydrate, vegetarian etc., are considered in the light of sanocreatology. The authors draw the conclusion of the necessity to create a new nutrition theory which would orientate the nutrition to purposefully create and maintain health.

CARTINOM PAPILAR DE SUPRAFAȚĂ A OVARULUI STÂNG

¹*Eva Gudumac*, dr. în medicină, prof. univ., academiciană, Om emerit,
¹*Mihai Seu*, șef secție Chirurgia urgentă, ²*Virgil Petrovici*, șef secție Morfopatologie,
¹*Irina Livșiț*, chirurg pediatru

¹Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”,
²USMF „Nicolae Testemițanu”, IMSP Institutul de Cercetări științifice în Domeniul
 Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului, Secția Morfopatologie

Introducere. Tumorile epiteliale ovariene se întâlnesc preponderent numai după pubertate și prezintă 15-20% din toate formațiunile ovariene. Este dovedit că tumorile maligne epiteliale, în special, se dezvoltă în ultima perioadă a vieții reproductive. Tumorile maligne epiteliale la copii sunt rare. Incidența lor variază de la 0,8 până la 6% și crește, conform statisticilor până la 9%. Deci în grupul de risc crescut de cancer se includ copiii cu vârsta de peste 12 ani. În oncologia pediatrică, tumorile maligne epiteliale ovariene din copilărie sunt identice cu cele de tip adult.

Tumorile seroase epiteliale reprezintă unele dintre cele mai frecvente tipuri de tumori ovariene epiteliale, având în structura lor incidența de 30-58%. Ele sunt reprezentate prin două forme: cilioepiteliale și papilare și pot fi benigne, borderline și maligne. Macroscopic, ele sunt prezente sub formă de chisturi sau tumori solide, cu germinație în capsulă sau fără ea. Este tipică consistența neomogenă a ei. În etapele ulterioare, masele tumorale nu numai germinează în capsulă, dar, de asemenea, fuzionează cu țesuturile adiacente, formând conglomerate, inclusiv cu omentul, ansele intestinale etc. Paralel, are loc metastazarea în peritoneul parietal și visceral, în spațiul rectouterin, epiplon, pleura cu dezvoltarea ascitei canceroase și a hidrotoraxului. Metastaze limfogene (în mare parte, în ganglionii limfatici situați în jurul aortei abdominale și în ganglionii limfatici iliaci) sunt prezente la 30-35% din pacienții primari. Metastazarea hematogenă în plămâni și ficat este determinată relativ rar, numai pe fondul unei diseminări implante ample și limfogene.

Microscopic, epiteliul tumorilor seroase este divers, de multe ori reamintind epiteliul tuburilor sau ovarelor. Tumori maligne și de graniță (borderline) au o structură papilară sau solidă.

Carcinomul papilar de suprafață se referă la tumorile seroase epiteliale ale ovarelor.

Prezentăm un caz clinic. Bolnava M., 16 ani, a fost spitalizată în Secția Chirurgie urgentă a Centrului Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, în mod urgent, pe data de 22.01.2010, cu acuze de dureri abdominale, febră, inapetență. Din anamneză este cunoscut că copilul este bolnav de pe 14.01.2010, când au apărut dureri abdominale moderate, localizate în regiunea suprapubiană. Pe data de 18.01.2010 durerile abdominale s-au intensificat, a apărut polachiuria, febra – 38,5°C. A fost efectuată USG organelor bazinului mic: uterul 41x43x26 mm, endometriu, 5 mm, ovarul drept – 39x19 mm, ovarul stâng – 29x18mm. În bazinul mic a fost vizualizată o formațiune de volum 80x57mm și fetița a fost îndreptată în ICȘOSM și C în Secția Ginecologie, cu suspecție la salpingooforită, de unde, cu semne clinice de apendicită acută, a fost transferată în Secția Chirurgie urgentă.

La momentul internării, starea generală, de gravitate medie. Acuză dureri abdominale în etajul inferior mai mult pe dreapta. Tegumentele și mucoasele vizibile palide, curate. Limba cu puține depuneri albicioase. Auscultativ, în plămâni respirația este aspră. Bătăile cardiace – ritmice, clare. Abdomenul, de formă obișnuită, ușor balonat în regiunea hipocondrului, unde se palpează o formațiune imobilă, dur-elastică, dureroasă, semnele peritoneale pozitive. Hemoleucograma: hemoglobină – 104g/l; eritrocite – 3,3; hematocritul – 0,31; leucocitele – 8,7.

A fost efectuată USG organelor abdominale și urogenitale (figura 1):

Ficatul lobul, drept – 125 mm, lobul stâng – 52 mm, contur regulat, parenchimul omogen, ecogenitate medie; v. portă 5 mm; vezica biliară cu flexie la gât; pancreasul – 19x20x20 mm, contur regulat, parenchimul omogen, ecogenitatea puțin crescută; splina – 91 mm, omogenă; rinichiul drept – 91x37 mm, rinichiul stâng – 91x36 mm, parenchimul D=S =10 mm. Deasupra vezicii urinare, mai mult pe dreapta, se vizualizează o formațiune tumorală 92x87 mm, ecogenitate crescută, cu câteva formațiuni lichidiene. Concluzie: bolnava necesită de a exclude o formațiune de volum de origine ginecologică, intestinală sau urinară.

Cu diagnosticul preventiv: abdomen acut ginecologic, apendicită acută, peritonită, s-a intervenit chirurgical.



Figura 1. USG bolnavului M. preoperator

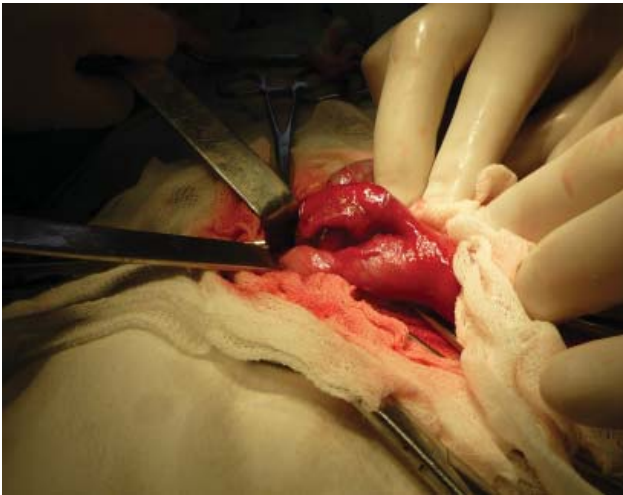


Figura 2. Cecul cu apendicele vermiform

Sub anestezie generală s-a efectuat laparotomia transversală, din plagă s-a eliminat ≈ 300 ml. de lichid seros cu fibrină, care a fost recoltat la examinarea microbiană. La revizia joncțiunii ileo-cecale a fost constatată o hiperemie majoră și o inflamație a cecului, apendicele vermiform cu lungimea ≈ 5 cm, edemat și hiperemiat, ușor acoperit cu fibrină (figura 2). A fost efectuată apendicectomia tipică cu implantarea bontului apendicular în peretele cecului cu suturi circulare, mezoul a fost suturat, ligaturat, excizat.

Din bazinul mic au mai extrase fost ≈ 100 ml de lichid seros/fibrinos. Omentul hiperemiat, edemat, îngroșat în partea distală și aderat la organele bazinului mic.

S-a efectuat rezecția parțială a omentului (figura 5). La revizia organelor cavității bazinului mic a fost depistată o formațiune de volum de formă neregulată (aspect de conopidă), cu dimensiuni 7-8x5-6cm, de culoare surie, cu incluziuni albicioase și vișiniu întunecat (figura 3), care provenea din ovarul stâng (figura 4) și care a fost dislocat spre dreapta (figura 6). S-a efectuat ablația tumorii ovarului stâng prin rezecția cuneformă a ovarului și refacerea integrității lui. La continuarea reviziei, a fost depistat un chist al trompei uterine, care a fost înlăturat prin electrocutare (figura 7). La revizia intestinului învecinat au fost vizualizate apendicele epiploice edemate, hiperemiate și acoperite cu fibrină la vârf (figura 8). Cavitatea abdominală a fost drenată cu 2 lamele de mânășă, prin contraperatura separată. În cavitățile abdominale a fost introdusă Sol. Acid aminocapronic – 100 ml. S-a refăcut planul anatomic al peretelui abdominal.

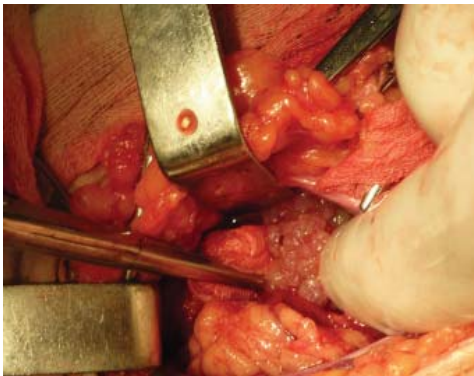


Figura 3. Formațiunea de volum în bazinul mic

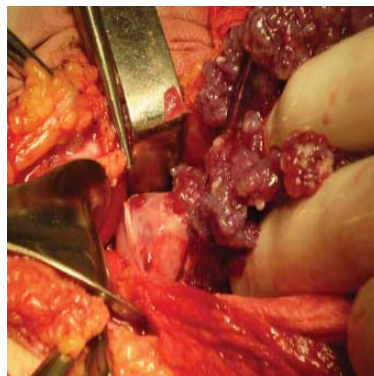


Figura 4. Formațiunea de volum care provine din ovarul drept



Figura 5. Omentul cu schimbări periferice



Figura 6. Ovarul drept și stâng

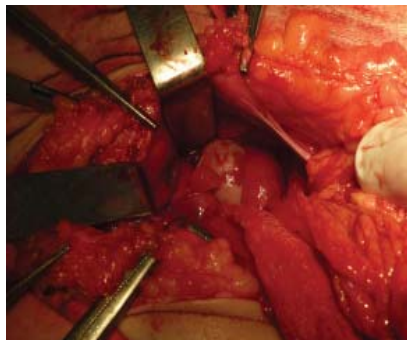


Figura 7. Chist al trompei uterine

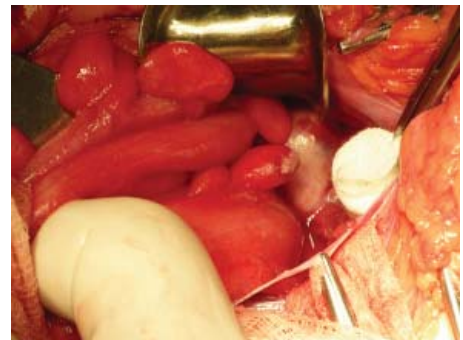


Figura 8. Apendicele epiploic

La examinarea histologică au fost depistate structuri papilare cu proliferarea epiteliului și mitoze (figura 9). În țesuturile fibroase- grăsoase, prezente zone de infiltrație și metastazare (figura 10).

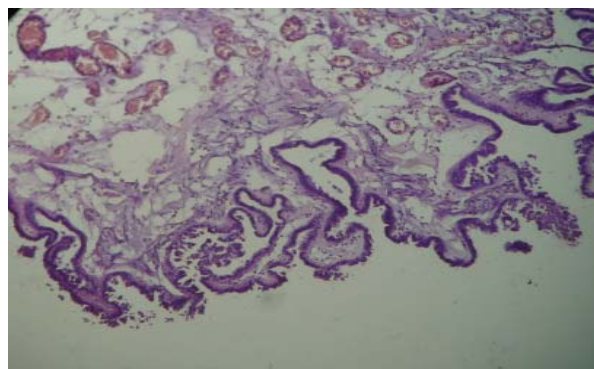
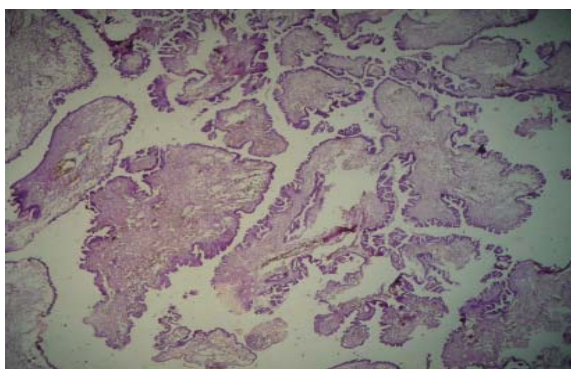


Figura 9. Tabloul histologic al tumorii

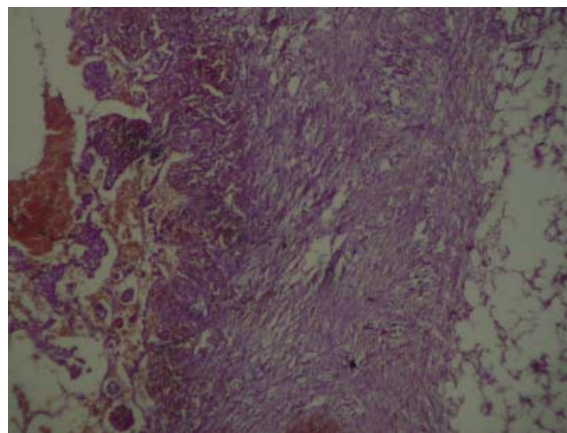
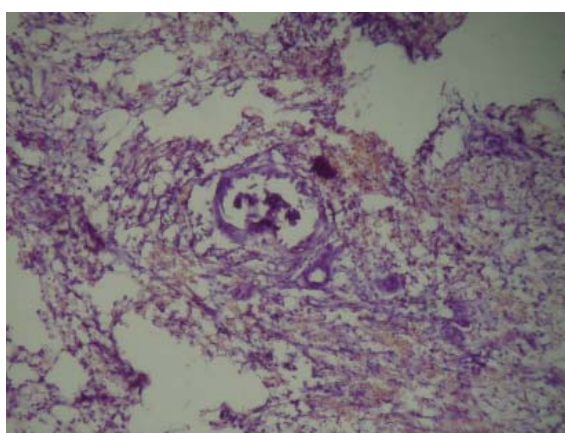


Figura 10. Tablou histologic al omentului

Concluzie histologică: Carcinom papilar al ovarului stâng. Chist seros paratubar. Hidrosalpix. Apendicită secundară. Periapendicită.

Copilul a primit tratament conservativ și peste 7 zile a fost transferat în Secția Oncopediatrie pentru tratament specific.

La transferare a fost efectuată USG organelor bazinului mic (figura 11): vezica urinară plină. Uterul la locul tipic, ambele ovare se vizualizează pe dreapta. Lângă ovarul stâng se determină o formațiune 12x14mm, cu ecogenitatea crescută, cu o zonă hiperecogenă.

Concluzii:

1. Tumorile seroase ovariene reprezintă unele dintre cele mai frecvente tipuri de tumori ovariene epiteliale;
2. Carcinoamele ovariene pot da metastaze imolantate în peritoneu, intestine, epiplon, torace etc.;
3. Tumorile seroase ovariene vor fi diferențiate de patologiile urinare și intestinale;
4. La stabilirea diagnosticului de tumoare se indică intervenția chirurgicală;



Figura 11. USG bolnavului M.

5. Tratamentul tumorilor ovariene maligne este complex – intervenție chirurgicală completă, cu chimioterapie și radioterapie;
6. Tumora este agresivă, sunt raportate vindecări de durată.

Referințe bibliografice

1. Адамян Л.В., Богданов Е.А., *Оперативная гинекология детей и подростков*, Москва, 2004, стр. 87-100.
2. Ашкрафт К.У., Холдер Т.М., *Детская хирургия*, Санкт-Петербург, 1999, V. 2, стр. 249-256.
3. Вишневская Е.Е., *Детская онкогинекология*, Минск, 1997, 192-214.
4. Уварова Е.В., Немченко О.И., *Опухоли и опухолевидные образования яичников у детей и подростков*. Детская гинекология, V. 9, №5, стр. 4-14.

Rezumat

În acest articol este prezentată observația clinică a unui bolnav cu clinică de abdomen acut ginecologic, la care intraoperator a fost depistată o tumoare a ovarului drept, cu concreșterea în oment și apendicele epiploice al intestinului gros, cu clinică agresivă.

Summary

In this article is describe a patient whith clinica of acute abdomen, on who during the operation was found the tumore of left ovary with germination in the greater omentum and suspension of gross colon.

INFECȚIILE CHIRURGICALE ÎN UROPATIILE MALFORMATIVE LA COPII. CONTRIBUȚII LA TRATAMENTUL MEDICO-CHIRURGICAL

Jana Bernic, dr. hab. în medicină, USMF „Nicolae Testemițanu”,
Catedra Chirurgie, ortopedie, anesteziologie pediatică

Introducere. Afecțiunile malformative ale tractului renourinar cuprind o serie de anomalii cu aspect foarte variat și complex. Din punct de vedere practic medico-chirurgical, se desprind două afecțiuni sau două stadii ale acestor malformații, care, prin frecvența și prin complicațiile la care expun, merită un interes aparte: malformațiile congenitale renourinare și complicațiile lor prin infecții chirurgicale. Aceste uropatii malformative, prin persistența lor, prin infecțiile pe care le asociază, ca și insuccesele terapeutice, contribuie la sporirea invalidității prin insuficiență renală cronică. Deci tratamentul infecțiilor urinare în uropatiile malformative ridică un șir de probleme terapeutice. Astfel, putem conchide că este necesar un diagnostic precoce și exact de infecție urinară, al sediului acesteia, de identificare a florei microbiene și stabilirea sensibilității la antibiotice, de estimare a factorilor de risc și de evaluare globală a stării de sănătate a pacientului. O infecție urinară, incorect sau insuficient tratată, se va croniciza, va determina, într-un interval de timp mai lung sau mai scurt, nefropatia interstițială cronică și, implicit, insuficiență renală cronică. Inițial, în malformațiile congenitale (rinichi solitar, duplicație pieloureterală etc., fără modificări patologice) tratamentul va purta caracter medical. La copiii cu malformații anatomice majore (hidronefroză gr. III-IV, megaureterohidronefroză refluxantă și obstructivă, reflux vezico-renal etc.) managementul inițial va include tratamentul medicamentos, mai apoi unul din procedeele chirurgicale conform malformației de bază, care are ca scop restabilirea urodinamicii. La pacienții cu hidronefroză se va practica plastia joncțiunii pieloureterale, procedeu Anderson-Hynes, care a demonstrat o eficacitate înaltă, de 89-95%, și este considerat „standardul de aur” în managementul acestei maladii. Tratamentul copiilor cu reflux vezico-ureteral

de gradul II-III, cu pierderea funcției renale mai mult de 15%, gr. III-IV este focalizat asupra joncțiunii ureterovezicale, cu corecția modificărilor congenitale de acest nivel, în scopul stopării refluxului urinei din vezică în ureter. Astfel, tratamentul chirurgical include o serie de tehnici antireflux.

Vom menționa că până în prezent numeroase studii științifice au fost dedicate problemei uropatiilor malformative la copil. Totodată, este de remarcat, că morbiditatea crescută, recidivele sporite prin acestea, impactul medico-social și economic major, determinat de tratamentul costisitor și rata înaltă de invalidizare, impun necesitatea efectuării unor noi studii asupra factorilor de risc și mecanismelor patofiziologice de dezvoltare ale infecției reno-urinare la copii, pentru optimizarea managementului medico-chirurgical la această categorie de pacienți.

În lucrarea dată ne-am propus să elucidăm aceste aspecte în uropatiile malformative la copii, reieșind din complexitatea problemei condiționată de vârstă, terenul biologic, rezervele funcționale reduse renale, gravitatea uropatiilor malformative, complicațiile asociate prin infecție urinară etc.

Material și metode. Am realizat un studiu în care au fost incluși 454 de pacienți, cu vârsta de 0-18 ani, cu infecție chirurgicală în diverse forme de uropatii congenitale, tratați medico-chirurgical în Secția Urologie pediatrică, chirurgie neonatală și reanimație chirurgicală a Clinicii Chirurgie pediatrică a Centrului Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, între anii 1998 și 2009. Prezentul studiu își justifică importanța și actualitatea prin faptul că infecțiile chirurgicale renourinare se constituie pe baza unei uropatii malformative, care pot crea dificultăți de tehnică chirurgicală, cu asocierea unor complicații severe postoperatorii.

Pentru instituirea unui management medico-chirurgical în infecțiile chirurgicale în uropatiile malformative la copii, este importantă respectarea unui șir de principii fundamentale privind stabilirea:

- diagnosticului;
- factorilor de risc;
- gravității infecției de tract urinar („înaltă“ sau „joasă“);
- etiologiei și a sensibilității *in vitro* a germenului;
- patologiei asociate și a complicațiilor;
- blocarea eliberării și neutralizarea mediatorilor și acțiunilor lor nocive;
- măsuri de suport general: nutriție enterală, parenterală;
- modificărilor metabolice, a homeostaziei etc.

Diagnosticul precoce al uropatiilor malformative, al infecției de tract urinar, tratamentul modificărilor homeostaziei continuă să fie obiectivul cel mai important în prevenirea complicațiilor, insuficienței renale cronice, a urosepsisului, deci, a fenomenelor fiziopatologice generale de tulburări sistemice și disfuncții organice. Este necesar de a iniția profilaxia, diagnosticul și tratamentul chiar din perioada antenatală, nou-născut, sugar, copil. Conceperea unui algoritm de diagnostic care încorporează explorarea imagistică (ecografia uterului gravid) în vederea unei acuratețe diagnostice mai mari și a unei profilaxii și indicații terapeutice oportune.

Am constatat, că printre factorii de risc al infecției de tract urinar, al insuficienței renale cronice au fost epizoade de hipoxie, copiii născuți de mame care au utilizat droguri, alcool, chimioterapice, cât și modificările clinice și de laborator depistate au confirmat necesitatea utilizării unui tratament complex cu antihipoxante, preparate de Ca, Vitamina D, chiar la copii în primele luni de viață, pe o perioadă de 2 luni.

Tratamentul medical a inclus:

- nutriție enterală a pacienților;
- antibioterapia după identificarea germenului și conform antibiogramei;
- în faza acută a procesului inflamator – regim de pat pe 5-7 zile;
- blocarea mediatorilor inflamației;
- terapia antioxidantă;
- corectarea tulburărilor de coagulare – reechilibrarea hidro-electrolitică.

Medicamentele antiinfecțioase utilizate au fost antibioticele, administrate în asociere cu chimioterapice urinare, ce au permis atingerea unor concentrații urinare ridicate. Alegerea medicației s-a făcut în funcție de agentul etiologic, sensibilitatea la antibiotice, toxicitate etc. Pentru instituirea unor măsuri terapeutice adecvate a fost important ca, pe lângă diagnosticul pozitiv, să se evalueze și severitatea infecției de tract urinar la copil. O importanță deosebită în acest scop a avut stabilirea diagnosticului de sediu al infecției.

Deși în caz de infecție de tract urinar poate fi uneori dificil, ca pe baza datelor clinice, să se specifice în ce măsură infecția este localizată în vezica urinară (ITU „joasă”) sau interesează căile urinare „înalte” și/sau parenchimul renal (ITU „înaltă”), există unele criterii care permit diagnosticul de localizare a infecțiilor urinare.

Din punct de vedere terapeutic, tratamentul infecției de tract urinar „joase” și cel al infecției de tract urinar „înalte” (extinsă până la parenchimul renal) sau „complicate” (frecvent expresia unei malformații a tractului urinar) trebuie să fie adaptat ca intensitate și durată a formei clinice.

Tratamentul antiinfecțios a constituit măsura principală de tratament etiologic al infecției de tract urinar la copii.

După precizarea diagnosticului de infecție de tract urinar, a particularităților de formă clinică (infecția de tract urinar „joasă” – cistita bacteriană acută, restabilirea și îmbunătățirea vădită a funcției vezicii urinare; infecția tractului urinar „înaltă”), a caracterului uropatiei malformative, a agentului cauzal al sensibilității la antibiotice/chimioterapice, s-au stabilit posibilele indicații terapeutice. Diagnosticul de infecție chirurgicală renourinară a fost realizat prin coroborarea datelor clinice, biologice, bacteriologia pozitivă a urinei etc.

A fost elaborat un algoritm de diagnostic care orientează succesiunea gesturilor clinice, paraclinice, precum și indicația terapeutică care a fost individualizată.

Astfel, uretro-cistita acută a fost tratată prompt pentru a preveni o posibilă progresiune a infecției spre parenchimul renal. În formele clinice manifeste tratamentul s-a instituit imediat după recoltarea urinei (în scopul efectuării uroculturii și a examenului sumar de urină); în formele clinice minore și cu diagnostic nesigur, tratamentul s-a efectuat tardiv, atunci când rezultatele uroculturii au fost cunoscute, iar atunci când rezultatele uroculturii au fost incerte, explorările s-au repetat.

Concomitent, la copiii la care tratamentul a fost instituit înainte de a obține rezultatele uroculturii și a sensibilității agentului patogen la antibiotice, s-a utilizat trimetoprim-sulfametoxazol, pe o perioadă de 5-7 (10) zile (4 mg/kg/zi pentru trimetoprim și 20 mg/kg/zi pentru sulfametoxazol, în 2 prize), remediu eficient asupra mai multor tulpini de E.Coli. Nitrofurantoinul (5-7 mg/kg/zi, în 3-4 prize) a fost eficient în infecțiile cu grupul Klebsiella-Enterobacter. Evaluarea uroculturii la a 3-7+ zi după sfârșitul tratamentului a fost utilă în aprecierea eficienței lui. Remarcăm că terapia de start a inclus: Augmentin – 25-50 mg/ kg /24 de ore 10-14 zile; Amoxiclav 20-40 mg/ kg /24 de ore 10-14 zile sau cefalosporine: zinacef, cefotaxim, fortum, ceftriaxon 75 mg/ kg /24 de ore. În perioada de remisie per oral au fost utilizate antibioticele augmentin, amoxiclav, în combinație cu furadonin. Printre antibioticele de rezervă a fost și ofloxacina, cu spectru larg de acțiune asupra florei microbiene. Biseptolul a fost indicat ca remediu în profilaxia recidivelor pielonefritei cronice, în special la pacienții fără pielonefrită obstructivă și cu o manifestare clinică latentă.

Este de remarcat că copiii au fost instruiți pentru a menține o igienă perineală adecvată, fiind evitate băile fierbinți, substanțele chimice iritante. Nu au fost neglijate așa situații predispozante ca constipația, vulvovaginita, balanopostita, alte focare de infecție acută sau cronică. Din numărul destul de mare al pacienților, băieții au avut o pondere mai mică. Reieșind din cele expuse s-au evaluat, printr-o anchetă elaborată special, indicii urodinamicii, pentru depistarea eventualei tulburări a funcției de evacuare a vezicii urinare.

Tratamentul preconizat în refluxul vezico-ureteral și aplicat în toate cazurile a fost la prima etapă cel conservator și a inclus medicația antibacteriană, cea antiinflamatorie, pentru a restabili și a ameliora funcția vezicii urinare. Durata tratamentului conservator a fost diferențiată, individualizată și a variat pe o durată de la 6 până la 24 de luni. A doua etapă (la menținerea refluxului vezico-ureteral) – a fost cea chirurgicală. Momentul operator, este ideal să fie stabilit cât mai timpuriu, evitând astfel apariția complicațiilor locale și renale.

Tratamentul conservator a inclus medicația antibacteriană, cu acțiune mediatorie, introducerea intravezicală a antisepticelor, activatori ai proceselor bioenergetice cu acțiune protectoare asupra peretelui vezicii urinare, întrebuițarea procedurilor fizioterapeutice.

Tratamentul efectuat sub controlul uroculturii 1 dată în lună, timp de 3 luni, apoi 1 dată în 3 luni, examenul ecografic al rinichilor, cistouretrografia micțională 1 dată în 6 luni, urografia intravenoasă – 1 dată în 1-2 ani, pentru monitorizarea „creșterii” parenchimului renal și aprecierea retracției renale – „cicatricilor” pielonefritice a avut ca scop prevenirea complicațiilor septice grave. Explorările funcției renale prin teste biochimice: ureea, creatinina sangvină, în special în refluxul vezico-ureteral bilateral, cistoscopia – la indicații, investigațiile urodinamice – la prezența în anamneză a disfuncțiilor neurogene ale vezicii urinare, au impus în evaluarea eficienței tratamentului medical.

Printre metodele de bază ale tratamentului conservator, cel antibacterian a avut o importanță majoră. Preparatele indicate trebuie să corespundă următoarelor criterii: să atingă o activitate înaltă, să nu afecteze flora intestinală, să fie ieftine, din cauza întrebuițării îndelungate de către pacient. În perioada acută a bolii s-au administrat 2 antibiotice sau un antibiotic și un chimoterapic, în dependență de vârsta copilului, timp de 1-2 luni, alternându-le la fiecare 7-14 zile. Apoi copiii au beneficiat de un tratament chimioprofilactic îndelungat. Printre preparatele cele mai optimale au fost nitrofuranele (furagin, furadonin), biseptol, gramurin, nitroxolin, în doze înjumătățite de 1/2, 1/3, conform vârstei.

Menționăm că medicația infecției de tract urinar la copiii cu reflux vezico-ureteral nu trebuie să se limiteze numai la antibioterapie, dar include și preparate pentru normalizarea proceselor metabolice, a funcției renale, stimularea proceselor regenerative, micșorarea proceselor sclerotice în interstițiul renal. Mijloacele fizioterapeutice (electroforeza, ultrasunet, electrostimularea vezicii urinare etc.) dețin o importanță majoră în tratamentul medical, deoarece au permis lichidarea parțială sau totală a proceselor inflamatorii, a disfuncțiilor neurogene a vezicii urinare etc.

Se consideră că succesul tratamentului refluxului vezico-ureteral este dependent de diagnosticul precoce, factor determinant al eficienței terapeutice.

Rezultate și discuții. Rezultatele multor studii ne conving că în prezent nu există o bază argumentată de a aștepta două, trei sau mai multe episoade de infecție de tract urinar pentru a lua decizia de a investiga un copil de vârstă mică. Scopul tratamentului pacienților cu reflux vezico-ureteral este de a proteja rinichii de formarea „cicatricilor”, de a proteja creșterea normală a parenchimului renal și de a menține funcția renală. Remarcăm, de asemenea, faptul că concepția terapeutică în refluxul vezico-ureteral pune pe prim plan tratamentul medical (tratamentul profilactic antimicrobian), monitorizat prin examenul de urină 1 dată pe lună, timp de 3 luni. La pacienții la care analiza sumară a urinei s-a normalizat, examenul se va repeta la un interval de 2-3 luni. Acumularea dovezilor a sugerat că tratamentul refluxului vezico-ureteral poate fi conservator pe o perioadă nu mai mare de 1-2 ani, fiind bazat pe antibioterapie special selectată.

Copiii cu reflux vezico-ureteral de gr. II-III, megaureterohidronefroză refluxantă gr. IV-V, de asemenea, au beneficiat de un tratament medical conservator complex, care a avut ca scop nu numai combaterea infecției urinare, dar și asigurarea unui drenaj liber al urinei din căile superioare în cele inferioare, restabilirea funcției vezicii urinare, urmate de tratamentul chirurgical.

Tratamentul medical a inclus prevenirea asocierii sau a progresiei retracțiilor renale, cu poten-

țialul lor de evoluție spre insuficiență renală cronică progresivă. În aceste cazuri, am utilizat în vezica urinară sonda Folei nr. 10 – 16, în dependență de vârsta copilului, pe o perioadă de 1-2 luni. Paralel s-au utilizat antibiotice, nitrofurane, antioxidante.

Din studiul nostru mai desprindem un fapt esențial, că utilizarea sondei tip Folei uretrovezical la copiii cu megaureterohidronefroză refluxantă de gr. IV-V, cu reflux vezico-ureteral gr. II-III, a contribuit nu numai la decompresia tractului urinar, dar și la ameliorarea terenului biologic al pacientului, normalizarea temperaturii, ureei, micșorarea parametrilor creatininei sangvine. Utilizarea sondei tip Folei uretrovezical a permis de a evita acutizările frecvente ale pielonefritei cronice, de a utiliza la etapa dată investigații imagistice speciale ca urografia intravenoasă, cistouretrografia micșională, scintigrafia renală, tomografia computerizată etc. Studiile frecvente bacteriologice ale urinei, ale markerilor enzimatici în urină la pacienții luați în studiu ne-au indicat că, în pofida ameliorării stării generale a pacientului, procesul inflamator în rinichi persistă, în special la etapele postoperatorii.

Cunoașterea etiologiei, patogeniei, a factorilor de risc al infecției chirurgicale în uropatiile malformative, a spectrului microbial, sensibilitatea la antibiotice în funcție de antibiogramă, reorientarea terapiei antibiotice ținute în colaborare cu evoluția clinică au condus spre un rezultat clinic favorabil și au permis :

1. Îmbunătățirea stării generale, a semnelor clinice, pe parcursul a 24-48 de ore de la momentul administrării preparatelor;
2. Eradicarea florei microbiene (la administrarea corectă a medicației urina devine sterilă peste 24-48 de ore);
3. Micșorarea sau dispariția leucocituriei în 2-3 zile de tratament.

În lipsa îmbunătățirii clinice, pe parcursul a 48 ore de la inițierea tratamentului, la pacienții cu infecții de tract urinar se recomandă efectuarea ecografiei căilor urinare, pentru a exclude caracterul obstructiv și complicațiile infecției urinare.

La etapele terapiei antibacteriene se va efectua, la fiecare 2–3 zile, analiza sumară a urinei. Lipsa ameliorării stării generale a pacientului în primele 48 de ore de la internare servește drept indicație pentru efectuarea uroculturii repetate.

La 30% din fetițe recidiva infecției de tract urinar s-a stabilit pe parcursul primului an de boală, iar la 50% – la 5 ani, pe când la băieți frecvența recidivelor infecției de tract urinar în primul an a constituit numai 15-20%. Au fost argumentate și indicațiile tratamentului antirecidivă în uropatiile congenitale, recidivele infecției chirurgicale de tract urinar și la asocierea complicațiilor. Menționăm că în cazul unui tratament eficient frecvența recidivelor infecției de tract urinar la copii nu trebuie să depășească 3 pusee de acutizare, pe parcursul a 5 ani. După o analiză detaliată a factorilor cauzali ai recidivelor, a fost elaborată o schemă de tratament antirecidivă, fiind utilizată furagina 6-8 mg/kg/masă corp – 2-3 săptămâni, iar la normalizarea indicilor urinei și a sângelui doza va constitui 1/2-1/3 de la doza maximă, preparatul fiind administrat într-o priză pe noapte, o dată în 24 de ore, pe o perioadă de 3 luni; co-trimoxazol (biseptol), câte 2 mg trimetoprim + 10 mg sulfametoxazol la kg/masă per oral, într-o priză, pe noapte/24 de ore – 4 săptămâni; chinoloane (negram, nevigramon); Acid pipemidinic (palin, pimidel); oxichinoline (nitroxolin, 5-NOK) – administrate pe o perioadă de 10 zile, în fiecare lună, timp de 3 – 4 luni, conform vârstei.

Menținerea microbiocenozei intestinale normale s-a efectuat în două direcții: prin organizarea alimentației funcționale, administrând morcovul, sfecla, merele, biochefirul, bifidocul și tratamentul medicamentos (subtil, bactisubtil, linex, yogurt, bifi form, lacidofil etc.).

Preparatele antioxidante au fost incluse în medicația complexă, începând cu a 2-a, a 3-a zi de la internare, pe o durată de 3-4 săptămâni. Au fost utilizate următoarele preparate: β carotin (vetoron, 1 picătura la 1 an de viață, în dependență de vârstă, (maximum 9 picături în 24 de ore) zilnic, 1 dată în 24 ore, 14 zile, vitamina E, aevit, vitamina D, vitamina C (în lipsa litiazei oxalice), solcoseril 2 ml i/musc; esențiale 5 ml intravenos, citohrom C.

Putem conchide că, pe parcursul internării, copiii cu infecție de tract urinar au primit terapie antimicrobiană conform antibiogramei, pentru prevenirea infecțiilor recidivante (negram, nitrofurantoin, biseptol), antihipoxante (solcoseril, esențiale, vitamina C), imunomodulatoare (immunal, wobenzym), eubiotice, reechilibrare hidrovolemică și metabolică, plasmafereză etc. Tratamentul realizat a permis diminuarea endotoxicozei, a dereglărilor imunologice, a sistemului de peroxidare lipidică etc.

Examenul pieselor operatorii a confirmat că toți copiii prezentau displazii renale, leziuni obstructive, asociate cu infecții de tract urinar, cu pielonefrită cronică. Totodată, tratamentul conservator și cel profilactic antibacterian au ameliorat starea generală, dar nu au diminuat modificările capacității de concentrare renală, progresarea infecției renale și numai tratamentul chirurgical al infecției de tract urinar în uropatia malformativă poate realiza întreruperea evoluției spre insuficiență renală cronică ireversibilă. Procedeele chirurgicale rămân singura posibilitate de a influența pozitiv prognosticul pe termen lung al funcției renale a viitorului adult.

Concluzii

1. Problema esențială, „cheia de boltă” în infecțiile chirurgicale în uropatiile malformative congenitale la copii este stabilirea diagnosticului și a deciziei momentului operator.
2. În majoritatea cazurilor de infecție chirurgicală, uropatiile malformative congenitale au fost o consecință a întârzierii diagnosticului prin erori de interpretare a tabloului clinic și paraclinic. Unele uropatii malformative congenitale au creat ele însele dificultăți și probleme de diagnostic și tratament medico-chirurgical, au fost urmate de recidive postoperatorii și dezvoltare a infecției chirurgicale cornice.

Referințe bibliografice

1. Giordano M., Marzolla R., Puteo F. *Voiding urosonography as first step in the diagnosis of vesicoureteral reflux in children: a clinical experience*. *Pediatr. Radiol.*, 2007, Jul., 37 (7): p.674-677.
2. Hiraoka M. *Medical management of congenital anomalies of the kidney and urinary tract*. *Pediatr. Int.*, 2003, oct., 45(5): p.624-633.
3. Зоркий С.П. *Антибиотики в лечении и профилактике инфекций мочевыводящих путей у детей*. *Лечащий врач*. 2007, №7, с.16-22.

Rezumat

Studiul dat s-a bazat pe rezultatele examinării a 454 de pacienți, cu vârsta de 0-18 ani, cu infecție chirurgicală în diverse forme de uropatii congenitale, tratați medico-chirurgical în Clinica Chirurgie pediatrică a Centrului Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”. Prezentul studiu își justifică importanța și actualitatea prin faptul că infecțiile chirurgicale renourinare se constituie pe baza unei uropatii malformative care pot crea dificultăți de tehnică chirurgicală, cu asocierea unor complicații severe postoperatorii.

Summary

The study was based on the results of 454 patients, aged between 0-18 years old with surgical infections in various forms of congenital uropathies, the patients were treated at the Pediatrics Surgery Clinic of the National Scientific-Practice Center of Pediatrics Surgery “Natalia Gheorghiu”. The importance of this study is enhanced by the fact that renal urinary infections are the cause for uropathies malformations, which generate technical difficulties during surgery and lead to serious post surgical complications.

DIFICULTĂȚI DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT CHIRURGICAL ÎN DIVERTICULUL MECKEL LA COPII

Eva Gudumac, Gheorghe Țurcanu, Jana Bernic, Irina Livșiț

USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra de Chirurgie, ortopedie, traumatologie și reanimare pediatrică

Scopul acestui studiu este de a căuta răspunsuri pentru un management mai bun al pacienților cu diverticul Meckel.

Introducere. Diverticulul Meckel, relevant al canalului omfaloenteric insuficient obliterat. Este o afecțiune congenitală și nu o afecțiune dobândită. Friedrich Meckel descrie pentru prima dată, în 1809, entitatea nosologică dată, atrăgând atenția asupra cauzelor sângerărilor digestive. Deși această anomalie congenitală a fost întrevăzută de mai mult timp, conturată progresiv a fost în special în ultimii ani, odată cu dezvoltarea rapidă a mijloacelor de investigare imagistică.

Anatomiștii reclamă prezența diverticulului Meckel în 6-8% din cazuri, chirurgii, în 0,2-0,3%. Aceasta se lămurește prin faptul că malformația congenitală dată nu are întotdeauna o expresie clinică, o mare parte din cazuri, din statisticile clinicienilor, fiind descoperite întâmplător intraoperator. Implicat în patologia chirurgicală abdominală, diverticulul Meckel deține o pondere relativ redusă ca frecvență, dar deseori dramatică ca evoluție.

De regulă, diverticulul Meckel este localizat pe ileon, la 20-60 cm de valvula ileocecală, pe peretele opus mezenterului, sub formă de sac orb și atinge o lungime de 2-8cm și o lățime de la 2-3 cm până la diametrul ileonului. Deține, totodată, o formă cilindrică, sferică sau alungită. Diverticulul Meckel se întâlnește mai frecvent la băieți și la copii, în vârsta sub 10 ani. În cavitatea abdominală, diverticulul Meckel este liber, iar în unele cazuri, fixat print-o bridă fibroasă la ombilic, mezou, intestin etc.

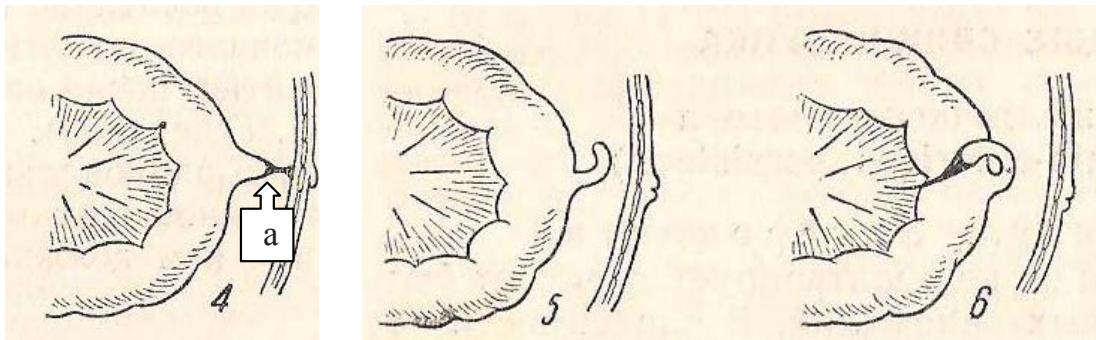


Figura 1.

4. Diverticulul Meckel, aderat prin bridă către peretele abdominal., a. – lig. terminale (brida fibroasă – partea obliterată a ductului biliar); 5. diverticul liber; 6. brida care provine de la apexul diverticulului, aderat către mezoul intestinal

Histologic, peretele diverticulului Meckel conține toate straturile ileonului, dar în 90% din cazuri sunt prezente zone cu heterotopie a mucoasei stomacului, duodenului, pancreasului și chiar a intestinului colonic (figura 1).

Clinic, această unitate nosologică se manifestă în 15-20% din cazuri. Totodată, statisticile denotă că în 95% din cazuri sunt asimptomatice. Manifestările clinice apar în complicațiile diverticulului Meckel. Complicațiile diverticulului Meckel care generează afecțiuni abdominale la secțiune chirurgicală sunt complicații specifice oricărui segment orb al tubului digestiv, ce facilitează nu numai staza, dar are loc extracerebarea florei microbiene, necroză, perforație, sângerare digestivă etc. Prin persistența cordonului

fibros ce îl leagă de ombilic, prin invaginația acestuia, prin bridele ce se pot crea secundar proceselor inflamatorii succesive, se pot explica complicațiile ocluzive în diverticulul Meckel. Astfel, manifestările clinice ale diverticulului Meckel apar atunci când se asociază complicații, ca: ulcerul gastro-duodenal al mucoasei ileonului, care este adesea sursa hemoragiei gastro-intestinale, în 43% din cazuri; în 14% cazuri – diverticulita acută; în 25,3% cazuri, ocluzia intestinală, ca rezultat la invaginație sau volvulusul intestinului subțire în jurul diverticulului. Perforația diverticulului Meckel, de obicei, apare din cauza inflamației și ulcerării, rareori – ca rezultat al escariei de fecaloame sau de corp străin. Malignizarea mucoasei gastrice ectopiate cu dezvoltarea cancerului, apare în 3% din cazuri. Complicațiile pot fi și combinate (figura 2).

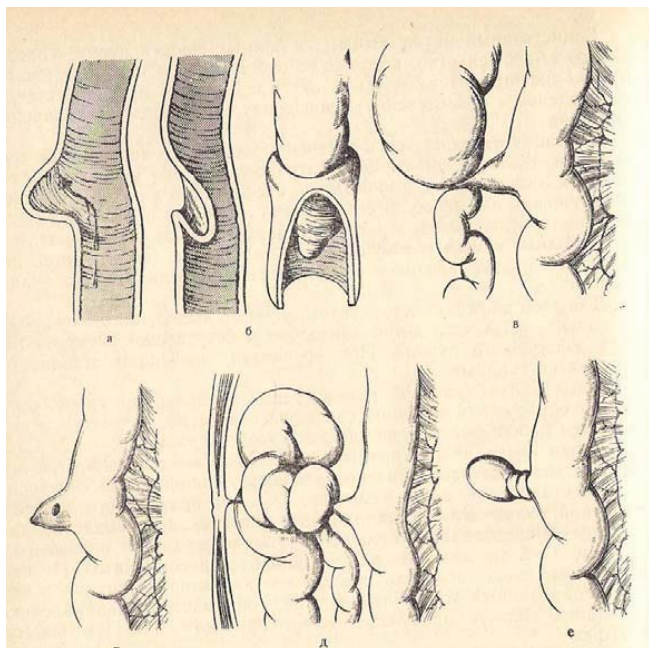


Figura 2.

- a.- hemoragie;
- б.- invaginație;
- в.- ocluzie intestinală prin strangulare;
- г.- diverticulită cu perforație;
- д.- volvulusul intestinului subțire;
- е.- torsia intestinului pe piciorul lung.

Particularitățile manifestărilor clinice, dificultatea unei diagnoze corecte preoperator și, în consecință, uneori, erori terapeutice, ne-au sugerat abordarea acestui subiect prin elucidarea unui caz clinic, în spiritul celor prezentate mai sus.

Prezentăm următorul caz clinic: Bolnavul R., în vârstă de 4 ani, se internează în spitalul raional, pe 02.05.10. Din anamneză reținem că pe 1.05.10, ora 18⁰⁰, la copil au apărut dureri abdominale, vome repetate. La domiciliu s-au administrat spazmolitice și analgezice. După 7 ore, repetat, a fost solicitată ambulanța, din cauza acutizării durerilor, vomelor. Copilul a fost spitalizat în spitalul raional. Mai apoi, prin transfer, în Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, pe linia AVIA SAN pentru ocluzie intestinală.

La spitaizare copilul se afla într-o stare generală gravă, era apatic. Tegumentele și mucoasele vizibile – palide, limba – saburală. În plămâni, respirație aspră. Zgomotele cardiace ritmice, tahicardie. Abdomenul de forma ovală, distensiat, la palpare dureros pe toată suprafața, preponderent – flancul drept, unde se determină o formațiune imobilă, elastică, cu contur estompat. Lipsa scaunului timp de 24 de ore. La tușeul rectal – ampula rectală goală, biantă. Micțiunile libere, indolore (figura 3).



Figura 3.

Pacientul R. preoperator. Grupa de sânge O (I), Rh-factor (+)
Hemoleucograma: Hb – 130 g/l; eritrocite – 4,2; hematocrit – 0,39; leucocite – 12,3; nesegmentate – 9; segmentate – 80; eozinofile – 0; limfocite – 10; monocite – 1; VSH – 4; proteina totală – 72; protrombină – 84%; fibrinogenul – 3,5; ureea – 5,1; bilirubină – 7,2-0-7,2; K – 4,39; Na – 122; Ca – 2,12; ALT – 34; AST – 50

Radiografia abdominală pe gol arată multiple niveluri hidro-aerice. În aceste condiții, se efectuează pregătirea preoperatorie generală, cu diagnosticul de ocluzie intestinală, sub anestezie generală se practică laparotomia transrectală pe dreapta. La deschiderea cavității peritoneale – 200 ml de lichid liber sero-hemoragic. La revizia organelor cavității abdominale s-a determinat o bridă care adera de la baza mezoului până la apexul diverticulului Meckel. În jurul bridei s-a torsionat intestinul ileon, care prezintă modificări trofice, stază și tromboză a vaselor mezoului. A fost exciziată bridă, s-a detorsionat intestinul, care era viabil, dar cu zone de strangulare. La distanță de aproximativ 40 cm de la valvula ileo-cecală s-a determinat diverticulul Meckel cu o baza lată, în formă de ciupercă, cu trofica modificată. S-a practicat rezecția intestinului subțire cu diverticulul Meckel și cu anastomoză latero-laterală. A fost prezent cecul mobil, cu sediu în fosa iliacă stângă. S-a efectuat și apendicectomia tipică. Lavajul cavității abdominale, cu Sol. Acid aminocapronic de 5%. Drenarea cavității abdominale cu lamele de mânășă prin contraperturi. Refacerea planurilor anatomice ale peretelui abdominal.



Figura 4. Pacientul R. intraoperator – torsia intestinului în jurul diverticulului Meckel



Figura 5. Pacientul R. apexul diverticulului Meckel cu bridă

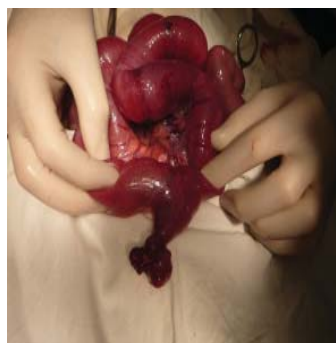


Figura 6. Pacientul R. – diverticulul Meckel cu zona de strangulare



Figura 7. Pacientul R. – diverticulul Meckel; – locul fixării bridei; – apexul diverticulului

La a 3-a zi postoperator s-a reluat tranzitul intestinal. După o evoluție favorabilă, dar de scurtă durată, reapar vomele de același caracter ca și anterior, dar cu prezența scaunelor.



Figura 8. Pacientul R. – stază în vasele mezoului

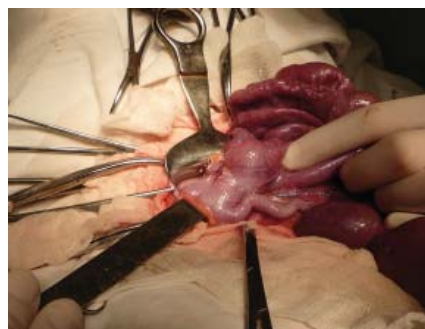


Figura 9. Pacientul R. – cec cu apendix vermiform

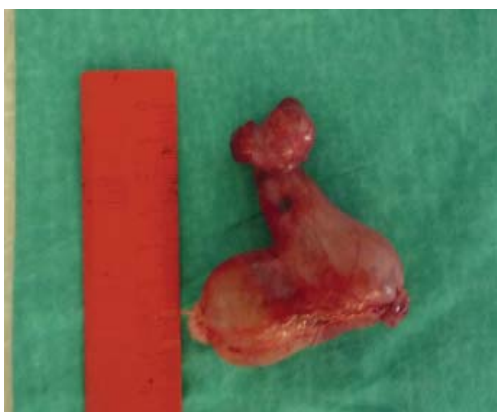


Figura 10. Pacientul R. – diverticulul Meckel



Figura 11. Pacientul R. – anastomoza latero-laterală

Astfel, la a 5-a zi postoperator s-au reluat vomelile repetate, fiind prezente scaunele, emiterea gazelor. Din contrapertura pe dreapta au apărut eliminări de mase fecale. Având în vedere modificările trofice ale intestinului, la prima intervenție chirurgicală a fost suspectată necroza intestinului cu perforație și s-a intervenit repetat chirurgical.

Hemograma: Hb – 82 g/l; eritrocite – 2,6; hematocrit – 0,24.



Figura 12. Pacientul R. – la 5-a zi postoperator



Figura 13. Pacientul R. necroua intestinului

S-a efectuat relaparotomia. La deschiderea cavității abdominale, s-a constatat clinica de peritonită avansată, cu inflamația severă a peretelui intestinal și a peritoneului, plasturi de fibrină și conținut intestinal în fosa ileacă dreaptă. La revizia intestinului, s-a determinat tromboza vaselor mezoului, cu necroză în formă de insule a intestinului subțire, cu multiple perforații, din care se eliminau mase fecale. Tranzitul intestinal n-a fost întrerupt, anastomoza – permeabilă. S-a efectuat rezecția intestinului subțire pe parcursul a 30 cm. S-a aplicat ileostoma terminală. Cavitatea abdominală s-a drenat cu două lamele de mânășă. Plaga postoperatorie a fost suturată pe straturi.

Examenul macroscopic al piesei (ileon) remarcă prezența câtorva perforații de insecte pe ileon.

Examenul ecografic al organelor abdominale la a 16-a zi postoperator: date de acumulare de lichid sau anse intestinale nu s-au depistat.

La a 10-a după relaparotomie, hemograma: Hb – 112 g/l; eritrocite – 3,6; hematocrit – 0,33; leucocite – 9,9; nesegmentate – 14; segmentate – 70; eozinofile – 0; limfocite – 9; monocite – 7; VSH – 4; proteina totală – 72; ureea – 3,5; bilirubină – 6,0-0-6,0; K – 4,51; Na – 130; Ca – 2,16; ALT – 0,46; AST – 0,38 (figurile 4-13).

La momentul actual, copilul continuă tratamentul conservativ în condiții de ambulatoriu.

Putem concluda că aspectele clinice prezentate mai sus, ca și situațiile particulare, constituie pentru chirurghi prilejul rememorării unor alte istorii clinice asemănătoare, cu final, de regulă, fericit.

Concluzia studiului dat este aceea că în situațiile laparotomiilor impuse de ocluzie intestinală, având drept cauză diverticulul Meckel și brida în fazele clinico-evaluative avansate, cu complicații, este necesară explorarea atentă și completă a cavității peritoneale, neomițând niciodată posibilitatea prezenței diverticulului Meckel și a modificărilor trofice prezente pe diverse arii ale ileonului.

Concluzii:

1. Manifestările clinice, având drept cauză diverticulul Meckel, au constituit și constituie o sursă de erori diagnostice, uneori cu implicații terapeutice nefaste pentru bolnavi.

2. Un anamnezic și examenul clinic minuțios completat prin ecografie și scintigrafie abdominală, cât și laparoscopia, permit un diagnostic pozitiv de diverticul Meckel. În unele cazuri există ineficiența investigațiilor paraclinice în a obiectiva diverticulul Meckel, ceea ce a avut loc și în observația noastră

3. Complicațiile postoperatorii sunt legate de terenul biologic tarat al pacienților, reprezentate de decompensări sau complicații vasculare ce au avut loc și la pacientul dat.

Referințe bibliografice

1. С.Д. Терновский. Хирургия детского возраста, Москва, 1959, 277-282.
2. Ю.Ф. Исаков. Детская хирургия, Москва, 1983, 407-409.
3. S. Sodrelund. Acta Chir Scand, 1995; Suppl. 248.
4. Matsagas M.I., Fatouros M., Koulouras B. Giannoukas. Incidence, Complications, and Management of Mackel's Diverticulum. Arch Surg 1995;130:143-6.
5. L. Вовву. Распространённость, осложнения и лечения дивертикула Меккеля. Русский Медицинский Журнал. – 2001.
6. A. Andronescu. Anatomia dezvoltării omului. Embriologie medicală, 1987.
7. C. Caloghere, C. Duță. Perforația diverticulului Meckel. Chirurgie de urgență, 1993, 287-291.
8. S.Spiscu, F. Arem, F. Tanda, G. Padula, A. Viridis, A. Petres. Carcinoid tumour in Meckel's diverticulum. Minerva chirurgicală, 1989, 915-917.
9. R. Giorgetti ș.a.- Meckel's diverticule: the usefulness of mTe pertechnetate scintigraphy. Minerva pediatrică, sept. 1990.

Rezumat

Diverticulul Meckel reprezintă complicații cu indicație chirurgicală. Acestea pun frecvent probleme dificile de diagnostic și tratament.

Summary

Meckel diverticulum presents complications and requires surgical indications. They frequently make difficulties of diagnosis and treatment.

UNELE ASPECTE MORFOLOGICE ALE PLEXURILOR COROIDE DIN VENTRICULELE TREI ȘI PATRU ALE CREIERULUI UMAN

Alexei Darii, USMF „Nicolae Testemițanu”
Catedra Histologie, Citologie și Embriologie,

Introducere. Studiul este dedicat anatomiei macro-microscopice a plexurilor coroidiene din ventriculele trei și patru ale creierului uman.

Necesitatea acestui studiu a devenit mai actuală în ultimii ani, în care patologia creierului, a cărui parte componentă sunt și plexurile coroide, afectează tot mai frecvent populația, fiind urmată de repercusiuni grave, uneori ireversibile pentru sănătatea și viața oamenilor.

Paralel cu aceasta, până în prezent, nu a fost acordată o atenție cuvenită mecanismelor de reglare nervoasă a rețelei microcirculatorii din creierul uman, inclusiv a plexurilor coroide ale ventriculelor trei și patru cerebrale [7]. Ele reprezintă derivate ale *pia mater* și au un rol major în producția și reglarea cantității de licvor [3], fiind dispuse la limita dintre două medii ale organismului – sânge și lichidul cefalorahidian. Ultimul se conține în sistemul ventricular al encefalului, canalul ependimar și în spațiul subarahnoidian și este reabsorbit de sistemul venos prin vilozitățile arahnoidiene și granulațiile Pacchioni [2].

Lichidul cefalorahidian are rol de protecție a creierului și măduvei, participă la menținerea unei presiuni intracraniene constante, la elaborarea unui mediu biochimic molecular perineural constant, realizează transferul substanțelor nutritive pentru creier și relații permanente între sânge și creier, la formarea barierei hemato-cefalice [1, 5].

Dereglarea structurii, funcției și a inervației plexurilor coroide pot provoca diferite dereglări de formare a licvorului, insuficiență funcțională a barierei dintre licvor și sânge. Neurologii și psihiatrii atribuie apariția unor maladii grave ale SNC, ca hidrocefalia, epilepsia, migrena, șizofrenia [4], leziunilor epitelului plexurilor coroide, ceea ce, în consecință, influențează atât confortul neurologic și psihologic al persoanei date, cât și nivelul ei de adaptare socială.

Toate aceste fenomene determină apariția unui interes deosebit de a studia structura, dezvoltarea, funcțiile, sursele de vascularizare și inervare a plexurilor coroide din ventriculele trei și patru ale creierului uman.

Scopul studiului constă în descrierea tabloului macro-microscopic al structurii substratului tisular, vaselor sangvine și aparatului nervos din plexul coroid al ventriculelor trei și patru ale creierului uman în normă și unele etape de ontogeneză.

Material și metode. Materialul (plexurile coroide din ventriculele trei și patru) a fost colectat de la embrioni și feți, copii și maturi în primele 12 ore după deces, iar pentru microscopia electronică în primele 3,5 ore. Preparatele colectate din toate grupele de vârstă până la 86 de ani au fost prelucrate prin metoda macromicroscopică de disecție anatomică, metoda de impregnare cu săruri de argint după E. Rasscazova și microscopia electronică.

Rezultate și discuții. Plexurile coroide din ventriculele trei și patru ale creierului uman reprezintă organe vasculare deosebite, care, macroscopic, la nou-născuți și la copii, au forma unor cordoane vasculare de culoare sură sau roșie-întunecată.

La perioada de maturitate sexuală, plexurile coroide prin aspectul său exterior aproape că nu se deosebesc de cele prelevate de la maturi. La această perioadă, în aspect macroscopic, ele reprezintă formațiuni vasculare granulate roșii sau de nuanță roșie-gălbuie (figura 1).

Plexul coroid al ventriculului al treilea, prelungire a *pia mater*, reprezintă un plex vascular tapetat de o lamă epitelială, care formează plexul propriu-zis. El are o formă triunghiulară și se continuie cu plexurile coroide ale ventriculelor laterale.

Tela chorioidea din ventriculul patru, cu aspect de lamă triunghiulară cu vârful orientat în jos, e

acoperit spre peretele ventricular de *lamina epithelialis* și include plexul coroid al ventriculului menționat. Prin orificiile Magendie și Luschka este asigurată comunicarea între sistemul ventricular și cel al spațiului subarahnoidian, iar prin apeductul lui Sylvius – cu ventriculul trei și canalul ependimar.

Pe parcursul ontogenezei la om, în plexul coroidian al ventriculului trei și patru, au loc schimbări ale rețelei vasculare, manifestate în perioada intrauterină printr-o rețea de capilare cu un diametru majuscul și un plex coroidian voluminos, care ocupă toată cavitatea ventriculului.



Figura 1. Plexul coroid din ventriculele III (1) și IV (2) ale creierului uman. Macropreparat. f. 48 de ani

Pe parcursul primului an de viață se micșorează volumul lui și se modifică diametrele vaselor arteriale cu tendință de micșorare. Aceste modificări periodice decurg până la vârsta de 20-25 de ani, având apoi dimensiuni stabile până la vârsta de 50-55 de ani. De la vârsta de 60 de ani, volumul plexului coroidian scade evident. Vasele sangvine, de asemenea, prezintă schimbări, exprimate prin micșorarea diametrului acestora.

Schimbările respective, probabil, apar în urma procesului de scleroză și dezorganizare a țesuturilor, care, la această vârstă, au un tablou cu mult mai pronunțat decât la tineri.

Analiza microscopică a pieselor plexurilor coroide permite depistarea elementelor structurale componente, inclusiv a vaselor sangvine de diferit diametru, fasciculelor și fibrelor nervoase. S-a constatat că materialul de bază constructiv al organelor respective este țesutul conjunctiv (stroma conjunctivă), în care se află vasele sangvine și nervii. Acest complex stromal-vascular la exterior este tapetat de un epiteliu simplu. Epiteliul plexurilor coroide este unistratificat, cu celule cubice, situat pe membrana bazală (figurile 2a, 2b). În secțiuni transversale profilul epitelioцитelor este poligonal, mai frecvent hexagonal. Nucleul rotund, cu un nucleol bine determinat, este localizat central, iar citoplasma este invadată de o cantitate considerabilă de granule cromatofile.

În profunzimea vilozităților plexurilor coroide sunt dispuse solitar sau în diferite variații vase sangvine de diferit calibru, până la capilare, cu direcție rectilinie sau sinuoasă. Capilarele pot fi cu lumen larg (sinusoidale), care se întâlnesc în imediata vecinătate a epitelioцитelor, și capilare înguste, localizate în substratul plexului coroidian. Rețeaua microcirculatorie alcătuiește majoritatea volumului plexului coroidian (figura3), asigură o vascularizare totală a lui și, practic, îi determină funcția.

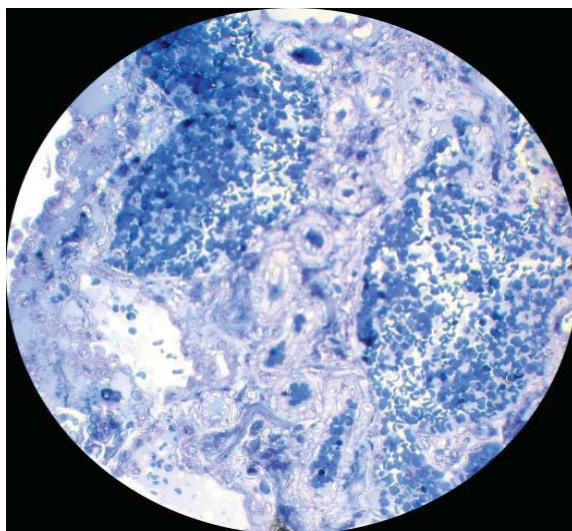


Figura 2a. Plexul coroid al ventriculului III. f. 21 de ani. Secțiune semifină.
1 – epiteliul plexului coroid; 2 – țesutul conjunctiv; 3 – capilarele

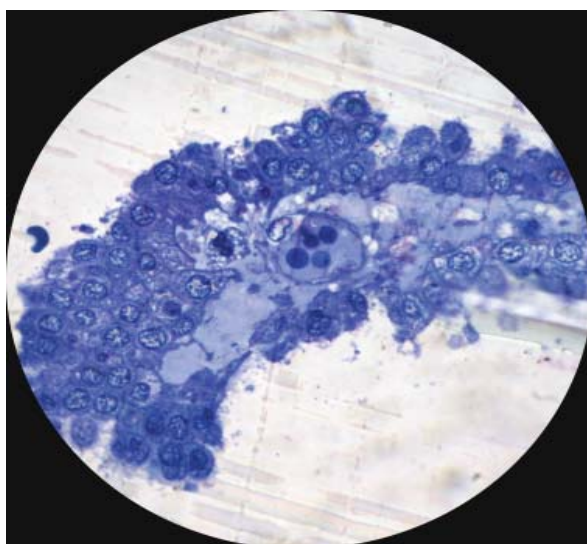


Figura 2b. Plexul coroid al ventriculului IV. f. 21 de ani. Secțiune semifină.
1 – epiteliu; 2 – stroma tisulară; 3- capilarele. 10x40

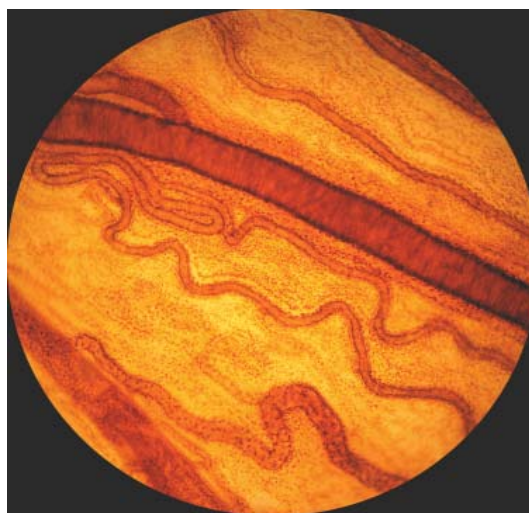


Figura 3. Elemente ale rețelei microcirculatorii din plexurile coroide III (a) și IV.
Impregnație argentică după E.I. Rasscazova. 10x40

Aparatul nervos al plexurilor coroide din ventriculul trei și patru este bine dezvoltat și alcătuit din trunchiuri, fascicule, plexuri și fibre nervoase, dispuse atât în adventicia vaselor sangvine, cât și în substratul tisular. Fibrele nervoase pot însoți vasele sangvine pe anumite distanțe, apoi trec în plexurile nervoase ale substratului tisular, formând diferite colaterale și anastomoze. Aparatul nervos este reprezentat prin rețele de fibre nervoase, fascicule și plexuri nervoase, care conțin fibre nervoase mielinice și amielinice, terminații nervoase libere și nonlibere (figura 4). Numărul, calitatea și componența structurală a acestor elemente se schimbă odată cu vârsta. În funcție de perioada ontogenezei, crește sau scade și diametrul lor.

Plexurile nervoase au o densitate variată. Una și aceeași fibră nervoasă își poate schimba direcția de multe ori. În calea lor fibrele pot însoți vasele sanguine sau trece în substrat, elaborând colaterale pentru peretele vaselor și țesut. Aparatul receptor este reprezentat, în special, de terminații nervoase libere cu o structură compactă sau difuză. Aceste structuri sunt localizate în țesutul conjunctiv sau pe pereții vaselor sangvine.

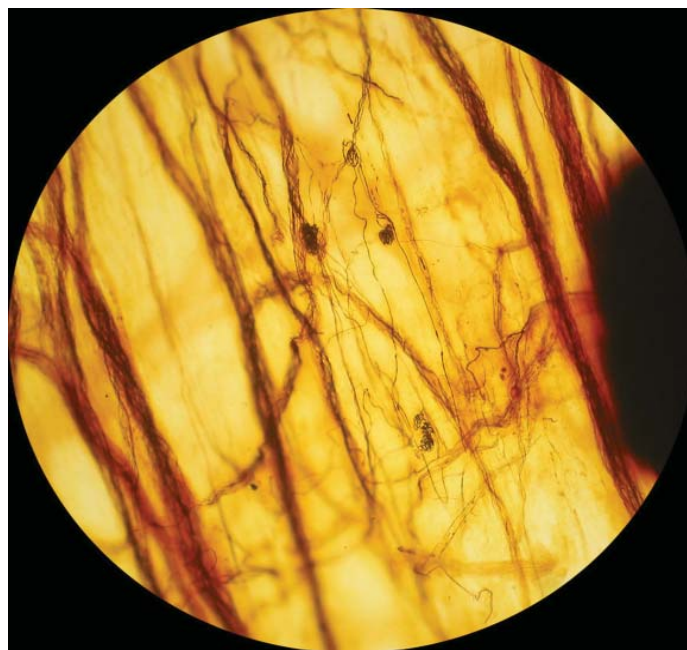


Figura 4. Plex nervos cu terminații nervoase în plexul coroid din ventriculul III. Impregnație argentică după metoda E.I. Rasscazova. 10x20

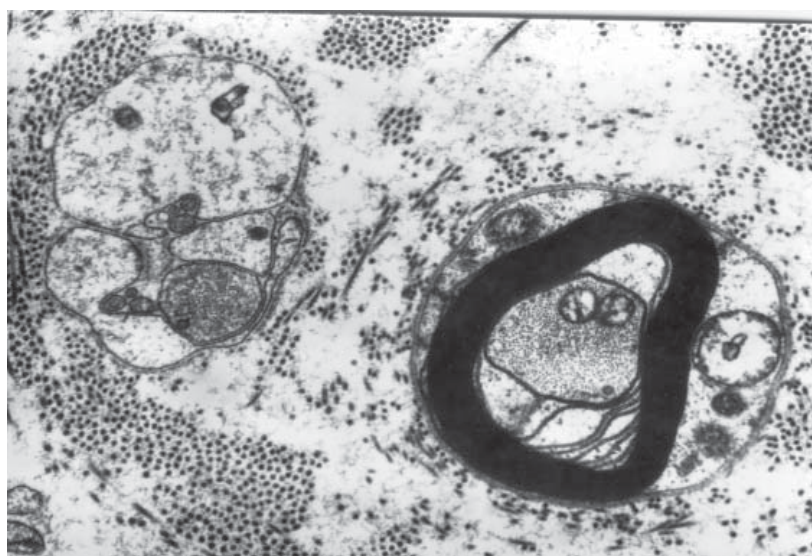


Figura 5. Fibre nervoase mielinice (1) și amielinice (2) în plexul coroid.x 15000

La microscopia electronică fibrele nervoase mielinice (figura 5) au o membrană stratificată, conțin microtubuli și rare mitocondrii. Aceste fibre însoțesc vasele sangvine, localizându-se la suprafața adventiceii, și se răspândesc până în porțiunile terminale ale plexului coroidian, unde sunt situate în apropierea capilarelor. Probabil ele formează aici terminații nervoase senzitive. Fibrele nervoase amielinice au structură variată și se întâlnesc atât în substratul coroidian, cât și în peretele vascular, conțin microtubuli, filamente și mitocondrii solitare.

În rezultatul investigațiilor efectuate, se poate presupune că celulele epitelului coroidal posedă capacitate de secreție, datorită prezenței unui complex Golgi și a reticulului endoplasmatic rugos bine dezvoltate, a veziculelor endoplasmice, a multiplelor mitocondrii. Structura respectivă a epitelocitelor coroidale le asigură, pe de o parte, capacitatea de secreție activă, iar pe alta – de resorbție a lichiorului. Calitățile structurale ale endotelocitelor din capilarele plexului coroidian pot permite tranzitarea nu numai a sărurilor și apei, dar și a substanțelor proteice.

O parte componentă structurală și funcțională a plexului coroidian din ventriculele trei și patru este și aparatul nervos, studiat în ontogeneză. Terminațiile nervoase senzitive depistate predominau în formă de arborizații, fiind caracteristice, mai ales, pentru artere și arteriole, și sub formă de ghemulețe, situate mai mult în țesutul conjunctiv al plexurilor. Presupunem că aceste terminații aparțin fibrelor nervoase mielinice, prezente permanent în plexurile coroide.

La microscopia electronică s-au depistat unele preterminale plasate în imediata vecinătate cu membrana bazală a endotelocitului. Fibrele nervoase amielinice au o structură tipică, în care un grup de axoni sunt înconjurați de plasmalema unui leucocit. Porțiunile lor preterminale conțin vezicule cu densitate electronică clară și densă.

Datele obținute permit să conchidem, că axonii eferenți se localizează în limitele rețelei arteriale, acolo unde sunt prezente celulele musculare netede. Acești axoni intră în componența nervilor vasculari, reglatori ai hemodinamicii și ai fluxului sangvin din plexul coroidian.

Analizând datele obținute, menționăm unele momente de participare a sistemului nervos în mecanismul de reglare funcțională a plexului coroidian.

Probabil că informația privind nivelul fluxului sangvin din capilare, la fel ca și componența lui chimică, se transmit în centrul vasomotor prin intermediul receptorilor, dispuși în capilarele coroidiene, iar în continuare – porțiunii efectoare a aparatului nervos și a miocitelor arterelor și arteriolelor, reglând astfel nivelul fluxului de sânge spre plexul coroidian. Având un astfel de mecanism reglator, nu mai este nevoie de altele și de nervi secretori speciali.

Concluzii

1. Plexul coroidian al ventriculelor trei și patru din creierul uman este constituit din epiteliu ependimar, țesut conjunctiv și din vase sangvine, de la artere de tip muscular, până la capilare, răspândite în tot organul și care contactează cu epiteliul ependimar. Rețeaua microcirculatorie constituie elementul lor principal, le determină funcția, reflectând principiul comun de vascularizare a creierului – organ, aflat în condiții hemodinamice deosebite.

2. Plexul coroidian al ventriculelor trei și patru are un aparat nervos bine dezvoltat, alcătuit din trunchiuri nervoase, fascicule nervoase, fibre și terminații nervoase. Dezvoltarea, creșterea și maturizarea aparatului nervos al plexului coroidian din ventriculele trei și patru al creierului uman decurge paralel cu rețeaua microcirculatorie. Formarea aparatului nervos decurge paralel cu dezvoltarea rețelei microcirculatorii, ceea ce indică o dependență corelativă a lor.

3. Aspectul macromicroscopic al plexurilor coroide se află în raport direct cu perioadele ontogenetice de dezvoltare.

Referințe bibliografice

1. Herrman J.P., Dolgos C.M., Marcinek R., Langub M.C., *Expression and glucocorticoid regulation of natriuretic peptide clearance receptor (NPR-c) mRNA in rat brain and choroid plexus* // Journal of Chemical Neuroanatomy, 11 (4): 257–65; 1996.

2. Ifrim M., Andrieș V., Bratu D. *Anatomia omului*. Chișinău, 2004. 618p.
3. Korzevskii D.E., Otellin V.A., *Morfological basis of development of hemato-liquor barrier of the coroid plexus in prenatal ontogenesis*. Zh Evol. Biokim. Fiziol. 2001. mar. – apr.; 37 (2) Russian.
4. Добровольский Г.Ф. *Изучение срединных структур мозга и системы ликворообразования в условиях патологии ЦНС* // Архив патологии 58, (3): 30 – 3., 1996.
5. Бабик Т. М. *Изменения тучных клеток сосудистых сплетений желудочков головного мозга при атеросклерозе прецеребральных артерий*. Бюлет. Экспер. Биол. и медицины., т. 140 N7. 2005 июль, стр. 584 – 87.
6. Aso M., Kurachi M., Suzuki M., Juasa S., Matsui M., Saitoh O., *Asymetry of the ventricle and age at the onset of Schizophrenia*. European Archives of Psychiatry & Clinical Neuroscience, 245 (3): 142 – 4; 1995.
7. Berardi A., Haxby J., De Carli C., Schapiro M.B., *Face and Word memory differences are related to patterns of right and left lateral ventricle size in healthy aging* // Journal of Gerontology. Series B. Psychological Sciences & Social Sciences, 52 (1): P 54 – 61. 1997.

Rezumat

Prin metode histologice și ultramicroscopice au fost studiate structura, vascularizarea și aparatul nervos al plexurilor coroide din ventriculele trei și patru ale creierului uman. S-au stabilit particularități structurale ale vascularizației și ale aparatului nervos, care este format din fibre nervoase, filete și plexuri nervoase, terminațiuni nervoase bine evidențiate. Aspectul macromicroscopic al plexurilor coroide se află în raport direct cu perioadele ontogenetice de dezvoltare.

Summary

The structure, microcirculatory net and nervous system of choroids plexuses of the three of the four ventricles of human brain have been studied by histologic, and ultramicroscopical methods. According to investigations the tissular structural particularities of vascular net and choroids plexus innervations with the myeline and amyeline nervous fibres, fascicles and nervous plexuses and nervous endings have been established. The structure and development of choroids plexuses of the three of the four ventricles of the human brain is in correlation with the respective stage of ontogenesis.

ACTUALITĂȚI ÎN TRATAMENTUL CANCERULUI MUCOASEI CAVITĂȚII BUCALE

Gheorghe Țibîrnă, dr. hab., prof. univ., acad. al AȘM,

Adrian Clipca, dr. în medicină, cerc. șt. sup.,

Valentina Darii, dr. în medicină, cerc. st., **Ivana Clipca**, dr. în medicină, cerc. șt.

IMSP Institutul Oncologic

Introducere. Cancerul mucoasei cavității bucale cuprinde aproape 30% din totalul tumorilor maligne ale regiunii capului și gâtului. Aproximativ 90% din cazuri sunt carcinoame pavimentoase [1], în timp ce restul de 10% reprezintă afecțiuni maligne rare (forme rare ale carcinomului pavimentos, tumori ale glandelor salivare mici, melanoame, limfoame, sarcoame), precum și o varietate de tumori maligne de origine odontogenă. În America de Nord, factorii de risc major pentru dezvoltarea cancerului mucoasei cavității bucale includ utilizarea tutunului și alcoolului. În alte regiuni există diverse obiceiuri alimentare, cum ar fi mestecatul de betel și consumul nucilor de fructe cu coajă lemnoasă, care prezintă riscuri suplimentare pentru dezvoltarea cancerului mucoasei cavității bucale. Cele mai sporite rate de incidență a cancerului cavității bucale apar în Pakistan, Brazilia, India și Franța [2].

Deși consumul de alcool și tutun sunt factori de risc independenți pentru dezvoltarea cancerului

mucoasei cavității bucale, efectul sinergetic al acestora a fost bine documentat [3]. S-a determinat că utilizarea de alcool suprima repararea ADN-ului în urma expunerii la compuși de nitrozamină, cu toate acestea, mecanismul exact al sinergismului observat rămâne slab definit.

Papilomavirusul uman (HPV) este asociat cu dezvoltarea cancerului orofaringeal și, în mai mică măsură, cu dezvoltarea cancerului mucoasei cavității bucale [4]. În ultimii 30 de ani, în Statele Unite a crescut proporția de cancer al cavității bucale asociat cu HPV, o creștere posibil legată de schimbarea comportamentelor sexuale [5]. Cu toate acestea, incidența exactă a asocierii HPV-infecției cu cancerul regiunii capului și gâtului, cu excepția celui orofaringeal, rămâne supusă dezbaterilor și depinde de factori epidemiologici, precum și de tehnici de detectare a HPV [6], dar poate fi, de asemenea, ca urmare a clasificării cancerului de bază al limbii drept cancer oral în loc de cancer orofaringian. Slaba igienă dentară și iritațiile mecanice cronice sunt, de asemenea, asociate cu dezvoltarea cancerului cavității bucale. Atunci când suprafața laterală a limbii este expusă la frecare mecanică ca urmare a unui dinte cu marginea ascuțită, survine o cascadă de evenimente care începe cu iritația cronică și poate duce la dezvoltarea de carcinom din celule scuamoase. Cu toate acestea, există factori încă necunoscuți, care pot juca un rol important între slaba igienă dentară, iritarea mecanică cronică și dezvoltarea de cancer al mucoasei cavității bucale [7].

În ultimul deceniu, o serie de studii au demonstrat rolul important al instabilității genetice în etiologia cancerului mucoasei cavității bucale [8]. Astfel, instabilitatea genetică poate fi responsabilă pentru dezvoltarea cancerului mucoasei cavității bucale la nefumători și consumatori de alcool și la tineri, dar mecanismele exacte rămân a fi elucidate [9]. Plus la aceasta, din anii 1930, practic s-a dublat incidența prin cancer al limbii la femeile tinere, acest fapt sugerând o puternică influență a mediului și/sau a predispoziției genetice în dezvoltarea cancerului cavității bucale. În ultimii 30 de ani, s-a înregistrat o explozie de cunoștințe legate de diferite aspecte ale cancerului oral. Cu toate acestea, în ciuda acestor evoluții, supraviețuirea generală la 5 ani a acestei boli a crescut doar puțin, deși calitatea vieții pacienților, fără îndoială, s-a ameliorat [10].

Spre deosebire de alte zone ale tractului aerodigestiv, cavitatea bucală este accesibilă și ușor de examinat, ca rezultat, screening-ul poate fi considerat un efort efectiv în identificarea precoce a cancerului. Detectarea precoce a leziunilor maligne și premaligne ale mucoasei cavității bucale necesită cunoașterea de către medicii stomatologi și medicii generalişti a acuzelor și simptomelor relevante, deoarece majoritatea pacienților vor vizita inițial acești specialiști. Leziuni, cum ar fi leucoplazia și eritroplazia, trebuie să fie evaluate, după caz, cu biopsie, excizie sau o monitorizare atentă. Screening-ul primar se poate face sub îngrijirea unui medic de familie, medic dentist sau specialist oncolog. Organizarea centrelor de screening ar putea fi utilă în evaluarea leziunilor suspecte în cavitatea bucală.

Caracteristici biologice. Cancerul mucoasei cavității bucale se dezvoltă printr-o serie de modificări moleculare reflectate ca etape histopatologice: de la un grad ușor, apoi moderat și sever de displazie spre carcinom *in situ* și apoi spre boala invazivă [11]. Stadializarea sau clasificarea modificărilor premaligne sau a leziunilor maligne incipiente este încă un subiect de mari dezbateri [12]. Depistarea precoce a leziunilor mucoasei, care ulterior pot evolua în tumori invazive, este necesară pentru a îmbunătăți prognosticul pacienților cu cancer al cavității bucale.

Leziunile premaligne adesea sunt asociate cu pete albe, menționate în continuare „leucoplazie”. Cu toate acestea, leucoplazia nu este un diagnostic patologic. Petele albe reprezintă, de obicei, hiperkeratoza, care poate fi sau nu asociată cu atipii. Hiperkeratoza fără atipie nu este premalignă, în timp ce atipia fără hiperkeratoză, deseori apărând clinic ca eritoplazie, este premalignă. Waldron și Shafer [13] au revizuit 3256 de probe morfologice diagnosticate clinic ca leucoplazie. Studiul microscopic a arătat că în 80,1% din ele au fost diferite combinații de hiperortokeratoză, hiperparakeratoză și acantoză fără displazii epiteliale. Displazie ușoară până la moderată a fost înregistrată în 12,2% din probe, iar displazie epitelială severă sau carcinom *in situ* a fost stabilită în 4,5% cazuri. Carcinom infiltrativ spinocelular a fost diagnosticat în doar 3,1% din probele prezentate cu un diagnostic clinic de leucoplazie.

Indicatori de prognostic. Există factori de prognostic care determină supraviețuirea pacienților

și acționează asupra deciziei de tratament. Factorii de bază de prognostic sunt dimensiunea tumorii (T), implicarea nodulilor regionali (N) și prezența sau absența metastazelor la distanță (M). Această clasificare TNM este folosită și astăzi, cu diferite modificări. În ultimele decenii, au fost identificați, de asemenea, și o serie de alți parametri biologici, moleculari și histopatologici. Prognosticul unui pacient care suferă de cancer al mucoasei cavității bucale este influențat de statutul de performanță a pacientului, starea de nutriție și imunitate, patologiiile concomitente. Deși vârsta în sine nu este un indicator de prognostic, comorbiditățile, care sunt frecvent asociate cu vârsta înaintată, pot reprezenta un predictor de prognostic negativ.

O serie de caracteristici histopatologice pot avea un impact semnificativ asupra prognosticului cancerului mucoasei cavității bucale. Prezența invaziei perineurale, răspunsul limfocitar și profunzimea invaziei sunt exemple de parametri histopatologici ce nu sunt analizate în actuala clasificare AJCC / UICC. În plus, răspândirea extracapsulară, poate avea un impact semnificativ asupra prognosticului pacienților cu afectarea ganglionilor limfatici regionali, și poate fi asociată cu scăderea supraviețuirii cu 50% [14].

Printre alți parametri care pot influența prognosticul, putem menționa gradul de invazie a tumorii, care este direct asociată cu recurența locală și apariția metastazelor regionale în cancerul limbii [15]. Corelația între adâncimea exactă a invaziei și supraviețuirea nu este elucidată; cu toate acestea, mai multe studii au sugerat că grosimea tumorii mai mare de 4 mm crește semnificativ riscul de apariție a metastazelor cervicale și, prin urmare, are un impact negativ asupra supraviețuirii [16]. Alte studii au sugerat faptul că o tumoră mai mare de 5 mm este asociată cu o rată sporită de metastaze regionale [17]. În prezent, specialiștii oncologi menționează că tumoră cu grosimea de 4 mm sau mai mare este asociată cu un risc crescut pentru metastaze regionale și, ca rezultat, recomandă tratament chirurgical chiar în cazul N0, chiar și în absența unor alte caracteristici de risc histopatologic sporit. Recent, Patel și al. [18] au demonstrat că pacienții cu tumori mari au un risc ridicat de metastaze ganglionare, astfel sprijinind necesitatea tratamentului chirurgical la pacienții fără afectarea clinică a ganglionilor limfatici cervicali. Cu toate acestea, este important să se sublinieze că aceste recomandări au fost stabilite în studii retrospective, și în contextul aprecierii disecției cervicale electivă. Evaluarea histopatologică de rutină s-a dovedit a fi insuficientă pentru detectarea precisă a micrometastazelor. Mai multe secțiuni, prelevate din fiecare ganglion limfatic, permit detectarea mai multor metastaze oculte [19].

Într-o lucrare recentă, de Goerkem și al. [20], toți parametrii histopatologici cunoscuți prin predicția metastazelor oculte în ganglionii limfatici au fost reevaluați în cadrul biopsiei ganglionilor limfatici santinelă. În acest studiu, nici adâncimea invaziei și nici grosimea tumorii nu au fost predictive pentru metastazele oculte. Un parametru semnificativ asociat cu apariția bolii metastatice oculte a fost stabilit gradul sărac al invaziei limfovaculară, până la dizolvarea ei în linia de creștere a tumorii. Autorii au concluzionat că orice carcinom cu celule scuamoase al cavității bucale ar trebui să fie supuse unui tratament electiv al nodulilor cervicali, de preferință prin biopsia nodulului-santinelă, indiferent de gradul de penetrare sau grosimea tumorii. Aceste rezultate au fost ulterior confirmate de studii efectuate de Bilde și al. [21] și de Alkureishi și al. [22].

Astfel, principalii indici histopatologici, care influențează riscul de reapariție a metastazelor regionale includ angioinvazia, embolii metastatici limfatici și invazia perineurală. Cu toate acestea, cel mai semnificativ criteriu de recurență a metastazelor regionale este prezența invaziei extracapsulare [23]. Deoarece prezența invaziei extracapsulare a fost identificată ca fiind un indicator de prognostic nefavorabil, acești pacienții urmează și un tratament adjuvant ce include radioterapie și chimioterapie. Totuși, în ciuda tratamentului adjuvant, o treime din pacienți vor avea experiența reapariției metastazelor regionale [24].

Brandwein-Gensler și al. [25] au publicat un sistem de punctaj de risc și prognostic, care încorporează și gradul de invazie al tumorii, are o predicție a evoluției bolii locale și a supraviețuirii globale în cancerul mucoasei cavității bucale. Aceste eforturi și altele, care necesită validare, vor duce, probabil, la optimizarea deciziilor de tratament aplicat bolnavilor.

Diagnosticul și evaluarea tumorii primare. Evaluarea inițială a unui pacient cu suspiciu de cancer al mucoasei cavității bucale poate fi relativ simplă. Este necesar a fi documentată o anamneză minuțioasă, inclusiv consumul de alcool, tutun, obiceiurile alimentare, precum și igiena orală. Deoa-

rece cavitatea bucală este ușor accesibilă, modificările mucoasei sunt ușor de identificat și evaluat. Deși biopsia cu „periuța” este mult timp utilizată în comunitatea stomatologică ca un instrument de screening, mai multe studii sugerează că sensibilitatea și specificitatea acestei tehnici este inacceptabil de mică [26]. O biopsie chirurgicală reprezintă cea mai sigură metodă de diagnostic și oferă histopatologului material suficient pentru a pune un diagnostic definitiv de carcinom invaziv. Diagnosticul de carcinom invaziv necesită o cercetare aprofundată, pentru a evalua extinderea tumorii. Pentru a delimita tumoarea de mucoasa adiacentă premalignă, poate fi util examenul fluorescent. Utilizarea imaginilor fluorescente pot fi de ajutor în detectarea schimbărilor premaligne și în determinarea gradului de extindere a mucoasei cu schimbări patologice [27].

Odată ce un diagnostic definitiv a fost obținut, sunt necesare investigații imagistice pentru a determina stadiul tumorii și prezența metastazelor. Deși mai rar manifestate inițial, prezența metastazelor la distanță, precum și a celei regionale se va confirma prin examen clinic medical, radiografie pulmonară sau tomografie computerizată (TC). Deși leziunile extinse pot fi asociate de trism muscular, dureri de urechi sau hiperestezie, lipsa de aceste simptome nu exclude invazia tumorii în structurile adiacente. TC cu administrarea de contrast intravenos oferă o evaluare inițială a țesutului moale, osos și a nivelului de implicare a mucoasei.

Dacă există îngrijorare în ceea ce privește invazia de țesuturi moi profunde, musculare sau nervoase, investigația prin rezonanță magnetică nucleară (RMN) oferă o informație suplimentară. RMN-ul este ideal pentru evaluarea invaziei țesuturilor moi și, în unele cazuri, implicarea nervilor, dar poate fi utilă și în determinarea invaziei osoase. Indurația cu infiltrarea limbii, rebordului alveolar sau proiecției ganglionului trigemenal poate sugera implicarea perineurală. Scanarea prin RMN este deosebit de utilă în evaluarea carcinomului non-epidermoid (carcinom adeno-chistic), în care invazia perineurală este frecventă. Informativitatea de ansamblu a TC și RMN pentru evaluarea tumorii primare „T” este comparabilă [28]. Cu toate acestea, precizia TC este afectată de artefacte cauzate de proteze metalice, în timp ce RMN-ul este mai afectat de artefacte cauzate de mișcări ale pacientului. Leziunile superficiale sunt ușor accesibile examenului obiectiv și nu necesită examene imagistice suplimentare.

Diagnosticul și evaluarea invaziei mandibulare. Stratul cortical al mandibulei poate fi afectat de aderențe sau de extinderea directă a tumorii, la fel ca și cavitatea medulară care poate fi implicată într-o manieră sau alta de tumora cu o capacitate de penetrare profundă, caz în care pot exista mult mai multe implicații osoase decât se pot observa clinic. Radiografia plană a fost utilizată pe scară largă în trecut, și este suficientă pentru diagnosticul invaziei tumorii în cavitatea medulară a mandibulei; cu toate acestea, schimbările subtile ale stratului cortical sunt mai dificil de identificat. Introducerea radiografiei panoramice, TC, RMN și scintigrafiei osoase prin tomografie computerizată cu emisie de fotoni au sporit precizia investigațiilor și a stadializarea preoperatorie.

Dezbateri semnificative există încă în ceea ce privește alegerea modalității optime pentru evaluarea preoperatorie. În general, implicarea osoasă, de obicei, este subestimată de către TC, în timp ce RMN și scintigrafia osoasă prin tomografie osoasă cu emisie de fotoni deseori supraestimează acest fapt [29]. Un RMN sau o scanare osoasă negativă, după toate probabilitățile, exclud invazia mandibulei. Pentru implicare osoasă a triunghiului retromolar, sensibilitatea TC este de aproximativ 50%, cu o valoare predictivă negativă de 60%. Cu toate acestea, valoarea predictivă pozitivă este de aproximativ 90%. Astfel, în timp ce TC este corectă atunci când eroziunea osoasă este identificată în mod clar, valoarea predictivă negativă, este inacceptabil de mică și, prin urmare, este un indicator imprecis al invaziei osoase al triunghiului retromolar [30]. TC redă o panoramă excelentă atât a țesuturilor moi și osoase ale mandibulei, cu toate acestea, uneori informativitatea este limitată de artefacte cel mai frecvent cauzate de proteze metalice, care pot „ascunde” concreșterea cortexului mandibular. În plus, TC poate detecta înșelător defecte în cortexul mandibulei în proiecția alveolelor de formă neregulată sau la prezența patologiei periapicale.

În lumina acestor deficiențe, mai mulți cercetători au raportat rezultate ale studiilor cu privire la utilizarea examenului cu Dentascan. Dentascan a fost introdus la începutul anilor '80 pentru a asista chirurgii oro-maxilo-faciali în planificare pentru implanturile osteointegrate. Imaginile sunt derivate

prin reformatarea TC axiale standard în două planuri de vedere, panelliptical și parasagital. Această reformatare permite evaluarea zonelor corticale bucală și linguală. Acuratețea de diagnostic prin Dentascan pentru invazia mandibulară este mai sporită, obținând o sensibilitate de 95%, și o specificitate de 79%, cu o valoare predictivă pozitivă de 87% și o valoare predictivă negativă de 92% [31]. Dentascan este, prin urmare, o metodă exactă pentru evaluarea preoperatorie a invaziei mandibulare la pacienții cu carcinom pavimentos al mucoasei cavitatii bucale.

Deși TC și Dentascan pot oferi metode excelente pentru a evalua invazia osoasă, RMN ofera avantajul suplimentar de a investiga țesuturile moi și cavitatea osoasă medulară. Mai multe studii au analizat utilizarea RMN în evaluarea invaziei mandibulare, și s-a ajuns la concluzia că RMN-ul este superior în evaluarea spațiului medular al mandibulei, dar insuficient pentru a evalua invazia mandibulară [32]. Shaha [33] a examinat valoarea diferitor studii, inclusiv radiografii panoramice, pelicule dentale, radiografii de rutină a mandibulei, scintigrafii osoase, TC și RMN și a constatat că TC nu a fost de foarte mare ajutor, în principal din cauza prezenței alveolelor neregulate și a artefactelor. Alți cercetători au studiat combinația mai multor procedee de diagnosticare pentru a evalua invazia mandibulară și au sugerat folosirea unei combinații de TC sau RMN, cu scintigrafia osoasă prin tomografie computerizată cu emisie de fotoni [34].

Totuși, evaluarea clinică este esențială pentru determinarea prezenței invaziei osoase și alegerea metodei optime de rezecție, marginală versus segmentară [35]. Cele mai multe centre consideră o combinație de TC sau RMN și o radiografie panoramică ca acceptabile pentru examenul imagistic preoperator al mandibulei și maxilei, cu toate acestea, gradul cel mai exact al invaziei osoase este, probabil, determinat în momentul intervenției chirurgicale. Studii recente au arătat că scintigrafia osoasă cu tehniciu (Tc) 99^m , sub formă de investigații planare sau prin tomografie computerizată cu emisie de fotoni, poate oferi o precizie sporită de diagnostic pentru invazia mandibulei de carcinomul pavimentos în cazurile de alveole în edentate și la pacienții crestați [36].

Dintre toate programele de evaluare a extinderii maladiei în cavitatea bucală, în ceea ce privește implicarea mandibulei, opinia autorilor este că cea mai bună anchetă continuă să fie elucidată, constituind dintr-o evaluare de rutină a examenelor clinice și intraoperatorii de comportament al tumorii la frontiera interioară a mandibulei. Cu toate acestea, în cele mai multe cazuri, sunt efectuate examene preoperatorii utilizând tehnici imagistice pentru planificarea și pregătirea unei proceduri chirurgicale adecvate, inclusiv de reconstrucție. Tendința de a efectua investigații multiple este relevată și în literatura curentă [37].

Evaluarea regiunii cervicale. Pentru evaluarea ganglionilor limfatici cervicali, atât TC cât și RMN sunt folosite pe scară largă. Alegerea investigației este determinată deseori de modul de tratare a imaginii utilizate pentru evaluarea tumorii primare. În general, aceeași tehnică, utilizată pentru investigarea tumorii primare este aplicată și pentru etapa cervicală. Cele mai multe studii care au comparat acuratețea TC și RMN în evaluarea gâtului nu au găsit nici o diferență semnificativă între aceste două modalități [38]. În studiile raportate cu privire la problema preciziei a CT sau RMN pentru evaluarea regiunii cervicale în N0, specificitatea și sensibilitatea TC și RMN variază considerabil [38, 39], totodată, între 40 și 60% din toate metastazele oculte sunt găsite utilizând fie CT sau RMN.

Unul dintre principalele avantaje ale ultrasunetului (US) este că acesta poate fi ușor combinat cu biopsie prin aspirație cu ac subțire (BAAS), rezultând o specificitate de 100% pentru tehnica combinată de ultrasunete cu biopsie ghidată prin aspirație cu ac subțire (USBAAS). A fost demonstrată necesitatea de evaluare a bolii metastatice regionale prin această metodică [40]. Deși tehnica nu este grea, este necesară o performanță considerabilă ca să aspiři cu succes din ganglionii limfatici de până la 5 mm, la fel și pentru a putea selecta cel mai suspect ganglion limfatic din care să aspiři. La pacienții cu lipsă clinică a adenopadiei cervicale, rezultatele USBAAS sunt mai puțin impresionante, iar detectarea metastazelor ganglionare prin tehnici imagistice necesită o dimensiune minimă a celor din urmă. USBAAS identifică metastaze oculte clinic cu o sensibilitate de cel mult 48-73% [40].

Tomografia cu emisie de pozitroni cu fluorodeoxyglucoză (FDG-TEP) permite studierea me-

tabolismului tisular *in vivo*. FDG este un analog de glucoză și asimilarea sa reflectă metabolismul celular, care este crescut în mai multe tumori. Dezavantaje ale FDG-TEP sunt absorbția fiziologică variabilă și lipsa de detalii anatomice. Un alt dezavantaj este că FDG, de asemenea, se acumulează în celule inflamatorii, cum ar fi granulocitele și complică diferențierea dintre tumoră și reacțiile inflamatorii. Precizia acestei tehnici a fost comparată cu metodele conventionale de diagnostic pentru evaluare în faza de până la tratament, evaluarea răspunsului la terapie și identificarea recidivei [41].

Așa cum am menționat mai înainte, reperele anatomice și detaliile sunt mai bine reprezentate de imagistica prin TEP decât cu CT sau RMN. Fuziunea multiplelor date funcționale oferite de TEP cu mai multe informații anatomice ale TC, în particular, au îmbunătățit în mod semnificativ interpretarea imaginilor TEP [42]. Cu toate acestea, exactitatea de diagnostic pentru detectarea metastazelor ganglionare nu pare să se îmbunătățească mult prin fuziunea FDG-TEP cu CT, comparativ cu TEP separat [43]. Principalele probleme, ce limitează exactitatea sa, rămân rezoluția anatomică slabă a tehnicii TEP, chiar și după fuziunea cu doze mici, non-TC de contrast și incapacitatea de a identifica veridic depozite metastatice, sub 5 mm. Ca urmare, sensibilitatea raportată a TEP sau TEP-TC de detectare a metastazelor ganglionare cervicale este similară cu TC și RMN și nu pare să adauge mult la utilizarea acestor combinații [41, 44]. Așa cum poate fi de așteptat, o sensibilitate mai mică, variind între 25-78% este raportată pentru lipsa de clinică a metastazelor (N0) [45].

RMN-ul cu contrastare dinamic profită de caracteristicile de vascularizare a tumorii (metastazelor), comparativ cu țesutul normal, prin scanarea zonei de interes de mai multe ori cu începutul înainte de contrastare, continuând prin faza de contrast și finisându-se în faza de postcontrast. Tehnica pare a fi de ajutor în diferențierea metastazelor de ganglionii limfatici nonmetastatici [46].

Agenții de contrast superparamagnetici ultramici, cum ar fi particulele de oxid de fier, se acumulează în ganglionii limfatici normal, deoarece particulele sunt captate de către macrofagi. Metastazele nu acumulează aceste particule. Absorbția și captarea poate dura peste 6-24 de ore după administrarea substanței de contrast. Utilizarea acestor medicamente a fost recent studiată pentru detectarea metastazelor ganglionare [47]. Astfel, a fost obținută o sensibilitate și o specificitate de până la 96 și 87%, respectiv [48]. Cu toate acestea, costul și problemele logistice legate cu nevoia de a efectua investigații întârziate, la 24-48 de ore după injectarea substanței de contrast, poate împiedica ca această tehnică să câștige o acceptare largă [49]. În plus, nevoia pentru efectuarea de imagini extrem de ponderate cu rezoluție mică spațială împiedică vizualizarea metastazelor mici și va avea ca rezultat o sensibilitate scăzută din cauza rezultatelor fals negative, în special la prezența micrometastazelor nedetectate [49].

Markeri moleculari ca un indicator de diagnostic și prognostic. Recent au fost descoperiți mai mulți biomarkeri ai cancerului mucoasei cavității bucale (alterări ale p53, inactivarea p16, supraexpresia de EGFR etc.) Deși mulți dintre acești markeri se crede că au un potențial interes clinic, câțiva dintre ei sunt folosiți într-un cadru clinic de gestionare a cancerului cavității bucale.

Analiza proteomică prin spectrometrie de masă avansează rapid în domeniul diagnosticului medical grație capacității sale de a identifica proteine fiabile în concentrații minime. Aceste progrese au beneficiat, de asemenea, de cercetarea biomarkerilor cancerului cavității bucale, drept bază a căroră este recunoscută saliva care constituie un mediu excelent de diagnostic pentru detectarea neoformațiilor de această localizare. Studiile genomice și proteomice ale țesuturilor cancerului cavității bucale, plasmei și salivei bolnavilor au permis identificarea mai multor particularități ai cancerului cu speranța de a putea fi utilizate în diagnosticul, prognosticul și tratamentul maladiei. În plus, analiza prin metilare a matricei obținute din salivă a permis identificarea unei gene intens metilate, cu valoarea diagnostică și predictivă a unui biomarker, cu o sensibilitate de 62-77% și o specificitate de 83-100% pentru carcinomul cavității bucale [50]. Folosind proteomica substractivă, Hu și al. [51] au descris mai multe proteine salivare cu o concentrație diferită la pacienții cu carcinom al cavității bucale și la subiecții din lotul de control. Cinci candidați în biomarkeri au fost validați cu succes și combinarea lor a dat o sensibilitate de 90%, și specificitate de 83% în diagnosticarea carcinomului cavității bucale.

Așa cum este important să se facă distincția între acele leziuni intraepiteliale care vor progresa

spre cancerul invaziv de cele care nu vor evolua astfel, poate fi util a avea un set de investigații de diagnostic pentru acest scop. Diferite proteine au fost studiate ca markeri de progresie. Astfel, podoplanina este puternic exprimată în cancerul cavității bucale, la fel în unele stări premaligne orale și printr-o analiză multivariată a fost identificată ca un factor independent pentru dezvoltarea cancerului cavității bucale [52]. Conținutul de ADN poate fi, de asemenea, un parametru relevant în acest sens și s-a constatat că corelează cu potențialul de a progresa spre cancer invaziv [53]. Alte teste genetice pot fi la fel promițătoare în diferențierea unor zone de risc ale mucoasei [54].

Expresia nucleară a ribonucleoproteinei eterogene K crește în mod semnificativ de la țesuturile normale la leucoplazie și în afecțiunile maligne și poate servi ca un marker potențial pentru diagnosticul precoce. O variație de acumulare citoplasmatică poate ajuta la identificarea unui subgrup de pacienți cu prognostic rezervat [55]. Pe de altă parte, biomarkerii ARN-ului de la transcriptomul serului uman au demonstrat o informativitate înaltă pentru detectarea carcinomului cavității bucale; randamentul celei mai bune combinații de biomarkeri demonstrând o sensibilitate de 91% și o specificitate de 71% [56].

Alți biomarkeri sunt legați de prognoza, așa cum se întâmplă cu stratifin, a cărui supraexpresie corelează cu supraviețuirea redusă fără semne de boală [57]. În mod similar, amplificarea nivelului de stratifin este asociată cu recurența maladiei și supraviețuirea redusă a bolnavilor și poate servi ca un biomarker important pentru a identifica pacienții cu tumori cu risc înalt de recidivare și evoluție nefastă [58].

În cele din urmă, cercetarea markerilor și a nivelului expresiei genelor este în curs de dezvoltare în ce privește evaluarea metastazelor ganglionare. În viitor, acești markeri pot fi importanți, ca indicatori de prognostic și criterii de diagnostic informative pentru luarea deciziilor privind tratamentul electiv al adenopatoei regionale cervicale (o problemă deosebit de importantă în gestionarea cancerului mucoasei cavității bucale) [59].

Principiile de tratament ale cancerului mucoasei cavității bucale. Majoritatea covârșitoare de cancere care afectează mucoasa cavității bucale sunt carcinoame spinocelulare. Aceste tipuri de cancer al cavității bucale pot fi tratate fie cu radiații, intervenții chirurgicale sau prin terapie combinată. Terapia unimodală este, de obicei, aplicată în stadiile incipiente și altele, bine definite (stadiile I, II și, selectiv, în stadiul III), ale tumorii. Terapia multimodală este, de obicei, utilizată pentru tumori mai avansate.

Boala în stadiu incipient. Carcinoamele precoce ale mucoasei cavității bucale pot fi tratate cu ratele de vindecare echivalent excelente, fie cu radioterapie (interstițială sau extern) sau prin excizie chirurgicală. Prin urmare, alegerea terapiei este adesea bazată pe factori, cum ar fi preferința pacientului, calitatea vieții, cost, comoditate și respectarea pacientului. Ca o cură de tratament, intervenția chirurgicală este adesea realizată rapid și cu o morbiditate minimă, chirurgia este adesea preferată în tratamentul cancerului precoce al mucoasei cavității bucale. Tumorile cu afectarea mucoasei limbii orale pot fi excizate, de obicei, printr-un abord transoral. Deși radioterapia este adesea la fel de eficientă în tratamentul stadiilor precoce ale bolii, șansele de apariție a sechelelor pe termen lung, inclusiv a xerostomiei, disfagiei și osteoradionecrozei sunt de așa natură că tratamentul de elecție, în majoritatea cazurilor, este intervenția chirurgicală. Un alt avantaj al tratamentului chirurgical este durata mai scurtă de tratament; terapia chirurgicală necesită o singură intervenție, în timp ce radioterapia necesită spitalizare pe timp de 6-7 săptămâni. Prin urmare, radioterapia este, de obicei, rezervată pentru acei pacienți care nu sunt capabili să suporte o intervenție chirurgicală. O altă modalitate de tratament alternativ poate fi terapia fotodinamică, care utilizează iluminarea cu laser a tumorilor superficiale după administrarea intravenoasă a unui fotosensibilizator. Cu toate acestea, experiența în aplicarea acestui tip de tratament este încă limitată [60].

Boala în stadiu avansat. Boala avansată a mucoasei cavității bucale este cel mai bine administrată prin terapie multimodală. Chirurgia, cu sau fără reconstrucție [61], cuplată cu radioterapia preoperatorie sau postoperatorie este adesea utilizată pentru stadiile avansate ale bolii. Deși iradierea preoperatorie are menirea de a reduce, în unele cazuri, masa tumorală și, prin urmare, să faciliteze „rezecabilitatea” tumorii, este o practică comună de a tăia chirurgical tumora în baza limitelor tumorii supuse preiradierii, deoarece unele insulele tumorale viabile pot persista în limitele inițiale periferice. Totodată, iradierea

preoperatorie este asociată cu o rată mai mare de complicații postoperatorii. Din aceste motive, cele mai multe centre de specialitate preferă de a efectua inițial o intervenție chirurgicală, urmată de tratamentul radiant postoperator [62]. Robbins și al. [63] au aplicat chimioterapia neoadjuvantă intraarterială și radioterapia, urmată de excizia limitată a spațiului tumorii inițiale. În cazul în care este găsit cancer rezidual, tratamentul este completat cu rezecția radicală cu marje extinse în jurul zonei de tumoră inițială. Această serie a arătat o supraviețuire de 64% și o rată de 74% de control locoregional pentru stadiile II-IV ale bolii după atingerea medianei de 56 de luni de urmărire. Cu toate acestea, aceasta este singura instituție ce oferă astfel de date care trebuie să fie validate de studiu ulterior.

Deși tratamentul primar chirurgical este recomandat pentru cancerul avansat al cavității bucale, în unele cazuri, analizând astfel de aspecte cum este siguranța, calitatea vieții și eficacitatea abordărilor nonchirurgicale la prima etapă, în special în cancere care implică oase, rezultate recente sugerează că chimioradioterapia primară poate fi o abordare eficace de tratament pentru pacienții cu leziuni selectate T4. Rata de control locoregional, supraviețuire și complicații sunt comparabile cu cele asociate cu tratamentul chirurgical primar și radioterapie postoperatorie [64]. Un alt motiv pentru a alege chimioradioterapia ca un tratament primar este „irezectabilitatea funcțională”, de exemplu, pentru a evita glosectomia totală. Cu toate acestea, definiția de „irezectabilitate funcțională” este vagă și poate să difere în rândul medicilor [65].

Radioterapia postoperatorie, cu sau fără chimioterapie concomitentă, este rezervată pentru acele cazuri în care riscul de recurență este mare. Definiția de pacient cu „risc ridicat” a fost și este un subiect de controverse. Cu toate acestea, este important să subliniem că indicațiile pentru radioterapie postoperatorie direcționată către localizarea tumorii primare sunt diferite de indicațiile pentru radioterapie postoperatorie direcționată către zona cervicală.

Scopul unei excizii chirurgicale este de a realiza o rezecție completă a tumorii cu margini libere. În cazurile în care sunt „pozitive” sau aproape marjele (tumoră în limită sub 5 mm de marja chirurgicală), este recomandată re-rezecția chirurgicală (în cazul în care marjele originale pot fi încă identificate corect și în cazul în care re-rezecția nu va determina handicap funcțional semnificativ. În cazurile în care este efectuată o re-rezecție și rămân a fi microscopic „pozitive” marjele plăgii sau dacă re-rezecția nu poate fi credibil efectuată, ar trebui să fie luate în considerare radioterapia direcționată pe localizarea primară a tumorii. Această tactică este aplicabilă și în cazul când tumoarea prezintă o creștere perineurală sau un grad înalt de invazive. Brahiterapia s-a dovedit a fi eficace în cazurile cu marje aproape sau „pozitive”, în special atunci când reexcizia nu poate fi ușor realizată [66].

În cazurile în care există metastaze cervicale de gradul N2 sau mai mare, sau atunci când examenul histopatologic demonstrează caracteristici nefavorabile (cum ar fi invazia capsulei de metastazele ganglionare), este justificată radioterapia postoperatorie a zonei cervicale. Suplinirea cu tratament chimioterapic pe bază de cisplatină este indicată în prezența marjelor „pozitive” după rezecția tumorii primare, implicarea mai multor ganglioni limfatici sau prezența invaziei extracapsulare în disecție cervicală [67].

Tratamentul tumorii ce invadează mandibula. Tumorile ce invadează mandibula pot fi tratate fie cu o rezecție marginală sau una segmentară. Decizia privind un nivel optim de rezecție a mandibulei depinde în mare măsură de gradul de invazie. S-a sugerat că invazia tumorală periostală sau a stratului osos cortical, fără invazia cortexului medular, pot fi tratate în mod corespunzător cu o rezecție marginală. Tumorile care erodează canalul medular (leziuni T4) necesită o rezecție segmentară. S-a demonstrat că, odată ce tumora a obținut acces la canalul medular, ea se poate deplasa prin canalul și prin pachetul neurovascular. Incapacitatea de a obține un răspuns histopatologic „la gheață” a secțiunii mandibulei intraoperator reprezintă o dilemă în tratament, deoarece decalcifierea pentru analize histopatologice definitive poate dura până la două săptămâni.

Periostul este relativ rezistent la invazia canceroasă. Cu excepția alveolelor, periostul acționează ca o barieră compactă în calea invaziei tumorii adiacente. În ciuda capacităților de protecție a periostului, tumorile agresive și de durată erodează și invadează mandibula adiacentă printr-o varietate de căi. Au fost

identificate două modele histologice de invazie tumorală. Primul se referă la calea infiltrativă, și este caracterizat prin apariția unor impregnații digitale a tumorii care avansează independent, invadează spațiile spongioase, fără strat vădit de intervenție a țesutului conjunctiv, și posedă activitate joasă osteoclastică. Al doilea model este menționat ca penetrare erozivă. În contrast cu modelul infiltrativ, modelul eroziv se caracterizează printr-un front larg cu un strat gros de țesut conjunctiv și activitate marcată osteoclastică. Semnificația diferită a modelelor eroziv și infiltrativ a fost confirmată în mai multe rapoarte și s-a demonstrat că supraviețuirea pacientului este în mod semnificativ influențată de modelul de invazie. Wong și colab. [68] au constatat că supraviețuirea de 3 ani fără semne de boală pentru carcinomul cu celule scuamoase ce invadează mandibula după modelul infiltrativ a fost de 30%, în timp ce supraviețuirea de 3 ani, fără semne de boală, pentru modelul eroziv a fost de 73%. S-a sugerat că modelul de invazie este o reflectare a agresivității biologice a tumorii și poate avea un impact în abordarea tratamentului ablativ. În timp ce majoritatea tumorilor care invadează mandibula sunt supuse tratamentului radiant postoperator, s-a observat că tumorile cu invadare în stratul superficial al mandibulei nu pot beneficia de radioterapia postoperatorie. Analizând comportamentul agresiv al modelului infiltrativ de invazie, recomandăm aplicarea tratamentului radiant postoperator pentru toți pacienții cu acest model de invazie osoasă.

Tumorile cavității bucale pot invada mandibula și penetra în canalul mandibular prin mai multe căi de acces. Deseori, tumora se „deplasează” de-a lungul suprafeței mucoasei până când se apropie de gingia atașată, caz în care celulele tumorale pot veni în contact direct cu periostul mandibulei. Celulele tumorale demonstrează o tendință de a migra în alveole, deoarece această zonă reprezintă o cale de minimă rezistență. La pacienții edentali, celulele tumorale vor migra pe suprafața ocluzală a alveolei și vor pătrunde în mandibulă prin gropile dentare, care sunt defecte osoase corticale la locurile de dentiție. Mai puțin frecvent, tumora poate intra în mandibulă prin canalele mental sau mandibular. În cele din urmă, tumora poate eroda osul adiacent prin penetrarea stratului cortical direct în canalul mandibular. Așa cum am menționat mai devreme, acesta este un mod rar de invazie.

Determinarea prezenței eroziunii osoase și gradului de extindere a invaziei osoase reprezintă o dilemă clinică permanentă. Previzibilitatea săracă a investigațiilor imagistice preoperatorii a determinat pe mulți specialiști să se bazeze pe evaluarea clinică preoperatorie ca principală metodă de determinare a prezenței invaziei mandibulare. Mai multe grupuri au studiat această problemă și au constatat că evaluarea clinică a eroziunii osoase mandibulare este mai sensibilă decât evaluarea radiografică; cu toate acestea, evaluarea radiografică poate fi mai specifică și prevede un indice de fiabilitate mai mare [69].

Există câteva studii ce au analizat impactul de evaluare clinică în stabilirea gradului de invazie mandibulară. Acest lucru ar putea reprezenta dificultatea de a cuantifica un examen clinic. Cu toate acestea, majoritatea sunt de acord că evaluarea clinică pentru invazia mandibulară este primordială. Mai multe studii au evaluat rolul separării (decolării) periostului ca un indicator pentru aprecierea invaziei tumorale a mandibulei și s-a constatat că „decolarea” periostală în momentul îndeplinirii rezecției a reprezentat un predictor exact al prezenței invaziei mandibulare [37]. Fără dovezi clare preoperatorii a invaziei mandibulare, se recomandă a recurge la o rezecție marginală, urmată de „decolarea” periostală și de inspecție adecvată. În cazul în care probele microscopice au descoperit invazia tumorală, mandibulectomia marginală este convertită într-o mandibulectomie segmentară. Adesea, mandibulectomia marginală nu este efectuată pe motivul unor suspiciuni de invazie mandibulară, dar pentru a obține o marjă mai largă de rezecție și, de asemenea, pentru a obține acces mai profund și un nivel adecvat de rezecție al planșeului bucal. În plus, mandibulectomia marginală poate fi de ajutor pentru recuperarea intraorală, în special dacă țesuturile locale sunt angajate. Protruzia de os dezgolit în linia de sutură este astfel evitată.

În rezumat, evaluarea corespunzătoare preoperatorie, prin combinarea examenului clinic și radiologic, este mai precisă decât utilizarea unei singure modalități. „Decolarea” periostală intraoperatorie la momentul rezecției, cu evaluarea secțiunii „la gheață”, reprezintă un predictor exact al prezenței invaziei mandibulare și poate fi singura metodă veridică de evaluare.

Tratamentul tumorii ce invadează mucoasa obrazilor. Cancerul mucoasei obrazilor reprezintă circa 10% din cancerele mucoasei cavității bucale și se dezvoltă, de obicei, în locurile afectate de leucoplazie [70]. Principiile de management al cancerului mucoasei obrazilor nu diferă de cele din alte regiuni ale cavității orale, cu tratamentul chirurgical ca metodă preferențială. În stadii precoce, excizia chirurgicală poate fi realizată, de obicei, transoral. Tumorile care invadează mușchiul buccinator și tumorile cu afectarea ganglionilor limfatici sau cu caracteristici de prognostic nefavorabil ar trebui să fie tratate complex cu iradiere postoperatorie. Planificarea atentă preoperatorie este esențială pentru a stabili extinderea tumorii, iar unul din obiectivele tratamentului chirurgical este înlăturarea tumorii în limitele țesutului normal. RMN-ul este ideal pentru aprecierea stării mucoasei obrazilor și a țesuturilor moi din spațiul masticator. Deși tumora precoce a mucoasei obrazilor se prezintă frecvent ca o masă neregulată a mucoasei, mai mult de jumătate din tumori vor fi profund invazive, crescând de-a lungul ductului parotid, mușchiul maseter sau în palatul dur. Mucoasa bucală proximală poate concrește în ductul parotid, ceea ce impune ca aceasta să fie studiată retrograd, pentru a asigura hotarul sănătos al inciziei. Leziunile invazive profunde se pot distruge în grăsimea obrazilor. Când se întâmplă acest lucru, este recomandabil să se înlătore grăsimea, deoarece hotarul chirurgical negativ în această regiune este greu de confirmat. Prezența unei rețele limfatice bogate, rata înaltă a metastazării în ganglionii limfatici cervicali impune evaluarea, iar apoi și tratarea atentă a gâtului. Tumorile mai mici sunt abordate, de obicei, transoral; iar tumorile mai avansate pot necesita o incizie (labiotomie) mediană.

Tratamentul tumorilor care implică palatul dur. Spre deosebire de alte zone ale cavității bucale, unde carcinomul cu celule scuamoase constituie majoritatea absolută de cancer, mucoasa palatului dur este bogată în glande salivare minore și, prin urmare, în această regiune se pot dezvolta tumori, atât benigne, cât și maligne, ale glandelor salivare.

Principiile de management ale tumorilor palatului dur sunt similare cu cele ale mandibulei: obținerea hotarului liber (sănătos) este esențială pentru atingerea unui rezultat bun. Imaginea preoperatorie este importantă pentru evaluarea sinusului maxilar; a oaselor palatului dur și a nasului. CT este ideal pentru a aprecia acest lucru, deoarece acesta oferă o imagine de înaltă rezoluție a oaselor nazale și palatine. Tumorile laterale pot prezenta un risc de invazie și răspândirea perineurală prin pachetul neurovascular palatin sau trigemen. Durerea sau senzația de amorțire pot sugera invazia nervoasă, iar RMN cu gadolinium poate demonstra îmbunătățirea sau edemațierea nervului. Profunzimea invaziei va dicta extinderea rezecției chirurgicale. Leziunile superficiale ale mucoasei palatului dur sunt tratate cu succes printr-o rezecție chirurgicală largă ce include periostul. Periostul servește drept o barieră inițială în fața răspândirii procesului. Cu toate acestea, odată ce tumorile au devenit invazive, ele pot invada vertical cavitatea nazală sau sinusul maxilar, necesitând astfel rezecții vaste. Tumorile glandelor salivare mici ale mucoasei palatului dur metastazează rar spre regiunea cervicală, astfel, evidarea ganglionară cervicală rareori este justificată în absența bolii regionale demonstrabile. Excepție prezintă eroziunea tumorii prin sinusurile maxilare posterioare sau posterior-lateral în fosa pterigopalatină. Carcinoamele scuamoase ale mucoasei palatului dur au predilecție spre metastazele la nivelul I, astfel această regiune trebuie evaluată radiologic sau chirurgical prin biopsia ganglionului limfatic santinelă sau evidare ganglionară la nivelul I, îndeosebi pentru tumori de stadiul T2 și mai mare.

Tratamentul tumorilor planșeului bucal. Planșeul bucal este bogat în structuri vasculare și nervoase, inclusiv nervii lingual și hipoglos, ductul submandibular și glandele sublinguale. În această regiune lipsește bariera fascială, astfel chiar o tumoare precoce de dimensiuni mici poate invada rapid în structurile de bază adiacente și metastaza în primul nivel al ganglionilor limfatici. O examinare clinică minuțioasă preoperatorie poate oferi informație importantă, cum ar fi sialoadenita sau atrofia sublinguală, care poate sugera invazia în ductul submandibular sau în nervul hipoglos, respectiv. RMN-ul este examenul imagistic ideal, pentru că apreciază exact starea țesuturilor moi și invazia perineurală. Deseori metastazele apar la nivelul ganglionilor limfatici sublinguali, submandibulari, adică la nivelul II ganglionar, din cauza unui număr mare de structuri neurovasculare. Sessions și al. [71] au studiat 280 de cazuri și au constatat o scădere semnificativă supraviețuirii la 5 ani, la pacienții

cu hotare implicate în procesul tumoral, cu procese tumorale avansate, ganglioni limfatici afectați și recidive ale procesului. Acești autori au sugerat că pacienții fără afectarea ganglionilor limfatici pot fi supravegheați în viitor în condiții de siguranță pentru afectări regionale ganglionare, deoarece afectarea ulterioară poate fi tratată eficient fără efect advers asupra supraviețuirii. Alții au stabilit că o abordare mai agresivă în cazul N0 este justificată și că evidarea ganglionară selectivă permite eliminarea timpurie a metastazelor oculte [72, 73]. Hicks și colab. [73] au apreciat că mai mult de 21% din pacienții cu tumori T1 sau mai mari au metastaze oculte și au recomandat o evidare cervicală electivă și radioterapie adjuvantă pentru sporirea controlului regional în tumori avansate.

Cu toate acestea, vorbind despre incidența metastazelor oculte, o importanță mare au mijloacele de diagnostic care au fost utilizate pentru evaluarea regiunii cervicale înainte de tratament, dar și studierea pieselor postoperatorii, fapt menționat anterior în această lucrare.

Reconstrucția defectelor extinse. Tumorile extinse ale cavității orale reprezintă o provocare chirurgicală din cauza posibilelor dereglări severe de masticăție, de vorbire și de deglutiție, precum și din cauza posibilității de aspirare, care pune în pericol viața pacientului. Pacienții pot fi mutilați din cauza mandibulectomiei, în special când este afectat segmentul anterior al mandibulei. Tratamentul chirurgical microvascular a devenit metoda preferată pentru reconstrucția mandibulei și trebuie efectuat în timpul rezecției segmentare a mandibulei. Sursele primare (donatorii) de os vascularizat și țesuturi moi pentru reconstrucție sunt patru – peroneu, creasta iliacă, radiusul antebrațului și omoplatul. Fibula este prima alegere pentru majoritatea defectelor, în special a celor anterioare sau vaste [74]. Utilizarea altui donator este cea mai bună alternativă în cazurile defectelor mari de țesuturi moi și minime de os. O parte importantă a procesului de reconstrucție este reabilitarea dentiției cu osteointegrarea implantelor dentare. Reconstrucția mandibulei cu ajutorul structurilor compozite din sisteme de titan cu particule de os și măduvă osoasă recoltate din ilium, sau prin intermediul grefelor osoase autogene non-vascularizate din creasta iliacă este, de obicei, efectuată în a doua etapă și prezintă un risc sporit de complicații pentru locul donator. Aceste metode sunt utile numai atunci când defectul este lateral și este utilizată o abordare extraorală [75]. Rata de succes la utilizarea lamboului liber este de aproape 100% și poate fi aplicat fără restricții sau dieta moale la aproape 90% dintre pacienți, în timp ce dicția este normală sau aproape normală la două treimi dintre pacienți [74]. În cazul tumorilor local-avansate, rezecția adecvată impune glossectomia totală sau subtotală. Limba este, de obicei, reconstruită cu ajutorul lamboului liber musculocutanat din m.rectus abdominis, dar rezultatele postoperatorii funcționale ale deglutiției și vorbirii sunt adesea nesatisfăcătoare, din cauza lipsei de mobilitate a lamboului. În plus, rezecția suplimentară a epiglotei, combinată cu glossectomia totală, cauzează aspirație severă și pneumonie recurentă. Reconstrucția limbii necesită nu doar reconstrucția țesuturilor moi, dar și restabilirea funcției musculare. Pentru a atinge acest obiectiv, a fost propusă utilizarea lamboului musculocutanat format din m. gracilis [76]. Nervul obturator al mușchiului gracilis este suturat prin procedee microchirurgicale la nervul hypoglossal, pentru a reinerva m. gracilis și pielea lamboului musculocutanat, care este destul de voluminos pentru a restabili defectul format. Această procedură, deși oferă contactul adecvat glossopalatal și permite mișcările limbii, totuși nu restabilește aspectul normal al limbii și nu are capacitatea intrinsecă secretorie. Pentru a rezolva această problemă, se formează un lambou gastric liber, cu amplasarea intrabucală a mucoasei, fiind astfel sursă de secreție suplimentară, iar omentul asigură volumul necesar [77].

Uneori defectele cavității bucale, care implică mai multe regiuni, nu pot fi reconstruite cu un singur lambou liber. În unele cazuri, reconstrucția cu mai multe lambouri libere a fost utilizată pentru a îmbunătăți calitatea vieții, chiar la pacienții cu cancer avansat, în special după mandibulectomie și glossectomie totală [78].

În cazurile dramatice, în care, ca urmare a intervenției chirurgicale extinse și a complicațiilor postoperatorii, un pacient este extrem de desfigurată și cu handicap pentru funcții vitale elementare, tehnica raportată recent de transplant facial, cu structuri compozite, ar putea deschide o nouă frontieră [79].

Tratamentul metastazelor regionale cervicale. Incidența metastazelor cervicale oculte în can-

cerul mucoasei cavității orale, chiar și în stadii incipiente, variază de la 6 la 46% [80], necesitând tratament elective al gâtului, în majoritatea cazurilor. Cauza variației în incidența raportată a prezenței metastazelor poate fi în metodele de diagnostic care au fost utilizate pentru evaluarea preoperatorie a gâtului și posibilitățile examenului histopatologic. Tehnicile tradiționale de examinare a disecțiilor cervicale nu permit detectarea celulelor neoplastice izolate, precum și a micrometastazelor [81]. Nu există nici o metodă imagistică preoperatorie care ar permite detectarea focarelor metastatice microscopice în ganglionii limfatici cervicali. Analiza imunohistochimică și analiza moleculară a pieselor cervicale relevă o incidență sporită a metastazelor oculte decât în cazul utilizării microscopiei simple cu colorare cu eozină și hematoxilină. Metastaze regionale oculte pot fi găsite chiar și în cazurile cu tumori primare mici.

Evidarea cervicală.Tratamentul regiunii cervicale poate fi efectuat prin două metode: chirurgicală sau prin radioterapie. Tratamentul chirurgical permite evaluarea și stadializarea regiunii cervicale, evitând iradierea inutilă și apreciind necesitatea tratamentului adjuvant. Deoarece cancerul mucoasei cavității bucale rar metastazează până la nivelul V, evidarea completă a celor 5 nivele ganglionare nu este necesară. Evidarea selectivă a zonelor I-III (evidare supraomohioidă) este procedura de elecție în afectarea cervicală. Majoritatea dintr-un număr destul de mic de metastaze izolate de la nivelul IV sunt din tumori primare ale limbii, cunoscute prin posibilitatea de a produce „metastaze în salt”. Astfel, evidarea extinsă supraomohioidă a nivelelor I-IV este recomandată de unii autori pentru tratamentul elective în cancerul de limbă [82].

O serie de studii recente prospective multiinstituționale au demonstrat că subnivelul IIB este rareori afectat de metastaze izolate ale cancerului mucoasei cavității bucale, cu excepția unor tipuri de cancer al limbii [83-85]. Astfel, omiterea evidării ganglionilor limfatici din subnivelul IIB, în cele mai multe cazuri de cancer al cavității bucale, este justificată. De asemenea, se evită morbiditatea suplimentară prin afectarea n.accessorii [86]. O analiză publicată recent, a metastazelor carcinomului cu celule scuamoase [87] din subnivelul IIB, demonstrează faptul că afectarea izolată nu este frecventă la acest subnivel. Evidările cervicale bilaterale trebuie efectuate în tratamentul tumorilor ce implică structurile mediane și la pacienții cu metastaze cervicale ipsilaterale [88]. În general, în cancerul de limbă, incidența metastazelor ganglionare depinde de stadiul tumorii. Stadiile T1, T2 și T3 sunt asociate cu o incidență a metastazelor ganglionare microscopice de 30, 50 și, respectiv, 70%. Evidarea cervicală selectivă poate fi efectuată în afectarea clinică pozitivă a pacienților [89].

Aplicarea radioterapiei postoperatorii și a chimioterapiei concomitente poate fi efectuată în cazul pacienților cu afectarea ganglionilor limfatici, în special în cazurile cu factori de prognostic negativ, cum ar fi ganglioni limfatici cu metastaze multiple, sau cu afectare extracapsulară. Două studii prospective, randomizate, au fost raportate în 2004. Ele au demonstrat creșterea supraviețuirii și îmbunătățirea controlului loco-regional (dar și creșterea toxicității), în cazul administrării concomitente a chimio- și radioterapiei adjuvante în afectarea extracapsulară și în N2-3 [67].

Biopsia ganglionului limfatic santinelă. În ultimul deceniu, biopsia ganglionului limfatic santinelă (BGLS) a evoluat ca o posibilă înlocuire a evidării ganglionare, cu rezultate promițătoare [90]. Un număr redus de ganglioni limfatici pot fi evaluați prin secțiuni în serie și imunohistochimic [91]. Lucrarea lui Goerkem și al. [20] a fost discutată mai sus. BGLS are o tehnică bine stabilită pentru melanomul cutanat și cancerul de sân, și este la etapa de investigație în cazul cancerului cavității bucale. Limfoscintigrafia preoperatorie permite evaluarea structurii drenajului limfatic al fiecărui pacient. BGLS permite stadializarea corectă a regiunii cervicale omolaterale în cazurile N0 din punct de vedere clinic, a ambelor regiuni cervicale în cazul tumorilor cu trecere peste linia mediană, cât și a regiunii cervicale contralaterale în tumorile cu trecere a liniei mediane cu ganglioni limfatici omolaterali pozitivi. Această tehnică are potențialul de a limita aplicarea evidării cervicale la 30-40% din pacienții care pot beneficia de aceasta, reduce considerabil numărul de evidări ganglionare cervicale bilaterale, scad morbiditatea și costul tratamentului la pacienții fără afectarea ganglionilor limfatici cervicali.

Primele studii promițătoare de apreciere a rezultatelor la pacienții supuși BGLS, urmată de evidarea ganglionară cervicală au fost publicate aproape un deceniu în urmă, de către grupuri de savanți în

Europa [91, 92]. De atunci, mai multe centre din întreaga lume au adoptat tehnica. Colegiul American de Chirurgie Oncologic Group (ACOSOG) a finalizat recent un studiu prospectiv [93]. Cele mai multe centre din Europa au evoluat în cadrul studiilor observaționale. Ținând cont de rezultatele excelente din cele două studii mari, care indică o rată de recurență <5% după BGLS negativă, a demarat un studiu multicentric prospectiv observațional [94]. Primele rezultate ale acestuia pot fi așteptate în curând. Tehnica BGLS include injectarea preoperatorie a Tc (99) coloid de sulf în mai multe locații în jurul și în imediata apropiere a tumorii la pacientul treaz [95]. Importanța limfoscintigrafiei preoperatorii pentru detectarea precisă a ganglionilor santinelă a fost raportată de Ross și al. [96]. Albastru isosulfan (Lymphazurin 1%, Hirsch Industries Inc., Richmond VA) des folosit în cazurile de melanom, a fost utilizat de către unii chirurghi pentru studiul de apreciere a metastazelor cancerului mucoasei cavității bucale, dar nu a fost utilizat în studiul ACOSOG, și este evitată de mai mulți chirurghi cu experiență, pentru a nu decolora țesuturile și a nu întuneca structurile importante de la nivelul mucoaselor. Un alt dezavantaj este posibilitatea dezvoltării anafilaxiei într-un număr mic de pacienți [97]. În ciuda unor dificultăți de ordin practic, rata de detecție a ganglionului limfatic santinelă se apropie de 100%. În timpul operației, sonda gamma este folosită pentru a scana regiunea cervicală, iar incizia se face în zona cu cea mai mare radioactivitate. Toți ganglionii limfatici sunt apoi eliminați și trimiși la laboratorul morfopatologic pentru evaluare. În cazul în care boala metastatică este identificată, se efectuează evidarea ganglionară. În caz contrar, operația s-a sfârșit. Este destul de controversată opinia despre avantajele și dezavantajele congelării materialului obținut. Mai multe grupuri au investigat precizia de analiză a secțiunilor ganglionilor limfatici santinelă congelate și, în ciuda preocupărilor cu privire la congelare, artefacte, pierderea de țesut și cheltuieli ridicate a forței de muncă și timp, rezultatele s-au dovedit încurajatoare [98, 99]. Valoarea predictivă negativă a unui ganglion limfatic santinelă negativ cu secțiunea congelată este raportat a fi înaltă, la 83%, și doar 17% din pacienții cu secțiuni congelate negative au fost supuși unor proceduri de examinare repetate din cauza examenelor fals negative. În cele mai multe cazuri, acest lucru s-a dovedit a fi din cauza celulelor tumorale izolate sau a afectării minime cu micrometastaze. În cazul în care boala metastatică este identificată postoperator, se efectuează o evidare ganglionară ulterioară. În conformitate cu recomandările celei de a II conferințe internaționale a BGLS în cancerul capului și gâtului, evaluarea morfopatologică a ganglionilor limfatici santinelă ar trebui efectuată pe serii de țesut secționat la intervale de 150 mm și, în plus față de colorarea cu hematoxilină și eozină, examenul imunohistochimic pentru cytokeratin este obligatoriu [100].

Elementele pozitive ale BGLS în cancerul mucoasei cavității bucale sunt: 1. permite pacienților să evite evidarea ganglionară formală; 2. permite evaluarea minimal invazivă a statutului ganglionilor limfatici la pacienții cu risc scăzut de afectare, cărora li se recomandă o perioadă expectativă vigilență; 3. pot fi detectate implicarea potențială a ganglionilor limfatici, care sunt în afara modelelor clasice de drenaj limfatic; 4. poate fi o alternativă pentru pacienții care refuză o evidare cervicală.

O problemă a BGLS în cancerul mucoasei cavității bucale este posibilitatea de diagnostic fals-negativ, cu toate că această rată a fost dovedită a fi de 5%, adică se include în intervalul de evidare ganglionară electivă. În studiul de validare ACOSOG s-a constatat valoarea predictiv negativă de 93% pentru colorarea cu hematoxilină-eozină; de 96% – în cazul imunohistochimiei și 100%, în leziunile T1 [93]. Riscul ridicat al metastazării la pacienții cu cancer T3 și T4, precum și dificultățile de injectare în jurul unei tumori mari, a limitat aplicarea BGLS la pacienții cu T1 și T2 cu cancer al mucoasei cavității bucale.

Altă problemă a BGLS include faptul că, în mod invariabil, în gât, există mai multe noduri limfactice santinelă. În plus, efectul de bronzare a pielii după iradiere creează dificultăți în evaluarea corectă a ganglionului santinelă în timpul unei intervenții chirurgicale.

Recomandările actuale ACOSOG sunt că BGLS poate fi oferită pacienților care nu ar justifica o evidare ganglionară, pacienților care refuză evidarea cervicală sau celor de pe un studiu clinic. În Europa, mai multe centre au introdus BGLS ca standard de îngrijire pentru carcinom cu celule scuamoase ale cavității bucale T1 și T2 cu evidarea ganglionară electivă doar în cazul unui rezultat

pozitiv. Cele mai multe dintre aceste centre s-au alăturat studiului multicentric prospectiv în scopul de a colecta date de la un număr mai mare de pacienți și într-un timp mai scurt.

Astfel, s-ar părea că în prezent BGLS este cel mai util pentru stadializarea cancerului cavității bucale, identificând astfel pacienții care ar putea beneficia de tratament chirurgical suplimentar sau al unui adjuvant [101]. Oricum, în SUA majoritatea chirurgilor preferă și în continuare efectuarea evidării supraomohioide decât BGLS, din cauza motivelor enumerate. Un model de analiză de decizie a comparat performanța BGLS cu disecție cervicală electivă și a arătat rezultate mai bune în cazul celei de a doua, cu prezența micrometastazelor în intervalul de la 20-40% [102]. Prin urmare, BGLS nu poate fi considerat un standard de îngrijire în acest stadiu [103].

În sfârșit, o altă strategie privind pacienții cu tumori mici și superficiale poate fi cea de vigilență și așteptare. La acești pacienți, regiunea cervicală va fi supravegheată îndeaproape la fiecare vizită, folosind, de obicei, examenul ecografic al gâtului, în loc de efectuare a unei evidării cervicale [104].

Supravegherea postoperatorie. Riscul de recidivă sau de dezvoltare a unei noi tumori primare a mucoasei este acut pentru toate persoanele tratate de cancer al cavității bucale. Cele mai frecvent recomandate examene repetate sunt la fiecare 2-3 luni pentru primul an, 3-4 luni, pentru al doilea an, 4 luni, pentru al treilea an și 5 luni, pentru al patrulea și al cincilea an. Ulterior, pacienții sunt urmăriți la fiecare 12 luni. Pacienții cu risc crescut pot fi monitorizați mai des, în timp ce pacienții cu risc scăzut pot fi monitorizați mai rar. Examenele regulate la fiecare 10 ani sunt indicate pentru toți pacienții tratați de cancer al mucoasei cavității bucale [105].

Concluzii. Cancerale mucoasei cavității bucale reprezintă aproximativ o treime din tumorile maligne ale capului și gâtului și, în prezent, unica modalitate de a influența această maladie este de a limita morbiditatea și maximiza șansa de vindecare. Marea majoritate sunt carcinoame spinocelulare (pavimentoase), cu o minoritate de cancer mucoepidermoid și alte tumori ale glandei salivare mici. Tutunul rămâne factorul cauzal comun. HPV-infecția este strâns asociată cu dezvoltarea cancerului orofaringeale și o mică parte de cazuri cu cancerul cavității bucale. Identificarea cancerului în cavitățile bucale este relativ simplă, având în vedere accesibilitatea unui examen clinic; prin urmare, pot fi utilizate programe educationale și de screening. Dezvoltarea leucoplaziei, erythroplasiei sau a unui ulcer necesită să fie prompt evaluat de către un chirurg cap și gât, cel mai probabil fiind completată cu o biopsie transorală. Prognosticul cancerului cavității bucale este, în general, legat de sistemul de clasificare TNM. Cu toate acestea, factorii-pacient, cum ar fi comorbiditățile și factorii-tumoră, cum ar fi invazia perineurală, adâncimea de invazie sau de propagare extracapsulară nodală influențează prognoza, precum și pot fi puternic predictive pentru comportamentul biologic al tumorii.

Odată ce diagnosticul de cancer al cavității bucale este stabilit, evaluarea ulterioară se face prin investigații imagistice, deși modalitatea de angajare este controversată. TC și RMN sunt comparabile în capacitatea lor de a stabili stadiul cancerului cavității bucale. RMN-ul, în special, este excelent pentru evaluarea țesuturilor moi și pentru un studiu de contrast la pacienții cu o contraindicație pentru administrarea intravenoasă de contrast care conține iod. Cu toate acestea, examenul clinic, atât preoperator și intraoperator, rămâne a fi încă cel mai bun mod de a evalua invazia tumorii în mandibulă. Maladia incipientă (stadiile I-II) este, în general, curabilă, cu aplicarea de tratament unimodal. Chirurgia este preferată, în cele mai multe cazuri, datorită simplității tratamentului și rezultatelor excelente în ceea ce privește vindecarea și funcția postoperatorie. Stadiile avansate ale bolii (stadiile III-IV) sunt cel mai bine gestionate de un tratament multimodal, în general cu o intervenție chirurgicală, urmată de radioterapie, în special pentru leziuni cu risc sporit primar. Chimioradioterapia adjuvantă este indicată pentru metastazele regionale N2 și cazuri mai avansate ale bolii, sau în N1, cu concreșterea extracapsulară a tumorii. Chimioradioterapia primară poate fi utilizată în cazurile „inoperabile” din punct de vedere tehnic.

Tumorile cu invadarea mandibulei sunt, în general, gestionate cu rezecție segmentară. Rezecția marginală este indicată atunci când se poate demonstra că tumora nu invadează canalul medular, este

adesea utilizată pentru a spori marja de protecție, pentru a îmbunătăți accesul și a facilita reconstrucția. În cele mai multe cazuri, tumorile care invadează mandibula necesită radioterapie postoperatorie, pentru a îmbunătăți controlul local.

Există o incidență ridicată a metastazelor cervicale în cancerul cavității bucale. Pentru toate tumorile, până și în forme incipiente de tumori primare, este justificat tratamentul electiv al regiunii cervicale, fie cu radiații sau prin disecție cervicală, pentru a optimiza controlul recurențelor regionale. Tratamentul chirurgical prin disecție cervicală este preferabil radioterapiei, deoarece oferă informații suplimentare patologice, limitează morbiditatea, evită regimul de tratament de lungă durată, complicațiile radioterapice. Subnivelul IIB și nivelul V sunt rareori implicate de tumoră și, prin urmare, disecția electivă cervicală se poate face fără a implica aceste regiuni. BGLS pentru stadiile T1 și T2 ale tumorii a fost cu succes evaluată în multe studii. Potențialul acesteia, ca un nou standard de îngrijire, este în prezent studiat pe scară largă în studii clinice prospective.

Referințe bibliografice

1. Cooper JS, Porter K, Mallin K, Hoffman HT, Weber RS, Ang KK, Gay EG, Langer CJ. National Cancer Database report on cancer of the head and neck: 10-year update. *Head Neck*. 2009; 31:748–758.
2. de Camargo Cancela M, Voti L, Guerra-Yi M, Chapuis F, Mazuir M, Curado MP (2010) Oral cavity cancer in developed and in developing countries: population-based incidence. *Head Neck* (in press)
3. Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, Boccia S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, Dal Maso L, Daudt AW, Fabianova E, Fernandez L, et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18: 541–550.
4. Hennessey PT, Westra WH, Califano JA. Human papillomavirus and head and neck squamous cell carcinoma: recent evidence and clinical implications. *J Dent Res*. 2009; 88:300–306.
5. Chaturvedi AK, Engels EA, Anderson WF, Gillison ML. Incidence trends for human papilloma virus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. *J Clin Oncol*. 2008;26:612–619.
6. Smeets SJ, Hesselink AT, Speel EJ, Haesevoets A, Snijders PJ, Pawlita M, Meijer CJ, Braakhuis BJ, Leemans CR, Brakenhoff RH. A novel algorithm for reliable detection of human papillomavirus in paraffin embedded head and neck cancer specimen. *Int J Cancer*. 2007;121:2465–2472.
7. Velly AM, Franco EL, Schlecht N, Pintos J, Kowalski LP, Oliveira BV, Curado MP. Relationship between dental factors and risk of upper aerodigestive tract cancer. *Oral Oncol*. 1998;34:284–291.
8. Molinolo AA, Amornphimoltham P, Squarize CH, Castilho RM, Patel V, Gutkind JS. Dysregulated molecular networks in head and neck carcinogenesis. *Oral Oncol*. 2009;45: 324–334.
9. Ho T, Wei Q, Sturgis EM. Epidemiology of carcinogen metabolism genes and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 2007; 29:682–699.
10. Rapidis AD, Gullane P, Langdon JD, Lefebvre JL, Scully C, Shah JP. Major advances in the knowledge and understanding of the epidemiology, aetiopathogenesis, diagnosis, management and prognosis of oral cancer. *Oral Oncol*. 2009;45:299–300.
11. Garnis C, Chari R, Buys TP, Zhang L, Ng RT, Rosin MP, Lam WL. Genomic imbalances in precancerous tissues signal oral cancer risk. *Mol Cancer*. 2009;23:8–50.
12. Fleskens S, Slootweg P. Grading systems in head and neck dysplasia: their prognostic value, weaknesses and utility. *Head Neck Oncol*. 2009; 1:11.
13. Waldron CA, Shafer WG. Leukoplakia revisited: a clinicopathologic study 3256 oral leukoplakias. *Cancer*. 1975;36:1386–1392.
14. Takes RP, Rinaldo A, Silver CE, Piccirillo JF, Haigentz M Jr, Suárez C, Vander Poorten V, Hermans R, Rodrigo JP, Devaney KO, Ferlito A (2010) The future of the TNM classification and staging system in head and neck cancer. *Head Neck* (in press)
15. Yuen AP, Lam KY, Wei WI, Lam KY, Ho CM, Chow TL, Yuen WF. A comparison of the prognostic significance of tumor diameter, length, width, thickness, area, volume, and clinicopathological features of oral tongue carcinoma. *Am J Surg*. 2000; 180:139–143.
16. Asakage T, Yokose T, Mukai K, Tsugane S, Tsubono Y, Asai M, Ebihara S. Tumor thickness predicts cervical metastasis in patients with stage I/II carcinoma of the tongue. *Cancer*. 1998;82:1443–1448.

17. Fukano H, Matsuura H, Hasegawa Y, Nakamura S. Depth of invasion as a predictive factor for cervical lymph node metastasis in tongue carcinoma. *Head Neck*. 1997;19:205–210.
18. Patel RS, Clark JR, Dirven R, Wyten R, Gao K, O'Brien CJ. Prognostic factors in the surgical treatment of patients with oral carcinoma. *ANZ J Surg*. 2009;79:19–22.
19. Ambrosch P, Brinck U. Detection of nodal micrometastases in head and neck cancer by serial sectioning and immunostaining. *Oncology (Williston Park)* 1996;10:1221–1226.
20. Goerkem M, Braun J, Stoeckli SJ (2010) Evaluation of clinical and histomorphological parameters as potential predictors of occult metastases in sentinel lymph nodes of early squamous cell carcinomas of the oral cavity. *Ann Surg Oncol* (in press)
21. Bilde A, Buchwald C, Therkildsen MH, Mortensen J, Kirkegaard J, Charabi B, Specht L. Need for intensive histopathologic analysis to determine lymph node metastases when using sentinel node biopsy in oral cancer. *Laryngoscope*. 2008;118:408–414.
22. Alkureishi LW, Ross GL, Shoaib T, Soutar DS, Robertson AG, Sorensen JA, Thomsen J, Krogdahl A, Alvarez J, Barbier L, Santamaria J, Poli T, Sesenna E, Kovács AF, Grünwald F, Barzan L, Sulfaro S, Alberti F. Does tumor depth affect nodal upstaging in squamous cell carcinoma of the head and neck? *Laryngoscope*. 2008;118:629–634.
23. Alvi A, Johnson JT. Extracapsular spread in the clinically negative neck (N0): implications and outcome. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996;114:65–70.
24. Greenberg JS, Fowler R, Gomez J, Mo V, Roberts D, El Naggar AK, Myers JN. Extent of extracapsular spread: a critical prognosticator in oral tongue cancer. *Cancer*. 2003;97:1464–1470.
25. Brandwein-Gensler M, Teixeira MS, Lewis CM, Lee B, Rolnitzky L, Hille JJ, Genden E, Urken ML, Wang BY. Oral squamous cell carcinoma: histologic risk assessment, but not margin status, is strongly predictive of local disease-free and overall survival. *Am J Surg Pathol*. 2005;29:167–178.
26. Poate TW, Buchanan JA, Hodgson TA, Speight PM, Barrett AW, Moles DR, Scully C, Porter SR. An audit of the efficacy of the oral brush biopsy technique in a specialist Oral Medicine unit. *Oral Oncol*. 2004;40:829–834.
27. Upile T, Jerjes W, Sterenborg HJ, El-Naggar AK, Sandison A, Witjes MJ, Biel MA, Bigio I, Wong BJ, Gillenwater A, MacRobert AJ, Robinson DJ, Betz CS, Stepp H, Bolotine L, McKenzie G, Mosse CA, Barr H, Chen Z, Berg K, D'Cruz AK, Stone N, Kendall C, Fisher S, Leunig A, Olivo M, Richards-Kortum R, Soo KC, Bagnato V, Choo-Smith LP, Svanberg K, Tan IB, Wilson BC, Wolfsen H, Yodh AG, Hopper C. Head and neck optical diagnostics: vision of the future of surgery. *Head Neck Oncol*. 2009;1:25.
28. Leslie A, Fyfe E, Guest P, Goddard P, Kabala JE. Staging of squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: a comparison of MRI and CT in T- and N-staging. *J Comput Assist Tomogr*. 1999;23:43–49.
29. Imola MJ, Gapany M, Grund F, Djalilian H, Fehling S, Adams G. Technetium 99m single positron emission computed tomography scanning for assessing mandible invasion in oral cavity cancer. *Laryngoscope*. 2001;111:373–381.
30. Lane AP, Buckmire RA, Mukherji SK, Pillsbury HC, 3rd, Meredith SD. Use of computed tomography in the assessment of mandibular invasion in carcinoma of the retromolar trigone. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;122:673–677.
31. Brockenbrough JM, Petruzzelli GJ, Lomasney L. DentaScan as an accurate method of predicting mandibular invasion in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;129:113–117.
32. Tsue TT, McCulloch TM, Girod DA, Couper DJ, Weymuller EA, Jr, Glenn MG. Predictors of carcinomatous invasion of the mandible. *Head Neck*. 1994; 16:116–126.
33. Shaha AR. Preoperative evaluation of the mandible in patients with carcinoma of the floor of mouth. *Head Neck*. 1991;13:398–402.
34. Cann EM, Koole R, Oyen WJ, Rooy JW, Wilde PC, Slootweg PJ, Schipper M, Merckx MA, Stoelenga PJ. Assessment of mandibular invasion of squamous cell carcinoma by various modes of imaging: constructing a diagnostic algorithm. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2008; 37:535–541.
35. Pandey M, Rao LP, Das SR. Predictors of mandibular involvement in cancers of the oromandibular region. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009; 67:1069–1073.
36. Shaw RJ, Brown JS, Woolgar JA, Lowe D, Rogers SN, Vaughan ED. The influence of the pattern of mandibular invasion on recurrence and survival in oral squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2004;26:861–869.

37. Brown JS, Lewis-Jones H. Evidence for imaging the mandible in the management of oral squamous cell carcinoma: a review. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2001;39:411–418.]
38. Curtin HD, Ishwaran H, Mancuso AA, Dalley RW, Caudry DJ, McNeil BJ. Comparison of CT and MR imaging in staging of neck metastases. *Radiology.* 1998;207:123–130.
39. Atula TS, Varpula MJ, Kurki TJ, Klemi PJ, Grénman R. Assessment of cervical lymph node status in head and neck cancer patients: palpation, computed tomography and low field magnetic resonance imaging compared with ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology. *Eur J Radiol.* 1997;25:152–161.
40. Baatenburg de Jong RJ, Rongen RJ, Verwoerd CD, Overhagen H, Laméris JS, Knecht P. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of neck nodes. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1991;117:402–404.
41. Stuckensen T, Kovács AF, Adams S, Baum RP. Staging of the neck in patients with oral cavity squamous cell carcinomas: a prospective comparison of PET, ultrasound, CT and MRI. *J Craniomaxillofac Surg.* 2000;28:319–324.
42. Branstetter BF, 4th, Blodgett TM, Zimmer LA, Snyderman CH, Johnson JT, Raman S, Meltzer CC. Head and neck malignancy: is PET/CT more accurate than PET or CT alone? *Radiology.* 2005;235:580–586.
43. Roh JL, Yeo NK, Kim JS, Lee JH, Cho KJ, Choi SH, Nam SY, Kim SY. Utility of 2-[18F] fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography imaging in the preoperative staging of head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2007;43:887–893.
44. Pohar S, Brown R, Newman N, Koniarczyk M, Hsu J, Feiglin D. What does PET imaging add to conventional staging of head and neck cancer patients? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68:383–387.
45. Brouwer J, Bree R, Comans EF, Castelijns JA, Hoekstra OS, Leemans CR. Positron emission tomography using [18F]fluorodeoxyglucose (FDG-PET) in the clinically negative neck: is it likely to be superior? *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2004;261:479–483.
46. Fischbein NJ, Noworolski SM, Henry RG, Kaplan MJ, Dillon WP, Nelson SJ. Assessment of metastatic cervical adenopathy using dynamic contrast-enhanced MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003;24:301–311.
47. Mack MG, Balzer JO, Straub R, Eichler K, Vogl TJ. Superparamagnetic iron oxide-enhanced MR imaging of head and neck lymph nodes. *Radiology.* 2002;222:239–244.
48. Anzai Y, Piccoli CW, Outwater EK, Stanford W, Bluemke DA, Nurenberg P, Saini S, Maravilla KR, Feldman DE, Schmiedl UP, Brunberg JA, Francis IR, Harms SE, Som PM, Tempny CM. Evaluation of neck and body metastases to nodes with ferumoxtran 10-enhanced MR imaging: phase III safety and efficacy study. *Radiology.* 2003;228:777–788.
49. Sigal R, Vogl T, Casselman J, Moulin G, Veillon F, Hermans R, Dubrulle F, Viala J, Bosq J, Mack M, Depondt M, Mattelaer C, Petit P, Champsaur P, Riehm S, Dadashitazehozhi Y, Jaegere T, Marchal G, Chevalier D, Lemaitre L, Kubiak C, Helmberger R, Halimi P. Lymph node metastases from head and neck squamous cell carcinoma: MR imaging with ultrasmall superparamagnetic iron oxide particles (Sinerem MR)—results of a phase-III multicenter clinical trial. *Eur Radiol.* 2002;12:1104–1113.
50. Viet CT, Schmidt BL. Methylation array analysis of preoperative and postoperative saliva DNA in oral cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17:3603–3611.
51. Hu S, Arellano M, Boontheung P, Wang J, Zhou H, Jiang J, Elashoff D, Wei R, Loo JA, Wong DT. Salivary proteomics for oral cancer biomarker discovery. *Clin Cancer Res.* 2008;14:6246–6252.
52. Kawaguchi H, El-Naggar AK, Papadimitrakopoulou V, Ren H, Fan YH, Feng L, Lee JJ, Kim E, Hong WK, Lippman SM, Mao L. Podoplanin: a novel marker for oral cancer risk in patients with oral premalignancy. *J Clin Oncol.* 2008;26:354–360.
53. Torres-Rendon A, Stewart R, Craig GT, Wells M, Speight PM. DNA ploidy analysis by image cytometry helps to identify oral epithelial dysplasias with a high risk of malignant progression. *Oral Oncol.* 2009;45:468–473.
54. Bremmer JF, Braakhuis BJ, Brink A, Broeckaert MA, Beliën JA, Meijer GA, Kuik DJ, Leemans CR, Bloemena E, Waal I, Brakenhoff RH. Comparative evaluation of genetic assays to identify oral pre-cancerous fields. *J Oral Pathol Med.* 2008;37:599–606.
55. Matta A, Tripathi SC, DeSouza LV, Grigull J, Kaur J, Chauhan SS, Srivastava A, Thakar A, Shukla NK, Duggal R, DattaGupta S, Ralhan R, Michael Siu KW. Heterogeneous ribonucleoprotein K is a marker of oral leukoplakia and correlates with poor prognosis of squamous cell carcinoma. *Int J Cancer.* 2009;125:1398–1406.

56. Li Y, Elashoff D, Oh M, Sinha U, St John MA, Zhou X, Abemayor E, Wong DT. Serum circulating human mRNA profiling and its utility for oral cancer detection. *J Clin Oncol.* 2006;24:1754–1760.
57. Matta A, DeSouza LV, Shukla NK, Gupta SD, Ralhan R, Siu KW. Prognostic significance of head-and-neck cancer biomarkers previously discovered and identified using iTRAQ-labeling and multidimensional liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Proteome Res.* 2008;7:2078–2087.
58. Rodrigo JP, García-Carracedo D, García LA, Menéndez S, Allonca E, González MV, Fresno MF, Suárez C, García-Pedrero JM. Distinctive clinicopathological associations of amplification of the cortactin gene at 11q13 in head and neck squamous cell carcinomas. *J Pathol.* 2009;217:516–523.
59. Roepman P, Wessels LF, Kettelarij N, Kemmeren P, Miles AJ, Lijnzaad P, Tilanus MG, Koole R, Hordijk GJ, Vliet PC, Reinders MJ, Slootweg PJ, Holstege FC. An expression profile for diagnosis of lymph node metastases from primary head and neck squamous cell carcinomas. *Nat Genet.* 2005;37:182–186.
60. Nyst HJ, Tan IB, Stewart FA, Balm AJ. Is photodynamic therapy a good alternative to surgery and radiotherapy in the treatment of head and neck cancer? *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2009;6:3–11.
61. Bree R, Rinaldo A, Genden EM, Suárez C, Rodrigo JP, Fagan JJ, Kowalski LP, Ferlito A, Leemans CR. Modern reconstruction techniques for oral and pharyngeal defects after tumor resection. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2008;265:1–9.
62. Klug C, Berzaczy D, Voracek M, Millesi W. Preoperative chemoradiotherapy in the management of oral cancer: a review. *J Craniomaxillofac Surg.* 2008;36:75–88.
63. Robbins KT, Samant S, Vieira F, Kumar P. Presurgical cytoreduction of oral cancer using intra-arterial cisplatin and limited concomitant radiation therapy (Neo-RADPLAT) *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130:28–32.
64. Cohen EE, Baru J, Huo D, Haraf DJ, Crowley M, Witt ME, Blair EA, Weichselbaum RR, Rosen F, Vokes EE, Stenson K. Efficacy and safety of treating T4 oral cavity tumors with primary chemoradiotherapy. *Head Neck.* 2009;31:1013–1021.
65. Kreeft A, Tan IB, Brekel MW, Hilgers FJ, Balm AJ. The surgical dilemma of ‘functional inoperability’ in oral and oropharyngeal cancer: current consensus on operability with regard to functional results. *Clin Otolaryngol.* 2009;34:140–146.
66. Beitler JJ, Smith RV, Silver CE, Quish A, Deore SM, Mulkandov E, Fontenla DP, Wadler S, Hayes MK, Vikram B. Close or positive margins after surgical resection for the head and neck cancer patient: the addition of brachytherapy improves local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;40:313–317.
67. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, Kish JA, Kim HE, Cmelak AJ, Rotman M, Machtay M, Ensley JF, Chao KS, Schultz CJ, Lee N, Fu K., Radiation Therapy Oncology Group 9501/Intergroup Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2004;350:1937–1944.
68. Wong RJ, Keel SB, Glynn RJ, Varvares MA. Histological pattern of mandibular invasion by oral squamous cell carcinoma. *Laryngoscope.* 2000;110:65–72.
69. Werning JW, Byers RM, Novas MA, Roberts D. Preoperative assessment for and outcomes of mandibular conservation surgery. *Head Neck.* 2001;23:1024–1030.
70. Vegers JW, Snow GB, Waal I. Squamous cell carcinoma of the buccal mucosa: a review of 85 cases. *Arch Otolaryngol.* 1979;105:192–195.
71. Sessions DG, Spector GJ, Lenox J, Parriott S, Haughey B, Chao C, Marks J, Perez C. Analysis of treatment results for floor-of-mouth cancer. *Laryngoscope.* 2000;110:1764–1772.
72. McGuirt WF, Jr, Johnson JT, Myers EN, Rothfield R, Wagner R. Floor of mouth carcinoma: the management of the clinically negative neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;121:278–282.
73. Hicks WL, Jr, Loree TR, Garcia RI, Maamoun S, Marshall D, Orner JB, Bakamjian VY, Shedd DP. Squamous cell carcinoma of the floor of mouth: a 20-year review. *Head Neck.* 1997;19:400–405.
74. Schrag C, Chang YM, Tsai CY, Wei FC. Complete rehabilitation of the mandible following segmental resection. *J Surg Oncol.* 2006;94:538–545.
75. Gemert JT, Es RJ, Cann EM, Koole R. Nonvascularized bone grafts for segmental reconstruction of the mandible—a reappraisal. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67:1446–1452.
76. Yousif NJ, Dzwierzynski WW, Sanger JR, Matloub HS, Campbell BH. The innervated gracilis musculocutaneous flap for total tongue reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 1999;104:916–921.
77. Sharma M, Iyer S, Kuriakose MA, Vijayaraghavan S, Arun P, Sudhir VR, Chatni SS, Sharan R.

Functional reconstruction of near total glossectomy defects using composite gastro omental-dynamic gracilis flaps. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2009;62:1277–1280.

78. Hanasono MM, Weinstock YE, Yu P. Reconstruction of extensive head and neck defects with multiple simultaneous free flaps. *Plast Reconstr Surg.* 2008;122:1739–1746.

79. Siemionow M, Papay F, Alam D, Bernard S, Djohan R, Gordon C, Hendrickson M, Lohman R, Eghtesad B, Coffman K, Kodish E, Paradis C, Avery R, Fung J. Near-total human face transplantation for a severely disfigured patient in the USA. *Lancet.* 2009;374:203–209.

80. Capote A, Escorial V, Muñoz-Guerra MF, Rodríguez-Campo FJ, Gamallo C, Naval L. Elective neck dissection in early-stage oral squamous cell carcinoma—does it influence recurrence and survival? *Head Neck.* 2007;29:3–11.

81. Ferlito A, Shaha AR, Rinaldo A. The incidence of lymph node micrometastases in patients pathologically staged N0 in cancer of oral cavity and oropharynx. *Oral Oncol.* 2002;38:3–5.

82. Byers RM, Weber RS, Andrews T, McGill D, Kare R, Wolf P. Frequency and therapeutic implications of “skip metastases” in the neck from squamous carcinoma of the oral tongue. *Head Neck.* 1997;19:14–19.

83. Lim YC, Song MH, Kim SC, Kim KM, Choi EC. Preserving level IIb lymph nodes in elective supraomohyoid neck dissection for oral cavity squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130:1088–1091.

84. Elsheikh MN, Mahfouz ME, Elsheikh E. Level IIb lymph nodes metastasis in elective supraomohyoid neck dissection for oral cavity squamous cell carcinoma: a molecular-based study. *Laryngoscope.* 2005;115:1636–1640.

85. Bolzoni Villaret A, Piazza C, Peretti G, Calabrese L, Ansarin M, Chiesa F, Pellini R, Spriano G, Nicolai P. Multicentric prospective study on the prevalence of sublevel IIb metastases in head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;133:897–903.

86. Ferlito A, Silver CE, Suárez C, Rinaldo A. Preliminary multi-institutional prospective pathologic and molecular studies support preservation of sublevel IIB and level IV for laryngeal squamous carcinoma with clinically negative neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2007;264:111–114.

87. Lea J, Bachar G, Sawka AM, Lakra DC, Gilbert RW, Irish JC, Brown DH, Gullane PJ, Goldstein DP (2010) Metastases to level IIb in squamous cell carcinoma of the oral cavity: a systematic review and meta-analysis. *Head Neck* 32:184–190.

88. Ferlito A, Silver CE, Rinaldo A. Elective management of the neck in oral cavity squamous carcinoma: current concepts supported by prospective studies. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2009;47:5–9.

89. Patel RS, Clark JR, Gao K, O’Brien CJ. Effectiveness of selective neck dissection in the treatment of the clinically positive neck. *Head Neck.* 2008;30:1231–1236.

90. Stoeckli SJ, Alkureishi LW, Ross GL. Sentinel node biopsy for early oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009;266:787–793.

91. Stoeckli SJ, Steinert H, Pfaltz M, Schmid S. Sentinel lymph node evaluation in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;125:221–226.

92. Shoaib T, Soutar DS, Prosser JE, Dunaway DJ, Gray HW, McCurrach GM, Bessent RG, Robertson AG, Oliver R, MacDonald DG. A suggested method for sentinel node biopsy in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck.* 1999;21:728–733.

93. Civantos FJ, Zitsch R, Schuller D, Agrawal A, Smith R, Nason R, Petruzelli G, Gourin C, Yarbrough W, Myers J. Sentinel lymph node biopsy for oral cancer: a multi-institutional validation trial. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;132:839–840.

94. Ross GL, Soutar DS, MacDonald DG, Shoaib T, Camilleri I, Robertson AG, Sorensen JA, Thomsen J, Grupe P, Alvarez J, Barbier L, Santamaria J, Poli T, Massarelli O, Sesenna E, Kovács AF, Grünwald F, Barzan L, Sulfaro S, Alberti F. Sentinel node biopsy in head and neck cancer: preliminary results of a multicenter trial. *Ann Surg Oncol.* 2004;11:690–696.

95. Civantos FJ. Sentinel lymph node biopsy for head and neck cancer. In: Ferlito A, Robbins KT, Silver CE, editors. *Neck dissection—management of regional disease in head and neck cancer.* San Diego: Plural Publishing; 2010. pp. 81–95.

96. Ross GL, Soutar DS, Shoaib T, Sato E, Hyodo I, Ogawa T, Nakashima T, Yatabe Y. The ability of lymphoscintigraphy to direct sentinel node biopsy in the clinically N0 neck for patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Br J Radiol.* 2002;75:950–958.

97. Longnecker SM, Guzzardo MM, Voris LP. Life-threatening anaphylaxis following subcutaneous administration of isosulfan blue 1% Clin Pharm. 1985;4:219–221.
98. Terada A, Hasegawa Y, Goto M, Sato E, Hyodo I, Ogawa T, Nakashima T, Yatabe Y. Sentinel lymph node radiolocalization in clinically negative neck oral cancer. Head Neck. 2006;28:114–120.
99. Tschopp L, Nuyens M, Stauffer E, Krause T, Zbären P. The value of frozen section analysis of the sentinel lymph node in clinically N0 squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. Otolaryngol Head Neck Surg. 2005;132:99–102.
100. Stoeckli SJ, Pfaltz M, Ross GL, Steiner HC, MacDonald DG, Wittekind C, Soutar DS. The second international conference on sentinel node biopsy in mucosal head and neck cancer. Ann Surg Oncol. 2005;12:919–924.
101. Ross G, Shoaib T, Soutar DS, Camilleri IG, Gray HW, Bessent RG, Robertson AG, MacDonald DG. The use of sentinel node biopsy to upstage the clinically N0 neck in head and neck cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2002;128:1287–1291.
102. Paleri V, Rees G, Arullendran P, Shoaib T, Krishman S. Sentinel node biopsy in squamous cell cancer of the oral cavity and oral pharynx: a diagnostic meta-analysis. Head Neck. 2005;27:739–747.
103. Devaney KO, Rinaldo A, Rodrigo JP, Ferlito A. Sentinel node biopsy and head and neck tumors: where do we stand today? Head Neck. 2006;28:1122–1131.
104. Nieuwenhuis EJ, Castelijns JA, Pijpers R, Brekel MW, Brakenhoff RH, Waal I, Snow GB, Lee-mans CR. Wait-and-see policy for the N0 neck in early-stage oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma using ultrasonography-guided cytology: is there a role for identification of the sentinel node? Head Neck. 2002;24:282–289.
105. Haring IS, Schaapveld MS, Roodenburg JL, Bock GH. Second primary tumours after a squamous cell carcinoma of the oral cavity or oropharynx using the cumulative incidence method. Int J Oral Maxillofac Surg. 2009;38:332–338.

Rezumat

Cancerul mucoasei cavității bucale reprezintă o entitate comună care cuprinde circa o treime din toate tumorile maligne ale regiunii capului și gâtului. Opțiunile de bază în tratamentul cancerului mucoasei cavității bucale nu s-au modificat în mod semnificativ în ultimele trei decenii, cu toate acestea, eforturi substanțiale au fost depuse în direcția sporirii calității vieții, precum și în elaborarea de noi procedee de reconstrucție. Datorită importanței funcționale și cosmetice ale cavității bucale, managementul cancerului de această localizare necesită o înțelegere aprofundată a mecanismelor etiopatogenetice, de evoluție a bolii, precum și cunoașterea opțiunilor pentru reconstrucție. Scopul acestei analize este de a discuta opțiunile cele mai actuale ale managementului cancerului mucoasei cavității bucale.

Summary

Oral cancer represents a common entity comprising a third of all head and neck malignant tumors. The options for curative treatment of oral cavity cancer have not changed significantly in the last three decades; however, the work up, the approach to surveillance, and the options for reconstruction have evolved significantly. Because of the profound functional and cosmetic importance of the oral cavity, management of oral cavity cancers requires a thorough understanding of disease progression, approaches to management and options for reconstruction. The purpose of this review is to discuss the most current management options for oral cavity cancers.

Recomandări pentru autori

1. Revista „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” este o ediție științifică periodică, în care sunt publicate articole științifice de valoare fundamentală și aplicativă în domeniul medicinei ale autorilor din țară și de peste hotare, informații despre cele mai recente noutăți în știința și practica medicală, invenții și brevete obținute, teze susținute pentru titlul de doctor și de doctor habilitat, studii de cazuri clinice, recenzii de cărți și reviste, referate din literatura de specialitate, corespondențe (opinii, sugestii, scrisori).

2. Materialele ce se trimit pentru publicare la redacția revistei „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” vor include: varianta dactilografiată la două intervale cu mărimea caracterelor de 14 puncte, pe o singură față a foii, într-un singur exemplar (cu viza conducătorului instituției în care a fost elaborată lucrarea respectivă, confirmată prin ștampilă rotundă) și două recenzii la articol, versiunea electronică pe CD în format Microsoft Word 6.0-10.0.

3. Manuscrisele, însoțite de o cerere de publicare din partea autorilor, vor fi prezentate la redacția revistei pe adresa MD-2001, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare 1, et. 3, biroul 330, tel: 27-07-57.

4. Nu vor fi permise pentru publicare articole ce au apărut în alte publicații medicale.

5. Una și aceeași persoană poate să publice în paginile revistei (poate fi autor sau coautor) nu mai mult de trei articole.

6. Articolele vor cuprinde în ordinea respectivă următoarele elemente:

a) titlul concis, reflectând conținutul lucrării;

b) numele și prenumele complet ale autorului, titlurile profesionale și științifice, denumirea instituției unde activează autorul;

c) introducere, materiale și metode, rezultate, discuții și concluzii, bibliografie;

d) rezumatele în limbile română, engleză și rusă cu titlul tradus (obligatoriu);

e) referințele bibliografice, care vor include obligatoriu: autorii (numele și inițiala prenumelui), titlul articolului citat (în limba originală), revista (cu prescurtarea internațională), anul apariției, volumul, numărul paginilor. Ex.: 1. Devaney E.J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*. Ann. Thorac. Surg., 2001; 72(3): 854-8.

7. Dimensiunile textelor (inclusiv bibliografia) nu vor depăși 11 pagini pentru un referat general, 10 pagini pentru o cercetare originală, 5 pagini pentru o prezentare de caz, 1 pagină pentru o recenzie, 1 pagină pentru un rezumat al unei lucrări publicate peste hotarele republicii. Dimensiunea unei figuri sau a unui tabel va fi de cel mult 1/2 pagină tip A4, iar numărul tabelelor și al figurilor din text va fi de cel mult jumătate minus unu din numărul paginilor dactilografiate.

8. Fotografiile, desenele vor fi de calitate, fiind prezentate în original (sau scanate la o rezoluție de 300 dpi în format TIFF).

9. Articolele ce nu corespund cerințelor menționate vor fi returnate autorilor pentru modificările necesare.

10. Redacția nu poartă răspundere pentru veridicitatea materialelor publicate.

COLEGIUL DE REDACȚIE

**Lista fondatorilor
publicației periodice „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei.
Științe Medicale”**

1. Academia de Științe a Moldovei. Secția de Științe ale Naturii și Vieții.

Adresa juridică: MD 2001, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare 1.

Teodor Furdui, academician,
coordonator al Secției de Științe ale Naturii și Vieții
a A.Ș.M.

2. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Adresa juridică: MD 2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 165.

Ion Ababii, academician, rector

3. Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului. Adresa juridică: MD 2060, str. Burebista, 93.

Ludmila Ețco, profesor universitar, director

4. IMSP Institutul de Cardiologie. Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 20.

Mihai Popovici, academician, director

5. IMSP Institutul Oncologic. Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 30.

Victor Cernat, profesor cercetător, director

6. IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”. Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. C. Vîrnav, 13.

Constantin Iavorschii, profesor universitar, director

7. Institutul de Neurologie și Neurochirurgie. Adresa juridică: MD 2028, mun. Chișinău, str. Corolenco, 2.

Ozea Rusu, director

8. Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Preventivă. Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Gh. Asachi, 67-A.

Oleg Beneș, director

9. Centrul Național de Management în Sănătate. Adresa juridică: MD 2009, Chișinău, str. A. Cozmescu, 3.

Mihai Ciocanu, doctor habilitat în medicină, director

10. Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală. Adresa juridică: MD 2060, Chișinău, str. Burebista, 82.

Veaceslav Moșin, profesor universitar, director

11. Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Urgentă. Adresa juridică: MD 2004, Chișinău, str. T. Ciorbă, 1.

Gheorghe Ciobanu, profesor universitar, director

DRAGI CITITORI,

„Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” oferă spațiu publicitar întreprinderilor de fabricare a preparatelor medicamentoase autorizate, pentru a atrage interesul public asupra producției lor organizațiilor care se ocupă cu importul și exportul medicamentelor, instituțiilor de cercetări științifice în domeniile medicinei, în scopul popularizării activității lor și a realizărilor obținute, instituțiilor curativ-profilactice pentru a face reclamă mijloacelor terapeutice, metodelor de tratament tradiționale și moderne, experienței avansate și altor organizații.

Bun de tipar 05.11.10

Coli de tipar 22,0

Format 60x84/8

Tiraj 150

Comanda 53

Tipografia AȘM

mun. Chișinău, str. P. Movilă 8