pISSN 1810-1852
eISSN 1810-1879
Nr. 4 (89) 2023

Arta Medica

Scientific medical journal

The official journal of the "Nicolae Anestiadi" Association of Surgeons of the Republic of Moldova

Editorial Team
Journal manager
Conțu Oleg
Production editor
Ferdohleb Alexandru
Online version editor
Guțu Serghei
Print version editor
Guțu Angelica
Biostatistics consultant
Ferdohleb Alina

Editor-in-chief
Ungureanu Sergiu
Associate editors
Guțu Eugen
Hotineanu Adrian
Rojnoveanu Gheorghe
Honorary members of the editorial board
Ababii Ion
Ghidirim Gheorghe

Members of the editorial board

Anghelici Gheorghe (Chișinău, R. of Moldova)
Batrînac Aureliu (Chișinău, R. of Moldova)
Bauer Ferdinand (Germany)
Bendelic Eugen (Chișinău, R. of Moldova)
Bernic Jana (Chișinău, R. of Moldova)
Beuran Mircea (Bucharest, Romania)
Bordeianou Liliana (Boston, Massachusetts, USA)
Bour Alin (Chișinău, R. of Moldova)
Brașoveanu Vlad (Bucharest, Romania)
Ceban Emil (Chișinău, R. of Moldova)
Ciubotaru Anatol (Chișinău, R. of Moldova)
Constatinoiu Silviu (Bucharest, Romania)
Conțu Ghenadie (Chișinău, R. of Moldova)
Copăescu Cătălin (Bucharest, Romania)
Copotoiu Constantin (Tg. Mureș, Romania)
Cordos Ioan (Bucharest, Romania)
Cotîrleț Adrian (Moinești, Romania)
Dumbrăveanu Ion (Chișinău, R. of Moldova)
Duța Ciprian (Timișoara, Romania)
Fokin Alexei (Chelyabinsk, Russia)
Gauthier Serghey (Moscow, Russia)
Gudumac Eva (Chișinău, R. of Moldova)
Yablonskiy Petr (Saint Petersburg, Russia)
Kopchak Volodymyr (Kyiv, Ukraine)
Mischenko Vasyl (Odessa, Ukraine)
Mișin Igor (Chișinău, R. of Moldova)

Mitish Valerii (Moscow, Russia)
Pătrașcu Traian (Bucharest, Romania)
Pitel Eleferii (Chișinău, R. of Moldova)
Polyansky Igor (Chernivtsi, Ukraine)
Popescu Irinel (Bucharest, Romania)
Razumovsky Alexandr (Moscow, Russia)
Rummo Oleg (Minsk, Belarus)
Sapalidis Konstantinos (Thessaloniki, Greece)
Sârbu Vasile (Constanța, Romania)
Scripcariu Viorel (Iași, Romania)
Șurlin Valeriu (Craiova, Romania)
Tamm Tamara (Kharkiv, Ukraine)
Tănase Adrian (Chișinău, R. of Moldova)
Târcoveanu Eugen (Iași, Romania)
Tinica Grigore (Iași, Romania)
Țurcan Aurel (Chișinău, R. of Moldova)
Zaporozhchenko Boris (Odessa, Ukraine)

Fouder:
Periodical Publication „Arta Medica”,
registered at the Ministry of Justice
of the Republic of Moldova on 02.12.2002, no. 123
Adress of the editorial office:
MD-2025, Chișinău,
29 N. Testemițanu street
Republican Clinical Hospital, 12 floor

Electronic version:
http://www.artamedica.md
e-mail: info@artamedica.md
Phone relations:
Production editor: 079 401 361
Journal manager: tel/fax 022 729 118; 079 434 240
The print run of the edition - 500 copies
The journal appears quarterly

TABLE OF CONTENTS

ORIGINAL RESEARCHES

Impactul microbiotei intestinale asupra evoluției spondilitei anchilozante
Impact of gut microbiota on ankylosing spondylitis evolution
Lia Chișlari 4

Adenoprosin – preparat cu acțiune patogenică în maladiile prostatei. Studiu experimental
Adenoprosin – a drug with pathogenic action in diseases of the prostate gland. Experimental study
Ion Dumbraveanu, Ceslav Ciuhrii, Adrian Tanase, Iurie Arian, Emil Ceban 12

Comorbidități în artrita psoriazică și psoriazis: considerații pentru clinician
Comorbidities in psoriatic arthritis and psoriasis: considerations for the clinician
Lucia Dutca, Liliana Groppa, Eugeniu Russu 20

REVIEW ARTICLES

Obezitatea sarcopenică – paradigme de diagnostic
Sarcopenic obesity – the diagnostic paradigm
Natalia Taran, Iulianna Lupașco, Inna Vengher, Tatiana Ghelimici 26

Features of the economic impact of antimicrobial resistance elucidated in scientific publications
Larisa Pantea, Cătălina Croitoru, Olga Burduniuc, Greta Balan, Maria Anton 35

The intricate pathways in ageing
Angela Platon, Ecaterina Pavlovschi 46

SCIENTIFIC STUDIES

Проблема эндокринных разрушителей в Республике Молдова
The problem of endocrine disruggers in the Republic of Moldova
Юрие Пынзару, Владимир Берник, Инга Мирон, Владимир Бебых 52

Cytoprotective effect of meldonium on cardiomyocyte
Olga Chetruș 62

Evaluarea pattern-urilor de rezistență a bacililor gram-negativi prioritari izolați din biosubstrate clinice
Evaluation of resistance patterns of priority gram-negative baccili isolated from clinical biosubstrates
Maria Anton, Livia Tapu, Greta Balan, Victoria Bucov, Svetlana Colac, Irina Lozneanu, Maria Perjeru, Olga Burduniuc 67

CLINICAL CASES

Tratamentul hybrid al anevrismului aortei abdominale infrarenale cu implicarea arterei iliace comune – caz clinic
Hybrid treatment of infrarenal abdominal aortic aneurysm with involvement of the common iliac artery – case report
Sorin Barat, Aurel Țurcan, Ștefan Manica, Maxim Tran 72

Tratamentul hybrid al ischemiei mezenterice subacute asociate maladiei Takayasu. Caz clinic
Hybrid treatment of acute on chronic mesenteric ischaemia associated with Takayasu's disease. Clinical case
Aurel Țurcan, Sorin Barat, Ștefan Manica, Ion Bodiu 75

Utilizarea bypass-ului carotido-brahial în ischemia severă a membrului superior
The use of carotid-brachial bypass in sevre ischemia of the upper limb
Castraveț A., Țurcan A., Chiriac C., Tran M., Bodiu I., Castraveț Ad. 79

ORIGINAL RESEARCHES

CC BY SA OPEN ACCESS

DOI: 10.5281/zenodo.10429203
UDC: 616.34-008.87:616.721-002-007.274

IMPACTUL MICROBIOTEI INTESTINALE ASUPRA EVOLUȚIEI SPONDILITEI ANCHILOZANTE

IMPACT OF GUT MICROBIOTA ON ANKYLOSING SPONDYLITIS EVOLUTION

Lia Chișlari[1,2]

[1] *Disciplina de Medicină Internă, Departamentul de Reumatologie și Nefrologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova;*
[2] *Laboratorul de Reumatologie, Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga", Chișinău, Republica Moldova*

Rezumat
Introducere. Spondilita anchilozantă este prototipul cel mai bine studiat al spondiloartritelor, ce se caracterizează prin sacroiliită și spondilită, care pot duce la anchiloză osoasă.
Obiective. Aprecierea microbiotei intestinale la pacienții cu spondilita anchilozantă și identificarea caracteristicilor specifice ale microbiotei intestinale pentru fenotipurile spondilita anchilozantă.
Material și metode. În studiu au fost incluși 60 pacienți – 41 pacienți cu spondilita anchilozantă și 19 – lot martor. Pacienții cu spondilita anchilozantă au fost recrutați din secțiile de reumatologie și artrologie ale IMSP Spitalul Clinic Republican "Timofei Moșneaga", baza clinică a Disciplinei de reumatologie și nefrologie a IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", pe parcursul anilor 2019-2022.
Rezultate. Au fost determinate 52 de specii bacteriene din materiile fecale ale pacienților. Genurile predominante au fost definite ca cuprinzând mai mult de 1% din totalul bacteriilor intestinale. În grupul cu spondilită anchilozantă au fost detectate 12 specii predominante, dintre ele doar 8 specii au fost detectate în lotul martor, inclusiv 7 genuri depistate în ambele grupuri. *Bacteroides* au fost speciile cele mai frecvent întâlnite în ambele grupuri, dar cu reducere semnificativă la pacienții cu spondilita anchilozantă.
Concluzii. Studiul nostru a evidențiat modificări specifice ale microbiomului intestinal la pacienții cu diferite fenotipuri ale spondilitei anchilozante, iar modelul de clasificare bazat pe caracteristicile microbiene intestinale ar putea oferi o nouă direcție pentru diagnosticul clinic precoce. Mai mult, descoperirea microbilor asociați spondilitei anchilozante în microbiomul intestinal ne poate ajuta să căutăm mai multe tratamente pentru această patologie severă și invalidizantă.
Cuvinte-cheie: spondilita anchilozantă, microbiota intestinală, fenotipurile spondilitei anchilozante

Summary
Introduction. Ankylosing spondylitis is the best-studied prototype of spondyloarthritis characterized by sacroiliitis and spondylitis, which can lead to bone ankylosis.
Objective. Predict their gut microbiota in patients with ankylosing spondylitis and identify their specific gut microbiota characteristics for ankylosing spondylitis phenotypes.
Material and methods. In this study, 60 patients were included in the study – 41 patients with ankylosing spondylitis and 19 – in control lot. Patients with ankylosing spondylitis were recruited from the rheumatology and arthrology departments of "Timofei Moșneaga" Republican Clinical Hospital, the clinical base of the Discipline of Rheumatology and Nephrology of "Nicolae Testemitanu" State University of Medicine and Pharmacy, during 2019-2022.
Results. From patients' fecal samples, 52 bacterial species were identified. The predominant genera were defined as comprising more than 1% of all gut bacteria. In the ankylosing spondylitis group, 12 predominant species were detected, of which only 8 species were detected in the control group, including 7 genera detected in both groups. *Bacteroides* were the species most commonly found in both groups, but with significant reduction in patients with ankylosing spondylitis.
Conclusions. Our study revealed specific changes in the gut microbiome in patients with different phenotypes of ankylosing spondylitis, and the classification model based on gut microbial characteristics could provide a new direction for early clinical diagnosis. What's more, discovering ankylosing spondylitis - associated microbes in the gut microbiome may help us seek more treatments for this severe and disabling pathology.
Keywords: ankylosing spondylitis, intestinal microbiota, ankylosing spondylitis phenotypes

Introducere

Spondiloartritele (SpA) se referă la un grup de boli cu mecanisme patogenetice suprapuse, dar cu diferențe clinice și evolutive, inclusiv artrita psoriazică (APs), artrita din boala inflamatorie intestinală (BII), artrita reactivă, artrita idiopatică juvenilă (AIJ) și spondilita anchilozantă (SA) [1]. Mecanismele patogenetice exacte ale SpA rămân necunoscute, cu toate acestea, tot mai multe dovezi implică faptul că SpA este consecința unei interacțiuni complexe între polimorfismele genetice și factorii de mediu [2].

Spondilita anchilozantă (SA), un prototip și cel mai bine studiat subtip al SpA, se caracterizează prin sacroiliită și spondilită, care pot duce la anchiloză osoasă. Antigenul leucocitar uman (HLA)-B27 este factorul de risc genetic

dominant pentru SA și este prezent la 90% dintre persoanele cu SA, dar doar HLA-B27 nu este suficient pentru dezvoltarea SA [3]. Interesant este faptul că șobolanii cu HLA-B27 / β2-microglobulin-transgenic (β2m-Tg) rămân sănătoși într-un mediu complet lipsit de microbi cunoscuți, în timp ce reintroducerea bacteriilor intestinale comensale normale este suficientă pentru a declanșa artrita [4, 5]. Mai recent, șobolanii HLA-B27 / β2m-Tg s-au dovedit a avea microbiota intestinală diferită, cu o creștere în abundență a *Prevotella spp.*, însoțită de imunitate mucoasă perturbată și o scădere a *Rikenellaceae* în comparație cu șobolanii obișnuiți [5].

La aproximativ 40-60% din pacienții cu SA a fost determinată o inflamație intestinală subclinică, iar 5-10% din ei vor progresa în BII stabilită clinic în timpul evoluției bolii. Studiile în dezvoltare au arătat dovezi pentru legătura dintre disbioza intestinală și BII [6]. Deci, din perspectivele de mai sus, este rezonabil să considerăm că disbioza intestinală poate fi unul dintre factorii importanți care contribuie la patogeneza SA.

În acest studiu, am caracterizat microbiota intestinală în probele fecale de la pacienții cu SA folosind metode PCR (*Polymerase Chain reaction*) și am identificat caracteristici specifice ale microbiotei intestinale care arată asocierea cu fenotipurile de SA.

Scopul studiului: aprecierea microbiotei intestinale la pacienții cu SA și identificarea caracteristicilor specifice ale microbiotei intestinale pentru fenotipurile SA.

Material și metode

În studiu au fost incluși 60 pacienți – 41 pacienți cu SA și 19 – lot martor (LM). Pacienții cu SA au fost recrutați din secțiile de reumatologie și artrologie ale IMSP Spitalului Clinic Republican "Timofei Moșneaga", baza clinică a Disciplinei de reumatologie și nefrologie a IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" pe parcursul anilor 2019-2022.

Criteriile de includere în studiu: vârsta peste 18 ani, corespunderea criteriilor modificate din New York din 1984 pentru SA, acordul pacientului de a participa la studiu.

Criteriile de excludere din studiu: administrarea tratamentului antireumatic convențional modificator de boală (DMARD), corticosteroizi sau agenți biologici timp de cel puțin 3 luni înainte de includerea în studiu; boli cardiovasculare, diabet zaharat, ciroză și boală infecțioasă; persoanele care au luat medicamente antibiotice sau suplimente probiotice în termen de 2 luni înainte de colectarea probei.

Datele demografice, indicele de masă corporală (IMC), manifestarea clinică, statusul HLA-B27, viteza de sedimentare a eritrocitelor (VSH), proteina C reactivă (CRP) și valorile activității bolii (ASDAS) au fost colectate de la pacienți în conformitate cu protocolul cercetării. În baza criteriilor de clasificare ASAS din 2009 pentru SpA, pacienții cu manifestări periferice în antecedente sau în prezent, inclusiv artrită periferică și/sau entezită și/sau dactilită, au fost clasificați ca SA periferic (pSA), iar alții au fost clasificați în subgrupul SA axial (axSA). Lotul martor (persoane fără boli inflamatorii articulare) au fost incluși dintre cei care au manifestat osteoartrita și nu au fost niciodată diagnosticați cu SA, boli inflamatorii intestinale sau orice altă boală autoimună.

Toți participanții și-au dat consimțământul în scris în cunoștință de cauză, iar studiul a fost aprobat de comitetul de etică al IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" cu aviz favorabil nr.5 din 03.03.2020.

Pentru analiza statistică a fost utilizat pachetul analitic StatSoft 9.0, cu utilizarea testelor Mann-Whitney și X^2 pentru a compara factorii demografici / clinici, cât și pentru a compara indicele Pearson între grupuri. Diferențele statistice au fost determinate prin metodologia ANOVA și criteriul t-Student. Matricele analitice completate au fost evaluate pentru similitudine dintre grupuri utilizând analiza multivariată permutațională a variației și analiza coordonatelor principale pentru diversitatea β. Diferențele microbiomului intestinal au fost analizate utilizând testul Kruskal-Wallis pentru comparație univariată; iar valoarea $p<0,05$ a fost considerată semnificativă statistic.

Rezultatele

În studiul nostru au fost incluși în total 60 de persoane – 41 pacienți cu SA și 19 – lot martor (LM) (Tabelul 1). Pacienții cu SA și LM au fost comparabili potrivit vârstei, sexului și IMC ($p>0,05$). Dintre pacienții cu SA, 20 de pacienți au fost definiți ca axSA, în timp ce 21 au fost definiți ca pSA. Vârsta medie a pacienților cu axSA a fost de 28,30±10,03 comparativ cu 27,93±10,01 pentru pacienții cu pSA ($p>0,05$). Pacienții cu pSA au avut un debut precoce al bolii [18,0 (7,00) ani] comparativ cu pacienții cu axSA [25,5 (11,75) ani, $p<0,01$]. Cele două subgrupuri de pacienți au avut activitate similară a bolii, conform valorilor CRP, VSH și indicele de activitate a bolii Bath SA (BASDAI).

Pentru a evalua structura generală a microbiotei intestinale, a fost construit graficul analizei coordonatelor principale, iar rezultatele au arătat că structura și compoziția microbiotei diferă semnificativ între SA și LM (Figura 1). Măsurarea diversității în cadrul eșantionului (diversitatea alfa) nu a evidențiat diferențe semnificative între subiecții LM și pacienții cu SA, iar acest lucru ar putea indica faptul că diferențele de microbiotă intestinală dintre SA și LM au fost determinate în principal de diversitatea bacteriilor în loc de cantitatea de specii bacteriene.

Speciile *Bacteroidetes*, *Firmicutes* și *Proteobacteria* au fost cele mai frecvent identificate specii în cele două grupuri, contribuind cu 97,46% și 97,51% din bacteriile intestinale din grupul SA și, respectiv, grupul LM (Figura 2).

Astfel, 52 de specii au fost clasificate din materiile fecale. Genurile predominante au fost definite ca cuprinzând mai mult de 1% din totalul bacteriilor intestinale. În grupul SA au fost detectate 12 specii predominante, dintre ele doar 8 specii au fost detectate în grupul LM, inclusiv 7 genuri găsite în ambele grupuri (Tabelul 2, Tabelul 3).

Aceste genuri predominante au reprezentat 81,39% și 77,53% din totalul speciilor din grupul SA și, respectiv, grupul LM. *Bacteroides* au fost speciile cele mai predominante în ambele grupuri, dar au scăzut semnificativ la pacienții cu SA. În plus, *Prevotella* a fost a doua specie predominantă,

Tabelul 1

Caracteristicile persoanelor incluse în studiu

Indicele	axSA (n=20)	pSA (n=21)	LM (n=19)
Vârstă, ani[§]	28,30±10,03	27,93±10,01	30,79±10,61
Bărbați[a]	15 (80,0)	18 (80,5)	12 (78,4)
IMC, kg/m2[§]	21,32±2,55	20,96±1,89	22,15±2,48
HLA-B27 pozitiv[a]	18 [95]	22 [100]	–
Vârsta de debut, ani[+]	25,5 (11,75)	18,0 (7,00)**	–
Durata, ani[+]	2,7 [8]	4,8 [13]	–
CRP, mg/L[+]	7,3 (17,2)	5,8 (16,0)	–
VSH, mm/oră[+]	13 [33]	21 [28]	–
ASDAS[+]	1,65 (1,85)	1,80 (1,01)	–

Notă: *Variabilele continue, distribuite în mod normal între două grupuri, au fost analizate prin testul t-Student. Testul Mann-Whitney a fost aplicat pentru date care au fost continue, dar cu distribuție anormală.*

*Variabilele categoriei au fost testate prin testul X^2. § - media ± DS; [a] - n (%); + - mediana IQR; ** - p<0,01 între axSA și pSA. SA - spondilită anchilozantă; axSA - SA axială; pSA - SA periferică; LM - lotul martor; IMC - indicele masei corporale; HLA - antigen leucocitar uman; CRP - proteină C reactivă; VSH - viteza de sedimentare a eritrocitelor; ASDAS - scorul activității bolii spondilitei anchilozante; IQR - interval intercuartilic; SD - deviația standard.*

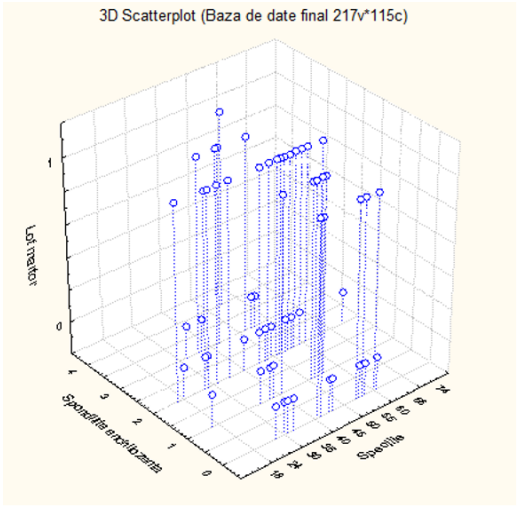


Figura 1. *Caracteristica microbiotei intestinale la pacienții cu SA și LM: pe baza distanței neponderate a probelor de microbiota intestinală de la pacienții cu SA vs. LM (p<0.001)*

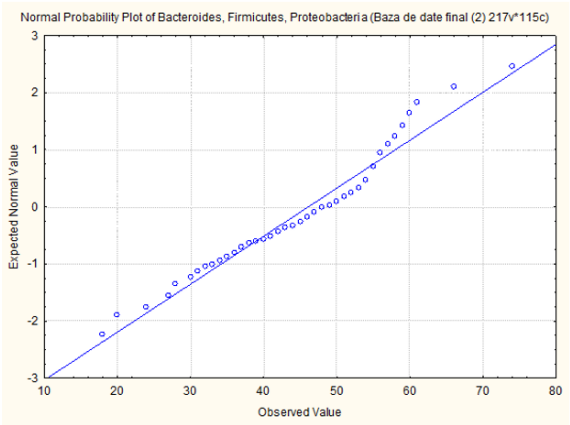


Figura 2. *Caracteristica microbiotei intestinale la pacienții cu SA și LM: distribuția alfa a microbiotei intestinale între grupuri la nivelul speciilor Bacteroidetes, Firmicutes și Proteobacteria*

Tabelul 2

Prevalența mediană a speciilor predominante (prevalența >0,01) la pacienții cu spondilită anchilozantă și lotul martor

Specia	SA	LM	axSA	pSA
Bacteroides	0,332	0,430	0,341	0,326
Prevotella	0,168	0,031	0,143	0,192
Escherichia / Shigella	0,059	0,037	0,059	0,039
Faecalibacterium	0,029	0,031	0,033	0,029
Dialister	0,018	0,001	0,023	0,016
Lachnospiraceae	0,017	0,014	0,030	0,007
Lachnospira	0,017	0,040	0,018	0,017
Comamonas	0,015	0,001	0,002	0,029
Collinsella	0,015	0,001	0,007	0,023
Eubacterium	0,011	0,020	0,012	0,012
Ruminococcus	0,010	0,001	0,015	0,007
Fusobacterium	0,010	0,022	0,017	0,004

Notă: *SA – spondilita anchilozantă; LM – lotul martor; axSA – SA axială; pSA – SA periferică.*

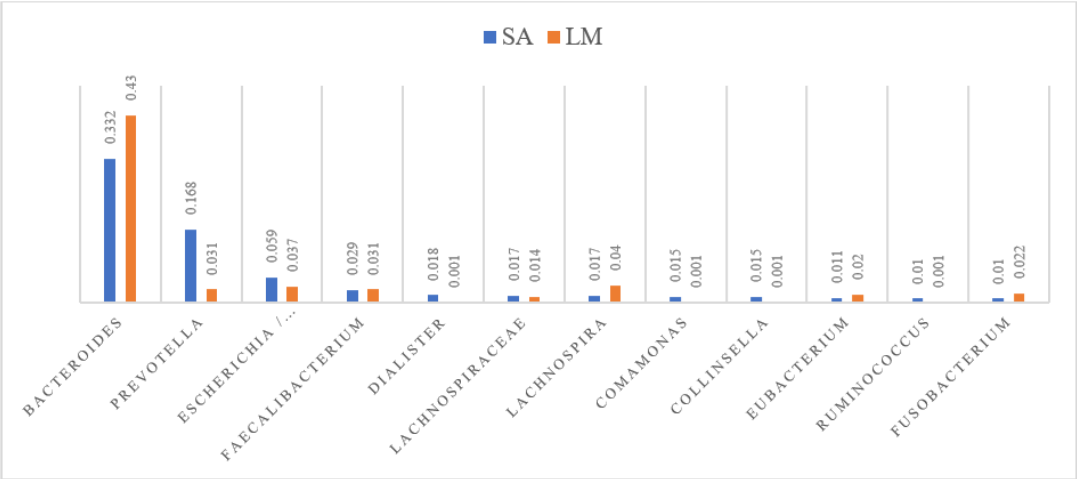


***Figura 3a**. Repartizarea suşelor bacteriene la pacienţii cu SA şi lot martor (LM)*

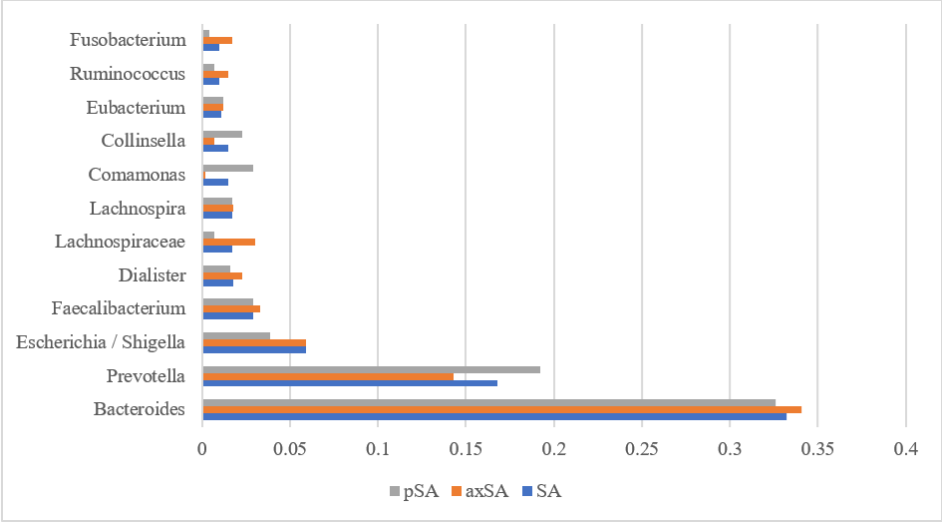


***Figura 3b.** Repartizarea suşelor bacteriene în dependenţă de specie la pacienţii cu SA (şi formele ei pSA - axSA).*

reprezentând 16,12% din totalul microbiotei grupului SA, în timp ce a reprezentat doar 2,86% în grupul LM. Compoziţia medie a suşelor bacteriene la nivelul speciilor şi, respectiv, al patologiei este prezentată în Figura 3a şi 3b.

Comparativ cu lotul martor, la nivelul speciilor bacteriene, pacienţii cu SA au fost identificaţi cu o prevalenţă semnificativ mai mare de *Actinobacterii* (0,003) şi o prevalenţă mai mică de *Tenericutes* şi *Verrucomicrobia* (0,007 şi, respectiv, 0,003). La nivel de familii, 17 specii aparţin la 8 subtipuri, au demonstrat diferenţe semnificative între pacienţii cu SA şi LM ($p<0,05$, Tabelul 3).

În plus pentru a identifica speciile bacteriene specifice asociate cu pacienţii cu SA, am comparat microbiota intestinală între pacienţi daţi şi LM folosind analiza discriminativă multivariată. Am constatat că 7 genuri, inclusiv *Prevotella-9, Dialister, Comamonas, Collinsella, Streptococcus, Alloprevotella* şi *Prevotella-2* au fost într-un număr semnificativ la pacienţii cu SA, în timp ce 4 genuri, inclusiv *Eubacterium ruminantium, Ruminococcus gnavus, Lachnospira* şi *Bacteroidele* au fost prezente semnificativ la LM (Figura 4).

Pentru a înţelege mai bine asocierea fenotipului clinic şi a compoziţiei microbiotei intestinale, am efectuat analize suplimentare de subgrup. Comparativ cu LM, nu a fost evidenţiată nici o diferenţă semnificativă nici în axSA, nici în pSA atât în indicele dispersiv absolut, cât şi în cel relativ.

De asemenea, am folosit analiza factorială descriptivă pentru a identifica germeni specifici care au fost asociaţi cu subgrupurile de pacienţi cu SA. *Alloprevotella, Prevotella-9, Collinsella, Dialister* şi *Eubacterium ruminantium* au fost identificate ca bacterii specifice atât la pacienţii cu axSA, cât şi la cei cu pSA în comparaţie cu LM. Cu toate acestea, diferenţele ale *Prevotella-2* şi *Ruminococcus gnavus* au fost identificate numai în comparaţia dintre axSA cu LM; diferenţele *Streptococcus, Comamonas* şi *Lachnospira* au fost identificate numai în comparaţie pSA cu LM. Aşa cum era de aşteptat, au fost identificate bacterii discriminatorii între subgrupurile axSA şi pSA. Între cele două subgrupuri cu SA, *Prevotella-2* a fost ponderată la pacienţii cu axSA, în timp ce *Comamonas, Streptococcus* şi *Collinsella* au fost ponderate la pacienţii cu pSA (Figura 4).

Pentru a determina dacă speciile bacteriene intestinale pot fi considerate biomarkeri de identificare pentru a distinge pacienţii cu SA cu fenotip diferit de LM şi unul de celălalt, a fost construit un model de arbore aleatoriu pentru a clasifica pacienţii cu SA pe baza speciilor la nivel de gen.

Tabelul 3

Prevalența relativă a speciilor bacteriene între grupuri

Specia	SA (n=41)		axSA (n=20)		pSA (n=21)		LM (n=19)	
	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR
Bacteroides	32,338	36,775	34,978	37,900	23,673	39,962	37,872	43,023
Prevotella	1,771	31,310	3,189	22,793	1,601	46,951	0,632	1,303
Lachnospira	1,002	1,099	1,356	0,987	0,682	0,741	1,877	2,395
Dialister	0,458	1,268	0,408	1,942	0,492	1,227	0,001	0,001
Streptococcus	0,200	0,191	0,171	0,141	0,243	0,305	0,088	0,152
Ruminococcus gnavus	0,128	0,151	0,131	0,160	0,129	0,130	0,000	0,000
Collinsella	0,125	0,167	0,048	0,159	0,176	0,174	0,000	0,000
Alloprevotella	0,121	0,175	0,099	0,549	0,125	0,151	0,006	0,039
Comamonas	0,103	0,176	0,006	0,138	0,169	0,148	0,001	0,000
Enterococcus	0,051	0,071	0,019	0,057	0,072	0,041	0,012	0,031
Holdemanella	0,032	0,050	0,040	0,045	0,039	0,056	0,003	0,019
Eubacterium ruminantium	0,032	0,075	0,036	0,103	0,045	0,039	0,198	0,260
Clostridium	0,031	0,052	0,038	0,071	0,035	0,028	0,059	0,051
Eubacterium hallii group	0,027	0,029	0,029	0,025	0,017	0,019	0,006	0,013
Coprococcus	0,021	0,029	0,023	0,028	0,019	0,030	0,037	0,039
Lachnospiraceae	0,015	0,050	0,019	0,079	0,008	0,040	0,081	0,149
Proteus	0,015	0,027	0,001	0,022	0,019	0,019	0,000	0,000

Notă: *SA – spondilită anchilozantă; LM – lotul martor; axSA – SA axială; pSA – SA periferică; IQR – interval intercuartilic.*

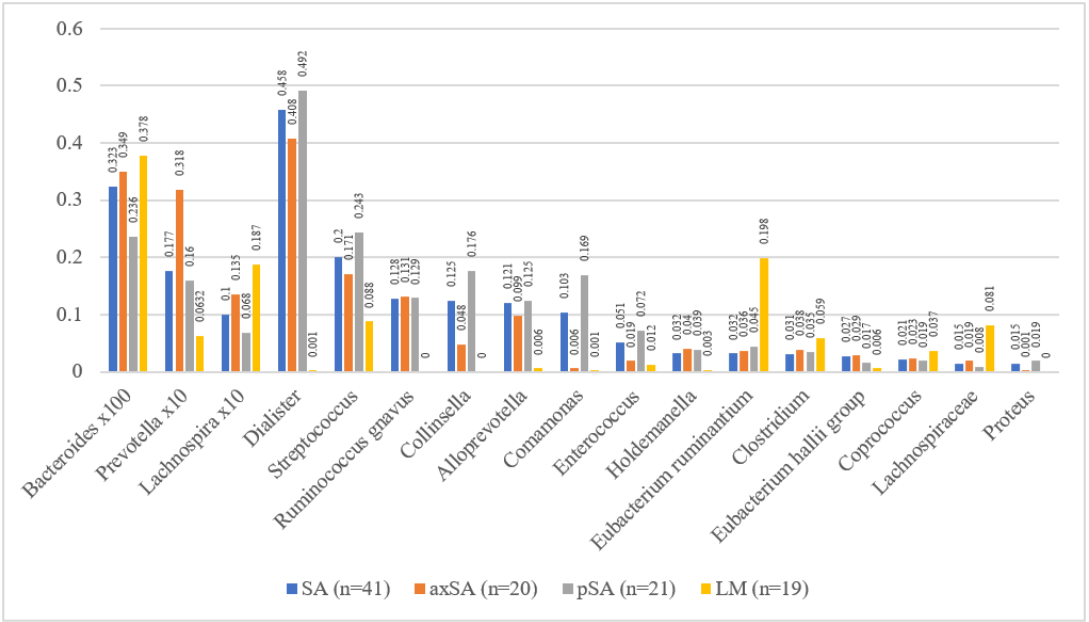


Figura 4. *Ponderea speciilor bacteriene la pacienții cu SA, formele sale periferică și axială versus lotul martor.*

Am efectuat validarea încrucișată de 10 ori pentru a evalua importanța genurilor bacteriene indicatoare. Curba de validare a devenit stabilă atunci când au fost utilizate cele mai relevante 8 genuri. Astfel, am definit aceste 8 genuri ca posibili biomarkeri, inclusiv *Alloprevotella, Acidominococcus, Holdemanella, Allisonella, Dialister, Collinsella, Streptococcus* și *Comamonas* (Figura 5).

Toate aceste 8 specii au fost identificate cu o prevalență semnificativă diferită între pacienții cu SA și LM cu analiza de regresie multivariată. Am putut diferenția cu exactitate pacienții cu SA de LM folosind acest model, deoarece valoarea scorului de specificitate a fost de până la 0,950. Nu

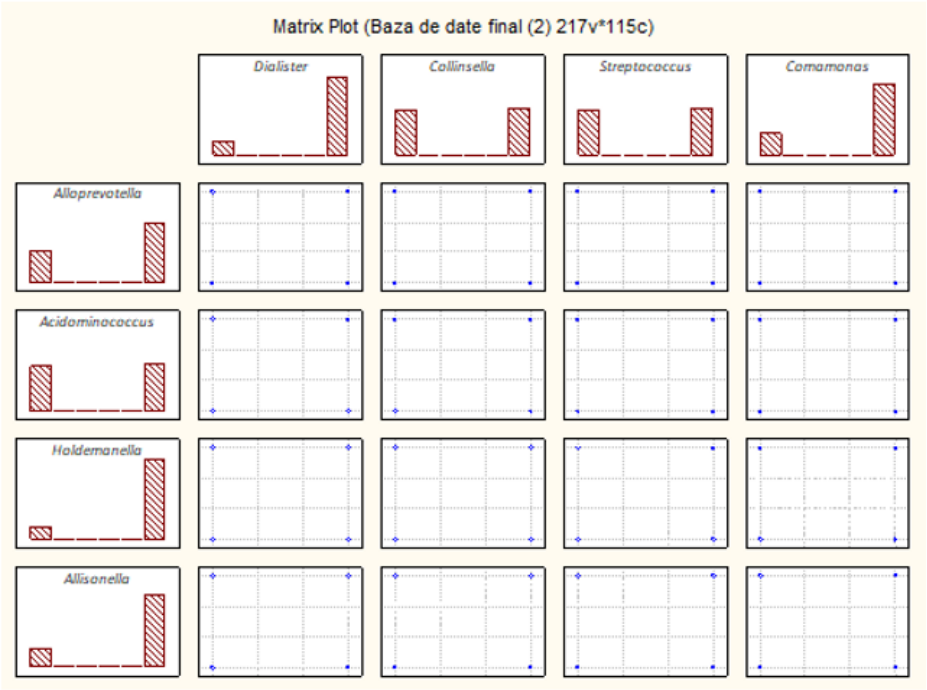


Figura 5. *Validarea specificității germenilor specifici ca posibilii biomarkeri ai SA*

s-a constatat nici o diferență atunci când modelul predictiv a fost aplicat numai pentru a distinge pacienții cu axSA sau pacienții cu pSA de LM. Cu toate acestea, am obținut performanțe slabe atunci când am discriminat între axSA și pSA folosind aceeași metodă pentru a construi un model bazat pe microbiota intestinală.

Discuții

În acest studiu, am demonstrat o distincție clară în profilul microbiomului între pacienții cu SA și persoanele fără patologie și, pentru prima dată, am dezvăluit asocierea cu fenotipurile clinice ale SA. Caracteristicile diferențiale ale microbiotei intestinale ar putea fi utilizate pentru a distinge cu exactitate pacienții cu SA de persoanele fără patologie.

Rezultatele privind diversitatea speciilor de microbiota intestinală la pacienții cu SA, raportate de diferite studii, au fost inconsecvente. Nu am observat diferență semnificativă în indicii de diversitate între pacienții cu SA și LM. Unele surse din literatură [7] au raportat o diversitate mai mare, în timp ce studiile sub conducerea EULAR [8] au raportat o scădere a diversității la pacienții cu SpA. În ciuda acestui fapt, datele noastre au arătat constatări consistente conform cărora compoziția microbiotei intestinale la pacienții cu SA a fost distinctă de cea a persoanelor fără patologie. Acest lucru sugerează că modificarea diversității speciilor poate să nu fie caracteristica dominantă la pacienții cu SA.

În studiul actual, au fost identificate 8 genuri asociate cu SA, inclusiv ponderarea *Prevotella* și *Dialister* și epuizarea *Bacteroides*, care au fost observate și în datele literaturii de specialitate. De exemplu, unii savanți au constatat o abundență crescută de *Prevotella* și o abundență scăzută de *Bacteroides* la pacienții cu SA [9, 10, 11] pe baza secvențierii folosind ADN-ul microbian intestinal din probele fecale ale 320 indivizi au arătat, de asemenea, modificarea microbiomului intestinal la pacienții cu SA. În studiul nostru, am observat o scădere a ponderii *Ruminococcus gnavus* la pacienții cu SA, în special la pacienții cu axSA. Cu toate acestea, unii savanți au raportat că pacienții cu SpA posedă o abundență scăzută a *Ruminococcus gnavus* [12]. *Ruminococcus gnavus* a fost raportat cu o asociere cu BII [13]. Constatarea diferită între studiul nostru și cel al lui Costello M.E. rămâne o întrebare deschisă, deoarece există o diferență în starea inflamației intestinale între cele două cohorte de studiu. *Comamonas*, un posibil agent patogen care poate provoca infecții intestinale, cum ar fi colita în SA [10, 13], a arătat o prevalență mai mare la pacienții cu SA.

Când analizăm diferența dintre pacienții cu axSA și pSA, structura generală a microbiomului intestinal și diversitatea sa au fost depistate ca un model similar. În plus, un model bazat pe microbiota intestinală arată o precizie scăzută pentru a clasifica cele două subgrupuri de pacienți. În ciuda acestui fapt, am constatat că *Prevotella-2* a fost frecventă la pacienții cu axSA, în timp ce *Comamonas, Streptococcus* și *Collinsella* au dominat la pacienții cu pSA. Necesită de menționat faptul că aceste 4 specii prezintă diferențe semnificative nu numai între pacienții cu SA și LM, ci și între pacienții cu axSA și pSA. *Comamonas, Streptococcus* și *Collinsella* sunt agenți patogeni oportuniști care ar putea declanșa factorii proinflamatori și induce inflamația cronică. Pacienții cu pSA au fost mai frecvent diagnosticați cu uveită și BII și, de asemenea, au fost raportate a fi asociate cu disbioză intestinală [14]. Deci, presupunem că preparatele din grupul sulfasalazinei pot funcționa prin vizarea acestor bacterii nefavorabile. Cu toate acestea, trebuie lărgită această cercetare pentru obținerea loturilor numerice majore de pacienți.

În ultimul deceniu, SA a fost considerată un subset al entității mai largi menționate în cadrul SASN și, între timp, au fost stabilite criterii de clasificare pentru axSA cu intenția de a îmbunătăți sensibilitatea pentru diagnosticul precoce al SA și de a reduce diagnosticul tardiv [15]. Cu toate

acestea, durata întârzierii diagnosticului nu s-a îmbunătățit semnificativ [16] și rămâne o prevalență ridicată a axSA nediagnosticată la pacienții cu dureri lombare cronice. O metodă de rezolvare a acestei probleme este de a afla noi biomarkeri specifici de diagnostic. Studiul nostru a formulat un model de clasificare bazat pe microbi intestinali, incluzând 8 specii cu o precizie de 0,95 pentru clasificarea SA în concordanță cu persoane fără patologie. Walters W. și Hyde E. au raportat, de asemenea, un clasificator cu 35 de markeri genetici microbieni cu o precizie de 0,96 [17, 18]. Aceasta a sugerat că biomarkerii microbiotei intestinale pot fi utili pentru ameliorarea diagnosticului precoce pentru SA [19]. Edgar R. și coaut. au descoperit că Rifaximin (un antibiotic selectiv gastrointestinal) poate reduce activitatea inflamatorie prin schimbarea compoziției microbiotei intestinale cu creșterea raportului Bacteroidetes / Firmicutes și a promovat selectiv unele populații probiotice cu remisiunea SASN [11]. Aceasa implică faptul că microbiota intestinală ar putea fi utilă nu numai pentru diagnostic, ci și pentru o nouă țintă de tratament pentru SA, dar sunt necesare studii suplimentare.

Medicamentele anti-factorul de necroză tumorală (anti-TNF)-alfa și sulfasalazina, recomandate pentru tratamentul SA și BII, au fost raportate că dețin efect asupra modificării microbiomului intestinal la pacienții cu BII [13]. Pentru a reduce posibila influență confuză, noi am stabilit în criteriile de excludere pentru pacienții care utilizează anti TNF-alfa și sulfa-preparatele în termen de 3 luni înainte de colectarea probei. În ciuda acestui fapt, nu este cunoscut dacă utilizarea medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) determină diferența observată între pacienții cu SA și LM, din care cauză am preferat să colectăm pacienții cu osteoartroză în calitate de lot martor. Așadar, pe viitor vor fi necesare studii suplimentare, cum ar fi analiza pacienților nou diagnosticați și netratați cu SA. Chestionarele dietetice detaliate nu au fost implementate în studiul nostru. Niciunul dintre pacienții înrolați nu a urmat regimuri dietetice extreme, cum ar fi dietele stricte vegane sau vegetariene.

Concluzie

Rezultatele studiul nostru au evidențiat modificări specifice ale microbiomului intestinal la pacienții cu diferite fenotipuri ale SA, iar modelul de clasificare bazat pe caracteristicile microbiene intestinale ar putea oferi o nouă oportunitate pentru diagnosticul clinic cât mai precoce. Mai mult, descoperirea speciilor microbiene asociate SA în microbiomul intestinal ne poate ajuta la căutarea a mai multe opțiuni de tratament pentru această patologie severă și invalidizantă pentru ameliorarea calității vieții acestor pacienți.

Bibliografie

1. Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. N Engl J Med. 2016;374(26):2563-2574. doi:10.1056/NEJMra1406182
2. Yang M, Xu M, Pan X, et al. Epidemiological comparison of clinical manifestations according to HLA-B*27 carrier status of Chinese ankylosing spondylitis patients. Tissue Antigens. 2013;82(5):338-343. doi:10.1111/tan.12186
3. Lin P, Bach M, Asquith M, et al. HLA-B27 and human β2-microglobulin affect the gut microbiota of transgenic rats. PLoS One. 2014;9(8):e105684. Published 2014 Aug 20. doi:10.1371/journal.pone.0105684
4. Asquith MJ, Stauffer P, Davin S, Mitchell C, Lin P, Rosenbaum JT. Perturbed Mucosal Immunity and Dysbiosis Accompany Clinical Disease in a Rat Model of Spondyloarthritis. Arthritis Rheumatol. 2016;68(9):2151-2162. doi:10.1002/art.39681
5. Zheng H, Wu H, Li J, Jiang SW. CpGIMethPred: computational model for predicting methylation status of CpG islands in human genome. BMC Med Genomics. 2013;6 Suppl 1(Suppl 1):S13. doi:10.1186/1755-8794-6-S1-S13
6. Manasson J, Shen N, Garcia Ferrer HR, et al. Gut Microbiota Perturbations in Reactive Arthritis and Postinfectious Spondyloarthritis. Arthritis Rheumatol. 2018;70(2):242-254. doi:10.1002/art.40359
7. Tant L, Delmotte N, Van den Enden M, Gangji V, Mielants H. High Prevalence of Undiagnosed Axial Spondyloarthritis in Patients with Chronic Low Back Pain Consulting Non-Rheumatologist Specialists in Belgium: SUSPECT Study. Rheumatol Ther. 2017;4(1):121-132. doi:10.1007/s40744-016-0051-1
8. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2017;76(6):978-991. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210770
9. Tito RY, Cypers H, Joossens M, et al. Brief Report: Dialister as a Microbial Marker of Disease Activity in Spondyloarthritis. Arthritis Rheumatol. 2017;69(1):114-121. doi:10.1002/art.39802
10. Costello ME, Ciccia F, Willner D, et al. Brief Report: Intestinal Dysbiosis in Ankylosing Spondylitis. Arthritis Rheumatol. 2015;67(3):686-691. doi:10.1002/art.38967
11. Edgar RC. UPARSE: highly accurate OTU sequences from microbial amplicon reads. Nat Methods. 2013;10(10):996-998. doi:10.1038/nmeth.2604
12. Hall AB, Yassour M, Sauk J, et al. A novel Ruminococcus gnavus clade enriched in inflammatory bowel disease patients. Genome Med. 2017;9(1):103. Published 2017 Nov 28. doi:10.1186/s13073-017-0490-5
13. Zheng H, Chen M, Li Y, et al. Modulation of Gut Microbiome Composition and Function in Experimental Colitis Treated with Sulfasalazine. Front Microbiol. 2017;8:1703. Published 2017 Sep 7. doi:10.3389/fmicb.2017.01703
14. Wen C, Zheng Z, Shao T, et al. Quantitative metagenomics reveals unique gut microbiome biomarkers in ankylosing spondylitis [published correction appears in Genome Biol. 2017 Nov 8;18(1):214]. Genome Biol. 2017;18(1):142. Published 2017 Jul 27. doi:10.1186/s13059-017-1271-6
15. de Winter JJ, Paramarta JE, de Jong HM, van de Sande MG, Baeten DL. Peripheral disease contributes significantly to the level of disease activity in axial spondyloarthritis. RMD Open. 2019;5(1):e000802. Published 2019 Jan 11. doi:10.1136/rmdopen-2018-000802
16. Dhariwal A, Chong J, Habib S, King IL, Agellon LB, Xia J. MicrobiomeAnalyst: a web-based tool for comprehensive statistical, visual and meta-analysis of

microbiome data. Nucleic Acids Res. 2017;45(W1):W180-W188. doi:10.1093/nar/gkx295
17. Walters W, Hyde ER, Berg-Lyons D, et al. Improved Bacterial 16S rRNA Gene (V4 and V4-5) and Fungal Internal Transcribed Spacer Marker Gene Primers for Microbial Community Surveys. mSystems. 2015;1(1):e00009-15. Published 2015 Dec 22. doi:10.1128/mSystems.00009-15
18. Breban M, Tap J, Leboime A, et al. Faecal microbiota study reveals specific dysbiosis in spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2017;76(9):1614-1622. doi:10.1136/annrheumdis-2016-211064
19. Bayhan Gİ, Tanır G, Karaman I, Ozkan S. Comamonas testosteroni: An Unusual Bacteria Associated with Acute Appendicitis. Balkan Med J. 2013;30(4):447-448. doi:10.5152/balkanmedj.2013.9135

Recepționat – 07.08.2023, acceptat pentru publicare – 19.12.2023
Autor corespondent: Lia Chișlari, e-mail: lia.chislari@usmf.md
Declarația de conflict de interese: Autorul declară lipsa conflictului de interese.
Declarația de finanțare: Autorul declară lipsa de finanțare.
Citare: Chișlari L. Impactul microbiotei intestinale asupra evoluției spondilitei anchilozante [Impact of gut microbiota on ankylosing spondylitis evolution]. Arta Medica. 2023;89(4):4-11.

CC BY SA OPEN ACCESS

DOI: 10.5281/zenodo.10429279
UDC: 616.65-002-085.276+616.65-007.61-084

ADENOPROSIN – PREPARAT CU ACȚIUNE PATOGENICĂ ÎN MALADIILE PROSTATEI. STUDIU EXPERIMENTAL

ADENOPROSIN – A DRUG WITH PATHOGENIC ACTION IN DISEASES OF THE PROSTATE GLAND. EXPERIMENTAL STUDY

Ion Dumbraveanu[1], Ceslav Ciuhrii[2], Adrian Tanase[1], Iurie Arian[1], Emil Ceban[1]

[1] Catedra Urologie şi Nefrologie Chirurgicală, Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

[2] Biotehnos SA, Bucureşti, România

Rezumat

Introducere. Maladiile prostatei cunoscute şi tratate din cele mai vechi timpuri rămân o problemă majoră şi controversată a urologiei. Teoriile etiopatogenice ale afecțiunilor benigne a prostatei au cunoscut schimbări majore în ultimul deceniu. Implicarea hormonală în patogeneza hiperplaziei benigne de prostată nu mai este considerată primordială, rolul esențial în apariția şi progresarea hiperplaziei fiind atribuit proceselor inflamatorii.

Scopul studiului a fost revizuirea, prin prisma noilor teorii ştiințifice, a activității antiinflamatorii a preparatului Adenoprosin, supozitoare rectale 150 mg, pe model experimental de prostatită aseptică comparativ cu *Placebo*.

Material şi metode. Studiul a fost efectuat în baza analizei datelor din literatură cu privire la rolul inflamației în apariția hiperplaziei benigne de prostată şi a compartimentului experimental efectuat pe 80 de şobolani albi masculi, linia Wistar. Preparatul Adenoprosin, supozitoare rectale 150 mg, a fost testat comparativ cu *Placebo*, pe modele de prostatită acută şi cronică abacteriană. În prostatita acută, preparatul a fost administrat timp de 7 zile, iar în prostatită cronică 15 zile. Criteriile de eficacitate ale tratamentului au constat în aprecierea stării generale, a greutății prostatei şi a modificărilor histologice inflamatorii şi proliferative.

Rezultate. La şobolanii cărora li s-a administrat preparatul Adenoprosin, s-a determinat scăderea severității procesului inflamator atât în prostatită acută, cât şi cronică abacteriană. S-a restabilit suprafața celulelor epiteliale în zona stromală a prostatei cu scăderea nivelului de congestie vasculară şi diminuarea descuamării epiteliale. Tabloul histologic al prostatei post-tratament a fost apropiat de cel al şobolanilor sănătoşi, spre deosebire de şobolanii cărora li s-a administrat *Placebo*, unde s-a menținut congestia venoasă şi semne de proliferare inflamatorie.

Concluzii. Preparatul de origine entomologică Adenoprosin, supozitoare rectale 150 mg, a demonstrat un efect antiinflamator evident în modelul experimental de prostatită acută aseptică sau cronică abacteriană indusă pe şobolani linia Wistar, semnificativ comparativ cu *Placebo* ($p<0,05$). Studiul deschide noi perspective în patogenia şi metodele de tratament ale patologiilor benigne ale prostatei.

Cuvinte cheie: Adenoprosin, model experimental prostatită, tratament patologie benignă a prostatei

Summary

Introduction. Prostate diseases, known and treated since ancient times, remain a major and controversial problem of urology. Etiopathologic theories of benign prostate disease have undergone major changes over the last decade. Hormonal involvement in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia is no longer considered paramount, the essential role in the occurrence and progression of hyperplasia being attributed to inflammatory processes.

The study aimed to review, in the light of new scientific theories, the anti-inflammatory activity of Adenoprosin, rectal suppositories 150 mg, on an experimental model of aseptic prostatitis compared to placebo.

Material and methods. The study was conducted based on the analysis of literature data on the role of inflammation in benign prostatic hyperplasia and the experimental compartment performed on 80 male white rats, in the Wistar line. The Adenoprosin drug, rectal suppositories 150 mg, was tested compared to placebo in models of acute and chronic abacterial prostatitis. In acute prostatitis, the drug was administered for 7 days, and in chronic prostatitis 15 days. Treatment efficacy criteria consisted of assessing general condition, prostate weight, and inflammatory and proliferative histological changes.

Results. In rats administered adenoprosin, the severity of the inflammatory process, in both acute and chronic abacterial prostatitis, was reduced. The surface of epithelial cells in the stromal area of the prostate was restored, decreasing the level of vascular congestion and decreasing epithelial desquamation. The histological picture of the prostate post-treatment was close to that of healthy rats, unlike rats given placebo where venous congestion and signs of inflammatory proliferation remained.

Conclusions. The entomological origin Adenoprosin drug, rectal suppositories 150 mg, demonstrated an obvious anti-inflammatory effect in the experimental model of acute aseptic or chronic abacterial induced prostatitis on Wistar line rats, significantly compared with Placebo ($p<0,05$). The study opens new perspectives on pathogenesis and methods of treatment of benign pathologies of the prostate.

Keywords: Adenoprosin, experimental model prostatitis, treatment of benign pathology of the prostate

Introducere

Maladiile prostatei au fost şi continuă să rămână cele mai frecvente patologii care afectează bărbatul adult. Cu toate că sunt cunoscute şi tratate din cele mai vechi timpuri, ele rămân o problemă majoră şi controversată a urologiei. Bărbatul vârstnic suferă de adenom sau cancer al prostatei,

iar bărbatul tânăr este adeseori afectat de prostatita cronică sau sindromul dureros pelvin.

Persistența simptomatologiei prostatice are impact grav asupra calității vieții pacientului și a celor din jur. Cauzele apariției și, respectiv, metodele de tratament ale patologiilor prostatei au suferit în timp schimbări, adeseori diametral opuse, continuând să rămână controvestate până la momentul actual. Teoria cea mai probabilă de apariție și progresare a hiperplaziei benigne de prostată a fost considerată timp de zeci de ani teoria hormonală cu apariția dezechilibrului dihidrotestosteron și a balanței androgeni-estrogeni. Studiile publicate în ultimul deceniu remarcă faptul că alterarea echilibrului estrogen-testosteron explică dezvoltarea bolii, dar nu și declanșarea acesteia. Androgenii sunt implicați în creșterea prostatei în timpul vârstei de dezvoltare, rolul lor în patogeneza hiperplaziei benigne de prostată (HBP)/ simptomelor tractului urinar inferior (LUTS) este controversat. Testosteronul scăzut și estradiolul ridicat favorizează progresia bolii, dar nu și apariția ei [1]. Primele modificări histologice în prostată apar cu mult până la vârsta de 40 de ani manifestate prin proliferarea țesutului glandular la nivelul zonei de tranziție, atunci când este timpuriu să vorbim despre un dezechilibru hormonal manifest. Prin urmare, tot mai frecvent apar alte păreri și teorii despre cauzele maladiilor tumorale ale prostatei. Rolul inflamației cronice este tot mai frecvent menționat ca factor indispensabil în apariția HBP, care poate influența atât manifestările clinice, cât și mărimea prostatei. Afectarea inflamatorie repetată a țesutului prostatic provoacă proliferarea proeminentă a celulelor stromale și epiteliale ale prostatei și creșterea în volum a acesteia [2]. Cercetările histologice efectuate pe specimenele de țesut hiperplazic înlăturat în timpul intervențiilor chirurgicale sau a biopsiei prostatei au identificat celule inflamatorii limfocitare în circa 56-96,1 % specimene [2, 3, 4, 5]. Circa 40-70 % pacienți cu hiperplazie benignă de prostată prezintă simptome ale tractului urinar inferior (LUTS) din cauza inflamației cronice persistente [6], iar probabilitatea de a avea hiperplazie benignă de prostată în viitor este de la 2,4 la 6 ori mai mare la cei care au avut prostatită cronică la vârsta tânără [7]. Sunt multe păreri care sugerează că prostatita cronică poate fi marker precoce al apariției hiperplaziei benigne de prostată și că prostatita cu debut tânăr ar putea fi un marker precoce al dezvoltării HBP [8]. Prin urmare, deși mecanismele fiziopatologice ale bolilor prostatice nu sunt pe deplin elucidate, inflamația cronică a prostatei este considerată o cauză semnificativă a HBP. În același timp, nu sunt cunoscute caracteristicile de distribuție ale celulelor inflamatorii în țesutul prostatic hiperplazic, iar sursa acestei inflamații este supusă dezbaterilor [6]. Reacția inflamatorie în țesutul prostatic poate fi declanșată de mai mulți factori, infecții bacteriene sau virale (virusul papilomatozei umane, virusul herpes simplex tip 2 sau citomegalovirus), microorganisme cu transmitere sexuală (gonoreea sau chlamydia) [9]. Celulele inflamatorii prezente în secțiunea periglandulară indică geneza imună a răspunsului inflamator. La rândul său, răspunsul imun poate fi consecința unor factori non-microbiologici sau aseptici. Studiile ultimilor ani arată asocieri directe între patologiile prostatei, în special hiperplazia benignă sau cancer, și schimbările metabolice ale organismului. Pacienții cu sindrom metabolic au niveluri crescute de interleukine (IL-17, IL-15, IL-8), factor de necroză tumorală (TNF)-α, interferon-γ, etc., care contribuie la apariția stresului oxidativ și a hipoxiei celulare la nivel de țesuturi epiteliale, creșterea citochinelor proinflamatorii cu producerea factorilor de creștere suplimentară și proliferare celulară [10, 11]. De asemenea, hiperinsulinemia pare să aibă un impact asupra țesutului prostatei și este asociată cu inflamația și hiperplazia prostatei [12]. Prin urmare, conform conceptelor actuale, inflamația, dislipidemia și dezechilibrul hormonilor sexuali – sunt cele mai frecvente cauze ale apariției hiperplaziei benigne de prostată [13]. HBP este considerată o boală inflamatorie mediată imun, iar statutul inflamator prostatic persistent este factor cheie pe parcursul dezvoltării și progresiei maladiei.

În contextul respectiv, când teoriile etiopatogenice ale maladiilor prostatei sunt revizuite logic, apare întrebarea – oare metodele cunoscute de tratament corespund noilor teorii? Asociația Europeană de Urologie (EAU) recomandă mai multe medicamente pentru tratamentul simptomelor tractului urinar inferior și/ sau a hiperplaziei benigne de prostată [14]. Cele mai utilizate medicamente pentru tratamentul HBP sunt: antagoniștii receptorilor α1-adrenergici, inhibitorii 5α-reductazei, inhibitorii fosfodiesterazei de tip 5, antagoniștii receptorilor muscarinici și beta-3 agoniștii. Utilizarea medicamentelor respective în monoterapie sau în terapie combinată depinde de intensitatea simptomelor tractului urinar inferior, mărimea prostatei, riscul de progresie sau preferința pacientului. În același timp, nici unul din medicamentele sus-numite nu are acțiune antiinflamatorie directă. Datele științifice actuale nu permit ghidurilor să facă recomandări certe cu privire la utilizarea extractelor de plante, posibil și din cauza necunoașterii mecanismului de acțiune. Totuși, experiența clinică, dar și unele publicații, arată efecte antiinflamatorii în cazul utilizării de lungă durată a unor produse precum dovleacul (*Cucurbita pepo*), prunul african (*Pygeum africanum*), palmierul pitic (*Serenoa repens*) sau sabalul spinos (*Sabal serrulata*), urzica (*Urtica dioica*), etc. [15].

Mai mult, sunt publicate studii experimentale, realizate pe șoareci, care pun accent și explică anume mecanismul antiinflamator și antiproliferativ cu reducerea nivelului de citokine/ chemokine la nivel de prostată a extractelor fitoterapeutice [16].

În alte lucrări recente, persistă ideea că, după ani de cercetare în patogenia maladiilor prostatei, suntem încă departe de a avea un răspuns cert despre factorii de inițiere și menținere a acestor patologii, fiind necesare noi cercetări, inclusiv pentru a descoperi noi căi de tratament [11]. Au fost publicate studii care arată că preparatele antiinflamatorii nesteroidiene îmbunătățesc simptomele urinare și fluxul urinar. În același timp, siguranța și capacitatea lor de a preveni complicațiile HBP și ale tratamentului cu acestea nu sunt pe deplin cunoscute [17, 18]. Alte studii experimentale arată că tratamentul cu antagoniști ai TNF, unul din principalii mediatori ai inflamației aseptice, reduce proliferarea epitelială

și acumularea de macrofage în țesuturile de prostată atât pe modele de șoarece, cât și pe subiecți umani [19].

În contextul sus-menționat, am decis să revizuim datele obținute de către echipa noastră de cercetare în evaluarea acțiunii preparatului Adenoprosin, supozitoare rectale 150 mg, în tratamentul patologiilor benigne ale prostatei. Medicamentul Adenoprosin este un produs de origine entomologică, obținut prin utilizarea biotehnologiilor avansate, care conține o biomasă din larvele anumitor specii de insecte (*Lymantria dispar*). Preparatul a fost elaborat și înregistrat în anul 2006 în cadrul centrului științific «Newtone Laboratories», România. În urma studiilor preclinice realizate în cadrul Universității de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" din R. Moldova, apoi în laboratoarele de cercetare-dezvoltare a Biotehnos SA, Romania, a fost demonstrat că preparatul posedă proprietăți antioxidante, antiproliferative, antiinflamatoare și imunomodulatorii.

În publicațiile noastre anterioare, am studiat și menționat efectele atât la nivel fundamental, cât și clinic, efectuate inclusiv comparativ cu alte produse similare și cu datele din literatura de specialitate, prin prisma cunoștințelor anilor respectivi, fără a pune un accent deosebit pe acțiunea antiinflamatorie și antiproliferativă a preparatului [20, 21, 22].

Scopul studiului este revizuirea, prin prisma noilor teorii științifice, a activității antiinflamatorii și efectelor adverse ale preparatului Adenoprosin, supozitoare rectale 150 mg, pe model experimental de prostatită aseptică.

Material și metode

Studiul a constat din 2 compartimente: teoretic și experimental. În primul compartiment am studiat literatura de specialitate cu ajutorul bazelor de date PubMed și Google Scholar, prin utilizarea cuvintelor cheie – hiperplazie benignă de prostată, prostatită abacteriană, inflamația prostatei, tratament HBP. Studiul experimental a fost efectuat pe 80 șobolani albi masculi, linia Wistar, cu greutatea inițială de circa 300±2,1 grame. Au fost respectate condițiile de întreținere, îngrijire, aclimatizare și includere în studiu a animalelor conform recomandărilor „Guide for care and use of laboratory animals" (ILAR publication, 1996, National Academy Press) și standardului ISO P-53434-2009 [23]. Am considerat că modelul de prostatită aseptică, permite atât a studia mai profund cauzele apariției prostatitei abacteriene, cât și a studia inflamația aseptică despre care se menționează că poate fi una din cauzele adenomului de prostată. Pentru a modela inflamația aseptică a prostatei au fost propuse mai multe modele experimentale de prostatită, care imită fenotipul prostatitei cronice umane. Cel mai apropiat model este cel indus asupra șobolanilor albi. Inducerea prostatitei aseptice se poate realiza prin mai multe metode, precum injectarea directă în prostata șobolanilor a diferitor substanțe, de exemplu etanol, acid dinitrobenzensulfonic (DNBS) sau modelarea chirurgicală prin suprimarea zonală a circulației sanguine. Intervalul de 12-48 ore este suficient pentru a provoca o inflamație acută, iar cel de 30-45 zile este suficient pentru dezvoltarea unei inflamații aseptice cronice, asemănătoare cu cea produsă de o prostatită abacteriană. Șobolanii au fost repartizați randomizat în 8 grupe a câte 10 exemplare. Toate animalele au beneficiat de aceleași condiții de îngrijire, hrană, lumină și perioadă de urmărire (7 zile pentru primul experiment sau 45 de zile pentru al doilea). Fiecare animal a fost marcat cu colorant specific (eozin sau albastru de metilen) cu scop de identificare.

Preparatul Adenoprosin a fost administrat sub formă de supozitoare rectale. Doza administrată a fost calculată proporțional greutății corporale. Astfel, doza de 150 mg recomandată pentru 70 kg/ 24 ore, este echivalent cu 2,1 mg/ kg masă corporală [23]. Cercetarea a fost efectuată comparativ cu *Placebo*.

Inflamația aseptică acută a prostatei a fost modelată pe 30 șobolani prin ligaturarea intraoperatorie a arterei lobului prostatic anterior. Șobolanii din lotul de control nu au fost supuși intervenției chirurgicale. La toți șobolanii li s-a administrat timp de 7 zile preparatul Adenoprosin în 2 doze diferite sau *Placebo*. Astfel, la 10 șobolani li s-a administrat doza calculată de Adenoprosin, la alți 10 – doza triplă, adică 37,8 mg/ kg, iar la ultimii 10 s-a administrat *Placebo* (Tabelul 1).

Șobolanilor din lotul de control nu li s-a administrat nimic. La toate animalele, la finele celor 7 zile s-a apreciat starea generală, greutatea corporală și rezultatele examinării morfologice. Din punct de vedere morfologic, după necropsia animalelor s-a apreciat aspectul macroscopic al prostatei, s-a determinat greutatea prostatei și calculat coeficienții de masă. Examinarea microscopică s-a axat pe studierea zonei de inflamație aseptică indusă, cu aprecierea indicilor calitativi și cantitativi ai inflamației acute: prezența celulelor

Tabelul 1

Repartizarea șobolanilor albi linia Wistar (nr. 80), cu inflamație aseptică indusă, acută și cronică, a prostatei

Nr. lot	Tratament administrat	Nr. șobolani inflamație aseptică acută	Nr. șobolani inflamație aseptică cronică	Total
1	Fără tratament	10	10	20
2	*Placebo* – 7 zile	10	-	10
3	Adenoprosin – doza tratament - 7 zile	10	-	10
4	Adenoprosin – doza tratament x 3 – 7 zile	10	-	10
5	*Placebo* - 15 zile	-	10	10
6	Adenoprosin - doza tratament – 15 zile	-	10	10
7	Adenoprosin – doza tratament x 3 – 15 zile	-	10	10

epiteliale în zona stromală a prostatei, prezența, nivelul și suprafața de neovascularizare sanguină, numărul de acini cu epiteliu descuamat calculat pe 100 secțiuni marginale, etc. Compararea indicilor sus-numiți permite descrierea atât a inflamației, cât și a efectului antiinflamator și antiproliferativ.

Inflamația cronică aseptică a prostatei a fost provocată după aceleași principii ca și modelarea inflamației aseptice acute, prin ligaturarea intraoperatorie sub anestezie generală a lobului drept al prostatei. După o perioadă de 30 de zile de la intervenție, necesară pentru dezvoltarea procesului aseptic, s-a administrat preparatul Adenoprosin conform criteriilor de dozare descrise anterior, pentru o perioada de 15 zile.

Modificările survenite ca urmare a modelării prostatitei aseptice și eficacitatea administrării preparatului Adenoprosin au fost apreciate conform unor criterii similare modelului de prostatită acută prin efectuarea examinărilor histologice la interval de 15 zile de administrare a preparatului Adenoprosin, respectiv 45 zile de la ligaturarea lobului drept al prostatei. Au fost apreciați indicatorii cantitativi ai inflamației cronice și acțiunea preparatului Adenoprosin asupra lor: suprafața totală a celulelor epiteliale din zona stromală a prostatei, nivelul de vascularizare sanguină prin aprecierea suprafeței arteriolare, mărimea secțiunilor marginale ale prostatei, procentul de țesut fibros și suprafața celulelor de colagen în stratul fibros al prostatei.

Prelucrarea statistică a datelor a fost realizată prin intermediul programelor de prelucrare statistică Statistica 5.5. În calitate de criteriu parametric a fost utilizat criteriul Student, iar criteriile neparametrice au fost determinate conform criteriilor Wilkinson sau Mann-Whitney. Diferențele au fost considerate veridice la nivelul de veridicitate $p<0,05$.

Rezultate

Acțiunea preparatului Adenoprosin, supozitoare rectale 150 mg pe modelul de prostatită acută.

Acțiunea preparatului Adenoprosin asupra animalelor studiate și a modelului de prostatită acută a fost determinată prin aprecierea stării generale a șobolanilor, a masei corporale, a greutății prostatei și a schimbărilor patomorfologice microscopice. Starea generală a animalelor și determinarea masei corporale au fost apreciate înainte de inducerea inflamației acute și la interval de 7 zile după (tabelul 2).

Tabelul 2

Dinamica masei corporale la șobolanii sănătoși și cu prostatită acută aseptică sub acțiunea preparatelor administrate

Termenul evaluării	Lotul 1 sănătoși	Lotul 2 Placebo	Adenoprosin	
			Doza T	Doza T x 3
Până la inflamație	299,00 ±1,54	298,90 ±1,73	299,60 ±2,17	299,20 ±2,41
7 zile de la inducerea inflamației	316,60 ±0,78	273,90 ±1,55*	278,60 ±1,20*	279,50 ±1,93*

** diferență statistic veridică comparativ cu lotul Nr.1 (șobolani sănătoși, intacți), p<0,05.*

Provocarea inflamației acute aseptice a dus la descreșterea greutății corporale în toate loturile de studiu, cu excepția șobolanilor sănătoși, fără acțiuni asupra prostatei, care au adăugat în greutate. Se observă o tendință de descreștere mai temperată a greutății corporale totale la șobolanii cărora li s-a administrat Adenoprosin.

Examinarea histologică efectuată la interval de 7 zile de la debutul prostatitei acute aseptice provocate, a evidențiat și modificarea greutății prostatei în loturile de studiu, cu deosebiri statistic veridice, la șobolanii cărora li s-a administrat preparatul Adenoprosin, comparativ cu Placebo ($p<0,05$) (vezi tabelul 3).

Tabelul 3

Modificarea greutății prostatei sub influența preparatelor administrate

Termenul evaluării	Lotul 1 sănătoși	Lotul 2 *Placebo*	Adenoprosin	
			Doza T	Doza T x 3
7 zile de la inducerea inflamației	2,09±0,03	1,71±0,05*	1,99±0,12#	2,12±0,10#

** diferență veridică comparativ cu grupa de șobolani sănătoși (p<0,05, criteriu Mann-Whitney)*

 # diferență veridică comparativ cu grupa de control, Placebo (p<0,05)

Aspectul microscopic al prostatei șobolanilor din loturile de studiu, a arătat schimbări evidente între loturi. Astfel, la șobolanii sănătoși, parenchimul prostatei a fost predominat de secțiunile terminale ale glandelor alveolare tubulare. Majoritatea glandelor aveau lumenul larg cu o cantitate mare de secreție, care contribuie ca pliurile mucoasei epiteliale să fie netede, iar celulele epiteliale să capete o formă cubică. Straturi subțiri de țesut muscular-elastic au fost localizate între unitățile secretorii ale glandei. La animalele supuse intervenției chirurgicale de ligaturare a lobului anterior al prostatei, cărora li s-a administrat *Placebo*, examinarea histologică a arătat prezența unui tablou de prostatită acută: edem interstițial pronunțat cu congestie vasculară evidentă. Epiteliul secretor era atrofiat, iar secreția glandulară absentă. La șobolanii cărora li s-a administrat Adenoprosin, supozitoare rectale 150 mg, imaginea microscopică a prostatei a arătat o scădere a severității procesului inflamator. Parenchimul prostatei a avut o structură normală, secțiunile terminale fiind acoperite cu epiteliu secretor de formă prismatică. În același timp, au fost depistate și sectoare cu edem stromal, dar mult mai puțin pronunțat ca în lotul martor, fără semne de congestie vasculară (vezi figura 1).

Din punct de vedere cantitativ, acțiunea antiinflamatorie a preparatului Adenoprosin comparativ cu *Placebo* a fost apreciată prin determinarea suprafeței de celule epiteliale pe secțiunea glandei, a numărului și suprafeței vaselor sanguine și a numărului de acini cu epiteliu descuamat pe 100 secțiuni marginale consecutive (tabelul 4).

Astfel, comparativ cu șobolanii intacți (sănătoși) la animalele supuse tratamentului cu *Placebo*, se observă o reducere numerică semnificativă a suprafeței de celule epiteliale și a celei de vase sanguine, cu creșterea nivelului de descuamare epitelială. La animalele supuse tratamentului cu

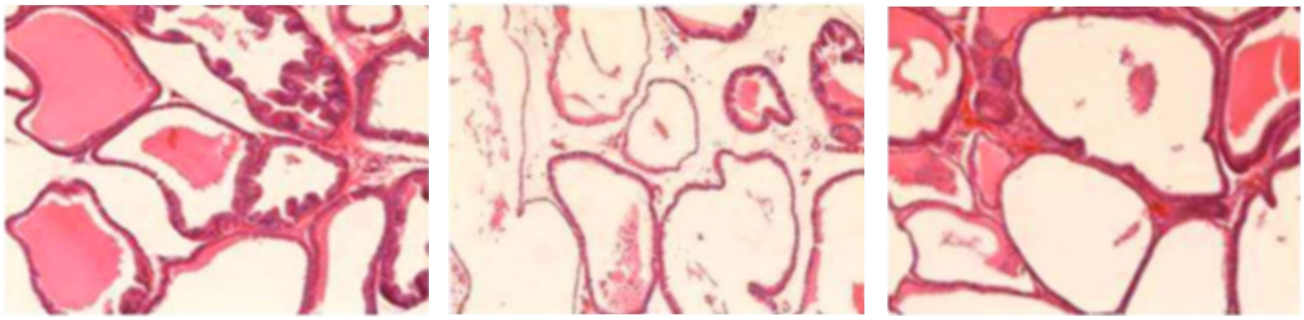


Figura 1. *Structura microscopică a prostatei: a) prostată intactă, b) prostatită acută tratată cu Placebo, c) prostatită acută tratată cu Adenoprosin, supozitoare rectale 150 mg, doza 38 mg/ kg. Coloraţie hematoxilin-eozin x 100*

Tabelul 4

Acţiunea preparatului Adenoprosin, supozitoare rectale 150 mg, asupra structurii prostatei în tratamentul prostatitei acute aseptice induse (n grupa = 10)

Parametrii	Lotul 1 sănătoşi	Lotul 2 *Placebo*	Adenoprosin	
			Doza T	Doza T x 3
Suprafaţa celulelor epiteliale	20,8±1,2	8,3±0,9*	12,4±1,3*	16±1,2#
Suprafaţa vaselor sanguine	0,3±0,04	1,2±0,2*	0,7±0,08	0,5±0,05
Numărul de acini cu epiteliu descuamat pe 100 secţiuni	3,2±0,09	15±1,2*	11,3±0,9*	9,4±0,7*#

**diferenţă veridică comparativ cu grupa de şobolani sănătoşi (p<0,05, criteriu Mann-Whitney)*

 # diferenţă veridică comparativ cu grupa de control, Placebo (p<0,05)

Adenoprosin, supozitoare rectale 150 mg, aceste cifre sunt mult mai apropiate de cele ale lotului de control.

Acţiunea preparatului Adenoprosin, supozitoare rectale 150 mg asupra modelului de prostatită cronică.

Modelarea prostatitei cronice abacteriene s-a realizat prin ligaturarea intraoperatorie a lobului drept al prostatei. Tratamentul a fost iniţiat după 30 de zile de la intervenţia chirurgicală când în zona afectată a prostatei era evident un proces inflamator aseptic şi a avut o durată de 15 zile. A fost studiată acţiunea preparatului Adenoprosin 150 mg comparativ cu *Placebo* asupra masei corporale a şobolanilor şi acţiunea antiinflamatorie locală prin examinarea schimbărilor morfologice ale prostatei.

Masa corporală a fost determinată la fiecare 7 zile de la modelarea prostatitei cronice abacteriene şi până la finele tratamentului. La animalele sănătoase s-a observat creşterea constantă a masei corporale pe toată durata studiului. La animalele cu modelarea prostatitei cronice abacteriene s-a observat scăderea progresivă a masei corporale începută imediat după intervenţie. Scăderea masei corporale a continuat la şobolanii supuşi tratamentului cu *Placebo*. La şobolanii cărora li s-a administrat preparatul Adenoprosin, imediat după iniţierea tratamentului, scăderea în greutate s-a stopat, iar după 15 zile de tratament s-a înregistrat o creştere a greutăţii corporale (vezi tabelul 5).

În urma evaluării tuturor şobolanilor, s-a observat că utilizarea preparatului Adenoprosin, supozitoare rectale 150 mg, a contribuit nu doar la creşterea masei corporale a şobolanilor cu prostatită cronică abacteriană, comparativ cu şobolanii cărora li s-a administrat *Placebo*, ci şi a greutăţii prostatei. În tabelul 6 este arătată greutate prostatei la interval de 45 zile de la inducerea inflamaţiei aseptice şi 15 zile de tratament. Se observă o diferenţă nesemnificativă între loturile cărora li s-a administrat Adenoprosin, comparativ cu şobolanii sănătoşi şi relevantă faţă de *Placebo*.

Tabelul 5

Acţiunea preparatului Adenoprosin, supozitoare rectale 150 mg asupra masei corporale a şobolanilor în cadrul tratamentului prostatei cronice abacteriene (n grupa = 10)

Parametrii	Lotul 1 sănătoşi	Lotul 2 *Placebo*	Adenoprosin	
			Doza T	Doza T x 3
Iniţial	299,50±2,24	300,00 ±2,26	297,90 ± 1,57	300,30 ±1,88
7 zile	314,60 ±0,85	280,00 ±1,91*	278,60 ±1,87*	277,40 ±1,77*
14 zile	323,50±1,11	265,20±1,25*	265,70±0,88*	264,20±1,05*
21 zile	333,40±0,86	243,70±0,93*	244,00±1,04*	244,90±1,00*
30 zile	338,20±0,85	237,70 ±1,05*	239,10 ±1,00*	237,60 ±1,42*
15 zile de tratament sau *Placebo*	361,60±1,16#	223,80±0,98*	259,30±1,17*#	260,10±0,99*#

**diferenţă veridică comparativ cu grupa de şobolani sănătoşi (p<0,05, criteriu Mann-Whitney)*

 # diferenţă veridică comparativ cu grupa de control, Placebo (p<0,05)

Tabelul 6

Acțiunea preparatului Adenoprosin, supozitoare rectale 150 mg asupra greutății prostatei în cadrul tratamentului prostatitei cronice abacteriene (n grupa = 10)

Termenul evaluării	Lotul 1 sănătoși	Lotul 2 *Placebo*	Adenoprosin	
			Doza T	Doza T x 3
45 zile modelare/ 15 tratament	2,04±0,03	1,78±0,05*	2,02±0,04#	2,00±0,03#

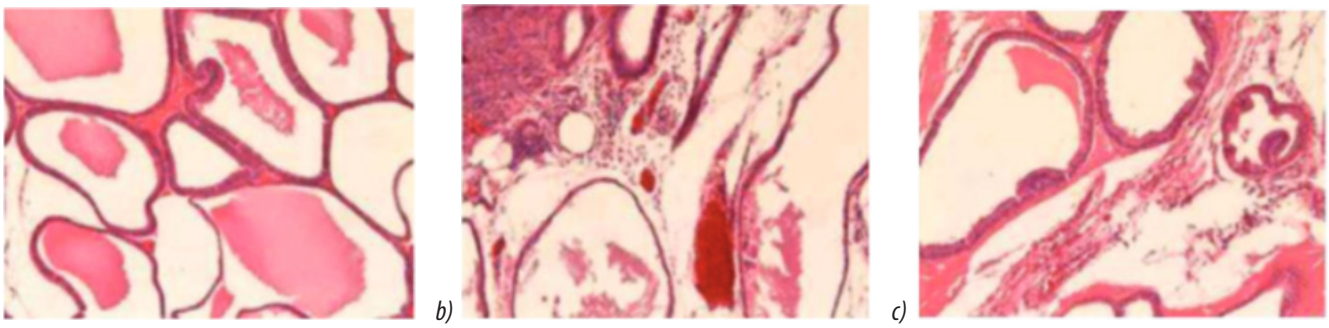
**diferență veridică comparativ cu grupa de șobolani sănătoși (p<0,05, criteriu Mann-Whitney)*

 # diferență veridică comparativ cu grupa de control, Placebo (p<0,05)

La un interval de 45 de zile de la modelarea prostatitei cronice abacteriene, respectiv 15 zile de administrare a preparatului Adenoprosin în 2 doze diferite sau *Placebo*, prostatele tuturor șobolanilor au fost supuse examinării morfopatologice. Examinarea histologică a prostatei șobolanilor cărora li s-a administrat *Placebo* a arătat prezența edemului interstițial, a congestiei vasculare cu proliferarea țesutului conjunctiv, conținut ridicat de fibroblaști și infiltrat inflamator limfocitar. Epiteliul secretor a fost atrofiat, iar secreția la nivel de secțiuni terminale absentă. A fost semnalată prezența sectoarelor cu descuamare a epiteliului și dilatare evidentă a secțiunilor terminale datorată acumulării de lichid exudativ.

La șobolanii cărora li s-a administrat Adenoprosin, s-a observat reducerea edemului interstițial și a congestiei vasculare din prostată. Aspectul macroscopic al parenchimului prostatei a fost apropiat de cel obișnuit, comparativ cu prostata șobolanilor sănătoși, la nivelul epiteliului secțiunilor terminale au fost prezente celule prismatice secretorii cu secreție activă.

A fost remarcată prezența doar a câtorva porțiuni cu semne reziduale de inflamație cronică sub formă de infiltrat limfocitar stromal. De asemenea, la sobolanii cu administrare de Adenoprosin s-a observat un nivel redus al depunerilor la nivel de matrice extacelulară și a celor de colagen, ce denotă absența sau diminuarea fibrozei la acest nivel și restabilirea schimbărilor histologice ale țesutului prostatic afectat (Figura 2).



a) b) c)

Figura 2. *Structura microscopică a prostatei: a) prostata intactă-sănătoasă, b) prostatită cronică abacteriană tratată cu Placebo, c) prostatita cronică abacteriană tratată cu Adenoprosin, supozitoare rectale 150 mg, doza 38 mg/ kg. Colorație hematoxilin-eozin x 100.*

Efectul antiinflamator al preparatului Adenoprosin, supozitoare rectale 150 mg, a fost exprimat și prin creșterea suprafeței și numărului celulelor epiteliale în secțiunile terminale, reducerea nivelului de congestie vasculară și a numărului de acini cu epiteliu descuamat, care este un semn evident al inflamației. Nu au fost observate semne de creștere a numărului fibrelor de colagen în țesutul prostatei (vezi tabelul 7).

Cercetările efectuate au demonstrat reducerea semnificativă a semnelor de inflamație abacteriană acută și cronică a prostatei pe model experimental sub acțiunea preparatului Adenoprosin, supozitoare rectale 150 mg, administrat pentru o perioadă de 7 zile (prostatită abacteriană acută) și 15 zile (prostatită cronică).

Administrarea dozei triple a preparatului Adenoprosin a avut ca scop aprecierea efectelor dozei echivalent/terapeutice pentru o eventuală ajustare a sa, precum și a potențialelor efecte adverse la triplarea dozei. Nu am observat apariția unor

Tabelul 7

Acțiunea preparatului Adenoprosin, supozitoare rectale 150 mg, asupra structurii prostatei în cadrul tratamentului prostatitei cronice abacteriene (n grupa = 10)

Parametrii	Lotul 1 sănătoși	Lotul 2 *Placebo*	Adenoprosin	
			Doza T	Doza T x 3
Suprafața celulelor epiteliale	20,5±1,4	7,4±0,9*	12,3±1,2*	17,6±1,6#
Suprafața congestiei vasculare	0,3±0,03	1,1±0,2*	0,6±0,2#	0,5±0,1#
Numărul de acini cu epiteliu descuamat pe 100 secțiuni	3,3±0,7	50,5±1,4*	35,2±1,6*#	20,4±1,2*#
Suprafața fibrelor de colagen	1,5±0,4	15,4±0,5*	13,6±0,7*	10,2±0,9*#

**diferență veridică comparativ cu grupa de șobolani sănătoși (p<0,05, criteriu Mann-Whitney)*

 # diferență veridică comparativ cu grupa de control, Placebo (p<0,05)

efecte adverse la șobolanii cărora li s-a administrat doza triplă. În același timp, la șobolanii respectivi am remarcat tendințe de creștere a efectelor antiinflamatorii și antiproliferative (suprafața celulelor epiteliale, reducerea congestiei vasculare, dar pe care le-am considerat insuficiente pentru o concluzie veridică în baza studiului efectuat.

Discuții

Problema etiopatogeniei și acțiunii proceselor inflamatorii asupra organelor și sistemelor organismului uman nici pe departe nu este complet elucidată. În ultimele decenii, în literatura medicală, tot mai frecvent se menționează rolul inflamației în apariția, menținerea și progresarea maladiilor prostatei, nu doar a prostatitei cronice, ci și a hiperplaziei benigne sau a cancerului de prostată [6, 8, 9].

Pe de altă parte, cu toate că procesele infamatorii sunt considerate verigă importantă a maladiilor prostatei, tratamentul lor rareori este luat în considerație în recomandările clinice existente [14]. Printre cauzele posibile ar fi absența unor preparate cu acțiune antiinflamatorie și antiproliferativă certă și, totodată, cu efecte adverse minime, dar și a studiilor fundamentale și clinice în domeniu.

Studiul nostru experimental a fost realizat cu ceva timp în urmă, când nu aveam cunoștințele teoretice actuale referitor la rolul inflamației aseptice în apariția și dezvoltarea hiperplaziei de prostată, accentul fiind pus pe acțiunea preparatului Adenoprosin asupra reducerii efectelor inflamației aseptice acute și cronice asupra prostatei și a animalelor implicate în experiment. Examinarea morfologică a modelului de prostatită acută aseptică tratată cu preparatul Adenoprosin a înregistrat diminuarea severității procesului inflamator, scăderea edemului stromal și a congestiei vasculare. Evaluarea cantitativă a acțiunii medicamentului Adenoprosin comparativ cu *Placebo*, a evidențiat că la animalele supuse tratamentului cu *Placebo* s-a redus semnificativ numărul de celule epiteliale și de vase sanguine, cu creșterea nivelului de descuamare epitelială. Șobolanii cu prostatită acută aseptică, care au fost supuși tratamentului cu Adenoprosin, au avut indicii respectivi mult mai apropiat de lotul martor (șobolani sănătoși) și în modelul experimental de prostatită cronică aseptică preparatul Adenoprosin a demonstrat reducerea edemului interstițial, a congestiei vasculare și menținerea semnelor reziduale de inflamație doar pe anumite sectoare, spre deosebire de șobolanii cu inflamație aseptică tratați cu *Placebo*, unde se menține edemul interstițial, congestia vasculară și semnele de proliferare inflamatorie.

Cu toate că studiul nostru are anumite limite, din cauza numărului mic de animale implicate în experiment, sau studierea inflamației doar pe criterii histologice, fără implicări biochimice sau imunohistochimice, rezultatele sale sunt încurajatoare anume prin prisma noilor viziuni etiopatogenice a hiperplaziei benigne de prostată și prostatitei cronice deschizând noi perspective atât de cercetare, cât și de tratament a patologiilor prostatei.

Concluzii

Preparatul de origine entomologică Adenoprosin, supozitoare rectale 150 mg, în urma studiului efectuat pe model experimental de prostatită acută aseptică a demonstrat un efect antiinflamator evident.

Activitatea antiinflamatoare a preparatului Adenoprosin se manifestă și în modelul de prostatită cronică abacteriană prin restabilirea stării morfologice a epiteliului secretor, reducerea edemului interstițial, congestiei vasculare și numărului de acini cu descuamare în prostată.

Activitatea antiinflamatorie a preparatului Adenoprosin, supozitoare rectale 150 mg, asupra modelului experimental de prostatită acută aseptică sau cronică abacteriană indusă pe șobolani albi, linia Wistar este semnificativă comparativ cu *Placebo*.

Bibliografie

1. Vignozzi L, Rastrelli G, Corona G, Gacci M, Forti G, Maggi M. Benign prostatic hyperplasia: a new metabolic disease?. J Endocrinol Invest. 2014;37(4):313-322. doi:10.1007/s40618-014-0051-3
2. Meng Y, Yu W, Liu Z, et al. The inflammation patterns of different inflammatory cells in histological structures of hyperplasic prostatic tissues. Transl Androl Urol. 2020;9(4):1639-1649. doi:10.21037/tau-20-448
3. Nickel JC, Roehrborn CG, O'leary MP, Bostwick DG, Somerville MC, Rittmaster RS. Examination of the relationship between symptoms of prostatitis and histological inflammation: baseline data from the REDUCE chemoprevention trial. J Urol. 2007;178(3 Pt 1):896-901. doi:10.1016/j.juro.2007.05.041
4. Zlotta AR, Egawa S, Pushkar D, et al. Prevalence of inflammation and benign prostatic hyperplasia on autopsy in Asian and Caucasian men. Eur Urol. 2014;66(4):619-622. doi:10.1016/j.eururo.2014.06.026
5. Cakir SS, Polat EC, Ozcan L, Besiroglu H, Ötunctemur A, Ozbek E. The effect of prostatic inflammation on clinical outcomes in patients with benign prostate hyperplasia. Prostate Int. 2018;6(2):71-74. doi:10.1016/j.prnil.2017.12.003
6. Gandaglia G, Zaffuto E, Fossati N, et al. The role of prostatic inflammation in the development and progression of benign and malignant diseases. Curr Opin Urol. 2017;27(2):99-106. doi:10.1097/MOU.0000000000000369
7. St Sauver JL, Jacobson DJ, McGree ME, Girman CJ, Lieber MM, Jacobsen SJ. Longitudinal association between prostatitis and development of benign prostatic hyperplasia. Urology. 2008;71(3):475-479. doi:10.1016/j.urology.2007.11.155
8. De Nunzio C, Salonia A, Gacci M, Ficarra V. Inflammation is a target of medical treatment for lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia [published correction appears in World J Urol. 2020 Jun 10;:]. World J Urol. 2020;38(11):2771-2779. doi:10.1007/s00345-020-03106-1
9. De Nunzio C, Presicce F, Tubaro A. Inflammatory mediators in the development and progression of benign prostatic hyperplasia. Nat Rev Urol. 2016;13(10):613-626. doi:10.1038/nrurol.2016.168
10. He Q, Wang Z, Liu G, Daneshgari F, MacLennan GT, Gupta S. Metabolic syndrome, inflammation and lower urinary tract symptoms: possible translational links. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2016;19(1):7-13. doi:10.1038/pcan.2015.43

11. Devlin CM, Simms MS, Maitland NJ. Benign prostatic hyperplasia - what do we know?. BJU Int. 2021;127(4):389-399. doi:10.1111/bju.15229
12. Cannarella R, Condorelli RA, Barbagallo F, La Vignera S, Calogero AE. Endocrinology of the Aging Prostate: Current Concepts. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:554078. Published 2021 Feb 22. doi:10.3389/fendo.2021.554078
13. Corona G, Vignozzi L, Rastrelli G, Lotti F, Cipriani S, Maggi M. Benign prostatic hyperplasia: a new metabolic disease of the aging male and its correlation with sexual dysfunctions. Int J Endocrinol. 2014;2014:329456. doi:10.1155/2014/329456
14. Cornu JN, Gacci M, Hashim H, et al. EAU Guidelines on Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). European Association of Urology. 2023.
15. Csikós E, Horváth A, Ács K, et al. Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia by Natural Drugs. Molecules. 2021;26(23):7141. Published 2021 Nov 25. doi:10.3390/molecules26237141
16. Pigat N, Reyes-Gomez E, Boutillon F, et al. Combined Sabal and Urtica Extracts (WS® 1541) Exert Anti-proliferative and Anti-inflammatory Effects in a Mouse Model of Benign Prostate Hyperplasia. Front Pharmacol. 2019;10:311. Published 2019 Mar 29. doi:10.3389/fphar.2019.00311
17. Kahokehr A, Vather R, Nixon A, Hill AG. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for lower urinary tract symptoms in benign prostatic hyperplasia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. BJU Int. 2013;111(2):304-311. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11559.x
18. Shahagadkar PV, Munirathinam G. Exploring NCX4040, an Aspirin Derivative, as a Potential Treatment for Benign Prostatic Hyperplasia. J Endocr Soc. 2021;5(Suppl 1):A765. Published 2021 May 3. doi:10.1210/jendso/bvab048.1556
19. Vickman RE, Franco OE, Hayward SW. Could TNF-antagonists be a novel treatment strategy for BPH patients?. Cell Stress. 2022;6(6):65-67. Published 2022 Jun 7. doi:10.15698/cst2022.06.268
20. Думбрэвяну И, Чухрий В, Корня Н, Тэнасе А, Чебан Е, Гикавый В. Аденопросин в лечении заболеваний предстательной железы. Arta Medica. 2015;4(57):101-104. [Dumbraveanu I, Ciuhrii V, Cornea N, Tanase A, Ceban E, Ghicavii V. Adenoprosin v lechenii zabolevanii predstatelinoi zhelezi. Arta Medica. 2015;4(57):101-104. (in Russ)]
21. Dumbrăveanu I, Ciuhrii V, Tănase A. Anti-inflammatory activity of Adenoprosin in nonbacterial prostatitis. Moldovan Medical Journal. 2017;4(60):4-10. doi: 10.5281/zenodo.1105101.
22. Dumbraveanu I, Banov P, Arian I, Tanase A. Use of entomological drugs in the complex treatment of patients with chronic prostatitis and erectile dysfunction. Moldovan Journal of Health Sciences. 2017;14(4):31-43.
23. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. Москва: Гриф и К, 2012. [Rukovodstvo po provedeniu doclinicheskih issledovanii lekarstevenih sredstv. Ciasti pervaia. Moskva. Grif i K, 2012. (in Russ)]

Recepționat – 14.09.2023, acceptat pentru publicare – 20.12.2023
Autor corespondent: Ion Dumbraveanu, e-mail: ion.dumbraveanu@usmf.md
Declarația de conflict de interese: Autorii declară lipsa conflictului de interese.
Declarația de finanțare: Autorii declară lipsa de finanțare.
Citare: Dumbraveanu I, Ciuhrii C, Tanase A, Arian I, Ceban E. Adenoprosin – preparat cu acțiune patogenică în maladiile prostatei. Studiu experimental [Adenoprosin – a drug with pathogenic action in diseases of the prostate gland. Experimental study]. Arta Medica. 2023;89(4):12-19.

CC BY SA OPEN ACCESS

DOI: 10.5281/zenodo.10429309
UDC: 616.72-002:616.517-08

COMORBIDITĂȚI ÎN ARTRITA PSORIAZICĂ ȘI PSORIAZIS: CONSIDERAȚII PENTRU CLINICIAN

COMORBIDITIES IN PSORIATIC ARTHRITIS AND PSORIASIS: CONSIDERATIONS FOR THE CLINICIAN

Lucia Dutca[1], Liliana Groppa[1,2], Eugeniu Russu[1]

[1] Discipline of Internal Medicine, Department of rheumatology and nephrology, "Nicolae Testemitanu" State University of Medicine and Pharmacy, Republic of Moldova;
[2] Rheumatology laboratory, "Timofei Moșneaga" Republican Clinical Hospital, Republic of Moldova

Rezumat
Obiective: aprecierea valorii clinice practice a comorbidităților din artrita psoriazică și psoriazis.
Material și metode. A fost selectat un lot de 92 pacienți, cu artrită psoriazică, stabilită în conformitate cu criteriile de diagnostic CASPAR (2006) cu un studiu prospectiv cu componente retrospective. Vârsta medie a pacienților cu artrită psoriazică a fost de 42,9±9,6 ani, durata medie a psoriazisului a fost de 11 (7; 25,8) ani, durata medie a artritei psoriazice a fost de 7 (2; 11,8) ani. Printre pacienții incluși în studiu s-au numărat 42 (45,7%) bărbați și 50 (54,3%) femei.
Rezultate. Cea mai frecventă patologie a fost hipertensiunea arterială cu o frecvență de 38%, angină pectorală de efort – la 5,4% și cardioscleroză postinfarct – la 2,2%, insuficiență cardiacă cronică – la 6,5% dintre pacienți. Patologia cardiovasculară combinată cu diabet zaharat, dislipidemie etc., a fost observată la 16,3% dintre pacienți. Tulburări cerebrovasculare au fost depistate în 3,3%.
Concluzii. Se recomandă o abordare holistică a pacienților cu artrită psoriazică și psoriazis – concentrarea nu numai asupra simptomelor cutanate sau articulare, ci și asupra tuturor aspectelor bolii, inclusiv asupra comorbidităților, poate îmbunătăți gestionarea bolii și poate preveni afectarea mintală și fizică pe termen lung.
Cuvinte cheie: artrita psoriazică, psoriazis, comorbidități, ghidurile clinicianului

Summary
Objectives: to assess the practical clinical value of comorbidities in psoriasis and psoriatic arthritis.
Material and methods. A group of 92 patients, with psoriatic arthritis, established in accordance with the CASPAR diagnostic criteria (2006) was selected with a prospective study with retrospective components. The average age of patients with psoriatic arthritis was 42.9±9.6 years, the average duration of psoriasis was 11 (7; 25.8) years, the average duration of psoriatic arthritis was 7 (2; 11.8) years. Among the patients included in the study were 42 (45.7%) men and 50 (54.3%) women.
Results. The most common pathology was hypertension with a frequency of 38%, exertional angina – in 5.4% and postinfarct cardiosclerosis – in 2.2%, chronic heart failure – in 6.5% of patients. Cardiovascular pathology combined with diabetes mellitus, dyslipidemia, etc., was observed in 16.3% of patients. Cerebrovascular disorders were detected in 3.3%.
Conclusions. A holistic approach to patients with PsA and Ps is recommended – focusing not only on skin or joint symptoms, but also on all aspects of the disease, including comorbidities, can improve the management of the disease and prevent long-term mental and physical impairment.
Keywords: psoriatic arthritis, psoriasis, comorbidities, clinician's guidelines

Introducere

Printre clinicienii implicați în tratamentul și îngrijirea pacienților cu artrită psoriazică (APs) și psoriazis (Ps), devine tot mai cunoscut că psoriazisul nu este doar o boală de piele. Un număr mare de studii au fost dedicate cercetării APs, Ps și comorbidităților lor. Cu toate acestea, rămâne de demonstrat dacă aceasta se manifestă printr-o conștientizare și un efort sporit de a trata aceste comorbidități în practica clinică de rutină [1]. Clinicianul are un armament impresionant pentru examinarea comorbidităților asociate APs și Ps, dar rămâne de stabilit modul în care informațiile obținute la desfășurarea acestui arsenal de diagnosticare sunt aduse la cea mai bună utilizare clinică [2].

APs este o boală inflamatorie, musculo-scheletală, heterogenă, care poate include artrite, entezite, dactilite, afectare axială și a pielii/unghiilor. APs are o asociere bine stabilită cu psoriazisul. Aproximativ 70-80% dintre pacienți dezvoltă psoriazis înainte de APs. Debutul simultan al psoriazisului și al APs este observat în 10-15%, în timp ce APs se dezvoltă în primul rând în 10-15% [1, 3].

Important, o întârziere a diagnosticului de până la 6 luni este asociată cu afectarea articulației periferice și cu un rezultat funcțional pe termen lung mai rău, iar inițierea timpurie a tratamentului este asociată cu un rezultat clinic mai bun. Inhibarea progresiei leziunilor structurale a fost demonstrată pentru mai multe produse biologice și susține nevoia de a iniția o terapie eficientă de modificare a bolii la pacienții cu APs activ. Sunt disponibile mai multe tratamente

cu eficacitate dovedită atât în psoriazis, cât și în APs [3].

Prevalența APs în rândul pacienților cu psoriazis depinde de mulți factori, inclusiv geografia, etnia și criteriile de diagnostic aplicate. Cu toate acestea, se estimează că prevalența APs scade în intervalul 20-30% [4].

La fel ca psoriazisul, APs afectează puternic calitatea vieții pacienților. În ciuda prevalenței relativ extinse a APs și a efectului său negativ asupra calității vieții, APs rămâne dificil de diagnosticat și, prin urmare, este potențial tratată ineficient [2-4].

Un chestionar de screening APs pare a fi un instrument fezabil în practica clinică zilnică. În ceea ce privește alegerea chestionarului, mai multe din cele validate au demonstrat performanțe bune în diagnostic. Acestea includ, de exemplu, Instrumentul de screening pentru epidemiologie a psoriazisului (PEST), Evaluarea de screening pentru artrita psoriazică cu 4 articole (PURE-4), Artrita precoce pentru pacienții cu psoriazis (EARP) și Screeningul artritei psoriazice din Toronto (ToPAS). Cu toate acestea, numărul de itemi, domeniile incluse și modul în care sunt prezentate întrebările variază între aceste chestionare. În prezent, un chestionar de screening specific nu poate fi recomandat fără ambiguitate ca fiind cel mai util pentru practica clinică în favoarea celuilalt enumerat mai sus [1-5].

De asemenea, este relevant pentru clinician să cunoască faptul că anumite fenotipuri de psoriazis au fost asociate cu un risc crescut de APs, acestea includ distrofia unghiilor, psoriazisul perianal/intergluteal și leziunile scalpului. În plus, un număr mare de articulații implicate activ, fie sensibile, fie tumefiate (definite ca cinci sau mai multe); leziuni radiologice (distrugerea articulațiilor), în special dacă există și inflamație; reactanți de fază acută crescută; și manifestările extraarticulare, în special dactilita, prezic o progresie mai agresivă a bolii [3, 6].

Prin urmare, am încercat să oferim o imagine de ansamblu asupra momentelor importante pentru medic atunci când tratează pacienții cu Ps și APs, în scopul de a îmbunătăți îngrijirea centrată pe pacient la cei care suferă de mai multe afecțiuni concomitente. În Tabelul 1 sunt prezentate în general comorbiditățile și considerațiile relevante.

Tabelul 1

Comorbiditățile și considerațiile clinice în APs și Ps

	Informează pacientul de riscurile crescute
Boli cardiovasculare	- Evaluați pacienții cu psoriazis moderat până la sever, anual sau bienal, pentru factorii de risc cardiovascular cu un instrument de screening validat; - Luați în considerare amplificarea scorului factorului de risc cardiovascular cu până la 1,5 și tratarea acestora ulterior; Factorii de risc cardiovascular: - Pe lângă tratamentul farmaceutic și profilaxia bolilor cardiovasculare (BCV), se recomandă ghidarea pacienților cu psoriazis către menținerea unei diete alimentare, activitate fizică, scădere în greutate pentru atingerea unui indice a masei corporale (IMC) <25, consum moderat de alcool, renunțare la fumat, și programe de slăbire în conformitate cu prevederile locale; - Atenție la obezitate, diabet zaharat de tip 2, hipertensiune arterială și dislipidemie.
Alte maladii mediate imun	În ceea ce privește bolile inflamatorii intestinale (BII): - Conștientizarea durerii/crampelor abdominale postprandiale, pierderea în greutate, diaree frecventă, sânge sau mucus în scaun, durere sau sângerare rectală, tenesme rectale sau urgență intestinală ⇒ Trimiterea la gastroenterologi dacă oricare dintre aceste simptome este prezent; - Conștientizarea față de screeningul pacienților cu psoriazis cu boală severă a pielii, deoarece aceștia prezintă cel mai mare risc de BII.
Boli mentale	- Fiți conștienți de faptul că psoriazisul tratat inadecvat de lungă durată poate crește riscul de depresie, anxietate și alte provocări psihologice și stres asociat; - Instrument de screening *Anxiety and Depression Scale*; - Trimitere la psihiatru dacă răspunsul este afirmativ la ≥4 întrebări pe scara Goldberg A&D sau afirmativ la ≥2 întrebări pe subscala Goldberg A&D.
Alte comorbidități	- Fiți conștienți de fatigabilitate; - Fiți conștienți de riscul de scădere a statutului socio-economic la pacienții cu psoriazis și ajutați pacientul să obțină îndrumări pentru a evita scăderea productivității muncii cauzate de psoriazis; - Abordați calitatea vieții reduse legate de sănătate și ajutați pacientul să dezvolte cunoștințe și să obțină îndrumări conform posibilităților locale.

Notă: *Subliniem faptul că acest tabel enumeră considerente pentru clinician cu privire la comorbiditățile APs și Ps. Pentru recomandări definitive, ne referim la ghidurile privind tratamentul local și sistemic pentru Ps și APs.*

Cauza principală a riscului crescut de boli cardiovasculare (BCV) la pacienții cu APs și Ps nu este studiată complet: studiile mecaniciste indică faptul că procesele inflamatorii cronice determină ateroscleroza prematură prin mecanisme imunopatogenice comune la pacienții cu APs și Ps. Au fost raportate dovezi ale inflamației sistemice în APs și o asociere a Ps cu boala coronariană prematură [6-7].

Obiectiv: aprecierea valorii clinice practice a comorbidităților din artrita psoriazică și psoriazis.

Material și metode

Pentru realizarea scopului și obiectivelor studiului, a fost selectat un lot de 92 pacienți, cu APs, stabilită în conformitate cu criteriile de diagnostic CASPAR (2006). Pacienții s-au aflat la tratament în secțiile de artrologie și reumatologie a IMSP Spitalul Clinic Republican "Timofei Moșneaga" și secția de reumatologie a IMSP Spitalul Clinic Municipal "Sfânta Treime" pe parcursul anilor 2017-2019. Studiul a primit aviz favorabil a Comitetului de Etică a Cercetării a USMF "Nicolae Testemițanu" din 19.06.2018 cu nr.87. Pentru a realiza scopul și obiectivele cercetării a fost planificat un studiu de cohortă de tip 1 (studiu prospectiv cu componente retrospective). Analiza statistică a datelor a fost efectuată prin pachetul statistic Statistica 9.0 și Epilnfo, versiunea 5. Pentru trăsăturile cantitative care au o distribuție normală, rezultatele sunt prezentate sub formă de valori medii și deviații medii standard (M±SD). Pentru semnele care nu corespund distribuției normale, s-au utilizat mediana (Me) și intervalul intercuantile (25%; 75%). Pentru a determina fiabilitatea diferențelor dintre valorile medii ale parametrilor numerici a fost utilizat testul T-Student, iar în absența unei distribuții normale și a prezenței unei dispersii mari a datelor, metoda neparametrică – criteriul Mann-Whitney.

Vârsta medie a pacienților cu APs a fost de 42,9±9,6 ani, durata medie a psoriazisului a fost de 11 (7; 25,8) ani, durata medie a APs a fost de 7 (2; 11,8) ani. Printre pacienții incluși în studiu s-au numărat 42 (45,7%) bărbați și 50 (54,3%) femei. Caracteristicile pacienților sunt prezentate în tabelul 2.

Tabelul 2

Caracteristicile pacienților cu APs

Indice	Valorile
Bărbați, n (%) Femei, n (%)	42 (45,7%) 50 (54,3%)
Vârstă, ani, M±SD, min-max	42,9±9,6, 22-60
Durata APs, ani, Me (25; 75)	7 (2; 11,8)
PASI, Me (25; 75)	3,8 (1,2; 9,6)
Psoriazisul pielii, n (%)	91 (98,9%)
Durata Ps, ani, Me (25; 75)	11 (7; 25,8)
Onicodistrofie psoriazică, n (%)	26 (28,3%)
NAPSI, Me (25; 75)	24 (0; 69,8)
IMC, kg/m^2 , M±SD	27±4,7
CT, cm, Me (25; 75)	95 (82,8; 104)
CȘ, cm, Me (25; 75)	102,5 (95,3; 109,8)
CT/CȘ, Me (25; 75)	0,9 (0,8; 1)
DAPSA, Me (25; 75)	15,2 (10,2; 21,4)
NAD/14, Me (25; 75)	1 (0; 3)
NAT/14, Me (25; 75)	0 (0; 2)
hs-PCR, g/l, Me (25; 75)	5,1 (2,2; 16,1)
VSH, mm/h, Me (25; 75)	20 (11; 30)

Notă: *APs – artrită psoriazică; Ps – psoriais; IMC – indicele masei corporale; CȘ – circumferința șold; CT – circumferința taliei; hs-PCR – proteina C reactive (hs) – înalt sensibilă; NAD – numărul articulațiilor dureroase; NAT – numărul articulațiilor tumefiate*

Un istoric familial pozitiv de psoriazis a fost depistat la 31 (33,7%) pacienți. La momentul includerii în studiu, 19 (20,6%) pacienți aveau dizabilități, dintre care 15 (16,3%) aveau dizabilități din cauza APs, iar 4 (4,3%) dintre pacienți aveau o boală generală. Tratamentul pacienților cu APs a fost efectuat în conformitate cu recomandările Protocolului Clinic Național "*Artrita psoriazică la adult*" la momentul studiului.

Rezultate

Comorbiditatea cardiovasculară

APs și Ps, în special psoriazisul sever, sunt asociate cu un risc crescut de boli cardiovasculare (BCV): infarct miocardic acut, anevrism de aortă abdominală, accident vascular cerebral, stenoza valvei aortice, fibrilație atrială și boală coronariană. Incidența crescută a factorilor de risc cardiovascular obișnuiți la pacienți de exemplu, hipercolesterolemia, sindromul metabolic și obezitatea, contribuie direct la creșterea generală a riscului de BCV [8]. Sindromul metabolic reprezintă un grup de factori de risc cardiovascular, ce include hipertensiunea arterială, dislipidemia, obezitatea și insulino-rezistența. Sindromul a fost asociat cu un risc crescut de BCV pe lângă factorii de risc individuali asociați, iar studiile au arătat o asociere între sindromul metabolic și APs sau Ps [7, 9, 10].

În studiul nostru, patologia comorbidă (PC) a fost observată la 71 (77,2%) pacienți. Mai mult de o PC a fost observată la 60,9% (56 din 92) dintre pacienți. Frecvența pacienților fumători a fost de 31,5% (29 din 92) dintre bolnavi. Nu a existat nici o diferență în ceea ce privește numărul de PC între bărbați și femei (p>0,05). Atunci când se compară numărul de PC din grupurile de pacienți cu artrită periferică izolată (n = 52) și combinația de artrită periferică cu leziuni axiale (sacroiliită și spondilită) (n = 40), nu s-au constatat diferențe statistic semnificative (p>0,05) (în funcție de sexul și vârsta grupului au fost comparabile, p>0,05). Structura PC a fost analizată la pacienții cu APs de vârstă tânără și mijlocie (Figura 1).

S-a constatat că alte boli ale sistemului musculo-scheletic și ale țesutului conjunctiv care nu sunt asociate cu psoriazisul au fost observate la 42,4% (39 din 92) dintre pacienți, printre care guta a fost observată la 3,3% (3 din 92) dintre pacienți, osteoartroza – la 39,1% (36 din 92) dintre pacienți.

Pe locul al doilea, cu cea mai mare frecvență s-a plasat patologia cardiovasculară, depistat la 38 (41,3%) pacienți (Figura 2).

În studiul efectuat de către noi, la cei 92 de pacienți cu APs au fost determinate diferite simptome subiective și obiective ale afectării cordului. Acest număr nu include persoanele cu vârsta până la 18 și după 60 de ani, cu obezitate (IMC>25 kg/m^2), diabet zaharat tip I sau II, hipertensiune arterială și cardiopatie ischemică dezvoltate până la debutul maladiei de bază, dislipidemii congenitale, valvulopatii congenitale și reumatismale, ciroză hepatică decompensată, tratament de durată cu glucocorticosteroizi (>1 lună) sau > 1 mg/kg/corp

(timp de 2 săptămâni).

În grupul general de studiu, privind APs, acuzele bolnavilor se limitau doar la dureri sau senzații de disconfort în regiunea precardială (12 pacienți), senzații de prăbușire (11 pacienți), accese de palpitații cardiace (7 bolnavi), dispnee manifestată la efort fizic moderat și minim (la 11 cazuri) și edeme periferice de geneză cardiacă la 4 bolnavi.

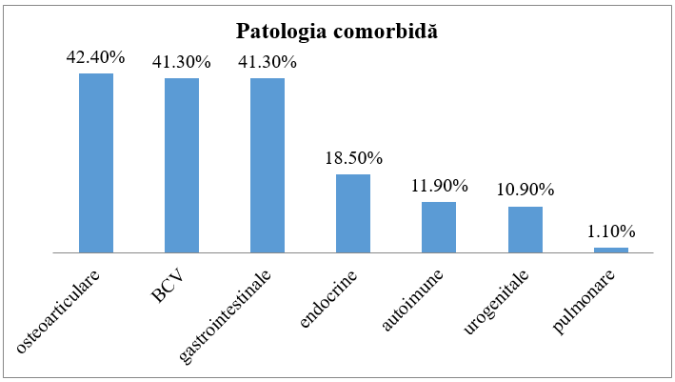


Figura 1. *Structura patologiei comorbide la pacienții cu APs*

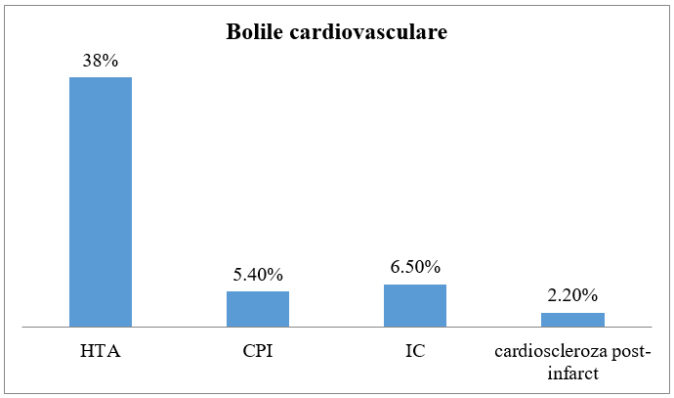


Figura 2. *Structura bolilor cardiovasculare la pacienții cu APs. (HTA – hipertensiune arterială; CPI – cardiopatie ischemică; IC – insuficiență cardiacă)*

Cea mai frecventă patologie a fost hipertensiunea arterială cu o frecvență de 38% (35 din 92). Cu un diagnostic stabilit de boală coronariană: angină pectorală de efort – la 5,4% (5 din 92) și cardioscleroză postinfarct la 2,2% (2 din 92) dintre pacienți, insuficiență cardiacă cronică (IC) la 6,5% (6 din 92) dintre pacienți. Patologia cardiovasculară combinată a fost observată la 16,3% (15 din 92) dintre pacienți. Tulburări cerebrovasculare au fost depistate în 3.3% (3 din 92).

Societatea Europeană de Cardiologie recomandă ca, cel puțin, screening-ul BCV și severitatea bolii de piele să se ia în considerare dacă nu este sigură necesitatea inițierii tratamentului pentru factorii de risc BCV.

În cele din urmă, studiile au arătat că dieta și exercițiile fizice pot avea un efect pozitiv asupra riscurilor cardiovasculare și severității artritei psoriazice și psoriazisului. Îmbunătățirea riscurilor cardiovasculare cu ajutorul alimentelor este relevantă clinic [1, 7, 10]. Pe scurt, se recomandă consumul în cantități mai mari de fructe, legume, pește, cereale integrale și grăsimi polinesaturate (pește, nuci, etc.). În același timp, se recomandă consumul doar în cantități limitate de carne roșie și procesată, și carbohidrați rafinați [2-5].

Alte boli mediate imun

APs și Ps sunt asociate cu o prevalență crescută a altor boli mediate imun. Mecanismele acestei asocieri nu sunt pe deplin înțelese, dar au fost propuși mulți factori, de exemplu, factori genetici și de mediu. Printre alte boli mediate imun asociate cu APs și Ps sunt boala inflamatorie intestinală (BII), artrita reumatoidă, lupusul eritematos sistemic, sindromul Sjogren și scleroza sistemică [2, 5, 7].

În mai multe studii, BII, în special boala Crohn (BC) și colita ulceroasă (CU), au fost asociate cu psoriazisul. S-a estimat că pacienții cu psoriazis prezintă un risc mai mare de BC decât populația generală și același lucru este valabil într-o măsură mai mică pentru CU. Acest risc este deosebit de pronunțat la pacienții cu psoriazis sever. În plus, BII este, de obicei, diagnosticată înainte de psoriazis [1, 3, 5].

Varietatea bolilor mediate imun (11 din 92, 11,9%) este prezentată în tabelul 3, printre care uveita și BC au fost manifestări extra-articulare ale APs.

Tabelul 3

Frecvența afecțiunilor mediate imun la pacienții cu APs

Patologie	n (%)
Tiroidita autoimună	5 (5,4)
Diabetul zaharat de tip 1	2 (2,2)
Boala Crohn	1 (1,1)
Uveita	2 (2,2)
Glomerulonefrita	1 (1,1)

Coexistența BII și psoriazisul poate necesita un efort combinat din partea gastroenterologilor și dermatologilor, deoarece pot fi adesea necesare modificări ale tratamentului. Inhibitorul factorului de necroză tumorală (TNFi) împreună cu ustekinumab au fost aprobate atât pentru BII, cât și pentru psoriazis, și pot fi o opțiune bună de tratament. Cu toate acestea, până la 5% dintre pacienții tratați cu TNFi pot dezvolta psoriazis paradoxal indus de TNFi. Alte modalități de tratament utilizate în BII pot să nu fie eficiente în psoriazis, de exemplu, vedolizumab și azatioprină [2-8]. Medicamentele anti-interleukine (IL)-17 utilizate pe scară largă pentru psoriazis nu sunt recomandate pacienților cu BII.

Obezitatea și dislipidemia la pacienții cu APs

La toți pacienții cu artrita psoriazică cu acuze cardiovasculare, care au fost incluși în studiu, s-au înregistrat valori ale colesterolului ce treceau peste cele normale. La pacienții grupului I valoarea medie a colesterolului (Tabelul 4) a fost de 4,08±0,02 mmol/l, care a fost semnificativ mai mică comparabil cu grupul II (6,32±0,02, $p<0,05$). Conform analizei corelative după metoda Pearson a fost demonstrat că la pacienții cu artrită psoriazică colesterolul a corelat statistic semnificativ cu valorile hs-PCR ($r=0,97$; $p<0,001$), fapt care confirmă interdependența acestui marker inflamator și a concentrației colesterolului și, ca rezultat, influenței directe a procesului inflamator sistemic asupra dereglărilor metabolismului lipidic la acești pacienți.

Studierea LDL (lipoproteinele de densitate joasă) și HDL (lipoproteinele de densitate înaltă) a demonstrat

Tabelul 4

Repartiția valorilor indicilor metabolismului lipidic la pacienții cu APs

	Grupul 1 (n=36 pacienți fără acuze CV)	Grupul 2 (n=56 pacienți cu acuze CV)	
	(M±m)	(M±m)	p
Colesterol total, mmol/l	4,08±0,02	6,32±0,02	<0,05
LDL, mmol/l	3,38±0,01	4,4±0,03	<0,05
HDL, mmol/l	1,31±0,002	1,15±0,03	<0,05
TG, mmol/l	1,22±0,001	1,97±0,001	>0,05

Notă: *CV – cardiovascular; LDL – lipoproteinele de densitate joasă; HDL – lipoproteinele de densitate înaltă; TG – trigliceride .*

că valorile LDL-colesterolului au fost mărite în grupul II (4,4±0,03) (p<0,05), pe de altă parte am depistat reducerea valorilor HDL-colesterolului, el fiind practic la limita de jos a normei. La bolnavii grupului I și II de studiu valorile medii a trigliceridelor au fost în normă: respectiv 1,22±0,001 și 1,97±0,001, fără careva diferență statistic semnificativă. Așadar, expresia sindromului inflamator la pacienții cu artrită psoriazică cu comorbidități cardiovasculare a determinat o dereglare profundă a metabolismului lipidic. Toți indicii cu excepția la trigliceride au corelat semnificativ cu hs-PCR, fapt care a corfirmat influența directă a inflamației sistemice asupra dislipidemiei aparente la acești pacienți.

Discuții

Unele studii resping teoriile inflamatorii cronice și legătura finală între APs, Ps și BCV încă nu a fost stabilită. Astfel, rămâne evazivă în ce măsură riscul crescut de BCV se poate datora unei prevalențe crescute a factorilor de risc CV sau dacă este cauzat de psoriazis în sine, din cauza, de exemplu, a inflamației cronice de grad scăzut [1-3].

În plus, s-a demonstrat că, în ciuda unui risc crescut de calcifiere coronariană la pacienții cu APs și Ps, aceștia nu au un prognostic mai prost decât pacienții similari fără APs sau Ps. Astfel, după ajustarea pentru alți predictori, nu a fost demonstrat un risc crescut de evenimente CV și deces la pacienții cu APs și Ps [7, 9].

Cu toate acestea, în ciuda unui conținut vast de literatură care arată un risc general crescut de BCV la pacienții cu APs și Ps, s-a constatat că pacienții cu APs și factori de risc BCV primesc mai puțină terapie medicală cardio-protectivă decât pacienții control fără APs și Ps, sau nu primesc nici un tratament. Ghidurile daneze recomandă ca pacienții cu APs și Ps să fie tratați cel puțin în conformitate cu ghidurile generale pentru factorii de risc BCV. S-a sugerat ca scorurile factorilor de risc BCV să fie înmulțite cu 1,5 pentru pacienții cu APs și Ps sever [5-9].

Fatigabilitatea a fost asociată cu multiple boli inflamatorii, inclusiv APs și Ps. Fatigabilitatea poate interfera profund cu viața de zi cu zi a pacientului și comorbiditatea cardiovasculară. Severitatea oboselii corelează cu severitatea APs și Ps. Studiile au arătat că până la 50% dintre pacienți au prezentat fatigabilitate considerabilă. Medicamentele biologice utilizate pentru tratamentul APs și Ps au raportat în mod constant un efect benefic mic până la moderat asupra fatigabilității, independent de tipul de medicament. Pe lângă tratamentul optim al activității bolii de bază, programele de exerciții fizice și programele de autogestionare supravegheate cu terapie cognitiv-comportamentală sau de sănătate mintală pot fi benefice pentru a face față fatigabilității [2, 4, 7].

Ghidurile Academiei Europene de Dermatologie și Venerologie recomandă screeningul pacienților cu psoriazis după tratament sistemic și local pentru factorii de risc BCV la fiecare șase și, respectiv, douăsprezece luni. Societatea Europeană de Cardiologie recomandă ca, cel puțin, screening-ul BCV și severitatea bolii de piele și articulară să se ia în considerare dacă nu este sigură necesitatea inițierii tratamentului pentru factorii de risc BCV. În plus, ghidul Britanic recomandă evaluarea riscului de BCV la adulții cu APs și Ps sever la prezentare și o evaluare cardiovasculară suplimentară la fiecare cinci ani [7-10].

O atenție și mai mare acordată comorbidităților poate fi justificată la pacienții tineri cu APs și Ps, și la pacienții cu Ps cu afectare severă a pielii, deoarece aceștia prezintă cel mai mare risc de BCV. Tratamentul adecvat al activității APs și Ps a fost sugerat pentru a reduce riscul de BCV. Mai specific, terapia biologică, incluzând inhibitorii de TNF-alfa, a fost asociată cu, de exemplu, un risc redus de evenimente cardiace majore, reducerea progresiei bolii coronariene și reducerea inflamației vasculare. Alte studii nu au găsit nicio reducere a riscului de BCV, inflamație vasculară sau evenimente cardiovasculare [1, 4, 9].

Concluzii

APs și Ps sunt asociate cu un risc crescut de apariție a mai multor comorbidități, inclusiv boli cardiovasculare, dislipidemii cu dereglări metabolice, tulburări mintale și alte boli mediate imun, iar aceste asocieri necesită atenția medicului curant. Se recomandă o abordare holistică a pacienților cu APs și Ps – concentrarea nu numai asupra simptomelor cutanate sau articulare, ci și asupra tuturor aspectelor bolii, inclusiv asupra comorbidităților, poate îmbunătăți gestionarea bolii și poate preveni afectarea mintală și fizică pe termen lung. Se poate afirma că atenția acordată comorbidităților poate îmbunătăți calitatea vieții unor pacienți cu APs și Ps. Gestionarea tuturor comorbidităților asociate cu APs poate constitui o sarcină considerabilă pentru clinician. Utilizarea instrumentelor de screening poate ajuta la descoperirea pacienților care au nevoie de trimitere către alte specialități sau pentru investigații suplimentare.

Bibliografie

1. Husni ME. Comorbidities in Psoriatic Arthritis. Rheum Dis Clin North Am. 2015;41(4):677-698. doi:10.1016/j.rdc.2015.07.008
2. Ogdie A, Yu Y, Haynes K, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. Ann Rheum Dis. 2015;74(2):326-332. doi:10.1136/annrheumdis-2014-205675
3. Eder L, Thavaneswaran A, Chandran V, Cook R, Gladman DD. Increased burden of inflammation over time is associated with the extent of atherosclerotic plaques in patients with psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis. 2015;74(10):1830-1835. doi:10.1136/annrheumdis-2014-205267
4. Labitigan M, Bahče-Altuntas A, Kremer JM, et al. Higher rates and clustering of abnormal lipids, obesity, and diabetes mellitus in psoriatic arthritis compared with rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2014;66(4):600-607. doi:10.1002/acr.22185
5. Armstrong AW, Guérin A, Sundaram M, et al. Psoriasis and risk of diabetes-associated microvascular and macrovascular complications. J Am Acad Dermatol. 2015;72(6):968-77.e2. doi:10.1016/j.jaad.2015.02.1095
6. Haddad A, Ashkenazi RI, Bitterman H, et al. Endocrine Comorbidities in Patients with Psoriatic Arthritis: A Population-based Case-controlled Study. J Rheumatol. 2017;44(6):786-790. doi:10.3899/jrheum.161274
7. Rossini M, Viapiana O, Adami S, et al. In patients with rheumatoid arthritis, Dickkopf-1 serum levels are correlated with parathyroid hormone, bone erosions and bone mineral density. Clin Exp Rheumatol. 2015;33(1):77-83.
8. Rosenblat JD, Cha DS, Mansur RB, McIntyre RS. Inflamed moods: a review of the interactions between inflammation and mood disorders. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2014;53:23-34. doi:10.1016/j.pnpbp.2014.01.013
9. Dowlatshahi EA, Wakkee M, Arends LR, Nijsten T. The prevalence and odds of depressive symptoms and clinical depression in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis. J Invest Dermatol. 2014;134(6):1542-1551. doi:10.1038/jid.2013.508
10. Brikman S, Furer V, Wollman J, et al. The Effect of the Presence of Fibromyalgia on Common Clinical Disease Activity Indices in Patients with Psoriatic Arthritis: A Cross-sectional Study [published correction appears in J Rheumatol. 2019 Jan;46(1):119]. J Rheumatol. 2016;43(9):1749-1754. doi:10.3899/jrheum.151491

Recepționat – 08.03.2023, acceptat pentru publicare – 16.12.2023
Autor corespondent: Lucia Dutca, e-mail: lucia.dutca@usmf.md
Declarația de conflict de interese: Autorii declară lipsa conflictului de interese.
Declarația de finanțare: Autorii declară lipsa de finanțare.
Citare: Dutca L, Groppa L, Russu E. Comorbidități în artrita psoriazică și psoriazis: considerații pentru clinician [Comorbidities in psoriatic arthritis and psoriasis: considerations for the clinician]. Arta Medica. 2023;89(4):20-25.

REVIEW ARTICLES

CC BY SA OPEN ACCESS

DOI: 10.5281/zenodo.10429321
UDC: [616-056.52+616.74-007.23]-07

OBEZITATEA SARCOPENICĂ – PARADIGME DE DIAGNOSTIC

SARCOPENIC OBESITY – THE DIAGNOSTIC PARADIGM

Natalia Taran, Iulianna Lupaşco, Inna Vengher, Tatiana Ghelimici

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu", Laboratorul de cercetare gastroenterologie, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Introducere. Obezitatea sarcopenică este o afecțiune multifactorială caracterizată prin prezența simultană a sarcopeniei și a obezității. S-a demonstrat că obezitatea și rezistența la insulină este un factor de risc pentru sarcopenie, iar obezitatea sarcopenică se consideră o afecțiune în care mușchiul scheletic este înlocuit cu grăsime. Obezitatea sarcopenică poate duce la fragilitate, dizabilitate și la creșterea morbidității și mortalității, care reprezintă o povară semnificativă pentru sistemele de sănătate și asigurări sociale. Studierea obezității sarcopenice și managementul eficient al tratamentului sunt importante în legătură cu creșterea continuă a populației obeze.

Obiective. Analiza literaturii contemporane în vederea etiologiei, mecanismelor de dezvoltare ale obezității sarcopenice, etapelor, criteriilor și metodelor de evaluare ale obezității sarcopenice.

Material și metode. A fost efectuată analiza literaturii contemporane plasate pe principalele baze de date: PubMed, SpringerLink și Scopus (Elsevier). Cuvintele cheie utilizate au fost *obezitatea, sarcopenia.* Criteriile de includere au servit ghidurile de practică clinică, articolele științifice cu privire la cunoștințele actuale din ultimii 10 ani: fiziopatologie, modificări hormonale, managementul obezității sarcopenice. Criteriile de excludere au fost articolele care nu corespundeau cerințelor actuale și informațiilor furnizate pentru pacienți.

Cercetarea a fost efectuată în cadrul Programului de Stat „Bolile cronice hepatice și pancreatice: aspecte nutriționale și chirurgicale" cu cifrul 20.80009.8007.37.

Rezultate. Studiul include date despre etiologia și mecanismele evolutive ale obezității sarcopenice, cercetările metabolice, stresul oxidativ, inflamator, hormonal și nutrițional. Sunt descrise diagnosticul, criteriile și metodele de evaluare ale obezității sarcopenice.

Concluzii. Obezitatea sarcopenică necesită evaluări la persoanele cu risc crescut de obezitate sau care prezintă comorbidități clinice. Particularitățile obezității sarcopenice, precum și metodele de tratament și corecție nutrițională necesită studiere în continuare.

Cuvinte cheie: obezitatea sarcopenică, obezitate, sarcopenie

Summary

Introduction. Sarcopenic obesity is a multifactorial condition characterized by the simultaneous presence of sarcopenia and obesity. Obesity and insulin resistance have been shown to be a risk factor for sarcopenia, and sarcopenic obesity is considered a condition in which skeletal muscle is replaced by fat. Sarcopenic obesity can lead to frailty, disability and increased morbidity and mortality, which is a significant burden on health and social care systems. Studying sarcopenic obesity and effective treatment management are important in relation to the continued growth of the obese population.

Objectives. Analysis of the contemporary literature in view of the etiology, mechanisms of development of sarcopenic obesity, stages, criteria and evaluation methods of sarcopenic obesity.

Material and methods. Contemporary literature analysis focused on the main databases: PubMed, SpringerLink and Scopus (Elsevier) was performed. The keywords used were obesity, sarcopenia, sarcopenic obesity. Inclusion criteria served clinical practice guidelines, scientific articles on current knowledge addressed in the last 10 years: pathophysiology, hormonal changes, management of sarcopenic obesity. Exclusion criteria were articles that did not meet the current requirements and information provided for patients.

The study was realized in the terms of National Programm „Chronic liver and pancreatic diseases: nutritional and surgical aspects" 20.80009.8007.37.

Results. The study includes the etiology and evolutionary mechanisms of sarcopenic obesity, metabolic research, oxidative, inflammatory, hormonal and nutritional stress. The diagnostical approach, criteria and evaluation methods of sarcopenic obesity are presented.

Conclusions. Sarcopenic obesity requires evaluation in persons with increased risk of obesity or who have other clinical comorbidities. The peculiarities of sarcopenic obesity, as well as the methods of treatment and nutritional correction, require further study.

Keywords: sarcopenic obesity, obesity, sarcopenia

Introducere

În prezent, în lume există aproximativ 2,2 miliarde de oameni cu un indice de masă corporală (IMC) peste 25 kg/m^2, ceea ce ne demonstrează că una din trei persoane are IMC de peste 25 kg/m^2 [1, 2]. Se estimează că 4 milioane de oameni decedează anual din cauza bolilor legate de obezitate, mai mulți murind din cauza obezității decât din cauza malnutriției [1, 3]. Obezitatea sarcopenică, o combinație dintre sarcopenie și obezitate, se consideră o manifestare mai exprimată a disfuncțiilor metabolice și a tulburărilor funcționale [1, 4]. S-a demonstrat că obezitatea și rezistența la insulină pot fi factori de risc pentru sarcopenie, iar obezitatea sarcopenică este o afecțiune în care mușchiul scheletic este înlocuit cu grăsime [1, 4]. Pacienții cu obezitate sarcopenică sunt mai susceptibili pentru declin funcțional, căderi, fracturi și deces versus cei doar cu sarcopenie sau

numai obezitate [1, 3, 4, 5].

În Europa, prevalența obezității la adulții în vârstă atestă proporții epidemice. În 2013, 19,9% dintre femeile europene cu vîrsta mai mare de 50 de ani au fost afectate de obezitate, cu o prevalență maximă (21,6%) între 70 - 79 de ani [6]. În alte țări non-europene, au fost raportate rate de prevalență ale obezității >20% la femeile de vârstă mijlocie și în vârstă [6, 7]. Potrivit raportului Organizația Mondială a Sănătății (OMS), aproximativ 60% din adulții europeni și o treime din copii suferă de greutate în exces, astfel că nici-o țară din Europa nu este pe cale să îndeplinească obiectivul global al OMS privind bolile non-transmisibile (NCD): de stopare a creșterii obezității până în 2025. Raportul OMS menționează că pandemia de COVID-19 a agravat situația persoanelor supraponderale și a crescut obezitatea, motivele creșterii supraponderabilității fiind lipsa de mișcare și izolarea pe perioade îndelungate de timp din cauza carantinei. Raportul precizează că bărbații europeni sunt mai predispuși la supraponderabilitate, inclusiv obezitate, prevalența în rândul bărbaților fiind 63%, iar în rândul femeilor – 54%. Conform studiului COSI (OMS pentru Europa), unul din trei copii (29% dintre băieți și 27% dintre fete) cu vârsta cuprinsă între 7 și 9 ani dezvoltă supraponderabilitate sau obezitate. Cu referință la Republica Moldova, 56% dintre persoanele adulte (18 ani +) sunt supraponderale, inclusiv 23% sunt obeze. Conform datelor Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale pentru anul 2017, în Moldova se numărau 66.754 obezi, cu 8632 mai mult decât în 2015.

Raportul OMS precizează, de asemenea, că printre bolile cauzate de obezitate se numără 13 tipuri de cancer, două forme de diabet, boli respiratorii cronice și boli cardiovasculare. În temeiul studiilor bazate pe dovezi, Agenția Internațională de Cercetare a Cancerului (IARC) a clasificat obezitatea drept cauză principală pentru peste 200 000 cazuri de cancer, printre care cele mai importante sunt cancerul de sân (la femeile aflate în postmenopauză), colorectal, endometrian, rinichi, ficat, vezica biliară, ovar, pancreas, stomac, tiroidă, mielom multiplu și meningiom. Este ingrijorător faptul că creșterea obezității se manifestă mult mai frecvent la copii și adulții tineri [1, 2]. Aceasta este o adevărată problemă de sănătate publică, condiționînd creșterea prevalenței diabetului zaharat de tip 2, a sindromului metabolic, a bolilor cardiovasculare, respiratorii și psihosociale [3, 4]. Complicațiile cum ar fi sindromul metabolic sau diabetul zaharat de tip 2, hiperglicemia sunt asociate cu stresul oxidativ sporit, modificări proinflamatorii și disfuncție mitocondrială [7, 8, 9] care provoacă, în mod obișnuit, anomalii catabolice și alte modificări musculare. Perfuzia tisulară alterată în prezența sau absența aterosclerozei cu manifestări clinice, precum creșterea grăsimii epicardice, poate provoca, de asemenea, complicații metabolice prin creșterea producției de specii reactive de oxigen (SRO) și impactului metabolic negativ [7, 9, 10, 11]. Obezitatea crește direct riscul sau este asociată cu sindroame de insuficiență cronică de organ și boli cronice (insuficiență aterosclerotică cronică, boală cronică renală, boală pulmonară cronică obstructivă, sindrom de apnee obstructivă în somn, cancer) precum și complicațiile lor acute [7, 10, 12]. Toate evenimentele și condițiile menționate pot induce surse eterogene de inflamație și stres oxidativ [8, 11, 13-16], în timp ce se afectează activitatea fizică, sporind în mod sinergic pierderea și disfuncția musculară [7, 17, 18].

Obezitatea la vârstnici este asociată cu stadii clinice mai avansate și poate evalua progresiv și îndelungat, manifestându-se prin boli cronice și sănătate precară. Termenul de „*obezitate sarcopenică*" (OS) a fost propus pentru identificarea obezitatății cu funcție și masă scăzută ale mușchilor scheletici [6, 7]. OS poate cauza fragilitate, dizabilitate și creșterea morbidității și mortalității, reprezentând o povară semnificativă pentru sistemele de sănătate și asigurări sociale.

Societatea Europeană pentru Nutriție Clinică și Metabolism (ESPEN) și Asociația Europeană pentru Studiul Obezității (EASO) consideră obezitatea ca o modificare a compoziției corporale manifestată prin funcție și masă musculară scăzută ale mușchilor scheletici (obezitatea sarcopenică).

Obiective. Analiza literaturii contemporane in vederea etiologiei, mecanismelor de dezvoltare a obezității sarcopenice, etapelor, criteriilor și metodelor de evaluare ale OS.

Material și metode

A fost efectuată analiza literaturii contemporane plasate pe principalele baze de date: PubMed, SpringerLink și Scopus (Elsevier). Cuvintele cheie utilizate au fost: obezitatea, sarcopenia. Criteriile de includere au servit ghidurile de practică clinică, articolele științifice cu privire la cunoștințele actuale din ultimii 10 ani: fiziopatologie, modificări hormonale, managementul obezității sarcopenice. Criteriile de excludere au fost articolele care nu corespundeau cerințelor actuale și informațiilor furnizate pentru pacienți.

Cercetarea a fost efectuată în cadrul Programului de Stat „Bolile cronice hepatice și pancreatice: aspecte nutriționale și chirurgicale" cu cifrul 20.80009.8007.37.

Rezultate

Epidemiologia obezității

Obezitatea este o boală caracterizată printr-o creștere a țesutului adipos, cu impact negativ asupra sănătății pacientului, diagnosticată prin indice de masă corporală (IMC) peste 30 kg/m^2 (sau peste 27,5 kg/m^2 în anumite grupuri etnice). Prevalența obezității a crescut rapid la nivel mondial în ultimele trei decenii, în mare parte datorită predispoziției genetice, schimbărilor profunde ale stilului de viață, inclusiv obiceiurile sedentare și aportul alimentar bogat în calorii [7, 19]. Actualmente, persoanele supraponderale (IMC > 25 kg/m^2) și persoanele obeze reprezintă majoritatea populației [7, 19]; proporția fiind substanțial mai mare în grupele de vârstă mijlocie și vârstnice [7, 20]. Obezitatea se consideră un factor puternic de risc pentru sindromul metabolic, diabetul zaharat de tip 2, ateroscleroza și evenimentele cardiovasculare [17, 20]. Pacienții supraponderali și obezi prezintă risc de dezvoltare cu 70% mai mare de boală coronariană, și cu 20-50% mai mare a infecțiilor post-chirurgicale, versus pacienții normoponderali [7]. Steatoza hepatică, ciroza și cancerul sunt o provocare pentru pacienții

cu obezitate persistentă [7, 19]. Actualmente obezitatea reprezintă o problemă medicală și socială majoră, atingând proporții epidemice la nivel mondial, cu peste 300 de milioane de persoane obeze, costurile medicale reprezentând 2-7% din totalul cheltuielilor medicale în țările dezvoltate [4]. Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății, în prezent obezitatea se clasează pe locul secund al letalității, aceasta reprezentînd o provocare din ce în ce mai mare, estimările recente demonstrând că excesul de greutate și obezitatea cauzează peste 1,2 milioane de decese (sau 13%), devenind a patra cauză de deces după hipertensiunea arterială, alimentația nesănătoasă și consumul de tutun.

Obezitatea și mușchii scheletici

Reducerea excesivă a țesutului adipos constituie tratamentul etiopatogenetic fundamental pentru persoanele obeze [7, 19]. Anomaliile metabolice complexe ale stilului de viață [7, 19], precum terapiile de scădere a greutății în sine [21] compromit capacitatea de păstrare a funcției și masei musculare. Modificările mușchilor scheletici nu sunt observate uniform la persoanele obeze, iar fenotipurile eterogene pot contribui la subestimarea acestora. S-a constatat că în obezitate se pot dezvolta modificări profunde ale metabolismului muscular scheletic cu afectarea compoziției organismului prin masă grasă mai mare și a calității masei musculare [7, 19]. Riscul de fragilitate și dizabilitate la persoanele obeze cu funcție și masă musculară scăzută este semnificativ mai mare comparativ cu omologii non-obezi cu modificări musculare similare [7]. Masa musculară scăzută sau în scădere se conturează ca factor de prognostic negativ asociat cu o morbiditate și mortalitate mai mare la pacienții obezi cu boli cronice [7, 19]. Mecanismele, care contribuie la aceste schimbări sunt diverse, printre acestea sunt:

I. Schimbările metabolice și ale stilului de viață

(1) *Anomaliile metabolice primare:* tulburările metabolice grupate – stresul oxidativ sistemic și muscular, inflamația și rezistența la insulină se pot dezvolta în obezitate [7, 17, 20, 21, 22] din diverse cauze care includ: 1) disponibilitatea excesivă a nutrienților, în special grăsimile saturate [7, 20, 21] și glucoza [17, 21], 2) disfuncția țesutului adipos la activarea răspunsurilor dezadaptative în prezența unei cereri sporite pentru stocarea lipidelor [7, 23]. Aceste modificări sunt parțial legate între ele și conțin un potențial puternic catabolic muscular [21]; promovând o stare tipică de „rezistență anabolică" în mușchiul scheletic, ceea ce înseamnă că sinteza proteinelor musculare este afectată [7, 17, 20-26] .

(2) *Acumularea ectopică de grăsime musculară:* Acumularea lipidelor în mușchi se dezvoltă în mod obișnuit [7, 20, 23, 25] ca consecință a expansiunii țesutului adipos în fața disponibilității excesive a lipidelor [7, 23, 26]; există dovezi pentru asocierea strânsă între conținutul lipidic al mușchilor scheletici și rezistența tisulară/ sistemică la insulină [21, 23, 25]. Mecanismele care mediază lipotoxicitatea metabolică sunt complexe și includ activități pro-oxidative și inflamatorii directe [24, 27, 28], precum acumularea de fragmente lipidice toxice metabolic, cum ar fi diacilglicerolul și ceramidele [19, 21, 23, 26]. Dovezi recente demonstrează că depunerea ectopică de lipide compromite *turnover*-ul proteic muscular [23].

Obezitatea sarcopenică (OS) a fost descrisă în 1996 de Heber și colab. [7, 20]. Cea mai acceptată definiție a OS este asocierea dintre obezitate și sarcopenie. OS se caracterizează prin masă grăsoasă mare, masă și forță musculară scăzută și funcționalitate fizică scăzută [7, 19-22]. Persoanele care dezvoltă OS sunt, de obicei, peste 60 de ani, fiind caracterizate prin comorbidități precum diabetul zaharat de tip 2 (Diabet zaharat (DZ) tip II), boala ficatului gras non-alcoolic (BFGNA), dislipidemie, hipertensiune arterială și boli cardiovasculare. Acești pacienți prezintă un stil de viață sedentar cu obiceiuri dăunătoare, cum ar fi consumul de tutun și alcool, dietă bogată în grăsimi și/sau carbohidrați [19, 21]. OS se asociază cu risc ridicat de spitalizare, pierderea independenței, dizabilitate, fragilitate, risc crescut de fracturi, deteriorarea calității vieții, mortalitate crescută [7, 19-22]. Prevalența sarcopeniei a fost raportată între 5 - 13% pentru adulții în vârstă de 60 - 70 de ani și 11 - 50% pentru cei mai în vârstă, în timp ce prevalența obezității sarcopenice pentru populația de peste 60 de ani a fost raportată între 3% - 12% [21]. S-a demonstrat, că genele obezității sunt asociate cu metabolismul energetic [1, 10, 25, 29]. Până în prezent, au fost identificate mai mult de 50 de gene, implicate în obezitate, iar interacțiunea dintre obezitate și variațiile genetice precum Adrenoceptor Beta 3 (ADRB3), uncoupling protein 1 (UCP1) și adrenoceptor Beta 2 (ADRB2) au fost demonstrate [1, 10, 25, 29]. În 1995, polimorfismul Trp64Arg din gena ADRB3 a fost raportată implicarea acestora în obezitatea viscerală, rezistența la insulină și debutul precoce al DZ de tip 2, iar o metaanaliză recentă a confirmat aceste asocieri [1, 30].

Sarcopenia

Sarcopenia este definită prin „*sindromul cu pierdere progresivă și generalizată a masei musculare scheletice, a forței și funcției fizice, fiind asociată cu un risc crescut de efecte adverse, cum ar fi cele fizice, dizabilitate, calitate proastă a vieții și mortalitate crescuta*" [7, 28]. Sarcopenia este clasificată în primară (asociată cu îmbătrânirea) și secundară (asociată cu mobilitate limitată, malnutriție sau boli cronice, cum ar fi obezitatea) [7, 21, 29].

Potrivit Grupului de lucru European pentru sarcopenie (EWGSOP) la persoanele în vârstă diagnosticul de sarcopenie se bazează pe prezența a 3 criterii: (1) pierderea forței musculare (indicatorul principal al sarcopeniei), (2) scăderea cantității sau calitățiii masei musculare, (3) performanță fizică scăzută [7, 15, 19].

Sarcopenia este relevantă clinic deoarece OMS a recunoscut-o ca boală și a inclus-o în Clasificarea Internațională a Bolilor (cod ICD M62.8) [7]. Sarcopenia este considerată un determinant critic al fragilității, care implică pierderea autonomiei și a funcționalității activităților zilnice. Aceasta crește rata de spitalizare, osteoartrita, osteoporoza și riscul de spitalizare [7, 10, 29].

Obezitatea

OMS definește obezitatea prin „*acumulare anormală sau excesivă de grăsime care poate afecta sănătatea*" la o persoană obeză cu IMC mai mare sau egal cu 30 [7, 10, 25, 28]. OMS recunoaște obezitatea ca boală cronică și progresivă, cu nivel ridicat de recidivă, fiind considerată o epidemie mondială [7, 10]. Diagnosticul de obezitate poate fi confirmat în clinică

prin IMC, circumferința taliei, raportul talie-șold (WHR (waist hip ratio), raportul talie-înălțime (WHtR) și masa de grăsime. În contextul cercetărilor științifice, obezitatea este diagnosticată folosind DEXA, US și impedanță bioelectrică (BIA) [7, 29]. Diagnosticul obezității este marcat de dificultăți, în special de calcularea IMC. IMC, utilizat pe scară largă în întreaga lume pentru diagnosticarea obezității, se consideră o metodă imprecisă, deoarece nu face distincție între masa slabă și cea grasă, nu specifică cantitatea sau distribuția grăsimii [7, 10, 29]. De asemenea, se atestă diferențe etnice în valorile IMC (spre exemplu, populația asiatică) [7, 29]. IMC nu se consideră o metodă de determinare a obezității la vârstnici, deoarece există modificări în compoziția corpului în perioada îmbătrânirii (redistribuirea grăsimii corporale și reducerea masei musculare, a densității osoase), afectând punctele limită pentru IMC [7, 10, 25]. Obezitatea este un factor de risc pentru dezvoltarea altor boli precum bolile cardiovasculare (ateroscleroză, infarct miocardic, insuficiență cardiacă și boală coronariană), sindromul metabolic, diabet zaharat tip 2 (DZT2), BFGNA, ciroza, cancerul, osteoartrita, disfuncția pulmonară (spre exemplu, sindromul de apnee în somn, de tip obstructiv), abilități cognitive reduse, incontinență urinară și, mai recent, boala de coronavirus 2019 (COVID-19) [7, 21, 25, 29].

Fiziopatologia obezității sarcopenice

Obezitatea și sarcopenia posedă caracteristici patologice comune care promovează dezvoltarea lor, cum ar fi: IR (rezistența la insulină), creșterea citokinelor proinflamatorii, modificări hormonale asociate vârstei, scăderea activității fizice, stresul oxidativ (So), disfuncția hepatica, disfuncția mușchilor scheletici.

1. Rezistenta la insulină

Dezvoltarea insulinorezistenței implică mai mulți factori. Corelația dintre obezitate și insulinorezistență este explicată prin mecanisme complexe. Rolul central în patogeneza insulinorezistenței le dețin adipocitele și țesutul adipos. Efectul lipolitic exprimat al adipocitelor hipertrofice duce la eliberarea intensă de acizi grași liberi și la dereglarea secreției de adipokine în circulație, ambele fiind implicate în patogeneza insulinorezistenței. Totodată, adipocitele hipertrofice creează condiții de hipoxie locală, cu moartea lor ulterioară, infiltrarea macrofagelor și creșterea secreției citokinelor inflamatorii (factorul de necroză tumorală α, interleukina 6, proteina chemoatractantă a monocitelor 1). Ca rezultat, se produce o stare de inflamație sistemică, cu afectarea căilor de semnalizare pentru insulină și hperinsulinemie [5, 6]. Obezitatea crește riscul diabetului zaharat de tip 2 prin mărirea insulinorezistenței, iar insulinorezistența este primul semn al dereglării. Rezistența la insulină se consideră cauza principală a diabetului de tip 2 și apare cu mulți ani inainte de debutul lui. Aceasta este starea în care captarea glucozei de către țesuturile sensibile la insulină este afectată, ceea ce duce la hiperinsulinemie prin stimularea β-insulelor pancreatice în vederea unui control optim al glicemiei [4, 5]. Obezitatea crește masa de grăsime corporală, în principal în regiunea abdominală (grăsimea viscerală), întâlnită mai frecvent la femei versus bărbați – așa numita obezitate abdominală. În obezitate, depozitele crescute de grăsime intramusculară (miosteatoză) și intrahepatică (steatoză hepatică) induce IR [7, 21, 29]. De menționat că diminuarea nivelurilor crescute de insulină și reducerea procentului de grăsime ar putea inversa obezitatea la persoanele în vârstă [7, 21, 25]. Miosteatoza patologică și obezitatea de vârstă se asociază cu scăderea sensibilității la insulină și cu pierderea masei și forței musculare cu intermediari lipidici, cum ar fi *diacilglicerolul* (DAG), *acil-coenzima A cu lanț lung și ceramide* [31].

2. Modificările hormonale

Procesul de îmbătrânire rezultă printr-o scădere a hormonilor anabolizanți, cum ar fi testosteronul și GH (somatotropina sau hormonul de creștere). La bărbați, nivelul de testosteron (inclusiv precursorul său dehidroepiandrosteron -sulfatul) scade de la 30 de ani cu 1% anual, concomitent cu vârsta. Unii autori [7] au constatat că masa corporală lipsită de grăsimi, măsurată prin impedanță bioelectrică (BIA), începe să scadă de la 45 de ani; iar pentru alții [6], scăderea masei slabe măsurată prin absorbție cu raze X cu energie dual (DEXA) începe de la vârsta de 58 de ani. Datele de cohorta NHANES au demonstrat că femeile de origine europeană, americană și afro-americană pierd mai puțin de 1% grăsime totală - masa liberă (măsurată prin DEXA) în perioada menopauzei, dar aceasta scade cu 9-12 % între 40-49 ani. [6]. La bărbați schimbările hormonale prezintă rol esențial în reducerea masei musculare; studiile efectuate însă nu susțin în totalmente ipoteza că sarcopenia este legată în principal de deficitul de estrogeni la femei, similar ca și osteoporoza [6]. La femei, testosteronul scade rapid de la 20 la 45 de ani. Acest efect ar putea afecta sinteza proteică musculară. La persoanele obeze, nivelurile de testosteron sunt scăzute [7, 10, 25, 29]. Nivelurile circulante de GH scad după vârsta de 30 de ani, cu o rată de aproximativ 1% anual. Aceste condiții induc pierderea masei musculare și acumularea de grăsime viscerală la vârstnici [7, 10, 21, 25-29].

La femeile aflate în menopauză, nivelurile scăzute de estrogen favorizează scăderea masei musculare și creșterea țesutului adipos, în principal în zona abdominală. Procentul de masă grasă crește circumferința taliei și riscul cardiovascular. Aceste efecte ar putea fi atenuate prin terapia de substituție hormonală [7, 21, 29]. Expresia miostatinei crește în mușchiul scheletic din cauza obezității și IR. Astfel, aceasta favorizează pierderea mușchiului scheletic în OS [7, 10, 21, 29]. Hormonii sexuali prezintă roluri esențiale în menținerea homeostaziei mușchilor scheletici. În condiții normale, estrogenii și androgenii contribuie diferit la diferențierile de sex în morfologia și funcția mușchilor scheletici. Testosteronul se consideră un factor puternic anabolic care promovează sinteza proteinelor și regenerarea musculară, în principal prin creșterea expresiei musculare a factorului de creștere a insulinei-1 (IGF-I). Estradiolul reduce progresiv atrofia musculară la femeile în postmenopauză, manifestând o influență antiinflamatoare și anticatabolică a estrogenilor asupra mușchilor scheletici la femei, în special după efort. Cu toate acestea, cercetări suplimentare pentru menținerea semnificativă a efectului estrogenilor asupra masei musculare sunt în derulare [6, 13].

3. Scăderea activității fizice

Țesutul adipos în obezitate este în raport cu activitatea fizică, reduce cheltuielile energetice, favorizând creșterea acestuia, prin aceasta formând un cerc vicios. Modificările fiziopatologice ale sistemului respirator, cum ar fi complianța pulmonară și toracică redusă cauzată de excesul de grăsime viscerală, diminuează volumul expirator de rezervă (VRE) și capacitatea reziduală funcțională (FRC), crește presiunea pleurală și provoacă dezechilibru de ventilație și perfuzie (V/Q) [7, 30, 32]. Sedentarismul și obezitatea cresc nivelul lipidic sanguin și miosteatoza în mușchii scheletici, contribuind la scăderea masei și a forței musculare, prin aceasta favorizând sarcopenia și dizabilitățile fizice [7, 30, 33, 34]. Obezitatea la vârstnici accentuează disfuncția articulară, durerea cronică, dizabilitățile legate de activitățile fizice și fragilitatea, dăunând stării funcționale mai mult decât obezitatea sau sarcopenia separat [7, 30, 32, 33]. Sarcopenia poate induce, de asemenea, pierderea funcției fizice, prin scăderea activității fizice, creșterea țesutului adipos și riscul crescut de obezitate [7, 30]. *Miosteatoza* este asociată cu îmbătrânirea, aceasta limitează activitățile funcționale din cauza scăderii masei și forței musculare [7, 31, 35]. *Fibroza musculară* – o afecțiune patologică în îmbătrânire, se caracterizează prin înlocuirea mușchilor scheletici cu țesut fibros conjunctiv, prin deteriorarea capacității musculare regenerative, scăderea masei și a funcționalității musculare [7, 34, 35].

4. Stresul oxidativ

Stresul oxidativ (So) este un dezechilibru al speciilor și sistemelor antioxidante către o stare oxidativă, caracterizată prin acumularea de specii reactive de oxigen (SRO), specii reactive de azot (SRN) și leziuni celulare [34-37]. Stresul oxidativ include surse endogene și exogene de SRO și SRN. *Sursele endogene* includ nicotinamidele – adenin-dinucleotid-fosfat (NADF) oxidaza, mieloperoxidaza (MPO), lipoxigenaza, mitocondriile și xantinoxidaza. *Sursele exogene* includ poluarea aerului, apei, tutunul, alcoolul, metalele grele, medicamentele, solvenții industriali, poluanții alimentari și radiațiile [7, 34, 36, 37].

Antioxidanții sunt considerați sisteme de apărare împotriva toxicității induse de SRO. *Antioxidanții endogeni* includ antioxidanți enzimatici, cum ar fi superoxid dismutaza (SOD), catalaza (CAT), glutation peroxidază (GSH-Px) și cei non-enzimatici, cum ar fi bilirubina și β-carotenul.

Antioxidanții exogeni includ acidul ascorbic (vitamina C), α-tocoferolul (vitamina E) și antioxidanții fenolici (resveratrol, acizi fenolici, flavonoizi, seleniu, zinc și acetilcisteină) [34, 36, 37]. În condiții normale, SRO și SRN exercită rolul vital în metabolism, răspunsul imun, în proliferarea și diferențierea celulară. În condiții patologice, există o supraproducere excesivă de SRO și SRN, concomitent cu insuficiența capacității antioxidante [7, 34, 35, 36, 37]. Stresul oxidativ în obezitatea sarcopenică deteriorează sistemul imunitar, induce o stare inflamatorie și creează cercul vicios de So-inflamație-So care dăunează structurilor, țesuturilor și organelor [33, 34]. Sarcopenia și obezitatea sunt asociate cu So prin disfuncția mitocondrială, stresul reticulului endoplasmatic (RE) și dezechilibrul masei musculare.

5. Disfuncția mitocondrială

Disfuncțiile mitocondriale în mușchii scheletici nu sunt observate la persoanele obeze până în stadiile relativ târzii [7, 30, 31, 33]. Debutul lor poate exacerba stresul oxidativ și cascadele metabolice associate, care conduc la insulino-rezistență și catabolism [21, 28]. So în sarcopenie induce disfuncție mitocondrială din cauza deteriorării acidului dezoxiribonucleic (ADN) mitocondrial și a mecanismelor de reparare afectate ale ADN-ului prin producerea excesivă de SRO. Abilitățile musculare pentru eliminarea disfuncțiilor mitocondriale sunt insuficiente, perpetuând So [14, 15, 38]. În rezultat, diminuarea cantității și calității mitocondriale, afectează capacitatea de generare a adenozin trifosfatului (ATF), prin activarea căilor apoptotice, inducând pierderea fibrelor musculare. În acest caz, îmbătrânirea provoacă pierderea fibrelor musculare de tip II mai mult decât tipul I, deoarece fibrele de tip II se conțin, probabil, într-o cantitate mai mică, acestea devenind mai susceptibile la degradarea mitocondrială cu pierderea masei musculare [39, 40]. Obezitatea, sindromul metabolic și îmbătrânirea cauzează stresul RE (reticul endoplasmatic) și So [14, 15]. Excesul nutrienților (îngerarea de grăsimi și/sau glicemia crescută), starea inflamatorie cronică, adipozitatea ridicată, IR, sindromul metabolic și îmbătrânirea dăunează funcției RE hepatic, mușchilor scheletici și țesutului adipos, inducând stresul oxidativ. În stadiile incipiente ale disfuncției metabolice, secreția de insulină este crescută cu scop de compensare a glicemiei crescute (hiperinsulinemie). Cantitatea exesivă de insulină produsă de pancreas necesită RE să garanteze plierea corectă a hormonului, ceea ce generează o supraîncărcare și disfuncție a RE, supraactivare a răspunsului proteic nepliat (RPN), So și inflamație [39, 40]. În ficat, dezechilibrul metabolismului insulinic afectează negativ sinteza proteică, lipogeneza, transportul lipidic și gluconeogeneza, inducând disfuncția RE și, în consecință, So. De asemenea, adipocitele persoanelor obeze, rezistente la insulină, prezintă stocare crescută de lipide, lipogeneză și sinteza crescută a adipokinelor, toate acestea inducând stresul RE și So [39, 40]. Sedentarismul, o caracteristică observată în mod obișnuit în îmbătrânire și obezitate, favorizează stresul RE cu supraactivarea RPN, inducând So [34, 39].

6. Dezechilibrul în controlul masei musculare

Mușchii scheletici sunt afectați de So cauzat de acumularea de SRO/SRN (în principal a anionilor de superoxid și radicalilor de hidrogen sau peroxil) printr-o scădere a activității antioxidante (scăderea activității enzimelor SOD și CAT). So induce dezechilibru în metabolismul proteic, favorizând calea catabolică cu scăderea activității anabolice. Astfel, So manifestă rolul fundamental în pierderea masei musculare care caracterizează OS și promovează IR [39, 40].

7. Calea anabolică

NF-kB (Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) reglează expresia miokinelor cum ar fi TNF-α (tumor necrosis factor alpha) și IL-6 (interleukina 6), inducând inflamație cronică și apoptoză. Aceste condiții sporesc activitatea catabolică și diminuă activitatea anabolică în mușchiul scheletic, promovând pierderea masei și a forței

musculare [39, 40]. În obezitate, NF-kB poate fi activat de diferiți stimuli, cum ar fi lipopolizaharidele, acizii grași liberi (AGL), citokinele inflamatorii, So și stresul RE. Activarea NF-kB induce inflamația și IR, favorizând activitatea catabolică cu scăderea căilor anabolice în mușchiul scheletic [39, 40].

În paralel cu modificările masei musculare, lipsite de grăsime, odată cu îmbătrânirea, există o redistribuire a țesutului adipos în componența viscerală: sunt observate concomitent depozite de grăsime în mușchii scheletici și în ficat. Au fost descrise anomalii metabolice primare, cum ar fi stresul oxidativ sistemic și muscular, inflamația și rezistența la insulină, disfuncția țesutului adipos din cauza stocării crescute de lipide. Aceste modificări, care sunt interdependente, promovează procesele catabolice, precum și o stare de „rezistență anabolică" la nutrienți în mușchiul scheletic [14, 41]. În general, îmbătrânirea este asociată cu volumul muscular mai mic, unghiul de penație al fasciculului muscular scăzut, scăderea contracțiilor funcției izometrice și concentrice, dar cu menținerea funcției excentrice [6, 41]. S-a observat că femeile obeze de vârstă mijlocie (41-65 de ani) prezintă un cuplu izocinetic de vârf semnificativ mai mic al extensorului genunchiului versus omologii lor mai tineri (18-40 de ani) [6].

Metode de diagnostic în obezitatea sarcopenica

Identificarea OS se consideră o problemă discutată în prezent, deoarece IMC și circumferința taliei sunt inacceptabile pentru evaluarea pierderii masei musculare la populația în vârstă. Actualmente IMC este inutil pentru identificarea obezității sau ca unitate de măsură, și necesită abandonat deoarece nu corespunde realității [6]. Obezitatea ar putea fi diagnosticată prin procente de grăsime corporală sau alți indici de adipozitate. O combinație de IMC și măsurătorile de adipoziție, adică indicele de masă grasă (IMG) și indicele de masă fără grăsime (IMFG), au fost raportate în studii epidemiologice [6, 14]. Actualmente sunt utilizate o serie de metode de evaluare a compoziției corporale, bazate pe evaluarea adipozității, cât și a masei musculare. Mușchii scheletici sunt identificați și cuantificați prin pragurile unității Hounsfield de la 29 - 150 [34]. Deoarece volumul absolut al mușchilor scheletici este puternic corelat cu înălțimea, indicele mușchilor scheletici (SMI), normalizat pentru statură (cm^2/m^2), este utilizat în studiile de sarcopenie [39]. Cele mai frecvent utilizate puncte limite pentru SMI în studiile de sarcopenie sunt 52,4 cm^2/m^2 pentru bărbați și 38,5 cm^2/m^2 pentru femei, care s-au dovedit a fi asociate cu mortalitatea la pacienții obezi cu tumori solide [40]. Scanarea prin tomografie computerizată (CT) poate evalua miosteatoza (calitatea musculară), caracterizată prin acumularea patologică de grăsime în mușchiul scheletic [7]. De menționat, că CT color tridimensional cantitativ poate aprecia separat volumul muscular atrofiat de cel normal [7].

Tomografia computerizată (CT) și rezonanță magnetică nucleară (RMN) reprezintă standardul de aur pentru estimarea masei adipoase totale și segmentare (în special grăsimea viscerală), precum și a masei musculare (aria și volumul secțiunii transversale) [6, 13, 15]. Aceste examinări permit suplimentar evaluarea densității musculare (se referă la depozitele lipidice intramiocelulare), precum și a acumulării țesutului adipos intramuscular și subcutan. *Pletismografia cu deplasarea aerului* măsoară volumul și densitatea corpului, oferind o estimare non-invazivă a masei totale (slabe și grăse) și poate fi aplicată în mod egal la pacienții cu obezitate morbidă [6, 16]. *DEXA* oferă estimări ale masei slabe și grase ale întregului organism sau în anumite regiuni ale corpului, de exemplu, regiunea apendiculară. Utilizarea *BIA* în calitate de instrument de evaluare a masei musculare pentru diagnosticarea sarcopeniei nu a fost recomandată [6, 15]. *Forța musculară scăzută*, este definită prin puterea de prindere sub 16 kg (27 kg la bărbați) și/sau statul pe scaun > 15 s pentru 5 ridicări.

Cantitatea sau calitatea musculară scăzută este definită prin masă musculară scheletică apendiculară. Mușchiul scheletic apendicular (ASM) reprezintă > 75% din mușchiul scheletic, iar reducerea acestuia duce la astenie, dizabilitate, scăderea calității vieții și creșterea mortalității [2, 7]. Prin urmare, măsurarea ASM a fost utilizată pentru evaluarea sarcopeniei. ASM este suma masei musculare a celor patru membre. S-a constatat că ASMI este puternic corelat cu SMI, apreciat prin CT la pacienții cu ciroză [7]. ASM < 15 kg (20 kg la bărbați) sau ASM/înălțime^2 mai mică de 6,0 kg/m^2 (7,0 kg/m^2 la bărbați).

Cut-off scores pentru performanță fizică scăzută sunt:

- Viteza de mers - 0,8 m/sec
- Bateria de performanță fizică scurtă (SPPB) - scor de 8 puncte
- Test *Timed-Up and Go* (TUG) - 20 sec
- Nefinalizarea sau - 6 min pentru finalizarea testului de mers de 400 m.

Criteriul 1 identifică sarcopenia probabilă. Diagnosticul este confirmat de documentația suplimentară a criteriului 2. În cazul prezenței celor 3 criterii, sarcopenia se consideră severă. El Ghoch și colaboratorii au demonstrat că *testul de mers de 6 minute* este unicul test independent asociat cu scăderea masei corporale slabe, și reprezintă un test funcțional exact pentru screening-ul OS la pacientele de sex feminin [6].

Riscul de pierdere și disfuncție a mușchilor scheletici trebuie luat în considerare la pacienții obezi, în special în prezența vârstei înaintate (>65 ani) sau în cazul complicațiilor metabolice concomitente, bolilor cronice sau prezența complicațiilor acute. Trebuie depuse eforturi pentru monitorizarea funcției și masei musculare scheletice, pentru prevenirea sau minimizarea pierderei acesteia la pacienții supuși procedurilor chirurgicale bariatrice, în special în cazul celor diagnosticați cu malabsorbție, și la cei care urmează un tratament alimentar hipocaloric, în special în vârsta înaintată și/sau în prezența comorbidităților. Aceasta se referă și la pacienții care se recuperează după o boală critică sau după imobilizare îndelungată, în UTI (Unitatea de Terapie Intensivă [7, 11], precum și la pacienții diagnosticați cu tulburări endocrine specifice (diabet zaharat, hipogonadism, sindrom Cushing sau tratament de durată cu glucocorticoizi).

Sistemul de stadializare a obezității, propus recent de Edmonton [7], oferă un exemplu de instrumente de stadializare, inclusiv evaluarea dizabilității, care reflectă, în mare parte, pierderea funcției și a masei mușchilor scheletici.

Cercetările științifice continuă să elucideze probleme fundamentale în ceea ce privește mediatorii moleculari și endocrine, care reglează funcția și masa musculară scheletică, precum și metabolismul aminoacizilor, în special, interacțiunile dintre mușchiul scheletic, țesutul adipos și nivelul celulelor stem. Alte domenii importante includ: rolul mediatorilor, efectele pozitive ale exercițiilor fizice, al sistemelor hormonale intestinale, al metabolismului microbiotei, reglarea nutrițională în modificarea homeostaziei mușchilor scheletici cu potențiale modificări sistemice muscular-catabolice [7], rolul de reglare cerebrală a mușchilor scheletici și activitatea fizică [7]. Definiția obiectivelor de tratament în OS este încă neclară. Declarația comună a Societății Europene pentru Nutriție Clinică și Metabolism (ESPEN) și Asociația Europeană pentru Studiul Obezității (EASO) se concentrează pe ameliorarea funcției și a masei musculare scheletice [7, 11, 12]. Atât sarcina redusă a dizabilităților și comorbidităților, cât și ameliorarea calității vieții, reprezintă obiective de tratament mult mai importante din perspectiva pacienților. Strategiile care vizează menținerea (mai degrabă decât creșterea) masei musculare în timpul pierderii în greutate în OS sunt clar definite. Cele mai multe studii de intervenție includ exerciții fizice sau terapie fizică. Au fost studiate strategii nutriționale și farmacologice, ca modalitate unică de tratament în diferite combinații.

Dizabilitatea, fragilitatea și obezitatea sarcopenică sunt considerate o provocare majoră pentru sistemele de sănătate și necesită a fi evaluate prin istoric medical și clinic la persoanele cu risc de obezitate, sau care prezintă comorbidități clinice. Identificarea instrumentelor de diagnosticare pentru măsurarea mușchilor scheletici și a țesutului adipos, precum și a funcției mușchilor scheletici, este problematică și necesită studiată în scop de tratament și prevenirea comorbidităților.

Conștientizarea riscului modificărilor musculare pentru persoanele obeze trebuie promovată la orice vârstă în prezența complicațiilor metabolice, comorbidităților cronice și a proceselor inflamatorii acute sau cronice, în rezultatul intervențiilor chirurgicale bariatrice sau a dietei hipocalorice. Diagnosticul obezității este marcat de dificultăți: sunt necesare metode universale simple și eficace pentru diagnosticarea obezității, care vor permite diferențierea între masa slabă și cea grasă, vor specifica cantitatea/ distribuția grăsimii, cât și diferențierea compoziției corpului legată de vârstă și sex. Sunt necesare eforturi suplimentare pentru monitorizarea funcției și masei musculare scheletice, în scop de prevenire sau minimizare a pierderii musculare la pacienții supuși procedurilor chirurgicale bariatrice, pacienților diagnosticați cu malabsorbție, celor care urmează tratament alimentar hipocaloric, pacienților cu vârste înaintate și/sau cu comorbidități, pacienților după recuperarea unei boli critice sau imobilizare îndelungată, precum și la pacienții diagnosticați cu tulburări endocrine specifice (diabet zaharat, hipogonadism, sindrom Cushing sau tratament pe termen lung cu glucocorticoizi). Principalele obiective în managementul obezității sarcopenice au fost definite în prezent, acestea fiind ameliorarea calității vieții și menținerea masei musculare în timpul pierderii în greutate. Unele particularități ale obezității sarcopenice sunt elucidate incomplet, se studiază predispoziția genetică, schimbările profunde ale stilului de viață, pentru identificarea unei verigi etiopatogenetice prin stoparea sau minimizarea obezității. Cele mai multe studii de intervenție includ exerciții fizice sau terapie fizică, sunt studiate strategii nutriționale și farmacologice, ca modalitate unică de tratament în diferite combinații. Cercetările științifice continuă să elucideze probleme fundamentale în ceea ce privește mediatorii moleculari și endocrini care reglează funcția și masa musculară scheletică, precum și metabolismul aminoacizilor, în special interacțiunile dintre mușchiul scheletic, țesutul adipos și nivelul celulelor stem.

Concluzii

1. Obezitatea reprezintă o problemă medicală și socială majoră, atingând proporții epidemice la nivel mondial, fiind asociată cu o serie de dereglări metabolice – hiperinsulinemie, epuizarea aminoacizilor, dezechilibru hormonal și insulinorezistență.

2. Dizabilitatea, fragilitatea și obezitatea sarcopenică sunt considerate o provocare majoră pentru sistemele de sănătate și necesită a fi evaluate prin istoric medical și clinic la persoanele cu risc crescut de obezitate sau care prezintă comorbidități clinice.

3. Evaluarea riscului modificărilor musculare pentru persoanele obeze trebuie promovată la orice vârstă, în special dacă sunt prezente complicații metabolice, comorbidități cronice, procese inflamatorii acute sau cronice, după intervenții chirurgicale bariatrice, în cazuri cu diete hipocalorice.

4. Unele particularități ale obezității sarcopenice sunt elucidate incomplet, se studiază predispoziția genetică, schimbările profunde ale stilului de viață, identificarea unei verigi etiopatogenetice prin stoparea sau minimizarea obezității.

Bibliografie

1. Nishikawa H, Fukunishi S, Asai A, Nishiguchi S, Higuchi K. Obesity and Liver Cancer in Japan: A Comprehensive Review. Anticancer Res. 2021;41(5):2227-2237. doi:10.21873/anticanres.14999
2. Dai H, Alsalhe TA, Chalghaf N, Riccò M, Bragazzi NL, Wu J. The global burden of disease attributable to high body mass index in 195 countries and territories, 1990-2017: An analysis of the Global Burden of Disease Study. PLoS Med. 2020;17(7):e1003198. Published 2020 Jul 28. doi:10.1371/journal.pmed.1003198
3. Nishikawa H, Enomoto H, Nishiguchi S, Iijima H. Sarcopenic Obesity in Liver Cirrhosis: Possible Mechanism and Clinical Impact. Int J Mol Sci. 2021;22(4):1917. Published 2021 Feb 15. doi:10.3390/ijms22041917
4. Kohara K. Sarcopenic obesity in aging population: current status and future directions for research. Endocrine. 2014;45(1):15-25. doi:10.1007/s12020-013-

9992-0
5. Öztürk ZA, Türkbeyler İH, Abiyev A, et al. Health-related quality of life and fall risk associated with age-related body composition changes; sarcopenia, obesity and sarcopenic obesity. Intern Med J. 2018;48(8):973-981. doi:10.1111/imj.13935
6. Petroni ML, Caletti MT, Dalle Grave R, Bazzocchi A, Aparisi Gómez MP, Marchesini G. Prevention and Treatment of Sarcopenic Obesity in Women. Nutrients. 2019;11(6):1302. Published 2019 Jun 8. doi:10.3390/nu11061302
7. Son SW, Song DS, Chang UI, Yang JM. Definition of Sarcopenia in Chronic Liver Disease. Life (Basel). 2021;11(4):349. Published 2021 Apr 16. doi:10.3390/life11040349
8. Bischoff SC, Boirie Y, Cederholm T, et al. Towards a multidisciplinary approach to understand and manage obesity and related diseases. Clin Nutr. 2017;36(4):917-938. doi:10.1016/j.clnu.2016.11.007
9. Deutz NE, Bauer JM, Barazzoni R, et al. Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: recommendations from the ESPEN Expert Group. Clin Nutr. 2014;33(6):929-936. doi:10.1016/j.clnu.2014.04.007
10. Trayhurn P. Hypoxia and adipose tissue function and dysfunction in obesity. Physiol Rev. 2013;93(1):1-21. doi:10.1152/physrev.00017.2012
11. El Ghoch M, Rossi AP, Calugi S, et al. Physical performance measures in screening for reduced lean body mass in adult females with obesity. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2018;28(9):917-921. doi:10.1016/j.numecd.2018.06.008
12. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society [published correction appears in Circulation. 2014 Jun 24;129(25 Suppl 2):S139-40]. Circulation. 2014;129(25 Suppl 2):S102-S138. doi:10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee
13. Beavers KM, Hsu FC, Houston DK, et al. The role of metabolic syndrome, adiposity, and inflammation in physical performance in the Health ABC Study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2013;68(5):617-623. doi:10.1093/gerona/gls213
14. Tallis J, James RS, Seebacher F. The effects of obesity on skeletal muscle contractile function. J Exp Biol. 2018;221(Pt 13):jeb163840. Published 2018 Jul 6. doi:10.1242/jeb.163840
15. Cesari M, Fielding RA, Pahor M, et al. Biomarkers of sarcopenia in clinical trials-recommendations from the International Working Group on Sarcopenia. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2012;3(3):181-190. doi:10.1007/s13539-012-0078-2
16. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis [published correction appears in Age Ageing. 2019 Jul 1;48(4):601]. Age Ageing. 2019;48(1):16-31. doi:10.1093/ageing/afy169
17. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults [published correction appears in Obes Facts. 2016;9(1):64]. Obes Facts. 2015;8(6):402-424. doi:10.1159/000442721
18. Frühbeck G, Toplak H, Woodward E, et al. Obesity: the gateway to ill health - an EASO position statement on a rising public health, clinical and scientific challenge in Europe. Obes Facts. 2013;6(2):117-120. doi:10.1159/000350627
19. Barazzoni R, Bischoff S, Boirie Y, et al. Sarcopenic Obesity: Time to Meet the Challenge. Obes Facts. 2018;11(4):294-305. doi:10.1159/000490361
20. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19•2 million participants [published correction appears in Lancet. 2016 May 14;387(10032):1998]. Lancet. 2016;387(10026):1377-1396. doi:10.1016/S0140-6736(16)30054-X
21. Cava E, Yeat NC, Mittendorfer B. Preserving Healthy Muscle during Weight Loss. Adv Nutr. 2017;8(3):511-519. Published 2017 May 15. doi:10.3945/an.116.014506
22. Michelotti GA, Machado MV, Diehl AM. NAFLD, NASH and liver cancer. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013;10(11):656-665. doi:10.1038/nrgastro.2013.183
23. Powers SK, Morton AB, Ahn B, Smuder AJ. Redox control of skeletal muscle atrophy. Free Radic Biol Med. 2016;98:208-217. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2016.02.021
24. Barazzoni R, Deutz NEP, Biolo G, et al. Carbohydrates and insulin resistance in clinical nutrition: Recommendations from the ESPEN expert group. Clin Nutr. 2017;36(2):355-363. doi:10.1016/j.clnu.2016.09.010
25. Lipina C, Hundal HS. Lipid modulation of skeletal muscle mass and function. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2017;8(2):190-201. doi:10.1002/jcsm.12144
26. Tyrovolas S, Koyanagi A, Olaya B, et al. Factors associated with skeletal muscle mass, sarcopenia, and sarcopenic obesity in older adults: a multi-continent study. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2016;7(3):312-321. doi:10.1002/jcsm.12076
27. Montano-Loza AJ, Angulo P, Meza-Junco J, et al. Sarcopenic obesity and myosteatosis are associated with higher mortality in patients with cirrhosis. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2016;7(2):126-135. doi:10.1002/jcsm.12039
28. Vanni E, Bugianesi E. Obesity and liver cancer. Clin Liver Dis. 2014;18(1):191-203. doi:10.1016/j.cld.2013.09.001
29. Wall BT, Dirks ML, van Loon LJ. Skeletal muscle atrophy during short-term disuse: implications for age-related sarcopenia. Ageing Res Rev. 2013;12(4):898-906. doi:10.1016/j.arr.2013.07.003
30. Anderson LJ, Liu H, Garcia JM. Sex differences in muscle wasting. Sex and Gender Factors Affecting Metabolic Homeostasis, Diabetes and Obesity. 2017:153-197.
31. Strasser B. Physical activity in obesity and metabolic syndrome. Ann N Y Acad Sci. 2013;1281(1):141-159. doi:10.1111/j.1749-6632.2012.06785.x
32. Prado CM, Wells JC, Smith SR, Stephan BC, Siervo M. Sarcopenic obesity: A Critical appraisal of the current evidence. Clin Nutr. 2012;31(5):583-601. doi:10.1016/j.clnu.2012.06.010
33. Montano-Loza AJ, Angulo P, Meza-Junco J, et al. Sarcopenic obesity and myosteatosis are associated with higher mortality in patients with cirrhosis. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2016;7(2):126-135. doi:10.1002/jcsm.12039
34. Carter HN, Chen CC, Hood DA. Mitochondria, muscle health, and exercise with advancing age. Physiology (Bethesda). 2015;30(3):208-223. doi:10.1152/physiol.00039.2014

35. Batsis JA, Barre LK, Mackenzie TA, Pratt SI, Lopez-Jimenez F, Bartels SJ. Variation in the prevalence of sarcopenia and sarcopenic obesity in older adults associated with different research definitions: dual-energy X-ray absorptiometry data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. J Am Geriatr Soc. 2013;61(6):974-980. doi:10.1111/jgs.12260
36. Villareal DT, Aguirre L, Gurney AB, et al. Aerobic or Resistance Exercise, or Both, in Dieting Obese Older Adults. N Engl J Med. 2017;376(20):1943-1955. doi:10.1056/NEJMoa1616338.
37. Dahlmans D, Houzelle A, Schrauwen P, Hoeks J. Mitochondrial dynamics, quality control and miRNA regulation in skeletal muscle: implications for obesity and related metabolic disease. Clin Sci (Lond). 2016;130(11):843-852. doi:10.1042/CS20150780
38. El Hajj C, Fares S, Chardigny JM, Boirie Y, Walrand S. Vitamin D supplementation and muscle strength in pre-sarcopenic elderly Lebanese people: a randomized controlled trial. Arch Osteoporos. 2018;14(1):4. Published 2018 Dec 19. doi:10.1007/s11657-018-0553-2
39. Szentesi P, Csernoch L, Dux L, Keller-Pintér A. Changes in Redox Signaling in the Skeletal Muscle with Aging. Oxid Med Cell Longev. 2019;2019:4617801. Published 2019 Jan 17. doi:10.1155/2019/4617801
40. Gonzalez A, Simon F, Achiardi O, Vilos C, Cabrera D, Cabello-Verrugio C. The Critical Role of Oxidative Stress in Sarcopenic Obesity. Oxid Med Cell Longev. 2021;2021:4493817. Published 2021 Oct 12. doi:10.1155/2021/4493817
41. Catrysse L, van Loo G. Inflammation and the Metabolic Syndrome: The Tissue-Specific Functions of NF-κB. Trends Cell Biol. 2017;27(6):417-429. doi:10.1016/j.tcb.2017.01.006

Recepționat – 21.06.2023, acceptat pentru publicare – 19.12.2023
Autor corespondent: Natalia Taran, e-mail: natalia.taran@usmf.md
Declarația de conflict de interese: Autorii declară lipsa conflictului de interese.
Declarația de finanțare: Autorii declară lipsa de finanțare.
Cercetarea a fost efectuată în cadrul Programului de Stat „Bolile cronice hepatice şi pancreatice: aspecte nutriţionale şi chirurgicale" cu cifrul 20.80009.8007.37.
Citare: Taran N, Lupașco I, Vengher I, Ghelimici T. Obezitatea sarcopenică – paradigme de diagnostic [Sarcopenic obesity – the diagnostic paradigm]. Arta Medica. 2023;89(4):26-34.

CC BY SA OPEN ACCESS

DOI: 10.5281/zenodo.10429356
UDC: 615.33.015.8:33

FEATURES OF THE ECONOMIC IMPACT OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE ELUCIDATED IN SCIENTIFIC PUBLICATIONS

Larisa Pantea[1,2], Cătălina Croitoru[1,2], Olga Burduniuc[1,2], Greta Balan[1,2], Maria Anton[1,2]

[1] *National Agency for Public Health, Chișinău, Republic of Moldova*
[2] *"Nicolae Testemitanu" State University of Medicine and Pharmacy, Chișinău, Republic of Moldova*

Summary
Objectives. Highlighting the particularities of the economic impact of resistance to antimicrobial preparations and establish the methodologies used in estimating the antimicrobial resistance burden exposed in scientific publications.
Methods. The current study is a synthesis with the evaluation of 19 scientific articles selected from PubMed. The review of the scientific publications included in the study has revealed that the economic impact of antimicrobial resistance entails a series of costs, assignable to hospitals, to patients and to society as a whole.
Results. The most common approach applied in the analyzed publications consists in referring to antimicrobial resistance as an externality. Studies performed on the basis of a hospital, focus mainly on the direct costs induced by antimicrobial resistance. Studies that analyze the economic impact of the antimicrobial resistance on a global level or the macroeconomic one, offer forecasts regarding the main macroeconomic indicators – global domestic product, international trade, livestock production etc., on the basis of different scenarios of development of antimicrobial resistance. About a third of the scientific articles focus not only on measuring the impact of antimicrobial resistance, but also suggest policies, mechanisms and instruments to diminish antimicrobial resistance spread and, thus, decrease the costs associated with antimicrobial resistance.
Conclusions. The wide spread of antimicrobial resistance in time will increase the economic burden, by increasing healthcare costs, decreasing labor productivity and Gross Domestic Product, livestock production and external trade, and inducing not only quantitative, but also qualitative effects on global economy. Developing countries face deeper problems regarding the economic impact of antimicrobial resistance, it is observed especially on macroeconomic level.
Keywords: antimicrobial resistance, economic impact, patients, public health

Introduction

Antimicrobial drugs are designed to eliminate the most sensitive bacteria, but at the same time some bacteria are able to survive and adapt by acquiring "resistance genes", either by mutating existing genes or by acquiring new genes [1]. Spontaneous evolution, bacterial mutation, and passage of resistant genes through horizontal gene transfer contribute significantly to antimicrobial resistance [2].

The development of resistant bacteria is a natural phenomenon that is exacerbated and accelerated by the inappropriate use of antimicrobials in the fields of human and animal health.

Improper and unjustified use of antimicrobial preparations has led to the emergence of resistant bacterial strains. In viral infections, the use of antimicrobial drugs is unnecessary and sometimes even harmful, as it increases resistance.

Drug-resistant infections occur when pathogens change in ways that make antimicrobial preparations ineffective. As a result, the pathogens survive and continue to spread. When infections can be treated with antimicrobials, people can be cured and further spread of bacteria in the population can be easily controlled. This has saved hundreds of millions of lives since the widespread use of these "miracle drugs" began more than 70 years ago. Loss of drug efficacy due to resistance to antimicrobials is on the rise in both developing and developed countries. If this trend continues uncontrollably, the world will face a reality in which many infectious diseases have "no treatment and no vaccine." [3].

Among the factors that accelerate the rate of antimicrobial resistance (AMR) are: misuse and overuse of antimicrobials, over-the-counter use, use of antimicrobials in agriculture and animal husbandry, rising income levels that increase purchasing power, modern and easy travel routes (through exposure to resistant pathogens), gaps in knowledge of proper use and resistance to antimicrobials [21].

Currently, treatment for many infections (pneumonia, tuberculosis, sepsis, gonorrhea) has become difficult and sometimes impossible because antimicrobial drugs are losing their effectiveness. New antibiotics are being developed, but none of them are considered effective against the most resistant bacteria [4].

Globally, there were approximately 4.95 million deaths associated with antimicrobial resistance in 2019 [5].

Antimicrobial resistance is a global problem that threatens not only public health but also the economic development and security of states [1, 5]. Global scenarios predict that AMR could cause about 10 million deaths by 2050 [6]. The World Bank estimates that global healthcare costs will increase due to AMR by 2050 to one trillion US dollars [7].

The multifactorial threat of antimicrobial resistance has led to various complex issues affecting countries around the

globe. The impacts found in bibliographic sources can be classified into three different perspectives: patient, healthcare and economic [2].

The impact of antimicrobial resistance on human life, health systems and economies is considerable and will continue to grow [2, 8]. Estimates of economic effects are published and the findings are worrying. For example, the annual cost to the US health care system has been estimated at 21-34 billion USD, and more than 8 million additional days in hospital [9]; in the European Union antimicrobial resistance costs around 1.5 billion Euro per year [8].

Medical costs are only part of the economic equation, beside this, when assessing the financial impact, it must be taken into account the decrease in employment and income and the increase in healthcare spending. EU estimates that resistance to antimicrobials causes about 600 million days of lost productivity each year, while in Thailand some researchers estimate that AMR leads to a loss in productivity that accounts for 2 billion USD per year [10].

According to the World Bank, in case the spread of AMR is not limited, annual costs could become as massive as those of the global financial crisis that began in 2008. Moreover, sustainable development goals for 2030 – such as eradicating poverty and hunger, ensuring a healthy life, reducing inequalities and revitalizing global partnerships – are likely to remain unfulfilled [3].

The aim of the research is to highlight the particularities of the economic impact of resistance to antimicrobial drugs and establish the methodologies used in estimating the AMR burden exposed in scientific publications.

Material and methods

A selective systematic search was performed in PubMed for the period January 1, 2017 - December 31, 2021, using the Boolean AND operator to facilitate the search (by narrowing the search field). Publications from the last 5 years have been taken into account to ensure the analysis focused on the contextual literature describing current models of economic impact of resistance to antimicrobial preparations. The search was limited to articles describing scientific research published in English. We used the following keyword combinations to identify research articles (economic interventions) AND (antimicrobial resistance); (economic impact) AND (antimicrobial resistance); (cost-effectiveness) AND (antimicrobial resistance); (cost quantification) AND (antimicrobial resistance); (Economic evaluation) AND (antimicrobial resistance); (economic burden) AND (antimicrobial resistance).

Study selection

The search for scientific articles resulted in 1458 publications, of which 796 publications were excluded after the titles and abstracts were read and analyzed in relation to the inclusion criteria; 213 titles were excluded due to lack of full text, 32 publications were excluded due to duplication, 398 articles – due to eligibility. Thus, 19 articles met the inclusion/exclusion criteria and were taken over in full for review (Figure 1), their metadata and .pdf documents have been uploaded to Reference Management Software – Mendeley (version 21.01.2021).

The full texts of the extracted studies were evaluated according to the inclusion criteria. There was no disagreement among reviewers during the study selection process.

Inclusion criteria:

- specific information on the association between economic aspects and antimicrobial resistance,
- the association between resistant bacteria and financial impact,
- full-text articles,
- papers published in English,
- studies published between 01.01.2017-31.12.2021.

Exclusion criteria:

- articles on symptoms, antimicrobial treatment, but without an economic approach on antimicrobial resistance/ unrelated to economic impact,
- articles that measure cost-effectiveness in case of diseases not implying antimicrobial resistance,
- research on parasites, viruses and fungi,
- abstracts published in conference proceedings, reviews, letters to the publisher, correspondence, editorials, comments and case reports.

Data extraction

Data from eligible papers were extracted using a standardized spreadsheet in Excel (Microsoft Office Excel 2016).

Data extracted from articles included year, country, context/ perspective, participant characteristics, efficiency data source, efficiency reference, cost source, treatment, cost-effectiveness of therapy, cost measurement, types of costs, total cost, cost-effectiveness analysis, incremental cost-effectiveness, economic forecasts on the national level, economic models used to approach the economic impact of AMR, instruments and mechanisms implied in management of economic impact of AMR.

Data synthesis

The data extracted from the publications included in the study were analyzed and summarized using narration, tables. The information has been grouped and described in the following sections:

✓ Antimicrobial resistance as an economic externality,
✓ The macroeconomic and global impact of AMR,
✓ The microeconomic impact of AMR.

The scientific publications that met the inclusion criteria were grouped according to the level of economic impact of AMR reflected in the study. As a result we obtained:

• 5 studies that had a global and macroeconomic (on the level of national economy and society as a whole) approach of AMR's impact,
• 2 studies that mentioned only the global effects of AMR,
• 1 study that referred to both global and microeconomic impact of AMR,
• 4 studies with only a macroeconomic approach of AMR impact,
• 1 study with both a macro- and microeconomic approach to AMR impact,
• 6 studies that treated the economic impact of AMR only from a micro level (entire hospital, intensive care unit, other hospital units).

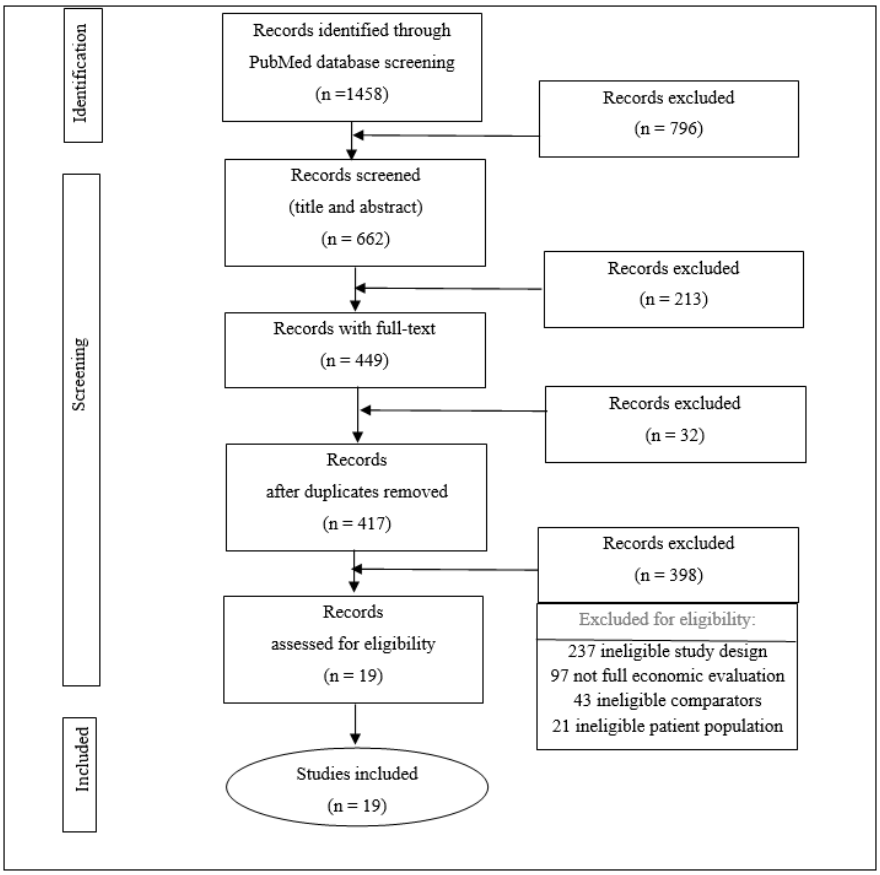


Figure 1. *Search results and the process of selection and inclusion of publications in study*

We underlined those studies that treated AMR as an economic externality, reflecting the main ideas behind this approach.

Further, we grouped and analyzed the studies within each section according to the type of effects they analyzed:

- decline in Global Domestic Product,
- increase in healthcare expenditures,
- decline in labor offer,
- decrease in labor productivity,
- increase in global poverty,
- decrease in global trade and exports,
- decrease in livestock production.

Some studies had made their own forecasts related to the global impact of AMR, others cited the reports made by World Bank, OECD and other sources.

Studies reflecting the microeconomic impact of AMR were analyzed according to information provided on costs of AMR (total hospital costs, patient costs, length of stay in the hospital, costs of antibiotics, cost-effectiveness of therapy with different combinations of antimicrobials). However, the studies that treated the microeconomic impact of AMR were more heterogeneous in approaching the costs and cost-effectiveness of therapy, since each study analyzed the costs of AMR caused by a specific group of bacteria. We focused mainly on the costs reflected by the following types of gram-negative bacteria - *P. aeruginosa, E. coli, K. pneumoniae, A. baumannii, S. aureus.*

The next step of data synthesis included identifying and describing the strategies and mechanisms to reduce the negative economic impact of AMR, that were suggested by authors of publications included into research.

Results

Out of 19 publications chosen for analysis, 9 studies have treated the economic impact of antimicrobial resistance (AMR) on the microeconomic level, focusing on the hospital costs (direct, indirect and total hospital charge, including the cost of antibiotics, the costs of stay and the cost of all other medical services provided); 9 studies had examined the effects of AMR on macroeconomic level, offering forecasts on evolution of such indicators as Global Domestic Product, trade (exports, mainly), labor productivity, labor supply, health care costs; 8 studies comprised an analysis on AMR impact on global level, pointing out the evolution of such phenomena as rise in poverty, decrease in Global Domestic Product, loss of capital, decrease in livestock, in exports, in labor offer and labor productivity etc. (Table 1).

Studies in the sphere of economic impact of AMR underline various approaches towards treating the concept and economic nature of AMR.

Antimicrobial resistance as an economic externality

Several studies included into research have treated the AMR as an economic externality, meaning that part of the cost is hidden and cannot be quantified timely and correctly. This approach emphasizes that there is a challenge in assessing the economic burden of AMR, especially due to multiple ways of influencing the economy – through the loss of labor productivity, Gross Domestic Product (GDP) decrease, external trade decrease, etc. Estimates of costs primarily focused on costs incurred by health care systems

Table 1

Global, macroeconomic and microeconomic levels discussed in the publications chosen for the present study

Nr.	Authors	Year of publication	Global level	Macro level (national economies, society)	Micro level (hospital, intensive care unit, other hospital units)
1	Basetti and Giacobbe	2020		+	
2	Dadgostar	2019	+		
3	Pulingam et al.	2021	+	+	
4	Ahmed et al.	2017	+	+	
5	North	2020		+	
6	Calbo et al.	2020	+		
7	Founou et al.	2017			+
8	Dos Santos et al.	2019			+
9	Zhen et al.	2019	+		+
10	Shrestha et al.	2018		+	+
11	Smallwood et al. 11	2019			+
12	Ahmad and Khan	2019	+	+	
13	Leal et al.	2017		+	
14	Regea	2018	+	+	
15	Jit et al.	2020		+	
16	Huebner et al.	2019			+
17	Ait Ouakrim et al.	2020	+	+	
18	Wozniak et al.	2019			+
19	Nathwani et al.	2019			+

Source: *elaborated by authors on the base of cited publications*

and not society, have focused on current rather than future potential costs [12].

Evaluating the economic impact of AMR should consider the specificity of each bacteria producing resistance, treatment procedures, individual characteristics of patients and associated costs. To reduce consumption of antimicrobials among patients and influence prescribers' choice authorities can introduce regulation, charges or taxes on the use of antimicrobials, and the right to trade permits or licenses [12], these mechanisms will have an economic impact, too. In the meantime, there are opportunity costs of committing resources to introducing new antimicrobials to replace old, ineffective ones, in exchange to other public health initiatives [12].

A simple model to estimate the magnitude of the negative externality associated with antimicrobial use in healthcare facilities was proposed based on the following ideas: a dose-response relationship between antimicrobial consumption and the emergence of resistance would be calculated, using multivariate time series analyses, considering different factors of medical nature. The obtained coefficients would prove that temporal variations in the volume of administered antimicrobials result in temporal variations in the incidence of AMR. To register the changes it would take at least 2 years of observations, to compare the costs of implementing the policy with the savings due to reduced AMR [13].

Another argument in favor of treating AMR cost as an externality is the fact that the key cost driver in healthcare expenditures is the estimation of a bed-day cost, treated as an accounting cost (spending related to treat a case of AMR) as well as an opportunity cost (showing the value of freeing up a hospital bed for an alternative use) [13].

From the societal perspective, disease not resulting in hospitalization becomes important because it still results in productivity losses, even if direct healthcare costs are low. Patients with AMR are administrated AMR tests, that are expensive and/or empirically prescribed antibiotics that are costlier and have worse side effects than first-line antibiotics [14].

The macroeconomic and global impact of AMR

Ten out of 19 studies included into research, focused on the macroeconomic consequences, i.e. treated the AMR as a factor of influence over national economy. Some studies only provided the World Bank forecasts data, The Organization for Economic Co-operation and Development Reports data, Research and Development Corporation (RAND Corporation) Report data that estimated global or regional economic impact of AMR and offered forecasts.

A significant loss of capital due to AMR by 2050, ranging from 300 billion USD to 1 trillion USD is indicated by Pulingam et al. (2021) [15]. A decrease is registered in GDP by 1% and in the same time by 5-7% for developing countries, by 2050 (Table 2). The economic burden is considered to be higher for low- and middle- income countries, especially in

South-Eastern Asia and Africa, due to the fact that inadequate treatment options and late identification of AMR imply the necessity to abandon the first treatment prescriptions and use second- or third-line antibiotics which are often more expensive. Thus, AMR results in a significant increase in extreme poverty due to a disproportional impact of AMR on different groups of countries.

One instrument to counteract the spreading of AMR are rapid microbiological tests for the diagnosis of bloodstream infections due to multidrug resistant gram negative bacteria. These tests may be used to anticipate diagnosis, treatment, and infection-control measures for patients with AMR. There are several factors that affect the clinical outcomes, antimicrobial use, and cost-effectiveness of such rapid tests. They are:

(i) the specific of local microbiological epidemiology;

(ii) the local prevalence of antimicrobial resistant bacteria;

(iii) the local therapy protocols;

(iv) and the laboratory staff availability on night and weekend shifts [16].

A continuous rise in AMR by 2050 would lead to a loss of 10 million human lives and an annual reduction of 2-3.5% in Gross Domestic Product, raising the cost of AMR up to 100 trillion USD (see Table 2). In the meantime, in the US, the estimated cases in hospitalized patients in 2017 were 323 700, with 10 600 estimated deaths and 1.7 billion of attributable healthcare costs [17].

The estimated annual direct and indirect costs of antimicrobial resistance counts for $55 billion in the US. It is also projected that by 2050, 10 million lives a year and a cumulative USD $100 trillion of economic output will represent a potential loss due to the increase in AMR [12] (Table 2).

Data from the OECD Report reveal that by 2050, the cumulative cost of AMR to the health care system of those countries is expected to reach $134 billion [18] (Table 2).

The World Bank forecasts by 2050 point out two scenarios – the optimistic and the base-case one (Table 3). As we can see from the Table 3 the range of variation is quite large, underlining the high economic impact of AMR on global production.

The forecasts on global GDP, trade and level of poverty are mentioned by Ahmed et al. (2017), pointing out that the losses in GDP during 2015-2050 may increase up to 85 trillion USD and $23 trillion in global trade. By 2050, the cost of AMR in GDP could range from 1.1 percent (low case) to 3.8 percent (high case) [19]. AMR will increase poverty, especially in developing countries, because these countries have less controlled prescribing habits of antimicrobials. The authors point out that under the high level of AMR scenario, by 2030, an additional 24.1 million people would be extremely poor, of whom 18.7 million live in low-income countries. In general, developing countries will be hurt the most, especially those with the lowest incomes [19].

The impact of low, middle, and high cases of antimicrobial resistance on various macroeconomic indicators is presented in Table 4. As we observe, the most significant impact of AMR will occur in more deaths due to AMR, thus a decrease in labor supply, and a rise in extreme poverty. A reduction in livestock production as well as global restrictions on livestock trade will affect global economy, determining shifts in global production structure.

Projections of economic influence of AMR were made according to the classification of countries by income. Four categories of groups were used in the forecasts – low income, lower middle income, higher middle income and high-

Table 2

Articles that analyze or underline the impact of AMR on GDP

Nr.	Authors	The impact of AMR on GDP
1.	Pulingam et al. (2021)	a loss of capital due to AMR by 2050, ranging from 300 billion USD to 1 trillion USD. A decrease in GDP by 1% and in the same time by 5-7% for developing countries, by 2050.
2.	Calbo et al. (2020)	annual reduction of 2–3.5% in Gross Domestic Product, rising the cost of AMR up to 100 trillion USD
3.	Leal et al. (2017)	by 2050 a cumulative USD $100 trillion of economic output will represent a potential loss due to the increase in AMR.
4.	Ait Ouakrim et al. (2020)	Annual global GDP fall by 2030 – $1 trillion Annual global GDP fall by 2050 – $3.4 trillion
5.	Ahmed et al. (2017)	Decline in GDP: low-income countries – 5.6% middle-income countries – 4.4% high-income countries – 3.1% Total decline – 3.8% Absolute value of decline – 6.1 trillion dollars
6.	Regea (2018)	a decrease from 2 till 3.5 percent in global Gross Domestic Product (GDP), and in the same time a 100 trillion USD decrease by 2050
7.	Dadgsotar (2019)	decrease in GDP (5-7% by 2050),
8.	Zhen et al. (2019)	Loss of GDP due to AMR 1.1-3.8%. The major loss in GDP will be registered by low- and middle- income countries. Countries in Sub-Saharan Africa may have a GDP loss of 0.1-2.5%

Source: *elaborated by authors on the base of cited publications*

Table 3

Projections of GDP decrease by 2030 and by 2050

	Annual global GDP fall by 2050	Annual global GDP fall by 2030
The optimistic scenario of low AMR impacts	1.1%,	$1 trillion
The base-case scenario of no AMR	3.8%	$3.4 trillion

Source: *elaborated by the authors on the base of [18]*

Table 4

The economic impact of AMR in low, middle and high cases

Scenarios	*Declines in labor supplies*		*Fall in labor productivity*	*Reduction in livestock production*	*Reduction of real global exports*	*Global restrictions on livestock trade*	*Impact on extreme poverty (mln people)*
	resulting number of deaths for workers	resulting number of deaths for working population					
low case	11 million	18 million	by 1.5%	by 3%	by 1.1%	by 5%	6,9
middle case	74 million	117 million	by 3%	by 5%	-	by 10%	18,4
high case	137 million	214 million	by 4,5%	by 7%	by 3.7%	by 15%	28,3

Source: *performed by author on the base of [19]*

Table 5

Projections regarding the impact of AMR over different groups of countries

Groups of states by income	*Rise in health care cost*	*Decline in GDP*	*Decline in exports*	*Decline in livestock production*	*Rise in health care expenditures*
low-income	5.4%,	5.6%	5.2%	11.1%	25.3%
lower middle-income	4.2%,	4.4%	4.2%	7% - 9%	15% -16%
higher middle-income	6.1%,				
high-income	12.7%.	3.1%	3.1%	6%	6.2%
Total decline	-	3.8%	3.7%	7.6%	8%
Absolute value of change	-	minus 6.1 trillion dollars	minus 1.7 trillion dollars	-	0.33 trillion dollars

Source: *elaborated by authors on the base of [19]*

Table 6

Forecasts of AMR impact on GDP evolution, global poverty, livestock output, world trade and health care costs

Scenarios	*GDP*	*Livestock output*	*Health care costs (USD)*	*Global trade*	*Global poverty*
	decrease, %	decrease,%	increase, %	decrease, %	increase, *(mln people)*
low impact of AMR	1,1%	2,6%	300 billion	1,1%	28,3
high impact of AMR	3,8%	7,5%	1 trillion	3,8%	-
Impact over low income countries	5%				26,3

Source: *elaborated by authors based on [20]*

income countries (see Table 5). Thus, the most significant economic impact of AMR will touch low-income countries, generating a very high increase in the level of health care expenditures, due to a rise in health care costs, in the social sphere and a decline in GDP, exports and livestock production in the economic sphere.

The same forecasts on GDP evolution, global poverty, livestock output, world trade, as well as health care costs are revealed by Ahmad and Khan (2019) [20]. Comparing the data from Table 6 to the data identified by Ahmed et al. (2017), we can observe that they present similar economic trends [19].

Beside this, Ahmad and Khan focus on average hospital settings due to treatment of patients with AMR, showing that this expenditures will rise from 10 000 USD to 400 000 USD. In the meantime, the US burden of AMR is estimated to 55 billion USD, of which 20 billion USD are generated by health services. Lost labor productivity per year represents 35 billion USD, entailing both an economic and a social cost [20].

The estimates of national, multinational and global effects of AMR presented by Jit et al. (2020) include: increased

treatment cost, reduced productivity and labor supply as a result of higher morbidity and premature mortality, reduced intersectoral transactions and trade, etc. The fall in labor supply is estimated to induce an economic cost up to 6,8 trillion USD per year in 40 years and 3,5 trillion USD in 30 years [14].

Some data regarding the forecasts of human losses due to AMR – 10 million annual deaths, and thus, a huge loss of labor force is given by Regea (2018). Beside, the mentioned author gives a a forecast of a decrease from 2 till 3.5 percent in global Gross Domestic Product (GDP), and in the same time, a 100 trillion USD decrease by 2050, rise of 6.2 to 18.7 million in the number of extremely poor people by 2030. By 2030 the number of extremely poor people will be higher than 6,2%, reaching an upper limit of 18,7 million lives of extremely poor people [21].

Negative impact on the trade is also mentioned by Regea, (2018) – antibiotic resistance from food products causes their rejection, thus EU registers around a third of rejections and US counts for a fifth of rejections of aquaculture products originary from Vietnam, China, Thailand, Bangladesh, and Indonesia [21].

The same economic effects of AMR are identified by Dadgostar (2019):

- elevation of rate of poverty,
- extending economic gap between the developed and developing countries,
- decreased labor income,
- loss of labor productivity caused by sickness and premature death,
- decrease in global exports,
- decreased production and trade of livestock, increasing prices of proteins,
- decrease in GDP (5-7% by 2050),
- the cost of AMR in the US – 55 billion USD,
- loss of productivity in the US – 35 billion USD [2].

Beside forecasts regarding the decrease in GDP, labor productivity and trade, a particular attention is paid to the impact of AMR on livestock production (Table 7).

The large use of antimicrobials in the agriculture sector, leading to a decrease in treatment efficiency, and possible bans on imports, due to high concentration of antimicrobials in meat and other animal production, will affect the structure of external trade.

The microeconomic impact of AMR

Eight studies out of 19 that were comprised into research had shown a wide variety of microeconomic costs occurring due to AMR. Such costs include: cost of bed day, the cost of medical products administered by the hospital or bought by ambulatory patient, laboratory diagnosis of AMR, costs of associated procedures, staff time, etc. Some studies referred to mechanism preventing or decreasing costs associated with AMR – such as permits to prescribe antibiotics, tax on antibiotic consumed, bureaucratic regulation and antimicrobial stewardship programs [14].

The study performed by Founou et al. (2017) analyzed the published literature on the clinical and economic impact of AMR in developing countries (Thailand, China, Turkey,

Table 7

Articles that analyze or underline the impact of AMR on animals / livestock

Nr.	Authors	The impact of AMR on animals/livestock
1	Ahmad and Khan (2019)	Alteration of gut microbiome of an animal, which makes it susceptible to other infections and affects health, imposing costly treatment
2	Pulingam et al. (2021)	Decrease in efficiency of treatment of livestock, increase in the infection rate and the spread of the infection; rise in the price of protein sources, including meat, egg and milk supplies; Decrease in the yield of livestock in low and middle income countries – 11% of loss in livestock production by 2050 and financial loss in animal production
3	Ahmed et al. (2017)	Global restrictions on livestock trade – low case 5%, middle case 10%, and high case 15%. Trade reductions from a "fear factor" will further reduce livestock production, especially for the low-income countries. Reduction in livestock production: - the decline in livestock production by 2050 is 11.1% for low-income countries, 7-9% for middle-income countries, and about 6% for high-income countries. The global decline is 7.6%. Trade in livestock and livestock products are vulnerable to AMR not only because of impacts on productivity of untreatable disease but also because the "fear factor" results in disruptions of trade (such as bans on imports) in response to disease outbreaks.
4	Regea (2018)	Antibiotic residues found in animals or meat of animals can impose rejection of imports/exports, affecting the trade of countries
5	Dadgostar (2019)	The increase in AMR will make treatments on animals ineffective and cause the infections to become more severe, leading to decreased production and trade of livestock, resulting in elevated prices of protein due to the decrease in protein sources such as milk, egg, and meat. The increase in AMR can lead to a shortage of protein. The most drastic impact of AMR will be registered in low-middle income countries – under conditions of the same rate of growth of AMR an 11% loss in livestock production is forecasted by the World Bank by 2050.

Source: *elaborated by authors on the base of cited authors*

Table 8

The longest periods of stay identified by the study, for different bacteria

Country	Bacteria	Length of stay (days)	
		Case group	Control group
Brazil	*P. aeruginosa*	43	43,1
China	*Enterococcus*	37	17
Thailand	*E. coli* and *K. pneumoniae*	26	26
Thailand	*A. baumannii*	51	41
Turkey	*S. aureus*	50,3	32,7

Source: *elaborated by authors on the base of [22]*

Colombia, Malaysia, India, Mexico, Jordan, Palestine, Senegal). The study outlined that AMR had an impact on hospital costs, through an increase in length of stay of the patient at the hospital. The study comprised infections with *S. aureus, A. baumannii, K. pneumoniae, P. aeruginosa, Enteroccocus* and *E. coli* that determined longer length of stay in hospital. The longest period of stay in the hospitals in case groups are presented in the table below [22].

Overall healthcare costs associated with resistant infections in case groups were 8,107.375 USD, in comparison to control groups in which the overall healthcare costs amounted to 5,469.487 USD. Of the countries comprised in the study, the highest costs were identified in Turkey – 35 277 USD, Thailand – 11773 USD and Colombia – 11822 USD.

The review performed by Dos Santos et al. identified eight studies that evaluated the cost-effectiveness of different treatments for CRKP (carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae*) infections. The results of their research demonstrated that there is no gold standard treatment for CRKP infection. Studies comprised comparisons in terms of cost and clinical effectiveness of several antimicrobials, as piperacillin-tazobactam, ceftriaxone-metronidazole, amoxicillin, ertapenem, nitrofurantoin ofloxacin and levofloxacin [23].

The evaluation of the economic burden of AMR, comparing cases when patients had antimicrobial resistant bacteria (*E. coli, S. aureus, K. pneumoniae, A. baumannii, P. aeruginosa, Enteroccoccus*) with those lacking AMR had been undertaken by Zhen et al. The study comprised a comparison of median and average costs for each group of bacteria [24]. The highest and lowest identified total hospital costs are shown in the table below.

Shrestha et al., (2018) had undertaken research to identify the costs of AMR for *S. aureus, E. coli, K. pneumoniae, A. baumannii* and *P. aeruginosa*. The approach to account for human capital loss was applied: mortality figures were converted into productivity losses. Based on a study from intensive care unit in Thailand, it was considered that a person would work for ten years more, if death wouldn't occur. Thus, the number of deaths was multiplied by ten productive years and by GDP per capita to calculate losses per one person death. These values were adjusted by the annual rate of GDP growth (1%) and a 3% discount rate.

The cost of AMR attributable to the use of a Standard

Table 9

The highest and lowest identified total hospital costs for AMR

Bacteria	Median cost in 2015 USD	
S. aureus	Max	146.716
	Min	15.763
Enteroccocus	Max	177.503
	Min	48.121
E. coli and K. Spp.	Max	96.785
	Min	11.085
E. coli	Max	21.712
	Min	4877
K. pneumoniae	Max	46.934
	Min	2139
P. aeruginosa	Max	111.871
	Min	5743
A. baumanii	Max	24.897
	Min	2558

Source: *elaborated by authors on the base of [24]*

Unit (SU) of antimicrobials administrated to the patients and a full course of eight antibiotic drug classes was calculated, by multiplying the costs of AMR, the RMf (The Resistance Modulating factor – the proportional contribution of human antimicrobial consumption towards the total cost of AMR), and the consumption of antibiotics that drive resistance in each pathogen [25].

The cost of AMR per SU of each antibiotic consumed was used to calculate the cumulative economic cost per each antibiotic consumed, including only the infections in which the particular drug class was assumed to propagate resistance [25].

This model assumes that resistance is driven exclusively by human antimicrobial consumption of antibiotics and that consumption of all drug classes contribute to resistance in all pathogens equally. The cost of AMR per person was multiplied by the number of lost years due to premature death (ranging from 5 to 20 years) to calculate the loss in human capital [25].

The results of comparison between Thailand and United States have revealed the following:

- the direct costs associated to AMR were higher in Thailand for *A. baumannii* – 29 mln. USD and for *S. aureus* in US. – 42 mln USD;

- the indirect costs were higher in Thailand for *A. baumannii* – 367 mln. USD and for *S. aureus* in the USA – 2184 mln. USD;

- total economic loss was higher in Thailand for *A. baumannii* – 396 mln. USD and for *S. aureus* in the USA – 4797 mln. USD [25].

Another study dedicated to a comparison of direct and indirect costs due to AMR was performed by Smallwood et al. The authors included into the study the costs occurring at acute care facilities. The possible future scenarios included three levels of rates: low (20%), medium (50%) and high

(100%). Costs associated to treatment of AMR at an acute center reach 10.2 million USD. The incremental cost of antimicrobial resistance represented 1.2 mln USD. At a level of AMR of 100%, the burden could rise to as much as $30 million. In case AMR is prevented, the opportunity cost would be 18 mln USD [11].

Wozniak et al. suggest calculating the hospital cost of AMR by taking into account the length of stay, in tight correlation with the time of infection and infectious status of patients [13]. Resistant infections may in fact need to be considered as additive, indicating that considering only the incremental cost of resistance compared to susceptible infection would underestimate the total costs of resistant infections.

Antimicrobial stewardship programs (ASPs) are highly recommended among measures to limit the increasing expansion of AMR. Out of 19 studies included into research, 4 studies were dedicated to ASP as mechanism to lower the negative economic impact of AMR. One of the study [17] treats superficially the economic impact of ASP programs, analyzing more deep the clinical effects of ASP, while three others [26, 27, 28] focus more on the economic effects of ASP. They focused on decreasing length of stay and readmission rate, less use of antimicrobial treatment and reducing total costs. Benefits resulting from cost savings were higher in case of hospitals with comprehensive ASPs, i.e. including both therapy review and antibiotic resistance [26, 27].

Discussions

The large number of approaches to evaluate and quantify the economic burden of AMR underline its complex nature. The relationship between antimicrobials consumption and AMR is not instantaneous, nor linear, it is more complex and dynamic, because it takes a period to develop, and the AMR may occur to another antibiotic than the one that was prescribed to the patient. Antibiotic consumption not only in case of humans, but also in agricultural use, can generate different economic impacts, making its assessment even more difficult. Beside this, the present levels of AMR may represent the cumulative effect of previous antibiotic use.

Studies aimed to determine AMR's economic impact concentrate both on the microeconomic level – i.e. a hospital, a hospital unit, intensive care units (ICU), for example, and at a macroeconomic level (the impact over the whole economy) or, even global level. Depending on the level on which the economic impact is assessed, the methodology applied can vary significantly. It can be directed towards evaluating changes in GDP, labor force, external trade, livestock production etc.

As we observe, the most significant impact of AMR will occur in higher mortality due to AMR, leading to a decrease in labor supply. To estimate the fall in labor offer, studies use the human capital method, by multiplying the years lost due to death caused by AMR, either by the average wage or by the national GDP per capita [14]. Also, AMR leads to a rise in extreme poverty. This trend is observed especially in developing countries, because they are characterized by less controlled prescribing habits of antimicrobials. A lot of studies emphasize the disproportional impact of AMR on different groups of countries.

On the one hand, the large use of antimicrobials in the agriculture sector, especially in the case of low and middle income countries, will increase the high rate of incidence of AMR and will decrease future treatment efficiency, determining a reduction in livestock production. On the other hand, a spreading incidence of AMR will generate possible bans on imports of livestock and meat, egg and milk products because of antimicrobial residues found in them. Since the export of these products represent important production sectors of low- and middle- income economies, restrictions on livestock trade can lead to serious structural disruptions in external trade, determining shifts in production structure of these countries and affect global economy.

The economic burden of AMR on households is emphasized by Jit et al (2020) – increased length of stay in hospital due to AMR leads to a growth in household out-of-pocket costs – co-payments for treatment, transport costs, caregiver accommodation costs and childcare costs. Patients and caregivers may miss work and lose income. These externality costs may be especially large for poorer categories of population [14].

Sickness, disability, premature mortality due to AMR leads to increased healthcare demand and reduced consumption. The usual spending patterns of households are changed, substituting a consumption of services like tourism and education with healthcare services, the demand for antibiotics and other AMR treatment associated medicines increases. Pandemics due to SARS Covid-19 had very eloquently proved this phenomenon.

Specialized literature attempts to perform researches regarding costs associated with AMR within hospitals / intensive care units (ICU) and other medical settings/wards. The large number of studies quantifying the economic impact of AMR refer to the hospital costs, dividing them into direct and indirect costs. These studies focus mainly on such indicators as length of stay in hospital, antibiotic costs, ICU costs, hospital costs after culture, total hospital charges, therapy, laboratory analysis costs, personnel costs, etc.

Studies focusing on healthcare expenditures associated with hospital stay have similar methodology of costs evaluation: by calculating per patient costs for a day of stay in hospital and multiplying by length of stay and number of patients with AMR. Length of stay in hospital varies significantly for cases of AMR for different types of bacteria. LOS is considered to be an important indicator of the AMR burden, this indicator is present in most of the hospital-based studies. The argument for its importance is that hospital beds are blocked by patients with longer stays due to resistant infections, and thus, cannot offer timely access to healthcare to other patients.

Also, the vast majority of the hospital-based studies have the aim to identify the differences in costs registered by case and by control groups (patients with antimicrobial resistance and patients with sensitiveness to antimicrobials, respectively). These differences in AMR costs vary significantly, depending on the type of resistant bacteria chosen for study.

Studies that estimated hospital costs due to treatment of AMR cases use descriptive statistical approaches to assess the impact of a discrete intervention on AMR prevalence or treatment cost. For example, such studies estimate a fixed ratio or describe a linear correlation between a decline of antibiotic consumption and a decrease of AMR costs as a result of introduction of a stewardship program [14]. Most hospital-based studies consider AMR costs from the perspective of the healthcare provider (e.g. the hospital providing treatment), although other perspectives are relevant to decision-makers, too, for instance costs attributable to the patient, that include not only hospital costs, but also expenditures to buy drugs or pay additional visits to the doctor, etc.

In the meantime, these studies tend to extrapolate findings from a single site to a national or even global level, however, and this is their major limitation - disconsidering existing specifics between countries and regions.

Conclusions

Antimicrobial resistance represents a serious threat for health and, in the meantime, it entails high costs, determining a raising number of reports that estimate global economic burden of AMR.

The analysis performed on the basis of review of scientific publications in the field of AMR's economic impact has revealed the following. The trend of wide spread of AMR in time will worsen the economic impact of AMR on global level, inducing not only quantitative, but also qualitative effects, like shifts in geographical distribution of GDP, deepening the economic gap between developed countries and low and middle income countries.

The effects of AMR on the global and macroeconomic level include a decrease in a series of macroeconomic indicators, such as: disposable income of households, labor productivity, labor offer, trade and livestock production, and, in the same time, an increase in healthcare expenditures and a larger prescription of antibiotics of second and third level. This explains why multiple scientific publications are aimed to study the mechanisms of diminishing the consumption of antibiotics and reducing the spread of AMR.

On the microeconomic level the impact of AMR is reflected in higher hospital costs, due to an increase in costs associated with antibiotic consumption, bed day costs, as well as increased length of stay of patients with AMR. Such studies can be accurate in hospitals with representative patient data on healthcare services costs and antibiotic susceptibility, ensuring a more precise estimation of AMR economic burden.

Ethical consideration

This systematic review of the literature has been based on published researches and therefore no ethical approval is required.

Bibliography

1. WHO. Antimicrobial resistance. Global report on surveillance. World Heal Organ. 2014;61(3). doi:10.1007/s13312-014-0374-3
2. Dadgostar P. Antimicrobial Resistance: Implications and Costs. Infect Drug Resist. 2019;12:3903-3910. Published 2019 Dec 20. doi:10.2147/IDR.S234610
3. World Bank Group. Drug-Resistant Infections: A Threat to Our Economic Future. Vol 2.; 2017.
4. Davey P, Marwick CA, Scott CL, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. Cochrane Database Syst Rev. 2017;2(2):CD003543. Published 2017 Feb 9. doi:10.1002/14651858.CD003543.pub4
5. Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Lancet. 2022;399(10325);629-655. doi:10.1016/S0140-6736(21)02724-0
6. O'Neill J. Antimicrobial Resistance : Tackling a crisis for the health and wealth of nations. Rev Antimicrob Resist. 2016.
7. Kaiser Family Foundation. Hospital Adjusted Expenses per Inpatient Day By Ownership. The Henry J . Kaiser Family Foundation.
8. Burden of Antibiotic Resistance.; 2012. www.reactgroup.org
9. Infectious Diseases Society of America (IDSA), Spellberg B, Blaser M, et al. Combating antimicrobial resistance: policy recommendations to save lives. Clin Infect Dis. 2011;52 Suppl 5(Suppl 5):S397-S428. doi:10.1093/cid/cir153
10. Thamlikitkul V, Rattanaumpawan P, Boonyasiri A, et al. Thailand Antimicrobial Resistance Containment and Prevention Program. J Glob Antimicrob Resist. 2015;3(4):290-294. doi:10.1016/j.jgar.2015.09.003
11. Smallwood C, Gala S, Chandran A, Nakamachi Y, Morris A. PIN49 Examining the clinical and economic impact of antimicrobial resistance at acute care facilities: a practical tool. Value Heal. 2019;22;202. doi:10.1016/j.jval.2019.04.919
12. Leal JR, Conly J, Henderson EA, Manns BJ. How externalities impact an evaluation of strategies to prevent antimicrobial resistance in health care organizations. Antimicrob Resist Infect Control. 2017;6(1):1-11. doi:10.1186/s13756-017-0211-2
13. Wozniak TM, Barnsbee L, Lee XJ, Pacella RE. Using the best available data to estimate the cost of antimicrobial resistance: A systematic review. Antimicrob Resist Infect Control. 2019;8(1):1-12. doi:10.1186/s13756-019-0472-z
14. Jit M, Ng DHL, Luangasanatip N, et al. Quantifying the economic cost of antibiotic resistance and the impact of related interventions: Rapid methodological review, conceptual framework and recommendations for future studies. BMC Med. 2020;18(1):1-14. doi:10.1186/s12916-020-1507-2
15. Pulingam T, Parumasivam T, Gazzali AM, et al. Antimicrobial resistance: Prevalence, economic burden, mechanisms of resistance and strategies to overcome. Eur J Pharm Sci. 2021;170;1-18. doi:10.1016/j.ejps.2021.106103
16. Bassetti M, Giacobbe DR. A look at the clinical, economic, and societal impact of antimicrobial resistance in 2020. Expert Opin Pharmacother. 2020;21(17):1-6. doi:10.1080/14656566.2020.1802427
17. Calbo E, Boix-Palop L, Garau J. Clinical and economic impact of bacterial resistance: An approach to infection control and antimicrobial stewardship solutions. Curr Opin Infect Dis. 2020;33(6):458-463. doi:10.1097/QCO.0000000000000694

18. Ait Ouakrim D, Cassini A, Cecchini M, Plauchoras D. The health and economic burden of antimicrobial resistance. Eur J Public Health. 2020;30(Supplement_5):23-43. doi:10.1093/eurpub/ckaa165.1201
19. Ahmed SA, Baris E, Go DS, Lofgren H, Osorio-Rodarte I, Thierfelder K. Assessing the Global Economic and Poverty Effects of Antimicrobial Resistance.; 2017. doi:10.1596/1813-9450-8133
20. Ahmad M, Khan AU. Global economic impact of antibiotic resistance: A review. J Glob Antimicrob Resist. 2019;19. doi:10.1016/j.jgar.2019.05.024
21. Regea G. Review on Antibiotics Resistance and its Economic Impacts. J Pharmacol Clin Res. 2018;5(June):1-11. doi:10.19080/JPCR.2018.05.55567
22. Founou RC, Founou LL, Essack SY. Clinical and economic impact of antibiotic resistance in developing countries: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2017;12(12):1-18. doi:10.1371/journal.pone.0189621
23. Dos Santos WM, Aromataris E, Secoli SR, Matuoka JY. Cost-effectiveness of antimicrobial treatment for inpatients with carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infection: A systematic review of economic evidence. JBI Database Syst Rev Implement Reports. 2019;17(12):2417-2451. doi:10.11124/JBISRIR-D-18-00019
24. Zhen X, Lundborg CS, Sun X, Hu X, Dong H. Economic burden of antibiotic resistance in ESKAPE organisms: A systematic review. Antimicrob Resist Infect Control. 2019;8(1):1-23. doi:10.1186/s13756-019-0590-7
25. Shrestha P, Cooper BS, Coast J, et al. Enumerating the economic cost of antimicrobial resistance per antibiotic consumed to inform the evaluation of interventions affecting their use. Antimicrob Resist Infect Control. 2018;7(1):1-9. doi:10.1186/s13756-018-0384-3
26. Huebner C, Flessa S, Huebner NO. The economic impact of antimicrobial stewardship programmes in hospitals: a systematic literature review. J Hosp Infect. 2019;102(4):1-22. doi:10.1016/j.jhin.2019.03.002
27. Nathwani D, Varghese D, Stephens J, Ansari W, Martin S, Charbonneau C. Value of hospital antimicrobial stewardship programs [ASPs]: A systematic review. Antimicrob Resist Infect Control. 2019;8(1):1-13. doi:10.1186/s13756-019-0471-0
28. North J. Challenges to Tackling Antimicrobial Resistance. 2020. doi:10.1017/9781108864121

Received – 05.12.2023, accepted for publication – 20.12.2023
Corresponding author: Larisa Pantea, e-mail: lora280403@yahoo.com
Conflict of interest Statement: The authors reports no conflicts of interest in this work.
Funding Statement: This study was supported and conducted within the State Program "Study of the gram-negative bacilli resistance to antimicrobials in order to strengthen the national system of surveillance and control of communicable diseases", project number –20.80009.8007.09.
Citation: Pantea L, Croitoru C, Burduniuc O, Balan G, Anton M. Features of the economic impact of antimicrobial resistance elucidated in scientific publications. Arta Medica. 2023;89(4):35-45.

CC BY SA OPEN ACCESS

DOI: 10.5281/zenodo.10429414
UDC: 612.67+616-084-053.9

THE INTRICATE PATHWAYS IN AGEING

Angela Platon, student, **Ecaterina Pavlovschi**, PhD, assistant professor

Department of Biochemistry and Clinical Biochemistry, "Nicolae Testemiţanu" State University of Medicine and Pharmacy, Chişinău, Republic of Moldova

Summary

Background. Researchers tried to find out how age-related pathologies can be prevented by keeping the biomarkers levels under control since their changes might induce abnormalities. The purpose was to analyze aspects that might accelerate, and fight off the action of endogenous and exogenous factors on the metabolism of aging.

Material and methods. This study is based on the critical analysis of 35 literature sources out of 74 selected from PubMed, NCBI, Google Scholar data that highlight the most essential concepts.

Results. Biological age represents the modified aspects of metabolism and physiological processes. The antioxidant system and reactive oxygen species play a key role in slowing down, and accelerating the aging metabolism; genetic markers detect the aging factors; genome mutations are responsible for premature aging.

Conclusions. Hence, it's important to make a balance between a healthy lifestyle, a proper skincare routine, and maintaining cognitive functions, in order to hope for a "successful aging" by preventing diseases and increasing life expectancy.

Keywords: biomarker, inflammation, longevity, senility

Introduction

The human body is a creation of nature that undergoes continuous and progressive changes, which ultimately result in a significant process that gradually occurs within the cells of the human body, namely the aging process. This research is based on the analysis and description of the metabolism of aging, aspects that promote and induce the acceleration of this process, and factors involved in coping and confronting aging. There is an increasing number of studies aimed at discovering all the aspects necessary to achieve and promote the concept of "successful aging", starting from nutrition and physical activity to proper functioning of cellular components and specifically of mitochondria that is the source of energy and an integrated element in metabolism.

Along with aging, there is an increased risk of developing age-related diseases. In this context, the researchers defined "epigenetic clock", to determine clinical biomarkers in order to predict the disease rate as they age, as well as monitor these changes. Among the biomarkers associated with the aging process and related pathologies are the ones of the cardiovascular system, of metabolic and inflammatory processes, of the central nervous system, markers of the antioxidant system and oxidative stress, and genetic markers [1, 2]. Thus, scientists can identify the cause of the signs of aging and of metabolism degradation, functions of cellular organs, and prevent the occurrence of age-related pathologies by future monitoring via modern technologies. Moreover, the "epigenetic clock" shows the methylation level of some sites, which later indicates the biological age of an individual. Some researchers believe that the mortality rate or the manifestation of age-related diseases might be predicted by comparing the epigenetic age with the chronological age of the person under study [3].

Indeed, recent studies have shown that the epigenome has a direct or indirect impact on the aging phase, being affected by a multitude of endogenous and exogenous factors, which, unless monitored, accelerate this process. Degradation of the human genome has been found to directly affect the structure of the epigenome, however, some theories show that some epigenetic changes could be reversible and allow a return to their initial phase, such as fertilization and production of pluripotent stem cells [3, 4].

Therefore, successful aging has become a current health issue and researchers urge people to follow certain rules to take advantage of "successful aging", such as minimizing the risks to developing various diseases, maintaining cognitive and physical functions, positive emotions, and thoughts, problem-solving, avoiding stressful factors, and self-caring both externally and internally [5].

The present research aims to analyze the aspects of active aging, the metabolism of aging, and the exogenous and endogenous factors, which determine these processes.

Materials and methods

The study was conducted by analyzing critically and constructively the scientific publications, articles, clinical trials, (non)randomized and cohort studies, in order to understand the basic activity of metabolism in the process of aging. The study was based on publications dating from the beginning of the 21st century to its second decade, numbering 35 out of a total of 74 articles selected for examination and research.

The detailed analysis allowed excluding less relevant data and highlighting the main issues on the physiological processes underlying senility. Databases such as PubMed, NCBI, CrossRef, Google Scholar are the information pillars of this research, which, along with a comprehensive study, enabled to highlight the essential concepts and ideas on the metabolism and the causative factors of aging and age-related diseases.

Results

Metabolic Biomarkers of Ageing

According to the recent studies, researchers have found that biomarkers have a specific role in unraveling age-related metabolic changes.

Firstly, the cardiovascular biomarkers correlate mostly with aging. It has been proved that blood pressure rate increases due to the biological age, notably the systolic blood pressure that is above 140 mmHg. Enhanced levels of homocysteine are also a major causative factor of cardiovascular diseases that contribute to the onset of atherosclerosis [2].

Secondly, several metabolic processes are influenced by the expression rate of certain biomarkers, including high levels of LDL (low-density lipoprotein) that increases with age and leads to coronary atherosclerosis. On the other hand, VLDL (very low density lipoprotein) and high triglycerides level might induce the onset of coronary heart disease and myocardial infarction. Unfortunately, the level of HDL (high-density lipoprotein) decreases with aging, resulting in the manifestation of cardiovascular diseases with widespread specificity. Metabolic syndrome, prediabetes, and diabetes are diagnosed by determining glycemia, a biomarker that commonly shows elevated blood glucose levels [2].

Leptin is one of the hormones secreted by the adipose tissues and is directly proportional to the amount of fat in the body of an individual. However, it was found that over time the percentage of circulating leptin in plasma is higher in women compared to men. Its secretion is also inhibited by other hormones, such as testosterone, whereas insulin, glucocorticoids and estradiol stimulate the leptin secretion. Moreover, studies have shown that leptin levels decrease along with aging, more obviously in women than in men, however hormone-independent variations may occur [6].

The inflammatory process is a triggering factor of aging, whereas the C-reactive protein is the biomarker which increases in chronic diseases. However, this index may also boost in people taking oral contraceptives or those who want to combat the signs of aging by resorting to hormone replacement therapy. An significant element is growth factor similar to insulin (IGF-1), as its levels are associated with increased risk of cancer, while diminished levels might result in coronary heart disease and even death [2], though, some studies in laboratory mice showed that a low level of IGF-1 was linked with delayed aging [7]. High cortisol amount, over the limits of diurnal variation, can contribute to developing cardiovascular diseases, whereas low concentrations of dehydroepiandrosterone favors the onset of senility signs, thus, a hormone replacement therapy is performed due to its anti-aging effects [2].

Interleukin-6 (IL-6) is a significant index of the inflammatory process, while its amplificated levels might induce the development of acute diseases and lesions. It commonly increases with age, causing osteoporosis and contributing to the exacerbation of Alzheimer's disease. Other biomarkers characteristic of the inflammatory process include the enhanced rate of fibrinogen, albumin, tumor necrosis factor-alpha (TNF-α), which leads to an inflammatory response, affect the immune defense system, boost the chances of becoming overweight, as well as to develop diabetes, depression, and rheumatoid arthritis [2].

The specific markers of central nervous system activity include amyloid-beta 42 present in neuropathological processes; total (t)-tau and phosphorylated (p)-tau together with F2-isoprostanes increase the risk of Alzheimer's disease [2].

A reduction in the oxidative stress and antioxidant defense system will lead to higher levels of reactive oxygen species (ROS), thus developing sarcopenia, Parkinson's and Alzheimer's disease, and even the senile onset. Antioxidants fight against free radicals, thus mitigating their harmful effect on the human body, some examples being ascorbic acid, tocopherol, beta-carotene, omega-3, -6, flavonoids, coenzyme Q, glutathione; lutein, and zeaxanthin, that block the action of free radicals and prevent the stationary macular degeneration [2].

Finally, yet importantly, genetic markers are essential in detecting the aging triggers. The main indicators include apolipoprotein E, causing cardiovascular diseases; the specific angiotensin-converting enzyme (ACE), present in cardiovascular and kidney disorders, which has a major impact on longevity; and mitochondrial DNA (deoxyribonucleic acid) mutations that produce a series of mutations that affect longevity, these defects being regarded as changes in the C150T gene within mitochondrial DNA. Additionally, the telomere length has been found to decrease with aging [2]; yet, in nonagenarians, (super-)centenarians it remains unchanged. Other studies suggest that these individuals have a chromosomal stability and good antioxidant function, being similar to research studies on young people [8]. A new molecular marker associated with cell senescence, termed as $p16^{INK4a}$ has been discovered, which is essential for maintenance of homeostasis – the balance between the aging process and suppression of tumor processes [8].

Aging caused by the inflammatory response

Once the pathogens or various allergens enter the body, the protection mechanisms are activated by the immune system during the acute inflammatory phase by mobilizing defensive cells, limiting the spread of pathogens, and in the end destroying them. Commonly, an appropriate defense reaction leads to tissue repair and regression of the inflammatory process. However, uncontrolled acute inflammation may become chronic when it becomes uncontrolled. Chronic inflammation is also characteristic in the elderly, the immune system undergoes some changes that involve the inappropriate activity of cytokines and chemokines, such as those mentioned above, viz. increased levels of IL-6 and TNF-α [9].

ROS activity, resulting from the action of neutrophils, influences the expression of NF-kBs (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), which are essential for balancing the immune responses against inflammation. In turn, NF-kBs can trigger pro-inflammatory genes or inflammation, which activate cytokines and chemokines causing cell senescence [9], secretome formation [10] and subsequently the formation of the inflammasome [11, 12]. The activity rate of autophagy decreases in the elderly, which causes the accumulation of senescent cells. Thus, recent studies have concluded that chronic inflammation is one of the triggering causes of cardiovascular diseases such as atherosclerosis, age-related neurodegenerative diseases, dementia, and autoimmune diseases, and even cancer, which involves NF-kB, a basic inflammatory mediator that initiates and contributes to tumor progression [9].

Conversely, some studies suggest that genetic variations of interleukin-1 (IL-1) may reduce life expectancy in older men and predispose them to the risk of age-related diseases. IL-6 also called "gerontologist's cytokine", has anti-inflammatory activity, however, in old age, its levels increase and induce the risk of cardiovascular diseases, like sarcopenia and atony [13].

Finally, the present research has identified that it is possible to successfully age and increase life expectancy if inflammatory processes are suppressed, such as the long-term uncontrolled inflammation that predisposes the body to accelerated aging and mortality rates. Moreover, it has also been found that the paternal age at conception might predict the length of telomeres in the descendants [14].

Nicotinamide adenine dinucleotide (NAD^+)

Nicotinamide adenine dinucleotide is a coenzyme involved in oxidative phosphorylation and ATP (adenosine triphosphate) production, despite having a DNA repair capacity, its damage caused by excessive expression of free radicals, involves NAD^+ depletion, resulting in accelerated aging [15].

This vitamin deficiency leads to the development of pellagra and the onset of 3D: diarrhea, dermatitis, and dementia. Studies have identified that small amounts of vitamin B_3 are also characteristic of aging, thus, it is believed that the use of nicotinamide may contribute to delaying this process and fighting ROS [15].

Sirtuins also work together with NAD^+, which in the form of histones promotes longevity, especially SIR2 (silent information regulator 2) for yeast and mammalian-specific SIRT1, due to their ability to repair DNA and maintain genome stability [16, 17].

There are various pathways of NAD^+ synthesis, primarily taken from various dietary sources, such as de novo synthesis of tryptophan via kynurenine pathway; from nicotinic acid by Preiss-Handler pathway; and from nicotinamide, nicotinamide ribose through the Salvage pathway. Some researchers stated that NAD^+ precursor supplementation in lab mice showed a delayed aging process [18, 19]. At the same time, studies have found that the Salvage pathway is defective during the senility period, mostly involving the skeletal muscles, white adipose tissues, and other organs [19].

Studies have been carried out in humans, which have revealed that supplementation with NAD^+ precursors by restoring its balance, might contribute to an aging delay. However, its overdose might trigger harmful effects and excessive secretion of pro-inflammatory cytokines [18], as well as predispose the body to development of autoimmune diseases and tumors. NAD^+ is correspondingly involved in neuroprotection, whereas a defective metabolism can lead to the onset of neurodegenerative diseases [19].

Metabolism of premature aging

Some genetically determined pathologies can induce intrinsic premature aging, including Werner syndrome, Cockayne syndrome, and Hutchinson-Gilford syndrome [20].

Hutchinson-Gilford syndrome is characterized by changes at the molecular level such as shortening of telomeres, unstable genome, and development of premature senescence. These unfavorable conditions lead to an accelerated aging, manifesting itself in the second year of life, which determines a short life expectancy, around 13 or no more than 20 [21, 22]. This pathology is determined by genetic mutations, namely the *de novo* missense mutation in the LMNA gene responsible for the coding of type A nuclear laminae [23, 24].

People with this pathology may develop alopecia, skin, bone, cardiovascular abnormalities, growth retardation, age-specific spots, as well as dry and thin or flaky skin. After the facts mentioned above, according to the levels of biomarkers, we comprehend that the level of leptin is below the permissible limits, this being caused by the lack of adipose tissue and by the amount of estradiol that is particularly low, resulting further in insufficient sexual development. Thus, a number of studies have focused on finding therapeutic measures that would prevent accelerated aging by using farnesyltransferase inhibitors and reducing progerin synthesis, such as everolimus that increases progerin clearance, as well as other studies conducted on mice to prove that high-fat diets and ketogenic diets are effective methods to increase longevity [25].

On the one hand, Hutchinson-Gilford syndrome is characteristic for children, however, on the other hand, there is also a progeria characteristic for adults that is specific to the 3rd and 4th decade of life, called Werner syndrome [26], being caused by mutations in the WRN gene that is responsible for DNA repair and which stabilizes the telomere metabolism [23, 27]. People with this abnormality indicate growth retardation at puberty and later on, as well as alopecia, atrophy, hypogonadism, arteriosclerosis, abnormal skin changes up to 25 years old, hyperpigmentation or hypopigmentation, hyperkeratosis [26]. Some studies also highlight that these people are likely to develop various forms of cancer, especially of thyroid and skin cancer [27]. Therapy consists of maintaining normal glucose levels, monitoring cataracts, arteriosclerosis, use of anticancer drugs and radiation therapy as needed, and diet management [26].

Finally, the present research encompasses only several aspects of the metabolism of aging, the basic indicators

being the biomarkers characteristic of the senility evolution. Researchers are looking for new clinical trials that would allow great findings of slowing down or ceasing the aging process, especially in people with progeria. Scientists continue to prove new technologies and ways to manage these processes by promoting the idea of "successful aging", as well as alternatives to achieve this phenomenon.

Discussions

The concept of "successful aging" has become increasingly popular, science and medicine are fighting side by side to discover new forms of preserving all aspects of youth and eternal beauty. Psychosocial adaptation is a key factor in the aging process, since a favorable environment might determine a good quality of life [28]. Optimism and positivism along with accumulated successes allow the person to be aware of the facts achieved over the years, these features becoming appropriate for monitoring cognitive functions [29].

In addition to these, regular individual physical activity according to the needs of the body is mandatory, as it allows avoiding and slowing down the occurrence of various diseases, contributing to an enhancement in the longevity rate. Even if physical activity has an impact of less than 2% on successful aging, it helps to combat and prevent the incidence of a multitude of pathologies, especially of high blood pressure, occurring in more than half of the elderly population [30].

Over the years, major changes arise not only inside the body, within the cellular metabolism, but also outside, resulting in dehydrated thin skin, followed by the appearance of wrinkles and fine lines, as well as loss of its elasticity and luster, becoming more sensitive to traumas and lesions and associated further with a more prolonged regeneration.

Therefore, when it comes to skin aging, two key aspects are being involved, viz. intrinsic and extrinsic aging. Intrinsic aging is caused by a deficient cellular metabolism, primarily of basal cells, fibroblasts, and melanocytes responsible for pigment spots that occur in the skin epidermis, keratinocytes, and collagen fragmentation process initiated after the age of 20-25 years [31].

Explicit examples of intrinsic aging are Werner's syndrome, Hutchinson-Gilford, Cockayne and Down syndrome. This process is determined by mutagenic changes in DNA; unbalanced levels of hormones, such as deficiency of dehydroepiandrosterone, estrogen, testosterone, growth hormone, oxytocin and melatonin, excess of cortisol; excess and lack of ROS and deficiency of the antioxidant system. Exogenous factors are responsible for activating and advancing the extrinsic aging process, including smoking, pollution, lack of sleep, poor fluid intake, and ultraviolet (UV) radiation. Thus, exogenous factors act together with the endogenous ones, amplifying oxidative stress and ROS synthesis. Subsequently, they damage the DNA and protein structure, resulting in an accelerated aging process [32].

To combat ROS, pharmaceutical medicine has created a wide range of products based on active substances with antioxidant properties, including glutathione, ascorbic acid, ferulic acid, niacinamide, resveratrol, tocopherol, coenzyme Q. Resveratrol is widely used due to anti-aging and anti-inflammatory effects. It possesses anti-microbial activity with a strong antioxidant and anti-tumor action, having a cardioprotective, neuroprotective and even anti-diabetic effects [33].

As people age, the facial muscles, and not only, undergo certain changes caused by their deterioration and accumulation of lipofuscin, resulting in skin pigmentation or so-called "age spots" [34]. Their treatment is quite rigorous and complex, thus, a sun protection factor of minimum of 30+ is recommended to use to prevent these conditions. However, if they occur, alpha-hydroxy acids, such as citric, glycolic, lactic, malic, tartaric acid should be introduced into daily skincare routine, as well as beta-hydroxy acids such as salicylic acid to fight hyperpigmentation and post-acne spots, topical retinoids, azelaic acid, adapalene, benzoyl peroxide, and alpha arbutin. The amount of collagen in the skin can be improved by topical use of vitamin C and the consumption of dietary supplements with marine collagen that will help to prevent and reduce wrinkled appearance. People can also opt for topical creams with retinol, peeling effects and honokiol that underwent several clinical trials, showing amazing results [35]. Finally, yet importantly, the key to skin moisturizing is the daily fluid consumption and the use of creams and serums, containing active substances such as hyaluronic acid, which maintain hydration and fight off wrinkles and signs of aging. Besides this, caffeine helps moisturize the area around the eyes, reduces bags under the eyes, and the pigmented appearance of the eye contour.

Therefore, we can conclude that besides a healthy lifestyle, a balanced diet and a daily skincare routine are necessary to follow, being customized depending on age and pathologies, however, hydration and sun protection are essential in the skincare routine regardless the age.

Conclusions

People are the ones who have an endless craving for everything that would bring them pleasure, initially searching for the fountain of youth, then experimenting to obtain the elixir of youth, and finally discovering ways to become immortal. This review article involves several aspects of aging metabolism and ways in which the Earth's population would age actively, productively, and successfully.

Medicine has no limits, researchers are constantly discovering new ways to prolong life expectancy since centenarians, and super-centenarians have become successful models of aging. Even if not all clinical trials approve this idea in terms of "success", they become the central source of new studies, based on changes in the genome, cellular metabolism, structure and composition of cell membrane proteins, the presence of biomarkers, ROS and the ability of the antioxidant defensive system.

Finally, there is a multitude of aging metabolism components, as well as both direct and indirect ways of influencing mental, cognitive and physical functions of the body in preventing diseases and disabilities and promoting a healthy lifestyle with a potential increase in life expectancy.

Bibliography

1. Fransquet PD, Wrigglesworth J, Woods RL, Ernst ME, Ryan J. The epigenetic clock as a predictor of disease and mortality risk: a systematic review and meta-analysis. Clin Epigenetics. 2019;11(1):62. Published 2019 Apr 11. doi:10.1186/s13148-019-0656-7
2. Crimmins E, Vasunilashorn S, Kim JK, Alley D. Biomarkers related to aging in human populations. Adv Clin Chem. 2008;46:161-216. doi:10.1016/s0065-2423(08)00405-8
3. Ashapkin VV, Kutueva LI, Vanyushin BF. Epigenetic Clock: Just a Convenient Marker or an Active Driver of Aging?. Adv Exp Med Biol. 2019;1178:175-206. doi:10.1007/978-3-030-25650-0_10
4. Guest PC, ed. Reviews on Biomarker Studies in Aging and Anti-Aging Research. Cham: Springer International Publishing; 2019
5. Castro R. Using Information and Communication Technologies to Facilitate Cognitive Activity and Social Interaction Among Older Costa Ricans. Aalborg Universitetsforlag; 2018
6. Isidori AM, Strollo F, Morè M, et al. Leptin and aging: correlation with endocrine changes in male and female healthy adult populations of different body weights. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(5):1954-1962. doi:10.1210/jcem.85.5.6572
7. Bartke A, Chandrashekar V, Dominici F, et al. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and aging: controversies and new insights. Biogerontology. 2003;4(1):1-8. doi:10.1023/a:1022448532248
8. Wagner KH, Cameron-Smith D, Wessner B, Franzke B. Biomarkers of Aging: From Function to Molecular Biology. Nutrients. 2016;8(6):338. Published 2016 Jun 2. doi:10.3390/nu8060338
9. Chung HY, Kim DH, Lee EK, et al. Redefining Chronic Inflammation in Aging and Age-Related Diseases: Proposal of the Senoinflammation Concept. Aging Dis. 2019;10(2):367-382. Published 2019 Apr 1. doi:10.14336/AD.2018.0324
10. Science Direct. Omics Technologies and Bio-Engineering. Secretome. https://www.sciencedirect.com/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/secretome. Published 2018. Accessed March 31, 2023.
11. Science Direct. Advances in Immunology. Inflammasome. https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/inflammasome. Published 2013. Accessed March 31, 2023.
12. InvivoGen. Inflammasome. https://www.invivogen.com/inflammasome. Accessed March 31, 2023.
13. Rea IM, Gibson DS, McGilligan V, McNerlan SE, Alexander HD, Ross OA. Age and Age-Related Diseases: Role of Inflammation Triggers and Cytokines. Front Immunol. 2018;9:586. Published 2018 Apr 9. doi:10.3389/fimmu.2018.00586
14. Arai Y, Martin-Ruiz CM, Takayama M, et al. Inflammation, But Not Telomere Length, Predicts Successful Ageing at Extreme Old Age: A Longitudinal Study of Semi-supercentenarians. EBioMedicine. 2015;2(10):1549-1558. Published 2015 Jul 29. doi:10.1016/j.ebiom.2015.07.029
15. Braidy N, Berg J, Clement J, et al. Role of Nicotinamide Adenine Dinucleotide and Related Precursors as Therapeutic Targets for Age-Related Degenerative Diseases: Rationale, Biochemistry, Pharmacokinetics, and Outcomes. Antioxid Redox Signal. 2019;30(2):251-294. doi:10.1089/ars.2017.7269
16. Wątroba M, Szukiewicz D. The role of sirtuins in aging and age-related diseases. Adv Med Sci. 2016;61(1):52-62. doi:10.1016/j.advms.2015.09.003
17. Satoh A, Brace CS, Rensing N, et al. Sirt1 extends life span and delays aging in mice through the regulation of Nk2 homeobox 1 in the DMH and LH. Cell Metab. 2013;18(3):416-430. doi:10.1016/j.cmet.2013.07.013
18. Huang T. The role of NAD+ in anti-aging therapies. Am J Biomed Sci Res. 2019;6(5):446-453. doi:10.34297/ajbsr.2019.06.001080
19. Verdin E. NAD^+ in aging, metabolism, and neurodegeneration. Science. 2015;350(6265):1208-1213. doi:10.1126/science.aac4854
20. Zhang S, Duan E. Fighting against Skin Aging: The Way from Bench to Bedside. Cell Transplant. 2018;27(5):729-738. doi:10.1177/0963689717725755
21. Burtner CR, Kennedy BK. Progeria syndromes and ageing: what is the connection?. Nat Rev Mol Cell Biol. 2010;11(8):567-578. doi:10.1038/nrm2944
22. Mayo Clinic Healthy Living. Progeria. https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/progeria/symptoms-causes/syc-20356038. Accessed 31 March 31, 2023.
23. Kudlow BA, Kennedy BK, Monnat RJ Jr. Werner and Hutchinson-Gilford progeria syndromes: mechanistic basis of human progeroid diseases. Nat Rev Mol Cell Biol. 2007;8(5):394-404. doi:10.1038/nrm2161
24. Pachajoa H, Claros-Hulbert A, García-Quintero X, Perafan L, Ramirez A, Zea-Vera AF. Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome: Clinical and Molecular Characterization. Appl Clin Genet. 2020;13:159-164. Published 2020 Sep 4. doi:10.2147/TACG.S238715
25. Kreienkamp R, Gonzalo S. Metabolic Dysfunction in Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. Cells. 2020;9(2):395. Published 2020 Feb 8. doi:10.3390/cells9020395
26. National Organization for Rare Disorders (NORD). Werner Syndrome. https://rarediseases.org/rare-diseases/werner-syndrome. Accessed March 31, 2023.
27. National Center for Advancing Translational Sciences. Genetic and Rare Diseases. Werner syndrome. https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/7885/werner-syndrome. Accessed 31 March 31, 2023.
28. Urtamo A, Jyväkorpi SK, Strandberg TE. Definitions of successful ageing: a brief review of a multidimensional concept. Acta Biomed. 2019;90(2):359-363. Published 2019 May 23. doi:10.23750/abm.v90i2.8376
29. Glicken MD. Successful Aging. In: Evidence-Based Counseling and Psychotherapy for an Aging Population. Elsevier; 2009:23-44.
30. Lin YH, Chen YC, Tseng YC, Tsai ST, Tseng YH. Physical activity and successful aging among middle-aged and older adults: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Aging (Albany NY). 2020;12(9):7704-7716. doi:10.18632/aging.103057
31. Zhang S, Duan E. Fighting against Skin Aging: The Way from Bench to Bedside. Cell Transplant. 2018;27(5):729-738. doi:10.1177/0963689717725755
32. Shanbhag S, Nayak A, Narayan R, Nayak UY. Anti-aging and Sunscreens: Paradigm Shift in Cosmetics. Adv Pharm Bull. 2019;9(3):348-359. doi:10.15171/apb.2019.042
33. Salehi B, Mishra AP, Nigam M, et al. Resveratrol: A Double-Edged Sword in Health Benefits. Biomedicines. 2018;6(3):91. Published 2018 Sep 9. doi:10.3390/biomedicines6030091

34. Nigam Y, Knight J. Anatomy and physiology of ageing 11: the skin. Nursing Times. 2017;113(12):51-55.
35. Bernard P, Scior T, Do QT. Modulating testosterone pathway: a new strategy to tackle male skin aging?. Clin Interv Aging. 2012;7:351-361. doi:10.2147/CIA.S34034

Received – 29.06.2023, accepted for publication – 19.12.2023
Corresponding author: Angela Platon, e-mail: angela.platon00@gmail.com
Conflict of interest Statement: The authors reports no conflicts of interest in this work.
Funding Statement: The authors reports no financial support.
Citation: Platon A, Pavlovschi E. The intricate pathways in ageing. Arta Medica. 2023;89(4):46-51.

SCIENTIFIC STUDIES

CC BY SA OPEN ACCESS

DOI: 10.5281/zenodo.10429434
UDC: 616.4-084+632.95.024.391

ПРОБЛЕМА ЭНДОКРИННЫХ РАЗРУШИТЕЛЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ МОЛДОВА

THE PROBLEM OF ENDOCRINE DISRUGGERS IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA

Юрие Пынзару, к. м. н., **Владимир Берник**, к. м. н., **Инга Мирон**, к. м. н., **Владимир Бебых**, к. м. н.

Научная лаборатория Химические опасности и токсикология, Отделение Гигиены труда, токсикологии и химической безопасности, Дирекция охраны здоровья, Национальное агентство общественного здоровья, г. Кишинев, Республика Молдова

Резюме

Задачи. Существуют экологические факторы и риски связанные с воздействием синтетических химических веществ на человека, растет озабоченность из-за угроз здоровью, которую представляют эндокринные разрушители. В связи с этим, цель и задачи исследования состояли в выявлении используемых в сельском хозяйстве Республики Молдова, средств фитосанитарного назначения, нарушающих работу эндокринной системы, уровней их применения и загрязнения ими сельскохозяйственной продукции и поверхностных вод, используемых для питьевого водоснабжения, а также в оценке заболеваемости и смертности населения, обусловленных воздействием эндокринных разрушителей.

Материалы и методы. Проведён анализ уровня использования в сельском хозяйстве Республики Молдовы средств фитосанитарного назначения, в том числе химических веществ, нарушающих работу эндокринной системы. Изучены уровни загрязнения сельскохозяйственной продукции и поверхностных вод рек Днестр и Прут эндокринными разрушителями. Изучены заболеваемость и смертность населения Республики Молдова от эндокринных заболеваний.

Результаты. Население Республики Молдова подвергается воздействию широкого спектра химических веществ фитосанитарного назначения, в том числе нарушающих работу эндокринной системы, содержащихся в сельскохозяйственной продукции и в поверхностных водах рек Днестр и Прут. Содержание эндокринных разрушителей в фруктах, овощах и злаках составило от 1,2 до 6,0 максимально допустимых уровней.

Выявлена тенденция роста в 2,2 раза показателя распространенности эндокринных заболеваний, в том числе сахарного диабета в 1,9 раза, а также смертности населения от сахарного диабета более чем в 2 раза в годы пандемии COVID-19.

Выводы. Понимание наличия факторов риска здоровью от эндокринных разрушителей поможет применить ряд эффективных профилактических мер, направленные на снижение заболеваемости и смертности от эндокринных заболеваний.

Ключевые слова: пестициды, эндокринные разрушители, вред здоровью, заболеваемость, смертность

Summary

Objectives. There are environmental factors and risks associated with human exposure to synthetic chemicals, and there is growing concern due to the health risks posed by endocrine disruptors. In this regard, the aim and objectives of the study were to identify the endocrine disrupting phytosanitary agents used in agriculture in the Republic of Moldova, the levels of their use and their contamination of agricultural products and surface waters used for drinking water supply, as well as to assess the morbidity and mortality of the population caused by endocrine disruptors.

Materials and methods. An analysis was made of the level of use in agriculture of the Republic of Moldova of phytosanitary products, including chemicals that disrupt the functioning of the endocrine system. The levels of pollution of agricultural products and surface waters of the Dniester and Prut rivers by endocrine disruptors were studied. The morbidity and mortality of the population of the Republic of Moldova from endocrine diseases were studied.

Results. The population of the Republic of Moldova is exposed to a wide range of phytosanitary chemicals, including those that disrupt the functioning of the endocrine system, contained in agricultural products and in the surface waters of the Dniester and Prut rivers. The content of endocrine disruptors in fruits, vegetables and cereals ranged from 1,2 to 6,0 maximum allowable levels.

A tendency of 2,2-fold increase in the prevalence rate of endocrine diseases, including diabetes mellitus 1,9-fold, as well as population mortality from diabetes mellitus more than 2-fold in the years of COVID-19 pandemic was revealed.

Conclusions. Understanding the presence of health risk factors from endocrine disruptors will help to apply a number of effective preventive measures aimed at reducing morbidity and mortality from endocrine diseases.

Keywords: pesticides, endocrine disruptors, health hazard, morbidity, mortality

Введение

Растёт, согласно прогнозам, численность населения мира, с 7,8 млрд. в 2020 году до 9,8 млрд. человек в 2050 году, увеличивается на 60 % и спрос на продовольствие [1]. За последние два десятка лет, объем торговли сельскохозяйственной продукцией увеличился более чем в три раза и достиг 1,33 трлн. US$ [1]. Повышение спроса на сельскохозяйственную продукцию привело к интен-

сификации сельскохозяйственного производства, что частично достигается за счёт применения широкого спектра химических удобрений и средств борьбы с сельскохозяйственными вредителями и болезнями растений. Интенсификация животноводства в свою очередь достигается за счет использования концентрированных кормов, фармацевтических препаратов и вакцин. Быстрый положительный эффект, приведший к увеличению производства сельскохозяйственной продукции, способствовал распространению химизации не только в фермерских хозяйствах, но и на приусадебных и дачных участках.

Химизация коснулась не только промышленного и сельскохозяйственного производства, но и повседневной жизни. Синтетические химические вещества, в частности фталаты, используют при производстве косметических средств, бытовой химии, товаров для детей, контейнеров для хранения пищевых продуктов, мебели, ковров, компьютеров, мобильных телефонов, медицинского оборудования, строительных материалов и др. [2].

В результате интенсивной химизации промышленного и сельскохозяйственного производства, а также и повседневной жизни, мировой объем производства химической продукции вырос с 171 млрд. US$ в 1970 году до 5 трлн. US$ в 2017 году [3, 4]. В течение последних десятилетий наблюдался неуклонный рост глобального спроса, производства и применения пестицидов и удобрений. В 2018 году общая стоимость рынка пестицидов оценивалась примерно в 65 млрд. US$, согласно прогнозам, к 2025 году этот рынок достигнет около 71 млрд. US$ [1]. Мировой объем продаж неорганических удобрений в 2018 году составил около 151 млрд. US$, а в период 2020–2025 годов темпы роста рынка удобрений составят 3,8% [1]. Совокупные мировые продажи химических веществ увеличиваются примерно на 4,1% в год и, по прогнозам, к 2025 году достигнут 309 млрд. US$ [1]. Прогнозируется, что к 2030 году объем продаж в химической отрасли почти удвоится. По данным Организации Объединённых Наций химическое производство будет расти в семь раз быстрее, чем население мира в период с 1990 года по 2030 год.

Однако увеличение производства и широкое применение химической продукции проводилось, как правило, без тщательного учета их влияния на живую природу и самого человека. Применение пестицидов и агрохимикатов способствует получению богатого и качественного урожая, однако, сопряжено с появлением очевидных и долгосрочных негативных последствий для окружающей среды и здоровья работников, занятых их производством и применением на полях на протяжении всего жизненного цикла пестицидов и удобрений. Пестициды и продукты их распада обнаруживаются в питьевой воде, в почве, поверхностных и подземных водах, часто на уровнях, превышающих нормы качества воды. Химические вещества по пищевой цепочке проникают в организм животных и человека, отрицательно действуют на системы организма, в том числе гормональную и репродуктивную. Согласно оценкам, ежегодно происходит около 385 млн. случаев непреднамеренного отравления пестицидами, не приводящих к летальному исходу, и примерно 11 000 случаев с летальным исходом [1].

Высокий спрос на бытовые химические товары и услуги, на фармацевтическую продукцию стимулирует их производство и применение, что может отрицательно сказываться на здоровье тех, кто их производит, с ними работает и ежедневно подвергается их воздействию. Согласно статистическому исследованию, проведенному в 2018 году в Европейском Союзе, из 345 млн. тонн потребляемых химических веществ, опасны для здоровья 62% из них, а бремя болезней от отдельных химических веществ Всемирная организация здравоохранения оценила в 1,6 млн. жизней в 2016 году [4]. По данным Совета по защите природных ресурсов (*Natural Resourse Defendes Counsil*) в мире синтезировано около 12 000 химических соединений [5]. Растёт интерес к угрозе здоровью, которую представляют химические вещества, нарушающие работу эндокринной системы (ХВНРЭС). Но лишь небольшая часть химических веществ, обращающихся на мировом рынке, прошла углубленное тестирование на опасные свойства, и идентифицировать токсичность для эндокринной системы полного списка химических агентов не представляется возможным [6]. Известно около 800 химических веществ, способность которых влиять на функцию эндокринной системы доказана или предполагается [7]. Лишь небольшая часть эндокринных разрушителей исследована в экспериментах, в результате которых были выявлены очевидные эндокринные эффекты у интактных организмов.

К ХВНРЭС относятся искусственно синтезированные и природные химические вещества, лекарственные препараты, гормоны, которые выделяются в окружающую среду животными или в качестве отходов жизнедеятельности человека. Синтетические ХВНРЭС можно обнаружить в пестицидах, в пластмассовых изделиях, в текстильной продукции, в товарах для личной гигиены и для детей, в косметических средствах. Их используют также в качестве добавок и консервантов в пищевых продуктах. Особая опасность эндокринных разрушителей, в том числе и пестицидов, заключается в том, что они, как правило, находятся в смесях различных ХВНРЭС, что приводит к синергизму эффектов отдельных эндокринных разрушителей [8]. Воздействие ХВНРЭС может происходить при поступлении в организм через плаценту, грудное молоко, дыхание, пищевые продукты, воду, при попадании этих веществ на кожу. Эта группа веществ рассматривается не столько с позиций конечного эффекта (многие химические вещества опосредованно влияют на эндокринные функции), а с позиций инициирования первичных функциональных изменений, которые могут привести к эндокринным расстройствам [9]. В странах Европейского Союза, стоимость болезней, связанных с воздействием эндокринных разрушителей, составляет около 163 млрд. евро в год [10]. С воздействием эндокринных разрушителей связывают также и увеличение числа заболеваний, связанных с нарушениями эндокринной системы, что подтверждено

многочисленными исследованиями [11].

Результаты литературного обзора [9] показали, что за последние 40–50 лет увеличилась частота возникновения гормонозависимых онкологических заболеваний; во многих странах увеличился уровень неблагоприятных исходов беременности; растут поведенческие проблемы, связанные с заболеваниями щитовидной железы у детей; отмечена тенденция к более раннему формированию молочных желёз как первого признака начала полового развития у девочек; значительная доля (до 40%) молодых мужчин в некоторых странах имеет снижение подвижности и количества сперматозоидов, что уменьшает их фертильность; увеличилась частота возникновения пороков развития половых органов у мальчиков, таких как крипторхизм и гипоспадия. Влияние эндокринных разрушителей во время внутриутробного развития нередко приводит к сахарному диабету, метаболическому синдрому, сердечно-сосудистой патологии, стеатозу печени, злокачественным новообразованиям, бесплодию и ожирению [12-15].

За последние 40 лет существенно возросло число случаев ожирения и диабета второго типа во всем мире. По оценкам Всемирной Организации Здравоохранения, 1,5 млрд. взрослых людей страдают избыточным весом или ожирением. Число заболевших диабетом второго типа увеличилось с 153 млн. человек в 1980 году до 347 млн. человек в 2008 году [11, 16]. С 1975 года количество населения, страдающего ожирением, увеличилось практически в три раза, и каждый год не менее 2,8 млн. человек умирают в результате осложнений ожирения и избыточного веса [17]. Ожирение является одним из факторов риска здоровью – сочетание ожирения с артериальной гипертензией увеличивает риск ишемической болезни сердца в 2-3 раза, инсульта – в 7 раз [18]. Женщины, страдающие ожирением, имеют высокую частоту ановуляций, других расстройств менструального цикла, что часто служит причиной развития бесплодия.

Таким образом, негативные последствия воздействия ХВНРЭС могут быть разными – от угроз здоровью до экологических проблем. Проблемы репродуктивного здоровья, беременность и роды, рак простаты у мужчин, рак молочной железы, матки и яичников у женщин, лейкемия, ожирение, нейроповеденческие расстройства и ряд других заболеваний связаны с воздействием эндокринных разрушителей. Многие ХВНРЭС очень стойкие, могут оказывать вредное, кумулятивное воздействие на организм человека даже в низких концентрациях, не существует безопасных доз, не установлены предельно допустимые их количества в пищевой продукции.

Одним из приоритетных химических препаратов с точки зрения удельного веса их применения в сельском хозяйстве и масштабности возможных отрицательных последствий признают химические средства защиты растений, действию которых могут подвергаться большие группы населения и большинство обитателей животного мира [19, 20]. Республика Молдова является аграрной страной, для сельского хозяйства которой характерно интенсивное применение химических удобрений и средств борьбы с сельскохозяйственными вредителями и болезнями растений. В этой связи цель и задачи исследования состояли в выявлении средств фитосанитарного назначения, нарушающих работу эндокринной системы, уровней их применения в сельском хозяйстве Молдовы и загрязнения ими сельскохозяйственной продукции и поверхностных вод, используемых для питьевого водоснабжения, а также в оценке заболеваемости и смертности населения, обусловленных воздействием эндокринных разрушителей.

Материал и методы

Проведён анализ уровня использования в сельском хозяйстве Республики Молдовы средств фитосанитарного назначения, в том числе химических препаратов, нарушающих работу эндокринной системы, за период с 2018 по 2021 годы.

Изучен уровень загрязнения сельскохозяйственной продукции (фрукты, овощи, злаки, всего 5740 проб), реализуемой в Республике Молдова, и поверхностных вод рек Днестр и Прут, используемых для питьевого водоснабжения (всего 650 проб), химическими веществами, нарушающих работу эндокринной системы, за 2018-2022 годы.

Была проанализирована база данных Национального агентства общественного здоровья о заболеваемости и смертности населения Республики Молдова от болезней эндокринной системы в период с 2010 по 2021 годы. Был проведён раздельный анализ заболеваемости и смертности от сахарного диабета и заболеваемости ожирением за этот же период времени.

Результаты и их обсуждение

Принимая во внимание, что Республика Молдова является аграрной страной, очевидно, что одним из основных источников воздействия химических веществ с разрушающим воздействием на эндокринную систему являются широко используемые в сельском хозяйстве средства фитосанитарного назначения (СФСН). Согласно данным Национального агентства по безопасности пищевых продуктов, в 2018 – 2021 годах было использовано 971 коммерческое наименование СФСН. Из их общего количества 14,9%, или 145 наименований, могут оказывать разрушающее воздействие на эндокринную систему. Количество ежегодно использованных таких химических веществ составило 10,4% от средне суммарного веса СФСН. В ходе исследования выявлено, что на протяжении четырех лет в сельском хозяйстве Республики Молдова применялись 19 действующих (активных) веществ пестицидов (Таблица 1).

Из них наиболее часто были использованы химические препараты со следующими действующими (активными) веществами: фунгицид Манкоцеб (на основе Манкоцеба было разрешено применение 33 зарегистрированных препаратов) – в количестве 35,1% от средне суммарного веса использованных ежегодно СФСН; гербицид 2,4Д(2-Этилгексиловый эфир) (23 препарата) – в

Таблица 1

Действующие вещества пестицидов, оказывающие разрушающее воздействие на эндокринную систему, использованные в Республике Молдова в 2018-2021 годах

Название действующего вещества	Доля от средне суммарного веса СФСН, %	Класс препаратов	Класс опасности препаратов для человека
Манкоцеб	35,0	Фунгицид	2
2,4Д(2-Этилгексиловый эфир)	14,1	Гербицид	2
Триадименол	11,1	Фунгицид	2
Диметоат	6,2	Акарицид и инсектицид	3
Лямбда-цигалотрин	6,9	Акарицид и инсектицид	2
Дельтаметрин	4,8	Инсектицид	2, 3
Тирам	4,8	Фунгицид	2, 3
Прохлораз	4,4	Фунгицид	3
Метирам	3,9	Фунгицид	2
Другие (10 действующих веществ)	8,8		
Всего	100,0		

среднем 14,1%; фунгицид Триадименол (6 препаратов) – в среднем 11,1%; акарицид и инсектицид Лямбда-цигалотрин (19 препаратов) – в среднем 6,96%, а также акарицид и инсектицид Диметоат (15 зарегистрированных препаратов) – в среднем 6,2% от средне суммарного веса использованных ежегодно средств фитосанитарного назначения.

Большинство из этих химических препаратов относятся ко 2-му классу опасности для человека – опасные соединения. Применение пестицидов данного класса ограничено. В основном их используют в сельском хозяйстве под контролем агронома по защите растений. Пестициды 3-го класса – умеренно опасные соединения, разрешены для применения, в том числе и в личных приусадебных хозяйствах. Применение пестицидов в сельском хозяйстве в реальных условиях окружающей среды и действующего регламента их применения может вызвать неблагоприятные последствия для природной среды и человека. При определении класса опасности пестицидов здоровью человека большое внимание уделяется таким их неблагоприятным свойствам как канцерогенность, тератогенность, гонадотропность, эмбриотоксичность, раздражающее действие на слизистые оболочки. Пестициды могут попадать в организм человека как напрямую, так и при употреблении продуктов животного происхождения при употреблении животными корма, обработанного пестицидами. В растительные продукты пестициды попадают в результате обработки сельскохозяйственных культур средствами фитосанитарного назначения.

Для оценки уровня загрязнения сельскохозяйственной продукции (фрукты, овощи, злаки) эндокринными разрушителями, было проведено изучение уровня загрязнения сельскохозяйственной продукции, реализуемой в Республике Молдова, за 5 лет, всего 5740 проб. В результате в исследованных пробах продукции были выявлено превышение максимально допустимого уровня (МДУ) Феноксикарба в 4,5% проб, Манкоцеба – в 4,0% проб, Карбендазима – в 3,0% проб, Дельтаметрина – в 2,5% проб, Диметоата – в 1,5% проб и Циперметрина – в 1,0% проб сельскохозяйственной продукции (Таблица 2).

Таблица 2

Доля проб сельскохозяйственной продукции с превышением МДУ действующих веществ, нарушающих работу эндокринной системы, %

Название действующего вещества	Класс препаратов	Удельный вес проб
Карбендазим	Фунгицид	3
Дельтаметрин	Акарицид и инсектицид	2,5
Диметоат	Акарицид и инсектицид	1,5
Феноксикарб	Акарицид и инсектицид	4,5
Манкоцеб	Фунгицид	4,0
Циперметрин	Инсектицид	1,0

В исследованных пробах пищевых продуктов установлено превышение МДУ действующих веществ, нарушающих работу эндокринной системы: Карбендазима (в зеленом луке – в 1,5 раза, в шлифованном рисе – в 6 раз, в фруктовом пюре – в 1,25 раза, в капусте – в 2,1 раза), Дельтаметрина (в яблоках – в 2 раза), Диметоата (в яблоках – в 4,5 раза, капусте – в 3 раза, в яблочном соке – в 1,5 раза), Феноксикарба (в яблоках – в 4 раза), Манкоцеба (в яблоках – в 2,8 раза), Циперметрина (в яблоках – в 1,2 раза выше МДУ) (Рисунок 1).

Ещё одним источником воздействия эндокринных разрушителей на здоровье населения могут быть поверхностные источники воды, загрязненные пестицидами и тяжелыми металлами. В Республике Молдова основными источниками поверхностных вод, используемых для питьевых целей, являются реки Днестр и Прут. Доля поверхностных источников составляет 85 % от об-

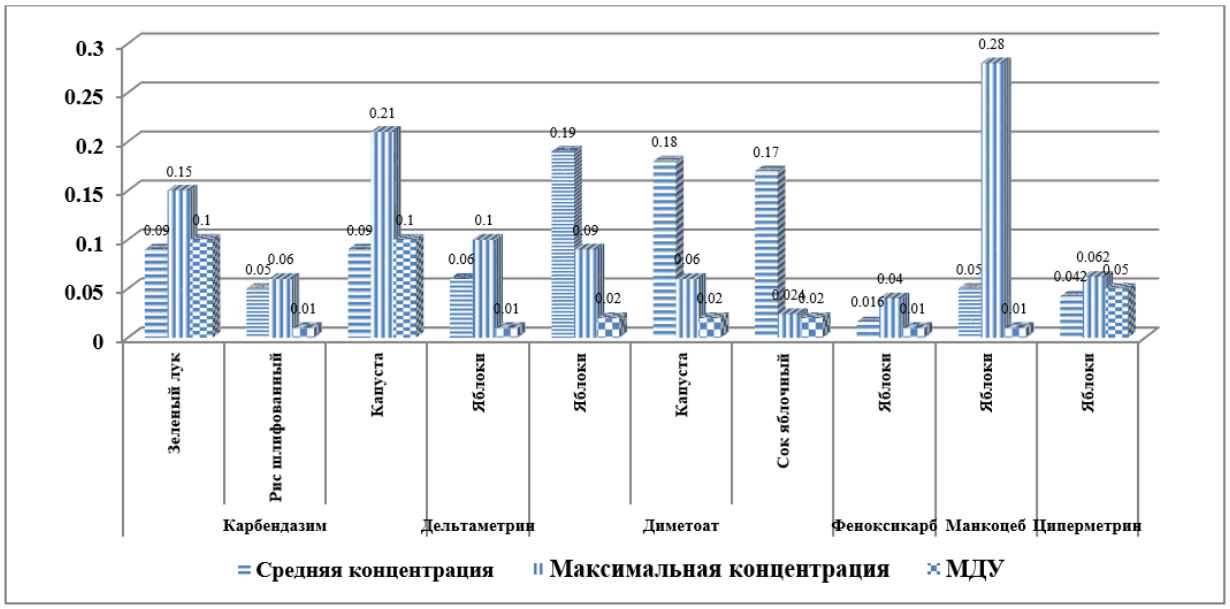


Рисунок 1. *Концентрация действующих веществ, нарушающих работу эндокринной системы, в пробах сельскохозяйственной продукции, мг/кг*

щего водозабора (средние значения за 2000–2017 годы) [21]. В Молдове централизованным водоснабжением охвачены относительно крупные населенные пункты, в которых проживает примерно половина населения, в то время как сельское население самостоятельно обеспечивает себя водой или использует местные системы водоснабжения [21]. Национальное агентство общественного здоровья осуществляет надзор за качеством поверхностных вод в 27 точках рек Днестр и Прут по 36 параметрам санитарно-химических показателей, в том числе по содержанию пестицидов и тяжелых металлов. Ежегодно анализируется около 130 проб воды. Оценка качества воды рек Днестра и Прута, используемых для питьевых целей, показала, что в подавляющем большинстве проб качество воды по содержанию пестицидов Дихлордифенилтрихлорэтан (ДДТ), Дильдрин, Альдрин, Эндрин, Атразин, Симазин, разрушающих эндокринную систему, соответствует I (условно чистая) и II (слабо загрязненная) классам качества (Таблица 3). После несложной очистки, воду можно использовать для питьевых целей.

В пробах, взятых на отдельных участках реки Днестр, вблизи сельскохозяйственных угодий, вода не соответствовала требованиям к качеству питьевой воды из-за высокой концентрации Дельдрина и Альдрина и использование ее в качестве питьевой воды требует применения передовых методов очистки. Также в этих же пробах воды были выявлены небольшие концентрации тяжелых металлов, но вода по данному показателю соответствовала I классу качества поверхностных вод (условно чистая). Реки всегда были источником пресной воды, однако в настоящее время загрязнение поверхностных пресных вод различными загрязнителями (пестицидами, нефтепродуктами, поверхностно-активными веществами и др.) является одной из проблем для общественного здравоохранения.

Загрязнение окружающей среды, сельскохозяйственной продукции химическими веществами, оказывающими разрушающее действие на эндокринную систему, представляет опасность здоровью человека. В Республике Молдова на протяжении анализируемого периода времени число впервые выявленных случаев эндокринных заболеваний составляло от 62,5 в 2010 году до 97,7 на 10 000 населения в 2013 году (Рисунок 2). Средний многолетний показатель заболеваемости по стране равен 87,0 случая на 10 000 населения, в регионах страны

Таблица 3

Содержание пестицидов в поверхностных водах рек Днестр и Прут, мкг/л

Наименование	Класс препаратов	Средняя концентрация пестицидов в р. Днестр	Класс качества воды	Средняя концентрация пестицидов в р. Прут	Класс качества воды
ДДТ	Инсектицид	0,02	I	0,02±0,04	I
Дильдрин	Инсектицид	0,00028	∑IV	-	-
Альдрин	Инсектицид	0,03		-	
Эндрин	Инсектицид	-		-	
Атразин	Гербицид	0,019	I	0,01±0,03	I
Симазин	Гербицид	0,03	I	0,016±0,03	I
Гексахлорциклогексан	Инсектицид	0,17	I	0,027±0,04	II

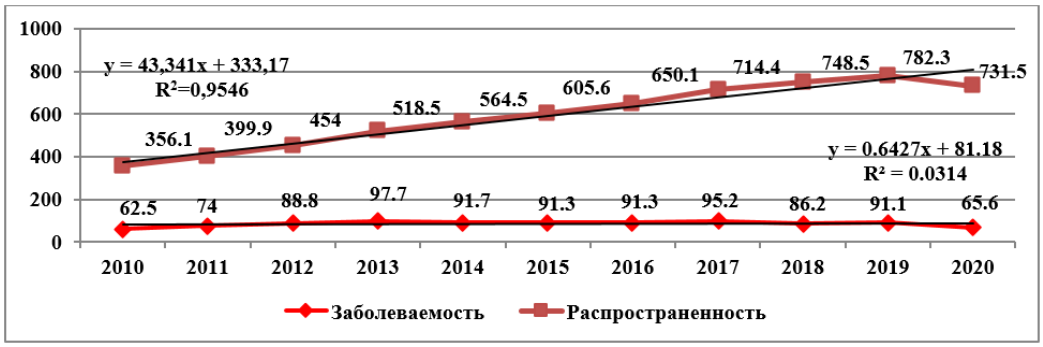


Рисунок 2. *Динамика показателей заболеваемости и распространенности эндокринных заболеваний, случаи на 10 000 населения*

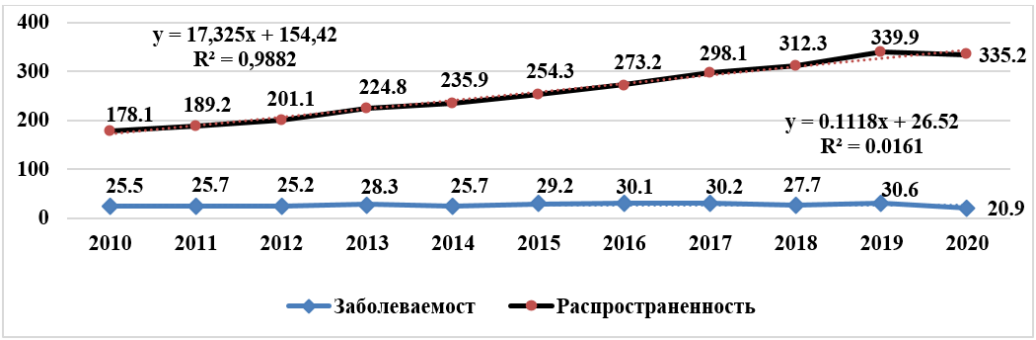


Рисунок 3. *Динамика показателей заболеваемости и распространенности сахарного диабета, случаи на 10 000 населения*

– от 463,6 до 510,9 случая, в Кишиневе – 838,2 случая на 10 000 населения. Тенденция многолетней (2010-2020 годы) динамики заболеваемости эндокринной системы практически отсутствует - линия тренда располагается практически параллельно оси X, а показатель заболеваемости первого года линии тенденции (62,5 случая на 10 000 населения) достоверно не отличается от уровня заболеваемости последнего года (65,6 случая на 10 000 населения). На этом основании можно сделать вывод о стабилизации числа впервые выявленных случаев эндокринных заболеваний у населения за анализируемый период.

Однако распространенность (болезненность) имеющихся среди населения эндокринных заболеваний имела неблагоприятный тренд роста в 2,2 раза – от 356,1 в 2010 году до 782,3 случая на 10 000 населения в 2019 году (Рисунок 2). Наибольшая распространенность эндокринных заболеваний (более 600,0 случаев на 10 000 населения) была зарегистрирована в районах: Дондюшанский (662,5 случаев), Флорештский (622,1 случая), Резинский (698,2 случая), Новоаненский (700,8 случая) и в Кишинёве (838,2 случая на 10 000 населения). Среднегодовой рост распространенности эндокринных заболеваний за анализируемый период составил 43,3 случая на 10 000 населения (R^2=0,95). Если в 2010 году больных с хроническими эндокринными заболеваниями было 126,8 тысяч человек, то в 2020 году это число увеличилось вдвое и составило 259,3 тысяч больных. Выявленная тенденция позволяет предполагать, что прогноз эндокринной заболеваемости в Республике Молдова является неблагоприятным.

Среди больных заболеваниями эндокринной системы больше всего заболевших сахарным диабетом – от 44% до 48% в разные годы. Заболеваемость сахарным диабетом на протяжении анализируемого периода времени составляла от 25,5 в 2010 году до 30,6 впервые выявленных случаев заболеваний на 10 000 населения в 2019 году (Рисунок 3). Тенденция одиннадцатилетней динамики заболеваемости сахарным диабетом практически отсутствует – линия тренда располагается практически параллельно оси X, а показатель заболеваемости 2010 года линии тенденции (25,5 случая на 10 000 населения) достоверно не отличается от уровня заболеваемости последнего года (20,9 случая на 10 000 населения).

В то же время распространенность сахарного диабета имела неблагоприятный тренд роста в 1,9 раза – от 178,1 в 2010 году до 335,2 - 339,9 случая на 10 000 населения в 2020 и 2019 годах соответственно (Рисунок 3). С 2010 по 2020 годыб число диабетиков увеличилось вдвое, соответственно с 60,9 тысяч человек до 118,8 тысяч человек, демонстрируя среднегодовой прирост 17,3 случая на 10 000 населения (R^2=0,99). Согласно статистическим данным Национального агентства общественного здоровья, во время пандемии коронавируса примерно 30% инфицированных, умерших в результате осложнений, страдали от диабета. Пандемия коронавируса позволила понять, что у больных диабетом чаще наблюдаются осложнения, приводящие к летальному исходу. С 2010 по 2020 годы число диабетиков увеличилось вдвое, соответственно с 60,9 тысяч человек до 118,8 тысяч человек.

Среди больных заболеваниями эндокринной системы существенно возросло число случаев ожирения. В Республике Молдова такие больные занимали долю в среднем 24-25% от всех эндокринных заболеваний. Ретроспективный анализ заболеваемости ожирением показал рост показателей заболеваемости и распро-

страненности заболевания - среднегодовой прирост составил соответственно 0,72 (R^2=0,15) и 16,4 (R^2=0,93) случая на 10 000 населения (Рисунок 4). Рост числа новых случаев ожирения в 2,1 - 2,9 раза произошел в 2012-2013 годах. Распространенность имеющегося среди населения заболевания ожирением имела неблагоприятный тренд роста в 3,0 раза - от 79,0 в 2010 году до 235,3 случая на 10 000 населения в 2020 году (Рисунок 4). В 2019 году Молдова занимала 135 место среди 210 стран по числу больных ожирением [22]. В 2020-2021 годах насчитывалось 66,1 - 69,0 тыс. больных с различной степенью ожирения.

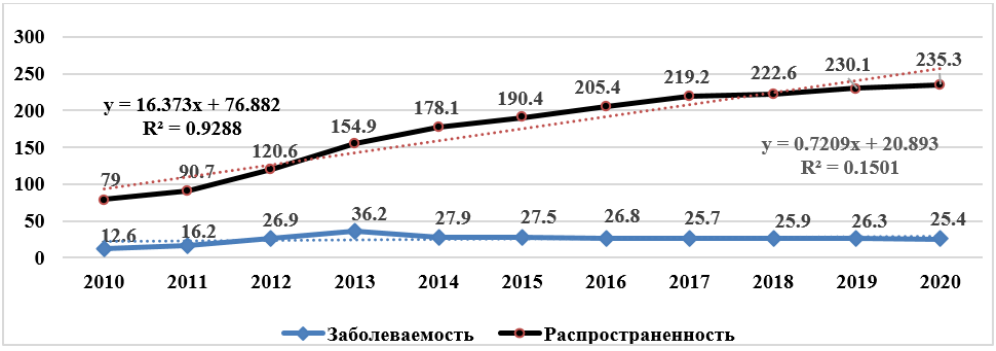


Рисунок 4. *Динамика показателей заболеваемости и распространенности ожирения, случаи на 10 000 населения*

Среди основных причин, которые ведут к развитию ожирения, следует назвать нарушение энергетического баланса, в 95% случаев. В остальных случаях ожирение может развиваться при наличии различных заболеваний, в том числе нарушений в работе эндокринной системы. Ожирение является одним из существенных факторов, способствующих развитию метаболического синдрома, который часто сопровождается различными заболеваниями, в том числе и сахарным диабетом. Ожирение является растущей глобальной проблемой – данные Всемирной организации здравоохранения показывают, что число людей, страдающих ожирением, с 1975 года утроилось и составило примерно 2,1 млрд. – примерно 30% от общей численности населения мира и это число продолжает расти [22].

Еще одной патологией, которая в определенной степени может быть вызванной воздействием эндокринных разрушителей, является бесплодие. От бесплодия, по данным Всемирной организации здравоохранения, страдают 17,8% взрослого населения в богатых странах и 16,5% в странах с низким и средним уровнем дохода [23]. Женское бесплодие достигает показателя 52,3%, сочетанное – 36,9%. В Республике Молдова вторичное бесплодие регистрируется в 1,4 раза чаще, чем первичное бесплодие [24]. Согласно данным Глобальной карты фертильности, Республика Молдова занимает 2 место в мире среди стран с наибольшим показателем вторичного бесплодия – 21,2% [25]. Это означает, что каждая пятая женщина, у которой уже есть один ребенок, не может родить второго. Сообщений о бесплодии больше всего среди женщин в возрасте 40 лет и старше [26]. На территории Молдовы удельный вес бесплодия составляет 13,7%, при этом среди городского населения оно на 5,0% выше по сравнению с сельским населением [24]. Достоверных различий по распространенности бесплодия среди сельского населения различных экономико-географических районов Молдовы не выявлено. Установлено, что 50% членов бесплодных пар в процессе профессиональной деятельности подвергаются действию различных вредных факторов профессиональной среды, что в 2 раза чаще, чем у фертильных пар [26]. С такой же частотой у них распространяются вредные привычки (раннее курение, употребление алкоголя и др.).

Смертность от эндокринных заболеваний за изученный период (2011-2021 годы) имела среднегодовой прирост на 0,14 случая на 100 000 населения (R^2=0,23), при этом средний показатель смертности составляет 11,9 случая на 100 000 населения (Рисунок 5).

Тенденция одиннадцатилетней динамики смертности от эндокринных болезней практически отсутствует – линия тренда располагается практически параллельно оси X, а показатель заболеваемости 2011 года (11,6 случая на 100 000 населения) достоверно не отличается от уровня заболеваемости допандемийных лет (12,2 случая в 2018 году и 10,7 случая на 100 000 населения в 2019 году). Если для показателя смертности от эндокринных заболеваний в период до начала пандемии было характерно относительное снижение число новых случаев в 1,1 раза по сравнению с предыдущим годом, то в период пандемии показатель смертности увеличился в 1,7-1,8 раза случаев на 100 000 населения (Рисунок 5). Смертность населения от сахарного диабета имела выраженный неблагоприятный тренд роста более чем в два раза – от 8,7 в 2011 году до 17,7-18,7 случаев на 100 000 населения (R^2=0,65) соответственно в 2020 и 2021 годах – период пандемии коронавируса (Рисунок 6).

В 2010 году от диабета погибло 359 человек (10,7 на 100 000 населения), а в 2020 году – 495 смертей (17,7 на 100 000 населения), в 2021 году – 490 смертей (18,7 на 100 000 населения). По данным Национального агентства общественного здоровья смертность от диабета в последние годы достигает 99% смертей, вызванных эндокринными заболеваниями. В последнее десятилетие, если сравнивать с европейскими соседями, в Молдове отмечается повышенный уровень заболеваемости и смертности по причине диабета.

По оценкам Всемирной организации здравоохране-

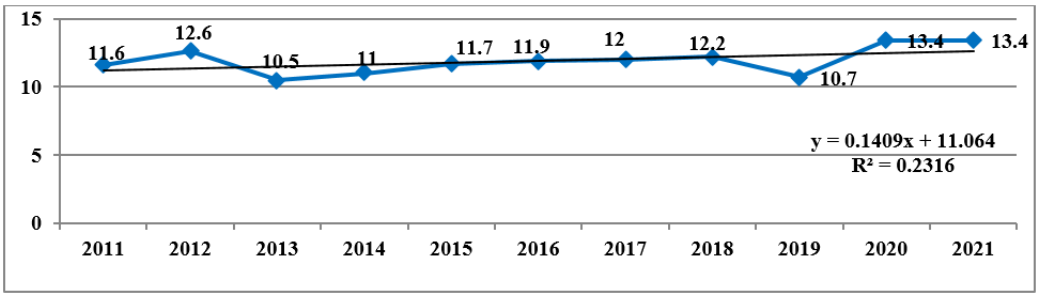


Рисунок 5. *Динамика смертности от эндокринных болезней, случаи на 100 000 населения*

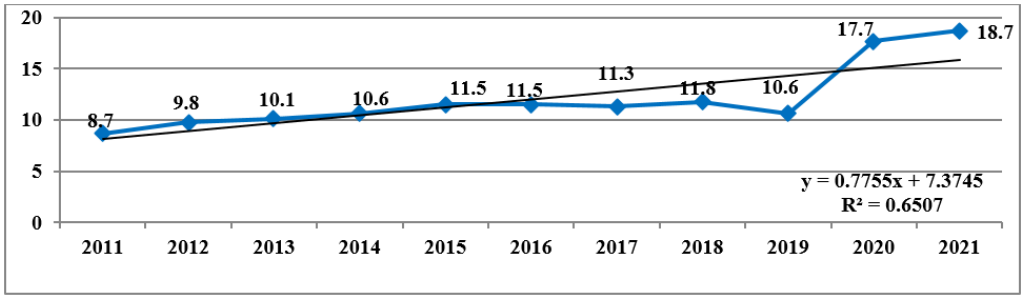


Рисунок 6. *Динамика смертности от сахарного диабета, случаи на 100 000 населения*

ния в 2014 году диабетом страдали 422 млн. взрослых во всем мире по сравнению с 108 млн. в 1980 году [27]. Диабет всех типов может вызывать осложнения в различных частях тела и повышать общий риск преждевременной смерти. В 2012 году диабет стал причиной 1,5 млн. смертельных случаев, а более высокое по сравнению с оптимальным содержание глюкозы в крови вызвало еще 2,2 млн. смертей, повысив риск сердечно-сосудистых и других заболеваний [27]. К возможным осложнениям относится инфаркт, инсульт, почечная недостаточность, ампутация ног, потеря зрения и поражение нервов, во время беременности плохо контролируемый диабет повышает риск смерти плода и возникновения других осложнений. [27]. Сахарный диабет, как наиболее распространенное эндокринное заболевание, относят к патологиям, составляющим группу риска по высокой смертности от COVID-19. Диабет и его осложнения влекут за собой существенные экономические потери для больных диабетом и их семей, а также для систем здравоохранения и национальных экономик ввиду прямых медицинских расходов и потери работы и заработной платы.

Ожирение также является одной из основных причин смертности, резко снижая не только общее качество жизни человека, но и его продолжительность. Ожирение подвергает людей более высокому риску развития диабета, сердечно-сосудистых заболеваний и даже некоторых видов рака. Беременные женщины, страдающие ожирением, могут страдать от осложнений, которые могут привести к проблемам со здоровьем матери или ребенка.

Рост смертности от хронических неинфекционных заболеваний, в том числе и эндокринных, в период пандемии COVID-19 во многом был обусловлен рядом причин. Это и ограничение доступности плановой стационарной помощи и приостановка диспансеризации; отсутствие дистанционного наблюдения за группами риска и низкая настороженность в отношении их и лиц старше 60 лет; проблемы с доступностью к лекарствам и др. Имеются также и общие проблемы – кадровый дефицит специалистов эндокринологов в секторе первичной медико-санитарной помощи, что ограничивает доступность специализированной эндокринологической медицинской помощи, как в Кишиневе, так и в районах Молдовы.

Заключение

Население Республики Молдова подвергается воздействию широкого спектра химических веществ, нарушающих работу эндокринной системы. Об этом свидетельствует наличие ряда эндокринных разрушителей в сельскохозяйственной продукции и в поверхностных водах рек Днестр и Прут. Содержание эндокринных разрушителей в фруктах, овощах и злаках составило от 1,2 МДУ до 6,0 МДУ; в пробах поверхностных вод рек Днестр и Прут, используемых для питьевого водоснабжения населения, выявлены ряд пестицидов, в том числе и эндокринные разрушители. Оценка качества воды рек Днестра и Прута показала, что в подавляющем большинстве проанализированных проб качество воды по содержанию пестицидов соответствует I (условно чистая) и II (слабо загрязненная) классам качества.

Выявлена тенденция роста в 2,2 раза показателя распространенности (болезненности) эндокринных заболеваний, в том числе сахарного диабета в 1,9 раза, в годы пандемии COVID-19. Среди больных заболеваниями эндокринной системы больше всего заболевших сахарным диабетом – от 44% до 48% в разные годы. Больные, страдающие от ожирения, занимали долю в среднем 24-25% от всех эндокринных заболеваний.

Тенденция одиннадцатилетней динамики смертности от эндокринных болезней практически отсутству-

ет, однако смертность населения от сахарного диабета имела выраженный неблагоприятный тренд роста более чем в 2 раза в период пандемии коронавируса. Сахарный диабет, как наиболее распространенное эндокринное заболевание, относят к патологиям, составляющим группу риска по высокой смертности от COVID-19.

К настоящему времени накоплено множество доказательств о роли эндокринных разрушителей в развитии заболеваний, в том числе эндокринных. Можно предположить определенную связь между повышенной химической экспозицией человека и ростом заболеваемости эндокринными нарушениями, однако прямых доказательств наличия связи между этими явлениями не существует. К тому же в течение жизни люди подвергаются экспозиции сложной смесью химических веществ, поэтому утверждать о влиянии отдельного химического вещества или его метаболитов на здоровье представляется сложной задачей. Существует множество механизмов и путей, в том числе и опосредованных, через влияние на другие системы организма, за счёт которых развиваются предпатологические и патологические состояния.

Выводы

Понимание наличия факторов риска здоровью от эндокринных разрушителей поможет применить ряд вмешательства, направленных на снижение заболеваемости и смертности от эндокринных заболеваний. Оценка основных эндокринных разрушителей, используемых в Республике Молдова, особенностей их применения в сельскохозяйственном и промышленном производстве и в быту позволит направить усилия населения, а также системы здравоохранения на эффективные профилактические меры.

Список литературы

1. Организация Объединённых Наций. Программа по окружающей среде. Резюме для директивных органов. Воздействие пестицидов и удобрений на окружающую среду и здоровье, и способы минимизации этого воздействия. Перспективы безопасного использования химических веществ в мире. 5. 1972-2022. [Organizatsiya Ob''yedinonnykh Natsiy. Programma okruzhayushchey sredy. Rezyume dlya rukovodyashchikh organov. Vozdeystviye pestitsidov i udobreniy na okruzhayushchuyu sredu i zdorov'ye, a takzhe sposoby minimizatsii etogo vozdeystviya. Perspektivy bezopasnogo ispol'zovaniya khimicheskikh veshchestv v mire. 5. 1972–2022. (In Russ.)]. https://wedocs.unep.org/bitstream/handle/20.500.11822/34463/JSUNEPPF_Ru.pdf. Accessed September 06, 2023.
2. Бебых В, Сырку Р, Лазакович Д. Оценка риска здоровью при поступлении фталатов с молочными продуктами в полимерной упаковке. Arta Medica. 2021;2(79):31-40. [Bebykh V., Syrku R., Lazakovich D. Otsenka riska zdorov'yu pri postuplenii ftalatov s molochnymi produktami v polimernoy upakovke (In Russ.)] doi: https://doi.org/10.5281/zenodo.5637063.
3. United National Enviroment Programme. Global Chemicals Outlook - Towards Sound Management of Chemicals. https://www.turi.org/content/download/9009/160463/file/The%20Global%20Chemical%20Outlook%202013.pdf. Published 2013. Accessed September 06, 2023.
4. United National Enviroment Programme. Global Chemicals Outlook II. From Legacies to Innovative Solutions: Implementing the 2030 Agenda for Sustainable Development. https://wedocs.unep.org/bitstream/handle/20.500.11822/28113/GCOII.pdf?sequence=1&isAllowed. Published 2019. Accessed Septmeber 06, 2023.
5. Natural Resources Defense Council. Human Health. Toxics. Overview. https://www.nrdc.org/issues/toxics. Accessed September 06, 2023.
6. Бебых В, Берник В. Эндокринные разрушители и общественное здоровье. Arta Medica, 2022;85(4):117-119. [Bebykh V, Bernik V. Endokrinnyye razrushiteli i obshchestvennoye zdorov'ye (In Russ.)] doi: https://doi.org/10.5281/zenodo.7329189
7. Endocrine Society / IPEN. Introduction to Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs). A Guide for Public Interest Organizations and Policy-makers. https://www.endocrine.org/-/media/endosociety/files/advocacy-and-outreach/important-documents/introduction-to-endocrine-disrupting-chemicals.pdf. Published 2014. Accessed September 06, 2023.
8. Евтеева АА, Шеремета МС, Пигарова ЕА. Эндокринные дисрапторы в патогенезе таких социально значимых заболеваний, как сахарный диабет, злокачественные новообразования, сердечно-сосудистые заболевания, патология репродуктивной системы. Ожирение и метаболизм. 2021;18(3):327-335. [Yevteyeva AA, Sheremeta MS, Pigarova YeA. Endokrinnyye disraptory v patogeneze takikh sotsial'no znachimykh zabolevaniy, kak sakharnyy diabet, zlokachestvennyye novoobrazovaniya, serdechno-sosudistyye zabolevaniya, patologiya reproduktivnoy sistemy. Ozhireniye i metabolizm. 2021;18(3):327-335(In Russ.)]
9. Синицына ОО, Рахманин ЮА, Жолдакова ЗИ, Аксенова МГ, Кириллов АВ, Бурд СГ, и др. Эпидемиологические, токсикологические и молекулярно-генетические аспекты разрушителей эндокринной системы в проблеме химической безопасности. Гигиена и санитария. 2018; 97(3):197-203. [Sinitsyna OO, Rakhmanin YuA., Zholdakova ZI, Aksenova MG, Kirillov AV, Burd SG, i dr. Epidemiologicheskiye, toksikologicheskiye i molekulyarno-geneticheskiye aspekty razrushiteley endokrinnoy sistemy v probleme khimicheskoy bezopasnosti. Gigiyena i sanitariya. 2018; 97(3): 197-203. (In Russ.)] doi: http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-3-197-203
10. Trasande L, Zoeller T, Hass U, Kortenkamp A, Grandjean P, Peterson J. et al. Estimating Burden and Disease Costs of Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals in the European Union. J. Clinic Endocrinology & Metabolism. 2015;100(4):1245-55. Doi: https://doi.org/10.1210/jc.2014-4324
11. Bergman A, Heindel JJ, Jobling S, Kidd KA, Zoeller RT. State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals 2012. Summary for Decision-Makers. Geneva: UNEP/WHO. 2012.
12. Padmanabhan V, Cardoso RC, Puttabyatappa M. Developmental Programming, a Pathway to Disease. Endocrinology. 2016;157:1328-1340. doi: https://doi.org/10.1210/en.2016-1003
13. Kirkley AG, Sargis RM. Environmental endocrine disruption of energy metabolism and cardiovascular risk. Current Diabetes Reports. 2014;14:494. doi: https://

doi.org/10.1007/s11892-014-0494-0
14. Trevino LS, Wang Q, Walker CL. Hypothesis: Activation of rapid signaling by environmental estrogens and epigenetic reprogramming in breast cancer. Reproductive Toxicology. 2015;54:136-140. doi: https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2014.12.014
15. Barker DJ. The origins of the developmental origins theory. J. Internal Medicine. 2007;261:412-417. doi: https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2007.01809
16. World Health Organization. Chemicals safety - activity report. https://www.who.int/health-topics/chemical-safety#tab=tab_1. Published 2023. Accessed September 06, 2023.
17. World Health Organization. Obesity and Overweight. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight. Published June 09, 2021. Accessed September 06, 2023.
18. Banes CJ. Firefighters' cardiovascular risk behaviors: Workplace Health Saf. 2014;62(1):27-34. doi: 10.1177/216507991406200105
19. Hayes TB, Case P, Chui S, Chung D, Haeffele C, Haston K, et al. Pesticide mixtures, endocrine disruption, and amphibian declines: are we underestimating the impact? Environ Health Perspect. 2006;114(Suppl 1):40-50. doi: 10.1289/ehp.8051
20. Woodruff TJ, Zota AR, Schwartz JM. Environmental chemicals in pregnant women in the United States: NHANES 2003-2004. Environ Health Perspect. 2011;119(6):878-85. doi: 10.1289/ehp.1002727/
21. Европейское агентство по окружающей среде. Водные ресурсы, качество поверхностных вод и водопотребление в странах «Восточного партнерства». Доклад на основе показателей. 2020. [Yevropeyskoye agentstvo po okruzhayushchey srede. Vodnyye resursy, kachestvo poverkhnostnykh vod i vodopotrebleniye v stranakh «Vostochnogo partnerstva». Doklad na osnove pokazateley. 2020. (In Russ.)].
22. Most Obese Countries 2023. World Population Review Most Obese Countries 2023. https://worldpopulationreview.com/country-rankings/most-obese-countries. Accessed September 06, 2023.
23. Всемирная Организация Здравоохранения. Вопросы здравоохранения. ВОЗ: каждый шестой человек в мире страдает бесплодием. Информационный бюллетень. Опубликовано Апреля 4, 2023. [Internet]. [Vsemirnaya Organizatsiya Zdravookhraneniya. Voprosy zdravookhraneniya. VOZ: kazhdyy shestoy chelovek v mire stradayet besplodiyem. Informatsionnyy byulleten'. Opublikovano apreli 4, 2023. (In Russ.)] [Internet]. https://www.who.int/ru/news/item/04-04-2023-1-in-6-people-globally-affected-by-infertility. Accessed September 06, 2023.
24. Şmugurov V. Aspecte clinico-epidemiologice și prognosticul individual al culpului steril în Republica Moldova. Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale. Chișinău. 2008.
25. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: A systematic analysis of 277 health surveys. PLoS Med. 2012;9(12):e1001356. doi:10.1371/journal.pmed.1001356.
26. Rosenberg R, Bietsch K, Sonneveldt E. Infertility in Moldova: evidence from the generations and gender survey. Economy and Sociology. 2022;2:34. doi: https://doi.org/10.36004/nier.es.2022.2-03
27. Всемирная Организация Здравоохранения. Глобальный доклад по диабету. 2018. [Vsemirnaya Organizatsiya Zdravookhraneniya, Global'nyy doklad po diabetu. 2018 (In Russ.)] https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275388/9789244565254-rus.pdf. Accessed September 06, 2023.

Получено – 19.09.2023, принято к публикации – 20.12.2023
Автор, ответственный за переписку: Владимир Бебых, e-mail: vladbebih1952@gmail.com
Заявление о конфликте интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Отчет о финансировании: Статья написана по инициативе авторов за счет финансирования Проекта „Estimarea riscului pentru sănătatea umană atribuit expunerii la substanțe chimice prioritare în Republica Moldova", cifrul 20.80009.8007.35
Цитирование: Пынзару Ю, Берник В, Мирон И, Бебых В. Проблема эндокринных разрушителей в Республике Молдова [The problem of endocrine disruggers in the Republic of Moldova]. Arta Medica. 2023;89(4):52-61.

CC BY SA OPEN ACCESS

DOI: 10.5281/zenodo.10429454
UDC: 616.12-009.72+615.22+615.275

CYTOPROTECTIVE EFFECT OF MELDONIUM ON CARDIOMYOCYTE

Olga Chetruș

Discipline of Internal Medicine - semiology, State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republic of Moldova

Summary

Background. The use of myocardial cytoprotectors (meldonium) in patients with exertional angina is a scientific-practical dilemma.

Material and methods. An open randomized clinical trial was conducted involving 160 patients with chronic heart failure (117 men and 43 women) aged 37 to 81 years. Of them, 142 patients had angina pectoris of stable effort from different functional classes, and 21 – unstable angina pectoris. Study groups were comparable according to the frequency of indication of background drugs and meldonium.

Results. The results of our study indicate the activation of oxidative stress in patients with stable angina pectoris, relevant in this regard being the changes of malonic dialdehyde, catalase and superoxide-dismutase, which become more pronounced in the first 24 hours after the start of the treatment and, although, by the 6th month an attenuation of the activity of the prooxidant status is detected, it intensifies by 12 months it intensifies.

Discussions. All results completes the vision based on the link between the antioxidant defense and the aggravated cardiovascular evolution. Another consolidated aspect is to demonstrate the superior effectiveness of meldonium administration. There was demonstrated the effectiveness feasibility of meldonium *vis-à-vis* the markers of oxidative stress, endothelial dysfunction and comparable systemic inflammation.

Conclusions. The inclusion of metabolic drugs in the complex treatment of patients with stable angina increases the clinical effectiveness of basic pharmacotherapy 4 times when prescribing meldonium (p <0,001), mainly due to increased antianginal actions.

Keywords: cardiocitoprotector, cardiac metabolism, ischemic heart disease

Introduction

In the current time, based on the results offered by multicenter studies on the efficacy of medicinal preparations, international and national standards have been developed for the treatment of stable exertional angina pectoris [1, 2]. From the point of view of evidence-based medicine, in the treatment of effort angina, priority is given to preparations, which have a level of proof of effectiveness of class I and IIA, from the groups of antiplatelet agents and anticoagulants, beta-adrenoblockers, statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors; drug forms from other groups (nitrates, calcium antagonists) can also be used, but have less influence on the indices of survival and life span of patients.

An attempt to substantially increase the effectiveness of complex treatment of ischemic heart disease is the introduction into clinical practice of metabolic pharmacotherapy with the aim of providing cardiocitoprotection [2-4]. Although the range of metabolic correctors is vast, many preparations have not been studied multicentric and do not possess a sufficient evidence base, and therefore have not been included in the standards of treatment of angina pectoris.

The direction of personalized medicine is developing extensively abroad [1, 3] and in our country [1, 4]. The main objective of the researchers is the genetic factor, despite the fact that it defines only 50% of the individual reaction capacity to drug preparations and 10-20% the chance of developing a multifactorial disease [5-6]. The methodology of personalized medicine is reduced to the definition of biomarkers, the conduct of pharmacogenetic and pharmacotranscryptomic studies [1, 3, 5]. In our opinion, for the development of individualized treatment approaches should be taken into account not only the genetic factor, but also a number of other phenotypic characteristics of each individual patient. In this paper, an attempt was made to expand the understanding about personalized medicine by developing a separate direction – personalized metabolic pharmacotherapy.

Purpose of the study was to increase the effectiveness and safety of the pharmacotherapy of ischemic heart disease by developing personalized approaches for indicating metabolic preparations – meldonium.

Material and methods

An open randomized clinical trial was conducted that included 160 patients with chronic heart failure (CHF) (117 men and 43 women) aged 37 to 81 years. Of them, 142 patients had angina pectoris of stable effort from different functional classes, and 21 – unstable angina pectoris. In most patients angina pectoris was associated with hypertension (HTA) (143 [89.4%]), rhythm disturbances (39 [24.4%]), postinfarct cardiosclerosis (CSPI) (78 [48.8%]), chronic heart failure (CHF) (151 [94.4 %]), some with diabetes mellitus (DM) type II (37 [23.1 %]). The average age of patients was 59.26±0.74 years. The control group involved 30 healthy people. The patients underwent inpatient treatment in the cardiology department in the years 2011 – 2015, and they continued to outpatient treatment. The observation period

was 6 weeks. Each participant was introduced to the research program and signed an informed agreement.

Meldonium was administered at a dose of 0.5 g/24 hours for a period of 6 weeks: in the first 10 days the preparation was administered intravenously in hospital, after which the outpatient drug was continued in capsules. Study groups were comparable according to the frequency of indication of background drugs.

Results

Modified ischemic albumin (MIA) is a marker that denotes both myocardial ischemia and a very important predictor of oxidative stress activation, which originates from compromised coronary reactivity dependent on endothelium. At the initial stage, patients present with a high level of MIA (Table 1) compared to the reference level, being statistically significant in both groups (p<0.001): 398.62±15.48 uM/L – group I, 430.48±23.22 uM/L – group II.

Table 1

The level of modified ischemic albumin and its evolution at different stages

Stages	Group I			Group II			P
	N	M	m	N	M	m	
Initial	43	398.6	15.5	17	430.48	23.2	>0.05
Outpatient	49	440.8	14.6	22	430.06	18.5	>0.05
1 month	47	430.9	14.7	20	436.44	18.9	>0.05
3 months	14	366.1	24.5	3	412.01	57.8	>0.05
6 months	18	310.5	12.4	5	320.62	13.8	<0.05
12 months	19	405.3	14.5	2	467.84	3.7	<0.05

An increase of MIA was observed in both study groups, being statistically significant (p<0.05) in the first group with basic treatment (440.79±14.63 uM/L). In the second group with meldonium association, the aim level was maintained practically the same (430.06±18.46 uM/L). Regarding the dynamics of aim evolution there was a decrease under the treatment with meldonium of the oxidative marker at 1, 3, 6 months, being statistically significant at 3 and 6 months compared to the initial stage and below even the reference level (group I – 310.46±12.44 uM/L vs 340.0±4.0 uM/L with p<0.01; group II – 320.62±13.82uM/L vs 340.0±4.0uM/L, p<0.05). At 12 months we find the data being close to the initial ones (405.26±14.46 uM/L; 467.84±3.69 uM/L *vs* initially 398.62±15.48uM/L; 430.48±23.22 uM/L corresponding to the groups).

Malonic dialdehyde (MDA) being one of the final products of lipid peroxidation, denotes about the activation of oxidative stress. From the statistical point of view, the MDA data (Table 2) at the initial stage in the 2 groups were not distinguished (p>0.05): group I – 11.8±0.99 uM/L, group II – 10.87±2.29 uM/L, data that reveals its elevation compared to the statistically significant reference level.

In all groups at the discharge stage, MDA increased, noting the activation of oxidative stress related to maintaining the acute state. Thus, in group I, the MDA level – 16.3±3.49 uM/L, in group II – 20.19±5.07 uM/L. Subsequently MDA decreased up to 3 months to 8.47±0.86 uM/L in group I, in group II – 8.83 ±0.81 uM/L.

Table 2

Malonic dialdehyde indices and their dynamics at all stages of study

Stages	Group I			Group II			P
	N	M	m	N	M	m	
Initial	43	11.80	0.99	17	10.87	2.29	>0.05
Outpatients	49	16.30	3.49	22	20.19	5.07	>0.05
1 month	46	12.47	1.66	20	14.70	3.04	>0.05
3 months	14	8.47	0.86	3	8.83	0.81	>0.05
6 months	19	7.63	0.87	5	5.47	0.82	>0.05
12 months	19	12.70	2.49	2	11.52	0.66	>0.05

A statistically significant decrease of the oxidizing marker was recorded at the 6-month stage compared to the initial in group I (7.63±0.87 uM/L *vs* 11.8±0.99 uM/L with p<0.05) and in group II (5.47 ±0.3uM/L *vs* 15.43±3.21 uM/L). Data from 12 months shows the rising of MDA in both batches (12.7±2.49 uM/L; 11.52±3.58 uM/L with p>0.05).

Catalase is an intracellular enzyme that faithfully signifies about the antioxidant system. Catalase in patients with atherosclerotic coronary pathology enrolled in the study demonstrates the compromise of the antioxidant system by its statistically significant low level (p<0.001) at the initial stage compared to the second group of patients (19.51±1.35 uM/L in group I, 13.56±1.02 uM/L in group II). At the initial stage, the level of catalase was higher in the first group (p<0.05) compared to the II group, although patients were randomly assigned to the groups without certain principles (Table 3). Under treatment with standard preparations, as well as in combination with meldonium, the level of catalase began to rise even at the discharge stage, although statistically insignificant (19.53±1.56 uM/L for group I, 16.46±1.37 uM/L for group II). This growth continued at the next stages, the highest figures being recorded at the 6-month stage for both lots (22.15±1.9 uM/L, 18.7±0.52 uM/L respectively), being higher in lot I (p <0.05). However, at the 12-month stage, the results were better compared to the initial results that were in the second lot (17.35±0.08 umol/L).

Table 3

Catalase indices and its dynamics at all stages of study

Stages	Group I			Group II			P
	N	M	m	N	M	m	
Initial	43	19.5	1.35	24	13.6	1.02	<0.001
Outpatient	49	19.5	1.56	26	16.5	1.37	>0.05
1 month	47	19.5	1.53	22	13.7	1.07	<0.01
3 months	14	21.5	1.86	5	13.1	2.18	<0.05
6 months	19	22.2	1.9	2	18.7	0.52	<0.05
12 months	19	15.7	0.86	2	17.4	0.08	>0.05

Superoxide-dismutase (SOD) is the enzyme that ensures the transformation of superoxide anion into hydrogen peroxide and is thus recognized as an important component of the antioxidant system. The quantitative decrease of SOD compared to the reference level means about a compromised antioxidant system and indicates about the activation of oxidative stress. Therefore, the reduction of SOD is associated with the elevation of the malonic diadehyde.

Table 4

Superoxide-dismutase indices and its dynamics at all stages of study

Stages	Group I			Group II			P
	N	M	m	N	M	m	
Initial	43	874.0	41.7	24	878.3	56.4	p>0.05
Outpatient	49	886.8	40.2	26	911.3	57.7	p<0.05
1 month	47	948.4	35.9	22	980.5	80.0	p>0.05
3 months	14	1069.3	80.0	5	1146	63.4	p<0.05
6 months	19	1014.3	61.9	2	1088.9	151.7	p<0.05
12 months	19	805.1	55.8	2	741.2	2.7	p<0.05

Until the initiation of the treatment, a compromised antioxidant system is attested in patients from all groups, statistically significant (p<0.001): 874.04±41.74 u/c; 878.29±56.44 u/c (Table 4). The antioxidant system was activated from the first hours after the initiation of the treatment. At the initial stage the SOD level showed no significant differences between the batches. At stages of 1, 3, 6 months, increased SOD values were recorded. Thus, at the 6-month stage, the SOD level reached 1014.3±61.85 u/c in group I and 1038.91±151.75 u/c in group II. At the 12-month stage, the SOD level decreased, statistically significant (p<0.01) in group II.

Nitric oxide – the most powerful vasodilator at the endothelial level, at the initial stage showed a decrease in the level, statistically significant (61.72±3.25 uM/L; 50.62±2.84 uM/L) (Table 5). Comparing the study groups with each other we can note the lowest level in group II compared to group I (50.62±2.84 uM/L *vs* 61.72±3.25 uM/L) with p<0.05. During the treatment, the increase of the NO level was registered even from the discharge stage, and in the second group being approximately at the same level as in the hospitalization stage (50.62±2.84 uM/L *vs* 50.03±2.25 uM/L). At the 3-month stage, the practical NO level reached the reference level of group I (78.51±7.0 uM/L *vs* 78.66±2.72 uM/L), in group II there was an insignificant increase compared to the initial stage (64.70±9.13 uM/L *vs* 50.62±2.84 uM/L).

There is an improvement of the endothelial dysfunction by the significant increase of nitric oxide under the treatment at 6 months, namely: in the I group – 87.26±4.3 uM/L (p=0.01), in the II group – 95.33±10.85 uM/L. All levels are higher than the initial ones.

Table 5

Nitric oxide indices and its dynamics at all stages of the study

Stages	Group I			Group II			P
	N	M	m	N	M	m	
Initial	43	61.7	3.3	25	50.6	2.8	<0.05
Outpatient	49	64.3	4.6	26	50.0	2.3	<0.05
1 month	47	61.3	3.0	22	51.6	2.6	<0.05
3 months	14	78.5	7.0	5	64.7	9.1	>0.05
6 months	19	87.3	4.3	2	95.3	11	>0.05
12 months	19	57.2	3.8	2	48.7	0.4	<0.05

Oxidative stress, conceptually exposed by the imbalance between the rate of formation of reactive oxygen species (ROS) and the potential of endogenous systems with antioxidant action, represents a universal mechanism of cell lesion that is the basis of the evolution of various organic diseases, including cardiovascular [7, 8].

Discussions

Alteration of cell membranes and decoupling of oxidative phosphorylation, activation of extracellular matrix metalloproteinases, expression of proinflammatory cytokines, cell adhesion molecules, as well as cell migration and proliferation, are the key phenomena that associate oxidative stress and ensure its pathological sustainability. Enough evidence has been accumulated on the role of oxidative stress in the pathogenesis of coronary diseases, primarily in the normalization of the facilitation of the transendothelial passage of cholesterol due to the oxidation of low density lipoprotians (LDL), the activation of collagenases and gelatinases resulting in the destabilization of the atherogenic plaque and the risk of acute coronary syndrome (ACS), as well as manifestation of trombotic effect. In this context, it is worth mentioning the pathophysiological significance of oxidative stress in coronary remodeling, the quality of evolution of which influences notably the feasibility and efficiency of pharmacological and interventional anti-ischemic cardiac treatment [1-3, 6, 9].

Cytoprotective tactics have considerably optimized the treatment of coronary heart conditions, especially severe ones such as ACS and coronary stenosis >70%. At the same time, the application of long-term cardiocitoprotective treatment has been shown to be associated with the decrease in the risk of immediate or distant evolution of various major cardiovascular events (ECVM): acute myocardial infarction (IMA), thrombosis and the appearance of unstable angina pectoris.

In turn, ROS increases the NO deficiency, through the excessive formation of peroxinitrite (ONOO-) from its reaction with the peroxide anion, and amplifies the cellular and molecular mechanisms involved in the negative coronary remodeling. The infiltration of neutrophils and macrophages in the neointime area, proven as an important component, represents a source of formation of oxygen free radicals, which respectively will associate and support at a distance the coronary remodeling process. Therefore, the modulation and correction of the mechanisms of negative coronary remodeling that are influenced by oxidative stress, endothelial dysfunction, exaggerated inflammatory response can be an important therapeutic support. At this connotation, the priority of cytoprotectors is announced, which, although they initially emitted at the ramp through their generalized action, remained in the socket of cardiovascular treatment due to their pleiotropic effects of antioxidant, anti-inflammatory, antiproliferative, antithrombotic, antimigrant nature, etc [5-8, 10].

The results of the clinical-experimental research of meldonium in myocardial ischemia have been studied in patients with a diagnosis of ischemic heart disease: angina pectoris of stable effort functional class (FC) I-IV, postinfarct cardiosclerosis (in 17 [48%] patients) in combination with hypertension stage II-III, grade 2-3, complicated with chronic heart failure (CHF) stages I-II A, FC I-III NYHA, in 8 (23%) patients with concomitant type II diabetes mellitus. The control group consisted of 43 patients who received only basic treatment (antiplatelet agents, beta-adrenoblockers, statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, if necessary – diuretic, antiarrhythmic and hypoglycemic preparations).

Thus, in a randomized controlled clinical trial of patients with angina pectoris of stable effort, a significant 4-fold increase in the effectiveness of complex pharmacotherapy in ischemic heart disease was found when adding meldonium compared to the basic treatment on account of the more pronounced antianginal effect, the improvement of physical performance, the potentiation of the positive and hypotensive inotropic effects of basic pharmacotherapy. According to experimental data in patients with myocardial ischemia meldonium activates glycolysis, oxidative phosphorylation and oxidative decarboxylation, stabilizes the cardiomyocyte membrane, significantly reduces the degree of hypoxia, thereby restoring the initial level of ATP and achieving adequate energy intake of the myocardium. This preparation quite harmoniously manages the metabolism of cardiomyocytes in conditions of experimental myocardial ischemia given the initial energy status, the degree of tissue hypoxia and the age of the patients [1-3, 6]. Until initiation of treatment, a compromised antioxidant system is attested in patients from all groups, statistically significant ($p<0.001$).

The antioxidant system was activated from the first hours after the initiation of the treatment.

Therefore, the results of our study indicate the activation of oxidative stress in patients with stable angina pectoris, relevant in this regard being the changes of MDA, catalase and SOD, which become more pronounced in the first 24 hours after the start of the treatment and, although by the 6th month an attenuation of the activity of the prooxidant status is detected, it intensifies by 12 months. This completes the vision based on the link between the antioxidant defense and the aggravated cardiovascular evolution. Another consolidated aspect is to demonstrate the superior effectiveness of meldonium administration. For the first time in the Republic of Moldova it was demonstrated the feasibility of the effectiveness of meldonium vis-à-vis the markers of oxidative stress, endothelial dysfunction and comparable systemic inflammation. The worldwide experience of using meldonium is very limited, therefore the results obtained have a conclusive impact on the accumulation of evidence in this regard.

Conclusions

1. The molecular structure of the pharmacologically studied drug of the metabolic series - meldonium, has a duality of action; under certain conditions, the metabolic corrector is able to exhibit complex pharmacodynamic effects.

2. The inclusion of metabolic drugs in the complex treatment of patients with stable angina increases the clinical effectiveness of basic pharmacotherapy 4 times when prescribing meldonium ($p < 0,001$), mainly due to increased antianginal actions.

3. The administration of meldonium in patients with myocardial ischemia leads to the accumulation of ATP inside cardiomyocytes due to the activation of various bonds of energy metabolism: meldonium activates anaerobic glycolysis, oxidative phosphorylation and oxidative decarboxylation of pyruvate, leading to a complete restoration of the amount of ATP in the myocardium. The introduction of meldonium metabolic corrector in patients with coronary heart disease is accompanied by stabilization of the membranes of cardiomyocytes and a decrease in the degree of tissue hypoxia.

Bibliography

1. Dambrova M, Makrecka-Kuka M, Vilskersts R, Makarova E, Kuka J, Liepinsh E. Pharmacological effects of meldonium: Biochemical mechanisms and biomarkers of cardiometabolic activity. Pharmacol Res. 2016;113(Pt B):771-780. doi:10.1016/j.phrs.2016.01.019
2. Greenblatt HK, Greenblatt DJ. Meldonium (Mildronate): A Performance-Enhancing Drug?. Clin Pharmacol Drug Dev. 2016;5(3):167-169. doi:10.1002/cpdd.264
3. Schobersberger W, Dünnwald T, Gmeiner G, Blank C. Story behind meldonium-from pharmacology to performance enhancement: a narrative review. Br J Sports Med. 2017;51(1):22-25. doi:10.1136/bjsports-2016-096357
4. Dzerve D, Matiosonea D, Kukulis I, RomanovaJ, Putane L, Grabauskiene V, Skarda I, Berzina D, Strautmanis J. Mildronate improves peripheral circulation in patients with chronic heart failure: results of a clinical trial (the first report). Semin Card. 2005;11(2):56–64.
5. Baulin SI, Rogacheva SM, Afanaseva SV, Zabanova EV, Karagaycheva YV. Pharmaceutical Composition for Improving Physical Working Capacity. Bull Exp Biol Med. 2015;160(1):45-48. doi:10.1007/s10517-015-3094-3
6. Thevis M, Schänzer W. Emerging drugs affecting skeletal muscle function and mitochondrial biogenesis - Potential implications for sports drug testing programs. Rapid Commun Mass Spectrom. 2016;30(5):635-651. doi:10.1002/rcm.7470
7. Dambrova M, Liepinsh E, Kalvinsh I. Mildronate: cardioprotective action through carnitine-lowering effect. Trends Cardiovasc Med. 2002;12(6):275-279. doi:10.1016/s1050-1738(02)00175-5
8. Zhao Z, Chen J, Peng W, et al. Single- and Multiple-dose Pharmacokinetic, Safety and Tolerability Study of Mildronate Injection in Healthy Chinese Subjects Pharmacokinetic of Mildronate Injection. Drug Res (Stuttg). 2016;66(5):251-256. doi:10.1055/s-0035-1569297
9. Panchaud A, Csajka C. Outbreak in meldonium positive laboratory tests: are we missing something?. Br J Sports Med. 2016;50(22):1422-1423. doi:10.1136/bjsports-2016-096253
10. Tretzel L, Görgens C, Geyer H, et al. Analyses of Meldonium (Mildronate) from Blood, Dried Blood Spots (DBS), and Urine Suggest Drug Incorporation into Erythrocytes. Int J Sports Med. 2016;37(6):500-502. doi:10.1055/s-0036-1582317

Received – 24.06.2022, accepted for publication – 21.12.2023
Corresponding author: Olga Chetruș, e-mail: olga.chetrus@usmf.md
Conflict of interest Statement: The author reports no conflicts of interest in this work.
Funding Statement: The author reports no financial support.
Citation: Chetruș O. Cytoprotective effect of meldonium on cardiomyocyte. Arta Medica. 2023;89(4):62-66.

CC BY SA OPEN ACCESS

DOI: 10.5281/zenodo.10429464
UDC: 615.33.015.8:579.84

EVALUAREA PATTERN-URILOR DE REZISTENȚĂ A BACILILOR GRAM-NEGATIVI PRIORITARI IZOLAȚI DIN BIOSUBSTRATE CLINICE

EVALUATION OF RESISTANCE PATTERNS OF PRIORITY GRAM-NEGATIVE BACCILI ISOLATED FROM CLINICAL BIOSUBSTRATES

Maria Anton[1], Livia Tapu[1,2], Greta Balan[1,2], Victoria Bucov[1], Svetlana Colac[1], Irina Lozneanu[1], Maria Perjeru[1], Olga Burduniuc[1,2]

[1] Agenția Națională pentru Sănătate Publică, Chișinău, Republica Moldova
[2] Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

Rezumat
Obiective. Rezistența antimicrobiană se regăsește printre primele zece amenințări de sănătate, potrivit rapoartelor OMS. Pe lângă faptul că a atins deja cote alarmante în multe regiuni ale lumii, acest fenomen este în continuă creștere, determinând pagube enorme sociale și economice. Scopul studiului constă în evaluarea profilurilor de rezistență a bacililor Gram-negativi prioritari.
Material și metode. A fost realizat un studiu experimental microbiologic cu examinarea în total a 2062 tulpini de *E. coli, K. pneumoniae, A. baumannii* și *P. aeruginosa* izolate din sânge, lichid cefalorahidian și urină, pe parcursul anului 2022, cu utilizarea metodei culturale precum și a sistemului automatizat Vitek-2 Compact, iar testarea sensibilității la preparatele antimicrobiene a fost efectuată prin metoda disc-difuzimetrică (KirbyBauer) și automatizată (Vitek-2 Compact). Interpretarea rezultatelor s-a efectuat în baza standardului EUCAST.
Rezultate. Cel mai mare nivel de rezistență a tulpinilor de *E. coli* izolate din sânge și lichid cefalorahidian s-a înregistrat la ampicilină/amoxicilină (83,8%), urmat de cefalosporinele de generația a treia (63,9%). Rezistența *K. pneumoniae* a atins cote alarmante practic la toate grupele de antimicrobiene testate: fluorchinolone (98,7%), aminoglicozide (94,7%), cefalosporine (94,7%), peniciline (93,7%). Rata rezistenței tulpinilor de *P. aeruginosa* izolate în 2022 a fost în scădere comparativ cu anii precedenți, dar un nivel crescut totuși se înregistrează la grupul carbapeneme (53,3%). Absolut toate tulpinile de *A. baumannii* au fost rezistente la fluorchinolone, iar la carbapeneme și aminoglicozide rata rezistenței a atins 90,0%.
Concluzii. În anul 2022 la majoritatea antimicrobienelor testate se înregistrează o scădere ușoară a rezistenței tulpinilor izolate, comparativ cu anii 2020 și 2021, însă situația rămâne a fi una îngrijorătoare, dat fiind faptul că nivele înalte de rezistență se atestă la peste 50% din tulpinile cercetate.
Cuvinte cheie: rezistență antimicrobiană, antibiotice, bacili gram-negativi

Summary
Objectives. Antimicrobial resistance is listed among the top ten health threats, according to WHO reports. In addition to the fact that it has already reached alarming proportions in many regions of the world, this phenomenon is constantly increasing, causing enormous social and economic damage. The purpose of the study is to evaluate the resistance profiles of priority Gram-negative bacilli.
Material and methods. An experimental microbiological study was carried out with the examination of a total of 2062 strains of E. coli, K. pneumoniae, A. baumannii and P. aeruginosa isolated from blood, cerebrospinal fluid and urine, during 2022, using the cultural method as well as the Vitek-2 Compact automated system, and the susceptibility testing to antimicrobial preparations was performed by the disc-diffusimetric (KirbyBauer) and automated (Vitek-2 Compact) method. The interpretation of the results was carried out based on the EUCAST standard.
Results. The highest level of resistance of E. coli strains isolated from blood and cerebrospinal fluid was registered to ampicillin/amoxicillin (83.8%), followed by third generation cephalosporins (3.9%). The resistance of K. pneumoniae reached alarming percents to practically all groups of antimicrobials tested: fluoroquinolones (98.7%), aminoglycosides (94.7%), cephalosporins (94.7%), penicillins (93.7%). The resistance structure of P. aeruginosa strains isolated in 2022 was decreasing compared to previous years, but an increased level was still recorded in the carbapenem group (53.3%). Absolutely all strains of A. baumannii were resistant to fluoroquinolones and to carbapenems and aminoglycosides the resistance percent of these strains exceeded 90.0%.
Conclusions. In 2022, a slight decrease in the resistance of the isolated strains is recorded for most of the tested antimicrobials, compared to the years 2020 and 2021, but the situation remains worrisome, because of the high levels of resistance that are found in more than 50% of the researched strains.
Keywords: antimicrobial resistance, antibiotics, gram-negative bacilli

Introducere

Familia *Enterobacteriaceae* include o varietate de bastonașe aerobe Gram-negative, majoritatea fiind parte a florei normale a organismelor umane și animale. Pe lângă aceasta, anume reprezentanții familiei nominalizate au o importanță clinică deosebită în etiologia infecțiilor bacteriene nosocomiale și comunitare. Totul pare să fie asemeni altor afecțiuni nu mai puțin importante ce pot apărea la om, însă situația este mult mai gravă la compartimentul dezvoltării rezistenței acestor bacterii la antimicrobiene [1].

La ziua de azi se constată nu numai rezistență la unele preparate antimicrobiene, dar o dezvoltare în ritm accelerat

a mecanismelor de rezistență la bacteriile Gram-negative, iar pentru multe dintre infecțiile determinate de aceste microorganisme practic nu mai există antibiotice eficiente disponibile și nici alternative de combatere a lor, ritmul de descoperire a preparatelor noi de antimicrobiene încetinind considerabil [1, 2]. Aceste bacterii au dobândit abilități de a rezista efectului bactericid sau bacteriostatic al antibioticelor, dezvoltând și mecanisme simple prin care transmit materialul genetic atât la specii similare, cât și la specii diferite [2, 3].

Rezistența la antimicrobiene apare în principal datorită utilizării iraționale a antibioticelor, însă un impact considerabil îl au și poluarea mediului, igienizarea deficitară, precum și caracteristicile înnăscute ale bacteriilor respective, în funcție de arealul geografic [4].

Actualmente, povara determinată de microorganismele rezistente este una foarte grea pentru întreaga omenire și mai ales o provocare zilnică de înfruntat pentru medicii din secțiile de terapie intensivă, unde bacteriile gram-negative multirezistente sunt responsabile în 45-70% cazuri de pneumonie asociată dispozitivelor de ventilare pulmonară, în 20-30% cazuri de infecții ale fluxului sangvin și tractului urinar asociate cateterelor [5, 6].

Potrivit studiilor, anual se înregistrează peste 700 mii cazuri de deces din cauza rezistenței bacteriilor, cu perspective de creștere rapidă a acestei cifre la 10 milioane în următorii 30 ani, în lipsa unor măsuri eficiente de combatere a acestui fenomen [7].

Speciile *Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa* și *Eschierichia coli* sunt cei mai frecvenți patogeni implicați în etiologia maladiilor infecțioase, urmate de multe alte bacterii mai puțin frecvente [2, 8].

Importanța monitorizării acestor bacterii este accentuată de OMS (Organizația Mondială a Sănătății) prin includerea lor în lista de „patogeni prioritari" rezistenți la antibiotice, făcând parte din grupul critic pentru care este nevoie urgentă de noi antibiotice [9, 10].

Monitorizarea epidemiologică continuă a prevalenței enterobacteriilor rezistente la antimicrobiene, contribuie la luarea deciziilor bazate pe dovezi științifice pentru identificarea alternativelor noi în domeniul terapiei antimicrobiene precum și implementarea măsurilor de reducere a acestui fenomen la nivel național, luând în considerare și experiența internațională [4, 11].

Scopul acestui studiu constă în evaluarea profilurilor de rezistență a bacililor Gram-negativi prioritari, pentru o abordare rațională a infecțiilor determinate de acestea și identificarea soluțiilor eficiente.

Material și metode

A fost realizat un studiu experimental microbiologic. Eșantionul de cercetare a inclus un total de 2062 tulpini de bacili Gram-negativi: *E. coli, K. pneumoniae, A. baumannii* și *P. aeruginosa* izolate din urină, sânge și lichid cefalorahidian (LCR) în anul 2022.

Pentru identificarea bacteriilor au fost utilizate atât metode microbiologice clasice, cât și metoda automatizată – sistemul Vitek-2, standardizate pentru laboratoarele naționale. După identificare, toate tulpinile au fost testate la preparatele antimicrobiene recomandate de standardul *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) versiunea 2022, prin metoda disc-difuzimetrică (KirbyBauer) și automatizată (Vitek-2). Rezultatele obținute, de asemenea, au fost interpretate conform standardului EUCAST - 2022.

Rezultate și Discuții

Din sânge și LCR au fost izolate și raportate 169 tulpini de bacili gram negativi inclusiv: 37 tulpini *E. coli* (21,9%), 76 tulpini *K. pneumoniae* (44,9%), 41 tulpini *A. baumannii* (24,3%), 15 tulpini *P. aeruginosa* (8,9%), iar din urină – 1893 tulpini, dintre care 1425 tulpini de *E. coli* (75,3%) și 468 tulpini de *K. pneumoniae* (24,7%).

Evaluarea rezultatelor privind sensibilitatea la antimicrobiene a tulpinilor de bacili gram negativi izolate din biosubstrate clinice, pe perioada anului 2022 încă atestă indici majorați de rezistență, în pofida valorilor ușor scăzute față de anii precedenți.

Datele analizate privind rezistența la antimicrobiene a tulpinilor de *E. coli* izolate din sânge și LCR comparativ cu anul precedent au demonstrat o scădere nesemnificativă a rezistenței la grupele de preparate antimicrobiene, cu excepția penicilinelor. Astfel, 83,8% din tulpinile de *E. coli* testate s-au dovedit a fi rezistente la ampicilină/amoxicilină, ceea ce reprezintă o creștere cu peste 10% față de anul precedent (2021 – 73,3%). O reducere nesemnificativă a rezistenței tulpinilor de *E. coli* s-a înregistrat la amoxicilin-acid clavulanic cu o rată de 42,2%, față de 2021 (50,0%), același lucru fiind observat și la piperacilin-tazobactam – 16,2% (2021 – 64,3%). La cefalosporine de generația a III-a (cefotaxime/ceftriaxone/ceftazidime) au fost rezistente 63,9% de tulpini, observându-se o tendință de scădere comparativ cu anul trecut (2021 – 66,7%), iar valoarea rezistenței la cefalosporine de generația a IV-a (cefepime) a constituit 48,0%, care atestă o scădere comparativ cu anii precedenți (2021 – 64,3%; 2020 – 75,0%).

Rezistență la carbapeneme (imipenem/meropenem) nu a fost depistată în anul 2022, la fel ca și în 2020 (2021 – 6, 7%). De asemenea, în 2022 nici o tulpină nu a fost rezistentă la ertapenem, pe când în anul 2021 – 13,3% și în 2020 – 12,5% din tulpinile de *E. coli* examinate au fost rezistente la acest preparat. Tot în scădere este procentul rezistenței la aminoglicozide (gentamicin/tobramicin) – 21,6% (2021 – 46,7%%; 2020 – 50,0%). 27,0% tulpini au prezentat rezistență la amikacin, ceea ce denotă o scădere comparativ cu datele din anul 2021 – 28,6% și o creștere comparativ cu 2020 – 12,5%. Rezistența la fluorchinolone (56,8%) a indicat o slabă tendință de scădere comparativ cu anul trecut (2021 – 60,0%).

Potrivit rapoartelor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), datele privind rezistența *E. coli* atestă valori de peste 50% din izolate rezistente la fluorchinolone (ciprofloxacin / levofloxacin / ofloxacin) pe aproape întreg teritoriul Regiunii Europene, iar la cefalosporine în majoritatea țărilor între 1,0 și 5,0% izolate au fost rezistente [12].

Este îmbucurător faptul că rezistența combinată la cefalosporine de generația a III-a, fluorchinolone și

aminoglicozide (25,0%) a tulpinilor de *E. coli* izolate în anul 2022 este mai redusă comparativ cu anul 2021 și 2020, în care s-au înregistrat 40,0% și respectiv 50,0% tulpini rezistente (figura 1).

Tulpinile de *E. coli* izolate din urină pe parcursul anului 2022, au manifestat rezistență mai scăzută comparativ cu izolatele din sânge și LCR. Astfel, la ampicilin/amoxicilin 53,2% izolate au fost rezistente (2021 – 53,9%), la amoxicilină - acid clavulanic – 22,7% (2021 – 25,7%) și la piperacilin-tazobactam – doar 8,1% (2021 – 17,4%). Rezistente la cefalosporinele de generația a III-a s-au dovedit a fi 22,7% (2021 – 17,3%), iar la cefalosporinele de generația a IV-a (cefepime) – 13,2% (2021 – 16,9%). La fluorchinolone (ciprofloxacin/levofloxacin/ofloxacin) au manifestat rezistență 32,4% tulpini (2021 – 26,9%), la aminoglicozide (gentamicin/tobramicin) – 24,5% (2021 – 30,1%), iar la amikacină – 11,2% (2021 – 9,9%). Doar o singură tulpină de *E. coli* (0,6%) a fost rezistentă la carbapeneme la fel ca și anul precedent. Rezistența la ertapenem a constituit – 1,7% (2021 – 1,9%). Multidrog-rezistența (rezistență combinată la cefalosporine de generația III-a, fluorchinolone și aminoglicozide) a *E. coli* izolată din urină a constituit 8,0%, comparativ cu 7,2% izolate înregistrate în 2021.

Izolatele de *K. pneumoniae* s-au dovedit a fi mult mai rezistente decât cele de *E. coli*. Astfel, speciile *K. pneumoniae* izolate în anul curent atestă rezistență majorată la peniciline, cu 93,4% tulpini rezistente la piperacilin-tazobactam (2021 – 99,1%; 2020 – 81, 3%) și 96,1% – rezistente la amoxacilin - acid clavulanic (2021 – 94,3%; 2020 – 93,33%). Rezistență înaltă s-a înregistrat la clasele de cefalosporine: de generația a III-a – 97,4% (2021 – 98,2%; 2020 – 96,0%) și de generația a IV-a – 94,7% (2021 – 96,2%; 2020 – 85,3%), ceea ce este în concordanță cu datele rapoartelor OMS privind rezistența *K. pneumoniae* izolate în majoritatea țărilor Regiunii Europene [12].

În 47,4% cazuri *K. pneumoniae* atestă rezistență la antibioticele de rezervă (imipenem și meropenem), ceea ce este cu peste 10,0% mai puțin decât în anii precedenți (2021 – 60,2%; 2020 – 54,7%). La ertapenem (cel mai ușor afectat în cazul producerii de carbapenemaze) 67,1% tulpini au fost rezistente, indicând o ușoară scădere comparativ cu 2021 (76,9%) și 2020 (70,7%), același lucru fiind înregistrat în țările Regiunii Europene [12].

Rezistența la fluorchinolone (ciprofloxacin/levofloxacin/ofloxacin) a fost observată în proporție de 98,7% cazuri, ușor scăzută față de nivelul anilor precedenți (2021 – 99,1%; 2020 – 100,0%). La aminoglicozide (gentamicin/tobramicin) 94,7% tulpini de *K. pneumoniae* au prezentat rezistență, comparativ cu anii precedenți (2021 – 96,3%; 2020 – 96,0%), iar la amikacin – 52,6% (2021 – 64,8%; 2020 – 33,3%).

Rezistența combinată la cefalosporine de generația III-a, fluorchinolone și aminoglicozide a tulpinilor de *K. pneumoniae* izolate în anul 2022 este foarte îngrijorătoare (94,7%), menținându-se la nivelul valorilor înregistrate în anii precedenți: 2021 – 95,4% și 2020 – 90,7% (figura 2).

Din urină, *K. pneumoniae* a fost izolată într-o proporție mai mică, însă valorile rezistenței sunt mult mai ridicate comparativ cu tulpinile de *E. coli* izolate din urină, dar și

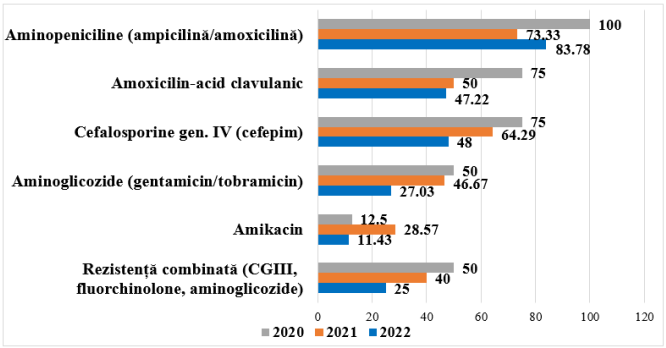


Figura 1. *Ponderea tulpinilor de E. coli izolate din sânge și LCR rezistente la antimicrobiene, (%)*

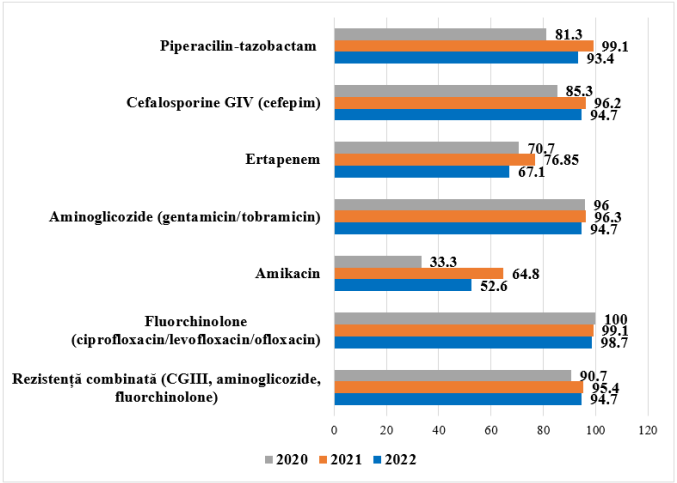


Figura 2. *Ponderea tulpinilor de K. pneumoniae izolate din sânge și LCR rezistente la antimicrobiene, (%)*

mai mari față de tulpinile de *K. pneumoniae* izolate în anii precedenți. Nivel de rezistență ridicat a fost înregistrat la cefalosporine de generația a III-a (cefotaxim, ceftazidim, ceftriaxon) în 66,0% cazuri și la cefalosporinele de generația a IV-a (cefepime) – 63,1%, comparativ cu 56,8% și, respectiv, 62,5% izolate în 2021. La fluorchinolone (ciprofloxacina/levofloxacina/ofloxacina) procentul rezistenței a constituit 71,6%, fiind în creștere comparativ cu anul trecut (2021 – 62,3%), iar la aminoglicozide (tobramicina/gentamicina) – 60,4% (2021 – 57,4%). De menționat este faptul că doar 28,9% tulpini de *K. pneumoniae* au prezentat rezistență la imipenem/meropenem (2021 – 23,3%), în timp ce la ertapenem o pondere de 48,0% din tulpini s-a înregistrat (2021 – 42,1%). Mutidrog-rezistența (rezistență combinată la cefalosporine de generația III-a, fluorchinolone și aminoglicozide) tulpinilor de *K. pneumoniae* izolate din urină a fost de 55,1%, având o pondere mai ridicată comparativ cu anul precedent (45,7%).

Nivelurile de rezistență la antimicrobiene a bacililor gram-negativi nefermentativi (*Pseudomonas aeruginosa și Acinetobacter baumanii*), izolați din sânge și LCR pe parcursul anului 2022 au înregistrat valori mai reduse comparativ cu anii precedenți.

Rezistența la peniciline (piperacillin-tazobactam) a tulpinilor de *P. aeruginosa* a constituit 33,3% (2021 – 64,0%; 2020 – 90,0%). De asemenea, nivel de rezistență mai scăzut au prezentat și la cefalosporine de generația a III-a – 33,3% (2021 – 65,4%, 2020 – 90,0%), precum și la antimicrobienele de rezervă (53,3%), comparativ cu 2021 – 69,2% și 2020 – 80,0%, dar totuși valoarea rămâne a fi foarte ridicată. Majoritatea țărilor din Regiunea Europeană au raportat în anul 2022 rezistență la carbapeneme cu valori cuprinse între 25,0 și 50,0% [12].

La aminoglicozide 40,0% izolate au fost rezistente (2021 – 75,0%; 2020 – 90,0%), observându-se o tendință de scădere comparativ cu perioada precedentă. Rezistența la amikacin, de asemenea, este în scădere – 26,7% (2021 – 48,0%; 2020 – 90,0%), ca și în cazul fluorchinolonelor – 33,3% (2021 – 65,4%; 2020 – 100%). 33,3% tulpini de *P. aeruginosa* au prezentat rezistență combinată (la piperacilin-tazobactam, ceftazidime, carbapeneme, fluorchinolone și aminoglicozide) în 2022, acest fapt fiind îmbucurător chiar dacă valoarea este încă alarmantă, dat fiind faptul că valorile pentru anii precedenți au fost egale cu 62,5% și respectiv 90,0% (figura 3).

Tulpinile de *Acinetobacter baumannii* în 95,1% cazuri au fost rezistente la aminoglicozide (2021 – 96,8%; 2020 – 96,5%), în 92,7% – rezistente la amikacin (2021 – 90,2%; 2020 – 84,2%) și în 92,7% cazuri – la cabapeneme (2021 – 95,16%; 2020 – 89,5%). Rezistența la fluorchinolone în 2022 a fost totală – 100%, la fel ca și în anul precedent, iar în 2020 – 98,2% tulpini au fost rezistente (figura 4). Rezistența combinată la carbapeneme, fluorchinolone și aminoglicozide a tulpinilor de *A. baumannii* izolate în 2022 a constituit 87,8% (în 2021 – 91,9%; 2020 – 89,5%).

Răspândirea rezistenței la carbapeneme a tulpinilor de bacterii gram-negative constituie în prezent o amenințare serioasă, deoarece carbapenemele reprezintă antibioticele de salvare în cazul infecțiilor severe, inclusiv cele determinate de bacteriile Gram-negative multirezistente.

Concluzii

1. Cunoașterea incidenței microorganismelor rezistente

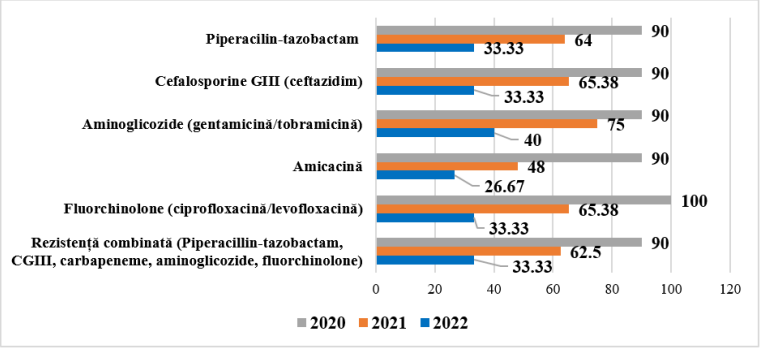


Figura 3. *Ponderea tulpinilor de P. aeruginosa izolate din sânge și LCR rezistente la antimicrobiene, (%)*

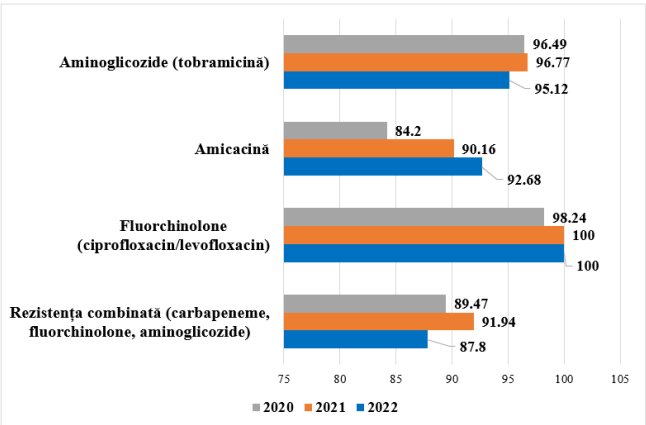


Figura 4. *Ponderea tulpinilor de Acinetobacter spp. izolate din sânge și LCR rezistente la antimicrobiene, (%)*

oferă posibilitatea instituirii unei terapii raționale și eficiente, și stă la baza inițierii și desfășurării unor acțiuni de educare a pacienților în această direcție. Rezultatele studiului denotă o rezistență esențială la majoritatea grupelor de preparate antimicrobiene disponibile a tulpinilor examinate de bacili Gram-negativi.

2. În etiologia infecțiilor tractului urinar predomină *E. coli* cu o pondere de 75,3%, iar în etiologia infecțiilor invazive predomină *K. pneumoniae* cu 44,9%.

3. Speciile izolate de la pacienți cu infecții invazive s-au dovedit a fi mai rezistente la grupele de preparate antimicrobiene testate comparativ cu cele izolate de la pacienți cu infecții ale tractului urinar, cel mai înalt nivel de rezistență înregistrându-se la *A. baumannii*, care în 100% a prezentat rezistență la fluorchinolone, urmată *K. pneumoniae* cu rezistență alarmantă la grupele de antimicrobiene: fluorchinolone (98,7%), aminoglicozide (94,7%), cefalosporine (94,7%), peniciline (93,7%).

4. Rezistența tulpinilor de *P. aeruginosa* a înregistrat o scădere comparativ cu anii precedenți la toate antimicrobienele testate, dar totuși rămâne preocupant nivelul de rezistență actual, mai ales la grupul carbapenemelor, care consttituie 53,3%, acestea fiind antibioticele de ultimă linie.

5. Nivelul înalt al rezistenței bacililor Gramnegativi determină provocări majore în terapia maladiilor infecțioase, din cauza transmiterii cu ușurință a genelor de rezistență între tulpini și răspândirii rapide a lor în comunitate, dar mai ales în instituțiile de îngrijire medicală, în lipsa aplicării măsurilor de prevenire și control.

6. Cauzele evoluției alarmante a rezistenței la antibacteriene sunt compartimentate în câteva grupe distincte: exprimarea fenomenului biologic natural de supraviețuire a bacteriilor; utilizarea inadecvată a antibacterienelor în medicina umană și veterinară; utilizarea antibacterienelor în scopuri neterapeutice; poluarea mediului cu antimicrobiene și multe alte.

Bibliografie

1. Oli AN, Itumo CJ, Okam PC, et al. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Posing a Dilemma in Effective Healthcare Delivery. Antibiotics (Basel). 2019;8(4):156. Published 2019 Sep 20. doi:10.3390/antibiotics8040156
2. Centers for Disease Control and Prevention. Gram-negative Bacteria Infections in Healthcare Settings. 2011 https://www.cdc.gov/hai/organisms/gram-negative-bacteria.html. Published 2011. Accessed July 26, 2023.
3. Balan G, Behta E, Țapu L, Tighinean C, Bivol M, Burduniuc O. Mechanisms of antimicrobial resistance specific for Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae. The 9th International Scientific and Practical Conference "International Forum: Problems and Scientific Solutions". Melbourne, Australia. 2022.
4. Bassetti M, Garau J. Current and future perspectives in the treatment of multidrug-resistant Gram-negative infections. J Antimicrob Chemother. 2021;76(Suppl 4):iv23-iv37. doi:10.1093/jac/dkab352
5. Ruppé É, Woerther PL, Barbier F. Mechanisms of antimicrobial resistance in Gram-negative bacilli. Ann Intensive Care. 2015;5(1):61. doi:10.1186/s13613-015-0061-0
6. Anton M, Țapu L, Burac O, Lozneanu I, Burduniuc O. Antimicrobial resistance of gramnegative bacilli isolated from invasive infections. Moldovan Journal of Health Sciences, Culegere de rezumate ale Conferinței Științifice Anuale „Cercetarea în biomedicină și sănătate: Calitate, excelență și performanță". 2022;3(29):126.
7. Kebede B, Yihunie W, Abebe D, Addis Tegegne B, Belayneh A. Gram-negative bacteria isolates and their antibiotic-resistance patterns among pediatrics patients in Ethiopia: A systematic review. SAGE Open Med. 2022;10:20503121221094191. Published 2022 Apr 28. doi:10.1177/20503121221094191
8. Pachori P, Gothalwal R, Gandhi P. Emergence of antibiotic resistance Pseudomonas aeruginosa in intensive care unit; a critical review. Genes Dis. 2019;6(2):109-119. Published 2019 Apr 17. doi:10.1016/j.gendis.2019.04.001
9. Wani FA, Bandy A, Alenzi MJS, et al. Resistance Patterns of Gram-Negative Bacteria Recovered from Clinical Specimens of Intensive Care Patients. Microorganisms. 2021;9(11):2246. Published 2021 Oct 28. doi:10.3390/microorganisms9112246
10. Breijyeh Z, Jubeh B, Karaman R. Resistance of Gram-Negative Bacteria to Current Antibacterial Agents and Approaches to Resolve It. Molecules. 2020;25(6):1340. Published 2020 Mar 16. doi:10.3390/molecules25061340
11. Gupta V, Datta P. Next-generation strategy for treating drug resistant bacteria: Antibiotic hybrids. Indian J Med Res. 2019;149(2):97-106. doi:10.4103/ijmr.IJMR_755_18
12. WHO Regional Office for Europe/European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe. 2022.

Recepționat – 22.08.2023, acceptat pentru publicare – 23.12.2023
Autor corespondent: Maria Anton, e-mail: maria.bivol9@gmail.com
Declarația de conflict de interese: Autorii declară lipsa conflictului de interese.
Declarația de finanțare: Autorii declară lipsa de finanțare.
Lucrarea a fost elaborată în cadrul proiectului 20.80009.8007.09 „Studierea rezistenței bacililor gram-negativi la antimicrobiene în vederea fortificării sistemului național de supraveghere și control al bolilor transmisibile".
Citare: Anton M, Tapu L, Balan G, Bucov V, Colac S, Lozneanu I, Perjeru M, Burduniuc O. Evaluarea pattern-urilor de rezistență a bacililor gram-negativi prioritari izolați din biosubstrate clinice [Evaluation of resistance patterns of priority gram-negative baccili isolated from clinical biosubstrates]. Arta Medica. 2023;89(4):67-71.

CLINICAL CASES

CC BY SA OPEN ACCESS

DOI: 10.5281/zenodo.10429498
UDC: 616.136.7-007.64-089

TRATAMENTUL HYBRID AL ANEVRISMULUI AORTEI ABDOMINALE INFRARENALE CU IMPLICAREA ARTEREI ILIACE COMUNE – CAZ CLINIC

HYBRID TREATMENT OF INFRARENAL ABDOMINAL AORTIC ANEURYSM WITH INVOLVEMENT OF THE COMMON ILIAC ARTERY – CASE REPORT

Sorin Barat[2], Aurel Țurcan[1], Ștefan Manica[2], Maxim Tran[1]

[1] Cursul de Chirurgie Cardiovasculară, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova
[2] IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga", Chișinău, Republica Moldova

Rezumat
Introducere. Endoprotezarea de aortă abdominală (EVAR – *eng, EndoVascular Aneurysm Repair*) este folosită extensiv în tratamentul anevrismelor aortice abdominale (AAA). În timp, indicațiile s-au extins progresiv și, uneori, atunci când anevrismul implică axul iliac, excluderea arterei iliace interne este necesară pentru a asigura o zonă de aterizare corespunzătoare.
Prezentare de caz. Pacientul de 63 de ani, diagnosticat cu Anevrism al aortei infrarenale cu implicarea arterei iliace comune pe dreapta, confirmat prin Angio-CT. A fost luată decizia de a efectua endoprotezare de aortă abdominală cu extinderea spre artera iliacă externă stângă, ulterior cu embolizarea trunchiului principal al arterei iliace interne pe dreapta și instalarea bypass-ului crossover femuro-femural stânga-dreapta cu aloproteza. La controlul angiografic endograft fără semne de *endoleak*. Peste 3 luni la Angio-CT sacul anevrismatic nu se contrastează, endograft fără semne de *endoleak*.
Concluzii. Anevrismul aortei abdominale infrarenale cu implicarea axului iliac unilateral poate fi rezolvat cu succes prin metoda *hybrid*, folosind embolizarea cu coiluri a trunchiului arterei iliace interne pentru prevenirea *endoleak*-ului și bypass crossover cu scopul evitării ischemiei acute membrului inferior.
Cuvinte cheie: EVAR, bypass crossover, anevrism

Summary
Introduction. Endovascular abdominal aortic aneurysm repair (EVAR) has been extensively used in the treatment of abdominal aortic aneurysms (AAA). Over time, the indications have progressively expanded, and sometimes, when the aneurysm involves the iliac axis, exclusion of the internal iliac artery is necessary to ensure an appropriate landing zone.
Case presentation. A 63-year-old patient diagnosed with an infrarenal aortic aneurysm involving the right common iliac artery, confirmed by CT angiography. The decision was made to perform endovascular abdominal aortic aneurysm repair with extension into the left external iliac artery, followed by embolization of the main trunk of the right internal iliac artery and the installation of a femoro-femoral crossover bypass using an allograft. Angiographic control revealed no signs of endoleak in the endograft. At the 3-month follow-up CT angiography, the aneurysmal sac did not enhance, and the endograft showed no signs of endoleak.
Conclusions. Infrarenal abdominal aortic aneurysm with involvement of the unilateral iliac axis can be successfully resolved using a hybrid approach, involving coil embolization of the internal iliac artery trunk to prevent endoleak and femoro-femoral crossover bypass for the purpose of avoiding acute ischemia of the lower limb.
Keywords: EVAR, crossover bypass, aneurysm

Introducere

Endoprotezarea de aortă abdominală (EVAR – *eng, EndoVascular Aneurysm Repair*) este folosită extensiv în tratamentul anevrismelor aortei abdominale (AAA), aorto-iliace și a anevrismelor izolate ale arterei iliace la pacienții cu anatomie adecvată aorto-iliacă (cerințele anatomice sunt specificate în instrucțiunile de utilizare ale stentului-graft) și o speranță de viață rezonabilă, rezultând o morbiditate și mortalitate mai scăzute decât în cazul intervenției deschise, în special în primii ani de urmărire. În timp, indicațiile s-au extins progresiv și, uneori, atunci când anevrismul implică axul iliac, excluderea arterei iliace interne este necesară pentru a asigura o zonă de aterizare corespunzătoare [1]. Implicarea arterelor iliace comune (AIC) apare în aproximativ 20% din cazuri [2]. În acele cazuri în care diametrul distal al arterei iliace comune nu este adecvat pentru sigilarea corespunzătoare a piciorului protetic, zona de aterizare poate fi extinsă în artera iliaca externă (AIE), iar artera iliaca internă (AII) poate fi embolizată pentru a preveni apariția unui endoleak de tip II [3].

Prezentare de caz

Pacient B., bărbat, 63 ani, se prezintă cu formațiune pulsatilă de volum în abdomen și dureri cu iradiere lombară

cu creșterea intensității în timp. Comorbidități – cardiopatie mixtă (hipertensivă, ischemică), hipertensiune arterială gr. II risc adițional înalt, insuficiența cardiacă stadiul II NYHA; infarct miocardic acut în anul 2019; bont postamputațional coapsa pe dreaptă. Cu scop diagnostic s-a indicat Tomografie Computerizată (CT) cu contrast și 3D reconstrucție, unde se determină anevrism al aortei abdominale infrarenale și a arterei iliace comune pe dreapta. Datele paraclinice au fost fără particularități. S-a stabilit diagnosticul de: Anevrism al aortei abdominale infrarenale și a arterei iliace comune drepte, asimptomatic.

A fost luată decizia de a interveni hybrid prin implantare de stent-graft de tip "ENDURANT II/IIs" (Medtronic), embolizarea arterei iliace interne cu coiluri și instalarea bypass-ului crossover femuro-femural cu aloproteză. Sub anestezie generală s-a efectuat abord deschis prin incizii inghinale bilateral, cu control vascular al arterei femurale comune și instalarea chisetului cu fir Polipropilen 4.0. Puncția arterei femurale pe dreapta cu instalarea tecii femurale 6F. Prin combinație de catetere Cobra 2, JR 5F s-a efectuat cateterizare selectivă a arterei iliace interne pe dreapta cu ulterioară embolizare cu 2 coiluri "AZUR" (**Figura 1**). A fost efectuată extragerea sistemelor pe dreapta, suturarea arterei femurale pe dreapta și ligaturarea arterei iliace externe proximal de artera epigastrică superficială și artera circumflexa iliacă superficială. Puncția arterei femurale stângi cu instalarea tecii de 6F, cu instalarea cateter ghidului "Back UP Meier", prin care a fost introdusă teaca Sentrant 20F. S-a efectuat endoprotezarea anevrismului aortic cu extensie iliacă pe stânga până la nivelul bifurcației arterei iliace comune cu endograft "Endurant II/IIS". Ulterior s-a efectuat postdilatare de ajustare cu balonul "Reliant". La angiocontrol se determină anevrismul sigilat, fără semne de endoleak, arterele iliace comune și externe, femurale permeabile (**Figura 2, 3**). A fost efectuată ulterior extragerea sistemelor pe stânga, suturarea arterei cu fir polipropilen 5.0, hemostază. Pentru instalarea bypass-ului crossover s-a efectuat tunelizarea în spațiul prevezical (Retzius) cu trecerea grefonului sintetic "Jotec" 10 mm. Anastamoza centrală a fost aplicată pe artera femurală comună stângă, iar cea distală – pe artera femurală comună dreaptă (**Figura 4**). După declampare – bypass funcțional. Ulterior a fost efectuată hemostază, sutura plăgilor în planuri anatomice. Pansament aseptic. Evoluția postoperatorie fără complicații majore. Pacientul s-a externat în stare satisfăcătoare la a 4-a zi postoperator.

Follow-up peste 3 luni: Pacientul clinic asimptomatic, fără senzații de pulsație în regiunea abdominală. Membrele inferioare compensate circulator, cu puls periferic la toate segmentele arteriale. Imagistic, la computer tomografia cu contrast și reconstrucție 3D a segmentului abdominal se determină stent-graft aortal infrarenal patent, cu apoziție bună, arterele renale se contrastează bilateral fără semne de stenoză, sacul anevrismatic sigilat, trombozat, fără contrastare caracteristică pentru "endoleak"-uri, arterele iliace interne bilateral cu artefact determinat de materialul embolic, fără contrastare, bypass crossover femuro-femural funcțional (**Figura 5, 6**).

Discuții

De când J.C. Parodi a introdus tehnica EVAR [4], au apărut mai multe limitări referitoare la plasarea endoprotezei. Una dintre aceste limitări se referă la anatomia complexă a aortei abdominale infrarenale și, în special, la anevrismul arterei iliace comune. Un astfel de anevrism, pe de o parte, dificultează asigurarea unei zone de aterizare, iar, pe de altă parte, era aproape o concluzie anticipată că pacienții de acest tip ar prezenta ulterior endoleak-uri (EL) [5, 6].

Endoprotezare a anevrismelor aorto-iliace cu o zonă de sigilare distală inadecvată în artera iliacă comună duce la endoleak de tip Ib. Această situație apare în aproximativ 15% din cazurile de indivizi tratați cu endoprotezare a anevrismului aortic (EVAR). Una dintre tehnicile cel mai des utilizate în aceste cazuri este occluderea unilaterală sau bilaterală a arterei iliace interne și extinderea stent-graft-ului către arterele iliace externe, cu sau fără embolizarea arterei iliace interne. Cu toate acestea, această occludere nu este lipsită de riscuri și este asociată cu complicații ischemice în teritoriul pelvin, cum ar fi claudicația fesieră, disfuncția sexuală, colita ischemică, necroza gluteală și leziuni ale

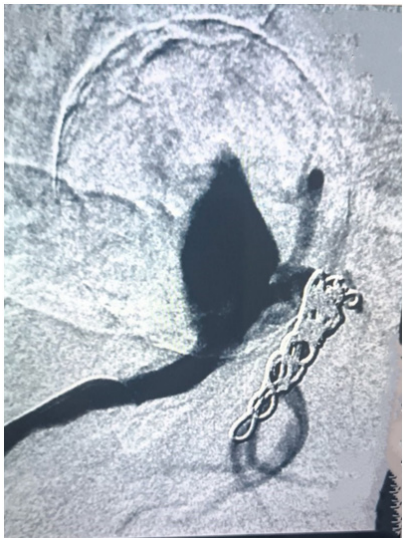


Figura 1

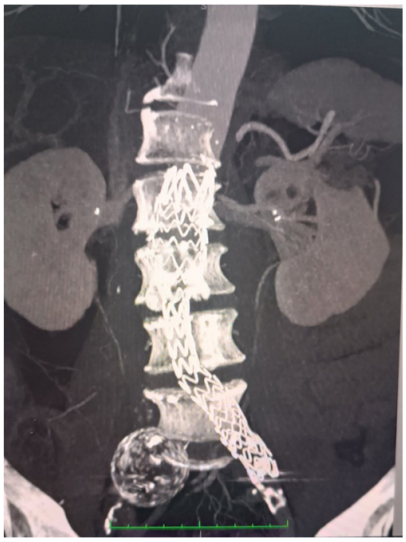


Figura 2

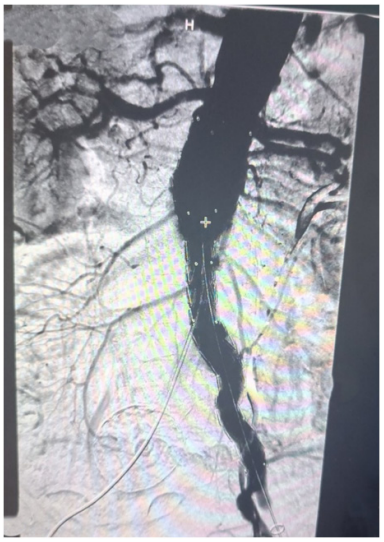


Figura 3

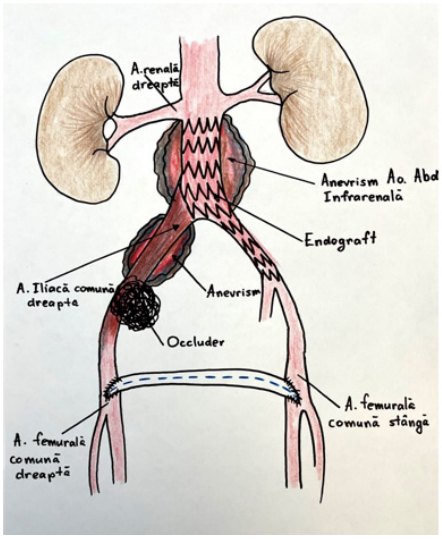


Figura 4

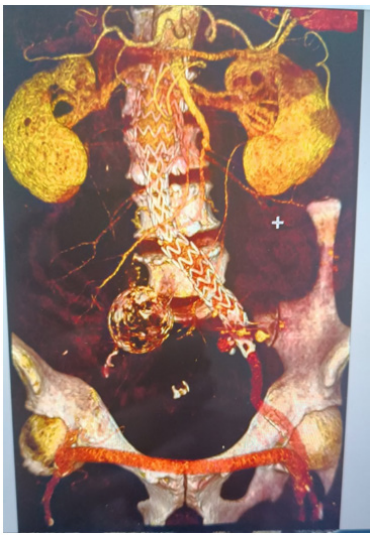


Figura 5

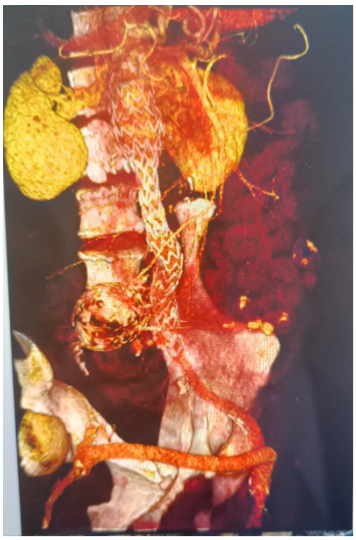


Figura 6

măduvei spinării [7].

Mai multe studii au raportat permeabilitatea satisfăcătoare a bypass-ului femuro-femural ca parte a reparării endovasculare a anevrismului aortic (EVAR). Ratele de permeabilitate primară variază între 91% și 100%, ceea ce a fost încurajator. Alte studii au arătat rate mult mai ridicate de permeabilitate pentru bypass-ul femuro-femural în cazul unei ocluzii unilaterale a arterei iliace [8]. Akingboye A, et al., au observat că permeabilitatea primară a grefei a fost de 100%, 96,7% și 96,7% la 1, 2 și 5 ani la pacienți care au suportat EVAR combinat cu bypass crossover femuro-femural [8]. Datele au arătat clar o permeabilitate pe termen lung statistic mai mare atunci când CFFBG (crossover femorofemoral bypass graft) a fost combinat cu EVAR [8].

Concluzii

Anevrismul aortei abdominale infrarenale cu implicarea axului iliac unilateral poate fi rezolvat cu succes prin metoda *hybrid*, folosind embolizarea cu coiluri a trunchiului arterei iliace interne pentru prevenirea *endoleak*-ului și bypass crossover cu scopul evitării ischemiei acute a membrului inferior.

Bibliografie

1. Wanhainen A, Verzini F, Van Herzeele I, et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2019 Clinical Practice Guidelines on the Management of Abdominal Aorto-iliac Artery Aneurysms [published correction appears in Eur J Vasc Endovasc Surg. 2020 Mar;59(3):494]. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2019;57(1):8-93.
2. Sandhu RS, Pipinos II. Isolated iliac artery aneurysms. Semin Vasc Surg. 2005;18(4):209-215. doi:10.1053/j.semvascsurg.2005.09.007
3. Katsargyris A, Oikonomou K, Klonaris C, Bal A, Yanar F, Verhoeven EL. Common iliac and hypogastric aneurysms: open and endovascular repair. J Cardiovasc Surg (Torino). 2015;56(2):249-255.
4. Parodi JC, Palmaz JC, Barone HD. Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysms. Ann Vasc Surg. 1991;5(6):491-499. doi:10.1007/BF02015271
5. Kouvelos GN, Koutsoumpelis A, Peroulis M, Matsagkas M. In endovascular aneurysm repair cases, when should you consider internal iliac artery embolization when extending a stent into the external iliac artery?. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2014;18(6):821-824. doi:10.1093/icvts/ivu042
6. Kouvelos GN, Giannoukas AD, Matsagkas M. Commentary: Internal Iliac Artery Embolization During EVAR. J Endovasc Ther. 2017;24(1):57-58. doi:10.1177/1526602816678480
7. Sousa LHD, Baptista-Silva JC, Vasconcelos V, Flumignan RL, Nakano LC. Internal iliac artery revascularisation versus internal iliac artery occlusion for endovascular treatment of aorto-iliac aneurysms. Cochrane Database Syst Rev. 2020;7(7):CD013168. Published 2020 Jul 21. doi:10.1002/14651858.CD013168.pub2
8. Akingboye AA, Patel B, Cross FW. Femorofemoral Crossover Bypass Graft Has Excellent Patency When Performed with EVAR for AAA with UIOD. South Med J. 2018;111(1):56-63. doi:10.14423/SMJ.0000000000000757

Recepționat – 10.12.2023, acceptat pentru publicare – 23.12.2023
Autor corespondent: Aurel Țurcan, e-mail: aurellturcan@gmail.com
Declarația de conflict de interese: Autorii declară lipsa conflictului de interese.
Declarația de finanțare: Autorii declară lipsa de finanțare.
Citare: Barat S, Țurcan A, Manica Ș, Tran M. Tratamentul hybrid al anevrismului aortei abdominale infrarenale cu implicarea arterei iliace comune – caz clinic [Hybrid treatment of infrarenal abdominal aortic aneurysm with involvement of the common iliac artery – case report]. Arta Medica. 2023;89(4):72-74.

CC BY SA OPEN ACCESS

DOI: 10.5281/zenodo.10429514
UDC: 616.136.46-005.4-089

TRATAMENTUL HYBRID AL ISCHEMIEI MEZENTERICE SUBACUTE ASOCIATE MALADIEI TAKAYASU. CAZ CLINIC

HYBRID TREATMENT OF ACUTE ON CHRONIC MESENTERIC ISCHAEMIA ASSOCIATED WITH TAKAYASU'S DISEASE. CLINICAL CASE

Aurel Țurcan[1,2], Sorin Barat[1,2], Ștefan Manica[2], Ion Bodiu[1,2]

[1] Curs Chirurgie Cardiovasculară, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chisinau, Moldova;
[2] IMSP Spitalul Clinic Republican "Timofei Moșneaga", secția Chirurgie vasculară, Chișinău, Moldova.

Rezumat
Introducere. Ischemia mezenterica rămâne în prezent o patologie subdiagnosticată, cu rate ridicate de mortalitate în spital. În ultimii ani, pe scară largă a început să se utilizeze abordări endovasculare și hibride în tratamentul acestor pacienți.
Caz clinic. Prezentăm cazul unei femei de 56 ani, diagnosticată cu ischemie mezenterică subacută asociată arteritei Takayasu. Luând în considerare anamnesticul agravat și datele imagistice, s-a luat decizia de a recurge la intervenția hybrid pentru revascularizarea arterei mezenterice superioare, s-a efectuat: Trombectomie directă și indirectă din artera mezenterică superioară, stentarea arterei mezenterice și plastia cu petec autovenos a defectului arterial. Intraoperator, din cauza dificultăților de trecere a endograftului din abord retrograd s-a recurs la puncția arterei brahile și negocierea leziunii din abord antero- și retrograd. Tabloul angiografic imediat postoperator: restabilirea fluxului anterograd pe artera mezenterică superioară cu încărcarea bună a teritoriului arterial, la revizia cavității abdominale ficatul (lobul drept) și intestinul pe tot traiectul viabil. La începerea alimentației pacientei, a dispărut simptomatologia preoperatorie. Tranzitul intestinal păstrat. *Follow-up* peste 1 și 5 luni, se atesta permeabilitatea stentului. Externată la domiciliu în stare satisfăcătoare cu tratament tab. Clopidogrel 75 mg și tab. Rivaroxaban 5 mg.
Concluzii. Ischemia mezenterică reprezintă un eveniment devastator ce impune o strategie promptă de diagnostic și tratament. Intervenția hybrid de revascularizare a arterei mezenterice superioare reprezintă o metodă sigură și eficientă în tratamentul acestei patologii.
Cuvinte cheie: ischemie mezenterică, intervenție hybrid, ROMS, arterita Takayasu

Summary
Introduction. Mesenteric ischemia remains a currently underdiagnosed pathology with high mortality rates in hospitals. In recent years, endovascular and hybrid approaches have widely begun to be used in the treatment of these patients.
Clinical case. We present the case of a 56-year-old woman diagnosed with acute on chronic mesenteric ischemia associated with Takayasu's arteritis. Considering the worsened medical history and imaging data, the decision was made to resort to hybrid intervention for the revascularization of the superior mesenteric artery. The following procedures were performed: direct and indirect thrombectomy from the superior mesenteric artery, open retrograde mesenteric stenting, and autologous venous patch plasty of the arterial defect. Intraoperatively, due to difficulties in passing the endograft from the retrograde approach, a brachial artery puncture and negotiation of the lesion from antegrade and retrograde approaches were employed. Immediate postoperative angiographic findings: restoration of anterograde flow in the superior mesenteric artery with good perfusion of the arterial territory; upon abdominal cavity revision, the liver (right lobe) and intestine were viable throughout. The patient's preoperative symptoms disappeared upon the commencement of feeding. Intestinal transit remained intact. Follow-up at 1 and 5 months confirmed stent patency. Discharged home in a satisfactory condition with tab. Clopidogrel 75 mg and tab. Rivaroxaban 5 mg treatment.
Conclusions. Mesenteric ischemia represents a devastating event that requires a prompt strategy for diagnosis and treatment. Hybrid intervention for the revascularization of the superior mesenteric artery stands as a safe and effective method in treating this pathology.
Keywords: mesenteric ischemia, hybrid intervention, ROMS, Takayasu arteritis

Introducere

Ischemia mezenterică (IM) rămâne și în prezent o patologie amenințătoare pentru viața pacientului, asociată cu o rată mare de mortalitate și complicații pe termen mic și mediu, inclusiv insuficiență intestinală la supraviețuitori [1, 2]. Majoritatea cazurilor de ischemie mezenterică se prezintă cu tromboză in situ pe fundalul leziunilor aterosclerotice cronice mezenterice preexistente [2]. O cauză mai puțin comună de IM este reprezentată de forma viscerală a arteritei Takayasu (AT). Implicarea arterială viscerală în arterita Takayasu este estimată a fi de la 11% până la 68%, în timp ce implicarea arterelor mezenterice este observată în 11% până la 28% din totalitatea formelor viscerale de AT și, de obicei, este lipsită de simptome clinice [3]. In ultimii ani, terapiile endovasculare au câștigat o acceptare largă ca tratament de primă linie în IM (acută sau cronică) în mai multe centre și sunt asociate cu rate mai scăzute de mortalitate și rezecție intestinală, în comparație cu intervenția chirurgicală

deschisă. În același timp, tratamentul endovascular percutan nu permite evaluarea directă a viabilității intestinale, iar tratamentul leziunilor calcificate sau a ocluziilor de arteră mezenterică poate fi adesea provocator, astfel, sunt necesare de efectuat multiple reintervenții chirurgicale [2, 4]. Stentarea mezenterica retrogradă deschisă (ROMS – *eng.* ***R**etrograde **O**pen **M**esenteric **S**tentig*) a fost descrisă ca o tehnică hybrid, care folosește stentarea retrogradă a arterei mezenterice superioare (AMS) prin laparotomie mediană, permițând atât revascularizarea, cât și rezecția intestinului. ROMS pare să ofere un succes tehnic și rate de permeabilitate satisfăcătoare, comparabile cu cele raportate pentru bypass-ul mezenteric deschis. [2, 5].

Prezentare de caz

Pentru prezentarea cazului dat, pacienta și-a dat acordul informat pentru publicație.

Pacientă J., femeie, 56 ani, se prezintă cu dureri severe abdominale postprandiale, starea generală a pacientei cu agravare de 3 săptămâni, de când s-au intensificat acuzele și au apărut și dureri abdominale în repaus alimentar. Pe parcursul ultimelor 6 luni, atestă pierdere ponderală aproximativ 12 kg. Comorbidități: de la vârsta de 29 de ani a fost diagnosticată cu arterita Takayasu. Pe parcurs, a suportat multiple intervenții chirurgicale de revascularizare în diferite bazine arteriale asociate complicațiilor aorto-arteritei inflamatorii:

1. Bypass ilio-femural pe dreapta cu grefon din material sintetic
2. Bypass ilio-femural pe stânga cu grefon din material sintetic
3. Bypass carotido-subclavicular pe stânga cu aloproteză
4. Protezarea arterei carotide interne pe dreapta cu aloproteză
5. Nefrectomie radicală pe dreapta
6. Stentarea arterei renale pe stânga
7. Stentarea arterei mezenterice superioare

Cu scop diagnostic s-a indicat Tomografia Computerizată (CT) cu contrast și 3D reconstrucție (**Figura 1 și 2A**), unde se determină: Ocluzia la origine a trunchiului celiac. Ocluzia intrastent a arterei mezenterice superioare. Tromboza arterei mezenterice superioare distal de nivelul ocluziei pe o distanță de aproximativ 4-5 cm. Drept particularitate anatomică, artera hepatică dreaptă își lua originea din artera mezenterică superioară. Artera mezenterică inferioară prezintă stenoză cca 80% la origine. Prin colaterale, din artera hemoroidală medie din bazinul arterei iliace interne care anastomozează cu artera hemoroidală superioară, se încarcă artera mezenterică inferioară și, prin intermediul arcadei Riolan, se alimentează bazinul arterei mezenterice superioare și trunchiului celiac. Studiind sistemul de colaterale s-a presupus că leziunea determinantă, care a agravat tabloul clinic al pacientei, a fost tromboza arterei mezenterice superioare.

Investigațiile de laborator au fost fără particularități esențiale. **S-a stabilit diagnosticul de: Ocluzia trunchiului celiac. Ocluzia intrastent a arterei mezenterice superioare. Tromboza subacută a arterei mezenterice superioare. Ischemie mezenterică subacută asociată maladiei Takayasu.**

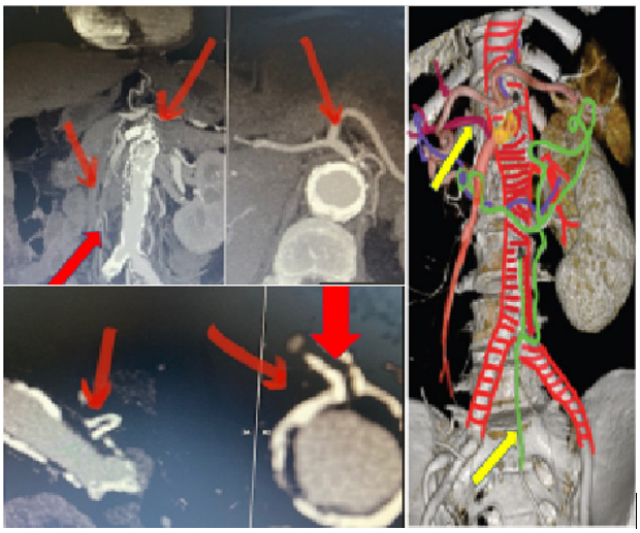


Figura 1. *CT cu substanță de contrast și reconstrucția 3D. Prin săgeți sunt reprezentate leziunile arteriale importante menționate în text.*

Analizând datele clinice, anamnestice, de laborator și imagistice, fost luată decizia de a efectua intervenție hybrid (ROMS): În prima etapă, s-a efectuat laparotomie xifopubiană, unimomentan prelevarea unui segment de vena safena magna de aproximativ 20 cm, pentru eventualul bypass sau plastie. Revizia cavității abdominale. Mobilizarea arterei mezenterice superioare la nivelul rădăcinii mezoului intestinului subțire cu izolarea pe tourniquet a arterei hepatice drepte, ramurilor jejunale și ileale. Arteriotomie longitudinală și trombectomie directă și indirectă din artera mezenterică superioară (**Figura 2B**). S-a obținut flux retrograd satisfăcător și flux anterograd din colateralele arteriale. S-a efectuat anastomoză termino-laterală dintre grefonul safen și artera mezenterică superioară (**Figura 2C**). Capătul proximal al grefonului a fost conectat la perfuzie continuă cu soluție heparinizată, asigurându-se astfel o ”cameră de lucru” pentru introducerea instrumentelor endovasculare și preîntâmpinarea trombozei distale. În a doua etapă, s-a efectuat puncția grefonului safen, conectat la perfuzie continuă și a arterei brahiale cu teacă radială 6F. Cateterizarea aortei abdominale cu cateter ”Pigtail” 5F și ghid hidrofil 0,035 ”Stiff”. Aortografie DSA. Recanalizarea arterei mezenterice superioare intrastent cu cateter ”Navicross” 65 cm și ghid 0,035 ”Stiff”. Nu s-a reușit de trecut balonul pentru angioplastie din abord retrograd, astfel s-a efectuat schimbul tecii radiale din artera brahială pe teaca ”Destination” 65 cm 6F. Exteriorizarea ghidului din abord retrograd în anterograd prin artera brahială. Trecerea balonului de angioplastie din abord retro- în anterograd. Angioplastia arterei mezenterice intrastent cu balon ”Metacross” 7.0 – 40 mm. Stentarea arterei mezenterice la origine, cu ieșirea stenturilor prin panusul trombotic, stenturile utilizate: ”Visipro” 5.0-12 mm și ”Bentley” 8.0-38 mm (**Figura 2D, 3**). Angiocontrol: stenturile permiabile, cu încărcare bună a arterei mezenterice superioare și colateral, ramurile trunchiului celiac (**Figura 4**). Ulterior a fost efectuată extragerea sistemelor și plastia arterei mezenterice superioare prin ajustarea anastomozei anterior plasate.

Evoluția postoperatorie a fost fără complicații majore.

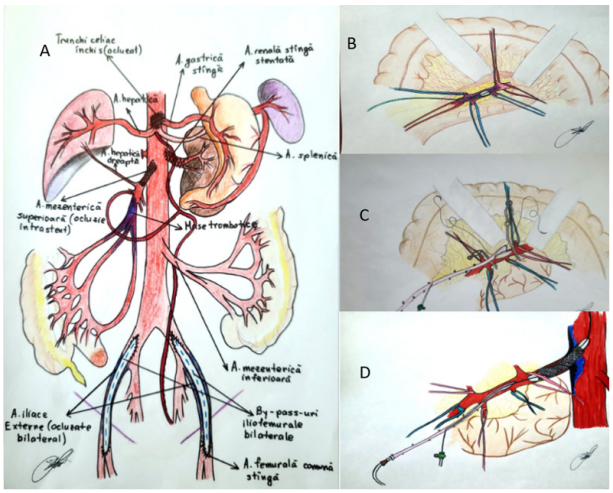


Figura 2. *Reprezentarea schematică a anatomiei arteriale și a principalelor etape chirurgicale. Descrierea în text. Cu permisiunea dnei Știrbu Victoria, chirurg vascular a IMSP Spitalul Clinic Republican "Timofei Moșneaga". Din colecția proprie de schițe.*

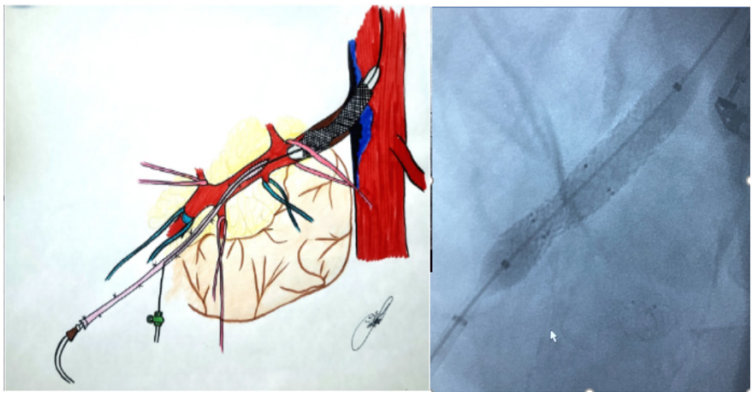


Figura 3. *Stentarea arterei mezenterice superioare (a – reprezentarea schematică, b – imagine intraoperatorie)*

Figura 4. *Angiografie DSA de control.*

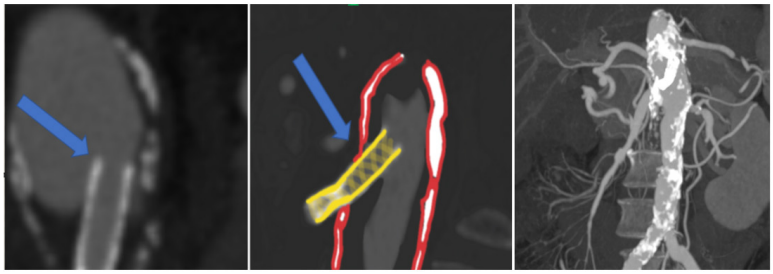


Figura 5. *Follow up 1 lună.*

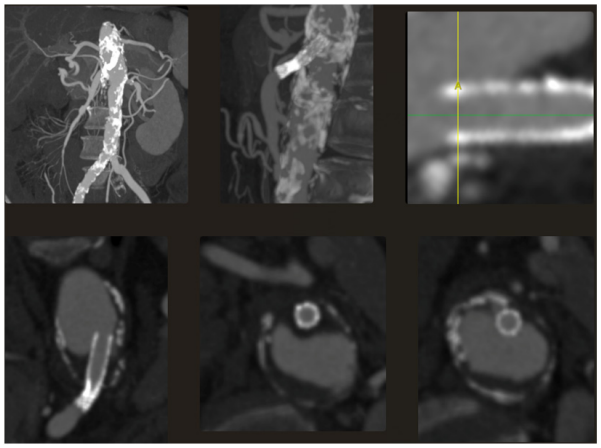


Figura 6. *Follow up 5 luni.*

Pacienta s-a externat în stare satisfăcătoare la a 10-a zi postoperator pe cu dublă terapie antiplachetară (tab. *Acid acetilsalicilic* 75 mg și tab. *Clopidogrel* 75 mg) și tab. *Rivaroxaban* 5 mg.

Follow-up peste 1 și 5 luni (*Figura 5, 6*): Pacienta clinic asimptomatică. La examinarea rezultatelor CT cu contrast și reconstrucția 3D se determină permeabilitatea stentului arterei mezenterice cu stenoză restantă de aproximativ 40%, prin colaterale – încărcare eficientă a întregului pat vascular visceral.

Discuții

Tehnica ROMS, inițial prevăzută ca o metodă viabilă de tratament pentru anumiți pacienți selecți, la care există contraindicații sau riscuri sporite pentru tratament percutan sau chirurgical clasic, se folosește, la momentul actual, și ca strategie inițială în revascularizarea arterei mezenterice superioare, raportând o rată de succes și permeabilitate primară net superioară intervențiilor percutane și chirurgiei clasice [6]. ROMS oferă mai multe avantaje. În primul rând, limitează agresiunea fiziologică la pacienții grav bolnavi în comparație cu bypass-ul mezenteric, evitând clamparea arterelor puternic calcificate, pierderea de sânge și durata lungă a procedurii. În al doilea rând, procedura ROMS poate permite tratamentul endovascular al ocluziilor lungi (> 3 cm), considerate contraindicate pentru stentarea antegradă, din cauza riscului crescut de embolizare distală. În al treilea rând, așa cum arată și alte studii, acest studiu nu raportează cazuri de infecție a stentului în contextul contaminării peritoneale [6, 7, 8]. Cu toate acestea, procedura ROMS poate induce complicații legate de cateterizarea și stentarea arterei mezenterice superioare (SMA), în special disecție, embolizare, perforație sau tromboză a SMA, iar aceste

complicații pot duce la rate semnificativ mai mari de morbiditate și mortalitate la pacienții grav bolnavi [2].

În cazul ischemiei mezenterice pe fundalul arteritei Takayasu, complexitatea modificărilor patologice în peretele aortei și a ramurilor sale, natura extensivă a acestei implicări și lungimea stenozei adesea se extind în hilul renal sau în interiorul mezenterului, și fac revascularizarea chirurgicală tehnic dificilă. În plus, acești pacienți tineri au tendința de a depăși bypassurile vasculare în timp. Există, de asemenea, o prevalență ridicată a ocluziei grefonului sau a formării de anevrisme la locul tratamentului. Incidența cumulativă a anevrismelor anastomotice la 20 de ani variază între 12% și 14%. Fields et al. au raportat rezultatele chirurgiei la 42 de pacienți. Unsprezece (26%) pacienți au necesitat 15 revizuiri ale grefonului; cinci dintre aceștia având o boală activă la momentul operației inițiale. Taketani et al. au raportat o rată globală de supraviețuire cumulativă și o rată de supraviețuire fără evenimente la 20 de ani de 62,3%, respectiv 58,4%. De asemenea, au raportat complicații serioase pe termen lung sub forma anevrismelor anastomotice, insuficienței cardiace congestive, accidentului vascular cerebral, deteriorării grefonului, anevrismelor aortice abdominale și insuficienței renale [3, 8]. Din aceste motive, tehnicile de revascularizare endovasculară au fost din ce în ce mai mult utilizate în tratamentul acestei boli.

În cazul prezentat s-a recurs la procedura ROMS din considerentele complicațiilor potențiale la distanță legate de chirurgia de bypass, în plus prezența bypass-urilor ilio-femurale bilateral făcea anevoioasă procedura de șuntare retrogradă, iar cea anterogradă era imposibilă din cauza afectării mixte a aortei prin leziuni arterosclerotice semnificative, dilatări anevrismatice și panus trombotic ce se extindea în amonte de trunchiul celiac. Ținând cont de complicațiile potențiale legate de cateterizarea și stentarea SMA, în special disecție, embolizare, perforație sau tromboză a SMA, s-a recurs la crearea unei ”camere de lucru” din grefonul safen prelevat și prelucrat anterior, ceea ce, după părerea noastră, și a minimizat potențialele complicații intraoperatorii. Totodată, această cameră a asigurat o stabilitate bună a sistemelor endovasculare și, în același timp, a asigurat o perfuzie continuă cu soluție heparinizată în aval de zona de ”lucru”.

Concluzii

Ischemia mezenterică reprezintă un eveniment devastator, ce impune o strategie promptă de diagnostic și tratament. ROMS pare să fie o procedură fiabilă și sigură atunci când tratamentul endovascular clasic și cel chirurgical eșuează. Este foarte important să analizăm rețeaua de colaterale și să determinăm leziunea responsabilă pentru evenimentul ischemic acut. Am constatat că utilizarea unei prelungiri de grefă venoasă anastomozate la artera mezenterică, așa cum s-a făcut în acest caz, scade riscul de deteriorare arterială colaterală (disecții arteriale) și oferă posibilitatea unei perfuzii continue cu soluție salină heparinizată a întregii rețele arteriale mezenterice.

Bibliografie

1. Rebelo A, Partsakhashvili J, John E, Kleeff J, Ukkat J. Current concepts and evidence on open, endovascular and hybrid treatment of mesenteric ischemia: The retrograde open mesenteric stenting. Surg Pract Sci. 2021;5(100022):100022. doi:10.1016/j.sipas.2020.100022.
2. Sénémaud JN, Roussel A, Pellenc Q, et al. Retrograde Open Mesenteric Stenting for Acute and Chronic Mesenteric Ischaemia: Results from an Intestinal Stroke Centre. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2021;62(1):55-63. doi:10.1016/j.ejvs.2021.03.019
3. Sharma S, Gupta A. Visceral Artery Interventions in Takayasu's Arteritis. Semin Intervent Radiol. 2009;26(3):233-244. doi:10.1055/s-0029-1225668
4. Zhou Y, Ryer EJ, Garvin RP, et al. Outcomes of endovascular treatments for in-stent restenosis in patients with mesenteric atherosclerotic disease. J Vasc Surg. 2019;69(3):833-842. doi:10.1016/j.jvs.2018.08.166
5. Oderich GS, Macedo R, Stone DH, et al. Multicenter study of retrograde open mesenteric artery stenting through laparotomy for treatment of acute and chronic mesenteric ischemia. J Vasc Surg. 2018;68(2):470-480.e1. doi:10.1016/j.jvs.2017.11.086
6. Oderich GS, Macedo R, Stone DH, et al. Multicenter study of retrograde open mesenteric artery stenting through laparotomy for treatment of acute and chronic mesenteric ischemia. J Vasc Surg. 2018;68(2):470-480.e1. doi:10.1016/j.jvs.2017.11.086
7. Andraska E, Haga L, Li X, et al. Retrograde open mesenteric stenting should be considered as the initial approach to acute mesenteric ischemia. J Vasc Surg. 2020;72(4):1260-1268. doi:10.1016/j.jvs.2020.02.044
8. Altintas Ü, Lawaetz M, de la Motte L, et al. Endovascular Treatment of Chronic and Acute on Chronic Mesenteric Ischaemia: Results From a National Cohort of 245 Cases. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2021;61(4):603-611. doi:10.1016/j.ejvs.2021.01.003

Recepționat – 10.12.2023, acceptat pentru publicare – 20.12.2023
Autor corespondent: Aurel Țurcan, e-mail: aurellturcan@gmail.com
Declarația de conflict de interese: Autorii declară lipsa conflictului de interese.
Declarația de finanțare: Autorii declară lipsa de finanțare.
Citare: Țurcan A, Barat S, Manica Ș, Bodiu I. Tratamentul hybrid al ischemiei mezenterice subacute asociate maladiei Takayasu. Caz clinic [Hybrid treatment of acute on chronic mesenteric ischaemia associated with Takayasu's disease. Clinical case]. Arta Medica. 2023;89(4):75-78.

CC BY SA OPEN ACCESS

DOI: 10.5281/zenodo.10429525
UDC: 617.57-005.4+616.134.2-004.6-089

UTILIZAREA BYPASS-ULUI CAROTIDO-BRAHIAL ÎN ISCHEMIA SEVERĂ A MEMBRULUI SUPERIOR

THE USE OF CAROTID-BRACHIAL BYPASS IN SEVRE ISCHEMIA OF THE UPPER LIMB

Castraveț A.[2], Țurcan A.[1,2], Chiriac C.[1,2] , Tran M.[1,2], Bodiu I.[1,2], Castraveț Ad.[2]

[1] Curs Chirurgie Cardiovasculară, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Moldova;

[2] IMSP Spitalul Clinic Republican "Timofei Moșneaga", secția chirurgie vasculară, Chișinău, Moldova;

Rezumat

Introducere. În ocluziile axului arterial subclavio-axilar cu ischemie severă a membrului superior s-ar impune folosirea metodelor endovasculare sau aplicarea unui bypass ortotop. În cazul imposibilității, din motive tehnice sau a stării pacientului, drept alternativă servește bypass-ul carotido-brahial.

Scopul lucrării. Aprecierea posibilității utilizării bypass-ului extraanatomic carotido-brahial în revascularizarea membrului superior în ischemia severă.

Material și metode. Raportul de cazuri cuprinde 5 pacienți cu ocluzia axului subclavio-axilar cu ischemie severă a membrului superior, dintre care 3 cu ocluzie acută pe fundal de stenoze aterosclerotice, la care intervenția inițială de trombectomie (embolectomie) a eșuat, un pacient cu tromboza anevrismului a. subclaviculare și un pacient cu ocluzie aterosclerotică de gradul IV cu gangrena degetului II, la care intervenția endovasculară a eșuat. La toți pacienții s-a aplicat un bypass carotido-brahial cu grefon safen intern inversat. Grefele au fost amplasate suprafascial supraclavicular.

Rezultate. La toți 5 pacienți ischemia a cedat complet. La 4 din ei s-a restabilit pulsul distal. La pacientul cu ateroscleroză cronică de gradul IV, cu afectarea concomitentă a arterelor antebrațului, pulsul s-a restabilit la bifurcația arterei brahiale. La acest pacient s-a efectuat amputația degetului. Complicații nu s-au înregistrat. Incomodități subiective din cauza amplasării suprafasciale și supraclaviculare a bypass-urilor, de asemenea, n-au fost înregistrate.

Concluzii. Bypass-urile carotido-brahiale localizate suprafascial și supraclavicular serversc o alternativă a bypass-urilor ortotope, inclusiv în cazurile eșecurilor sau contraindicațiilor metodelor endovasculare.

Cuvinte cheie: bypass, carotido-brahial, ischemia membrului superior

Summary

Introduction. In cases of occlusions in the subclavian-axillary arterial axis with severe upper limb ischemia, the use of endovascular methods or orthotopic bypass may be necessary. When technical limitations or the patient's condition make these options impossible, the carotid-brachial bypass serves as an alternative.

The aim of this study is to assess the feasibility of using extra-anatomic carotid-brachial bypass in revascularizing the upper limb in severe ischemia.

Materials and Methods. The study involves 5 patients with occlusion in the subclavian-axillary axis presenting severe upper limb ischemia. Among them, 3 had acute occlusion due to atherosclerotic stenosis, where initial thrombectomy (embolectomy) procedures failed; one patient had subclavian artery aneurysm thrombosis, and another had grade IV atherosclerotic occlusion with gangrene in the second digit, where endovascular intervention was unsuccessful. All patients underwent a carotid-brachial bypass using an inverted internal saphenous graft. The grafts were placed suprafascially above the clavicle.

Results. Complete resolution of ischemia was observed in all 5 patients. Distal pulses were restored in 4 patients. In the patient with chronic grade IV atherosclerosis and concurrent forearm artery involvement, the pulse was restored at the brachial artery bifurcation. This patient underwent finger amputation. No complications were recorded. Subjective discomfort due to the suprafascial and supraclavicular placement of the bypasses was also not reported.

Conclusion. Suprafascial and supraclavicular carotid-brachial bypasses represent an alternative to orthotopic bypasses, especially in cases where endovascular methods fail or are contraindicated.

Keywords: bypass, carotid-brachial, ischemia of the upper limb

Introducere

Boala ocluzivă simptomatică a axului arterial subclavio-axilar este o problemă neobișnuită, rar întâlnită, cu o literatură insuficientă pentru selecția grefei bypass-ului cu o permeabilitate pe termen lung [1]. Bypass-ul carotido-subclavicular este, fără îndoială, opțiunea de bypass cervical preferată de majoritatea chirurgilor în acest scop. Tehnica a fost descrisă pentru prima dată de Lyons și Galbraith în 1957 [2] și popularizată de Diethrich et al., care au raportat experiența lor vastă într-un articol bine-cunoscut publicat 10 ani mai târziu [3] (Figura 1) [4]. Dar un anumit nivel de îngrijorare a fost exprimat în mod constant de-a lungul anilor cu privire la unele complexități tehnice și complicații potențiale, cum ar fi leziunile nervului frenic, plexului brahial

și ale canalului toracic. Aceasta a determinat adoptarea unei soluții operatorii alternative – utilizarea bypass-ului carotido-axilar (Figura 2) raportată pentru prima dată de Shumacker în 1973 [5]. Această intervenție a produs rezultate echivalente cu tehnica carotido-subclaviculară în ceea ce privește eficacitatea și permeabilitatea primară, și cu atracția suplimentară a avantajelor practice distincte – în principal pentru că artera axilară este un vas mai ușor de expus și manipulat, și prin evitarea complicațiilor care rezultă din deteriorarea structurilor anatomice care sunt adesea în pericol atunci când se expune artera subclavicurară.

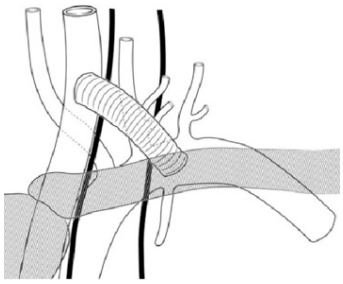


Figura 1. *Bypass carotid-subclavicular, Shawn Strever, MSMI [4].*

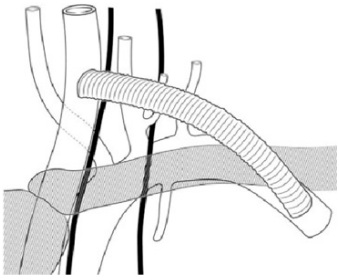


Figura 2. *Bypass carotido-axilar, Shawn Strever, MSMI [4].*

Tot în anul 1973, a fost comunicată o altă modalitate de revascularizare a axului subclavio-axilar, și anume bypass-ul axilo-axilar [6, 7].

Majoritatea acestor intervenții sunt menite mai mult pentru rezolvarea steal – sindromului vetebro-subclavicular și, într-o măsură mai mică, a ischemiei membrului superior [1-7]. Totodată, aceste bypass-uri sunt folosite pentru deramificarea aortei înainte de TEVAR. Bypass-ul carotido-axilar poate fi efectuat ca o alternativă sigură la bypass-ul carotido-subclavicular pentru acoperirea arterei subclaviculare stângi în timpul TEVAR, implicând un curs anatomic mai superficial de disecție. Paralizia nervului frenic, o complicație bine descrisă a bypass-ului tradițional carotido-subclavicular nu a fost observată după aceste intervenții [4, 8, 9].

Bineînțeles, revoluționare au fost primele intervenții endovasculare în revascularizarea membrului superior – angioplastia transluminală percutană a arterei subclaviculare [4], a trunchiului brahiocefal și arterei carotide comune [10], stentarea unui anevrism fals al arterei subclavii [11] (Figura 3).

Totuși, cum de procedat când este alterata atât artera subclaviculara, cât și cea axilară, cu ischemie severă în membrul superior, iar metodele endovasculare nu sunt accesibile sau au suferit eșec? În literatura de specialitate,

Figura 3. *Stentarea anevrismului fals al arterei subclaviculare (din Rutherford Vascular Surgery 6th Edition, Elsevier. Saunders 2005. Pag. 1311) [12]*

succint sunt descrise bypass-urile carotido-brahiale [12, 13]. Sunt raportate puține cazuri, pentru aprecierea alegerii tipului de grefon și a tehnicilor chirurgicale pentru un rezultat satisfăcător pe termen lung [1, 14, 15]. Unii autori pledează pentru folosirea protezelor din PTFE [14], alții folosesc grefe safeniene [15, 18], iar montarea anastomozei centrale, atât în partea proximală a arterei carotide comune, cât și pe bifurcația ei [14, 18].

Sunt descrise cazuri clinice cu scenarii neobișnuite pentru rezolvarea unor situații dificile [16, 17]. Un asemenea caz [16] este instalarea cu succes a unui bypass carotido-brahial din PTFE la un pacient cu fistulă radio-cefalică pentru hemodializă. Alt caz [17] al unei paciente după mastectomie radicală dreaptă și radioterapie pentru cancer mamar, cu simptome ischemice severe ale extremității superioare drepte dominante. Angiografia a evidențiat o arteră subclavie dreaptă ocluzată, cu puține colaterale distale peste umărul drept. O grefă venoasă inversată a fost construită de la artera carotidă comună dreaptă până la artera brahială dreaptă și a fost tunelată cu un abord retrohumeral pentru a evita câmpul operat anterior și iradiat.

Material și metode

Raportul de cazuri cuprinde 5 pacienți, operați în perioada 2015-2022, cu ocluzia axului subclavio-axilar cu ischemie severă a membrului superior, dintre care 3 cu ocluzie acută pe fundal de stenoze aterosclerotice, la care intervenția inițială de trombectomie (embolectomie) a eșuat, un pacient cu tromboza anevrismului a. subclaviculare și un pacient cu ocluzie aterosclerotică de gradul IV cu gangrena degetului II, la care intervenția endovasculară a eșuat. La toți pacienții s-a aplicat un bypass carotido-brahial cu grefon safen intern inversat. Grefele au fost amplasate suprafascial supraclavicular, anterior de claviculă. Am considerat că este avantajos să facem un tunel de ocolire de la partea proximală a arterei carotide comune, peste treimea distală a claviculei și dea lungul șanțului deltoido-pectoral pentru a ajunge la artera brahială. Această opțiune evită îndoirea deoarece grefa este poziționată peste porțiunea claviculei care se curbează posterior. Am practicat efectuarea primară a anastomozei centrale cu artera carotidă comună. După trecerea grefonului prin tunelul format supraclavicular, suprapectoral am declampat grefa pentru ca ea să-și ocupe lungimea și poziția corectă, fără angulări patologice, apoi se instala anastomoza distală cu artera brahială (Figura 4).

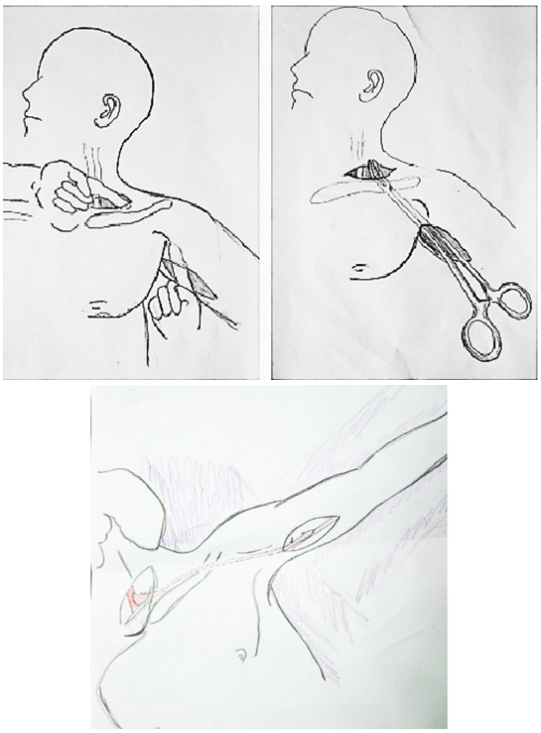


Figura 4. *Formarea tunelului pentru bypass-ul carotido-brahial și poziția grefei*

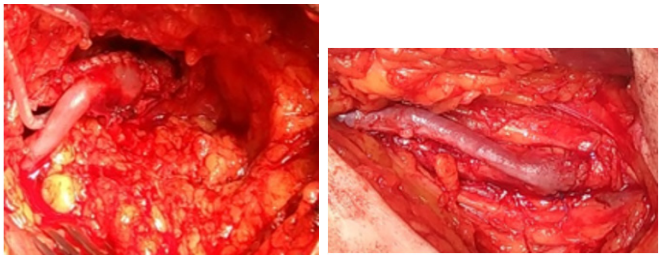


Figura 5. *Anastomozele proximală cu artera carotidă comună și distală cu artera brahială (imagini intraoperatorii).*

Rezultate

La toți 5 pacienți ischemia a cedat complet. La 4 din ei s-a restabilit pulsul distal. La pacientul cu ateroscleroză cronică de gradul IV, cu afectarea concomitentă a arterelor antebrațului, pulsul s-a restabilit la bifurcația arterei brahiale. La acest pacient s-a efectuat amputația degetului. Complicații nu s-au înregistrat. Incomodități subiective din cauza amplasării suprafasciale și supraclaviculare a bypass-urilor, de asemenea, n-au fost înregistrate.

Concluzii

În cazurile afectărilor steno-ocluzive a axului subclavio-axilar cu ischemie severă în membrul superior opțiunea optimă sunt intervențiile percutane. Totuși, în anumite cazuri când ele nu sunt accesibile sau sunt contraindicate, sau au suferit eșec, se impune necesitatea unei revascularizări deschise. Bypass-urile carotido-brahiale localizate supra-fascial și supraclavicular serversc o alternativă a bypass-urilor ortotope. Grefele safene interne pot fi utilizate nu numai în sălile de operații vasculare specializate, dar și în sălile chirurgicale generale în caz de eșec a tentativei trombembolectomiei din axul subclavio-axilar. Asemenea intervenții sunt puțin traumatice și sunt suportate bine de pacienți.

Recunoaștere

Ilustrații medicale de Shawn Strever, MSMI.

Ilustrații medicale din Rutherford Vascular Surgery 6th Edition, Elsevier. Saunders 2005.

Bibliografie

1. Gupta A, Rubin J. Carotid brachial bypass for treating proximal upper-extremity arterial occlusive disease. Am J Surg. 1994;168(2):210-213. doi:10.1016/s0002-9610(94)80070-7
2. Lyons C, Galbraith G. Surgical treatment of atherosclerotic occlusion of the internal carotid artery. Ann Surg. 1957;146(3):487-498. doi:10.1097/00000658-195714630-00016
3. Diethrich EB, Garrett HE, Ameriso J, Crawford ES, el-Bayar M, De Bakey ME. Occlusive disease of the common carotid and subclavian arteries treated by carotid-subclavian bypass. Analysis of 125 cases. Am J Surg. 1967;114(5):800-808. doi:10.1016/0002-9610(67)90151-1
4. Parker MH, Colpitts DK, Gilson GF, Ryan L, Mukherjee D. Carotid-Axillary Bypass as an Alternative to Carotid-Subclavian Bypass Following Coverage of Left Subclavian Artery During TEVAR. Vasc Endovascular Surg. 2021;55(3):265-268. doi:10.1177/1538574420983655
5. Shumacker HB Jr. Carotid axillary bypass grafts for occlusion of the proximal portion of the subclavian artery. Surg Gynecol Obstet. 1973;136(3):447-448.
6. Jacobson JH 2nd, Mozersky DJ, Mitty HA, Brothers MJ. Axillary-axillary bypass for the "subclavian steal" syndrome. Arch Surg. 1973;106(1):24-29. doi:10.1001/archsurg.1973.01350130028006
7. Lowell RC, Mills JL. Critical evaluation of axilloaxillary artery bypass for surgical management of symptomatic subclavian and innominate artery occlusive disease. Cardiovasc Surg. 1993;1(5):530-535.
8. Barakat TI, Kenny L, Khout H, Timmons G, Bhattacharya V. Carotid axillary bypass in a patient with blocked subclavian stents: a case report. J Med Case Rep. 2011;5:237. Published 2011 Jun 27. doi:10.1186/1752-1947-5-237
9. Criado F j. Carotid-axillary bypass for revascularization of the left subclavian artery in zone-2 TEVAR. Vascular Specialist. https://vascularspecialistonline.com/carotid-axillary-bypass-for-revascularization-of-the-left-subclavian-artery-in-zone-2-tevar/. Published December 14, 2017. Accessed December 02, 2023.
10. Queral LA, Criado FJ. The treatment of focal aortic arch branch lesions with Palmaz stents. J Vasc Surg. 1996;23(2):368-375. doi:10.1016/s0741-5214(96)70282-3
11. Becker GJ, Benenati JF, Zemel G, et al. Percutaneous placement of a balloon-expandable intraluminal graft for life-threatening subclavian arterial hemorrhage. J Vasc Interv Radiol. 1991;2(2):225-229. doi:10.1016/s1051-0443(91)72286-0

12. Rutherford Vascular Surgery 6th Edition, Elsevier. Saunders 2005.
13. Atlas of Vascular Surgery and Endovascular Therapy: Anatomy and Technique. Saunders, Elsevier Inc. Pag. 164
14. Jain KM, Simoni EJ, Munn JS, Madson DL Jr. Long-term follow-up of bypasses to the brachial artery across the shoulder joint. Am J Surg. 1996;172(2):127-129. doi:10.1016/S0002-9610(96)00133-X
15. Harris RW, Andros G, Dulawa LB, Oblath RW, Salles-Cunha SX, Apyan R. Large-vessel arterial occlusive disease in symptomatic upper extremity. Arch Surg. 1984;119(11):1277-1282. doi:10.1001/archsurg.1984.01390230047011
16. Yankovic W, Mallios A, Rafati F, Costanzo A, Boura B, Combes M. Carotid-brachial bypass and simultaneous radiocephalic fistula for a patient on hemodialysis. Ann Vasc Surg. 2012;26(7):. doi:10.1016/j.avsg.2012.04.009
17. Marone L, Nigri G, LaMuraglia GM. A novel technique of upper extremity revascularization: the retrohumeral approach. J Vasc Surg. 2002;35(6):1277-1279. doi:10.1067/mva.2002.124626
18. Hage A, Iannicello C. Critical arm ischemia-a rare presentation of giant cell arteritis. J Vasc Surg Cases Innov Tech. 2021;7(2):332-334. Published 2021 Mar 23. doi:10.1016/j.jvscit.2021.03.001

Recepționat – 14.12.2023, acceptat pentru publicare – 23.12.2023
Autor corespondent: Aurel Țurcan, e-mail: aurellturcan@gmail.com
Declarația de conflict de interese: Autorii declară lipsa conflictului de interese.
Declarația de finanțare: Autorii declară lipsa de finanțare.
Citare: Castraveț A, Țurcan A, Chiriac C, Tran M, Bodiu I, Castraveț Ad. Utilizarea bypass-ului carotido-brahial în ischemia severă a membrului superior [The use of carotid-brachial bypass in sevre ischemia of the upper limb]. Arta Medica. 2023;89(4):79-82.

RECOMMENDATIONS FOR AUTHORS

*1. Currently, **Arta Medica** publishes original articles, meta-analysis articles, review articles, surgical technique articles, clinical cases, letter to the editors, as well as, by invitation only, protocols, reports, debates, editorials and editorial comments, in the fields of medicine and health, in English, Romanian and Russian languages.*

*2. The **manuscript** must be sent electronically, by registering on the official website of the Arta Medica journal (https://artamedica.md/) by the corresponding author, completing the Authorship Statement Form and the License Agreement. Authors are requested to visit our website https://artamedica.md/ and strictly follow the instructions of the Publication Ethics and Malpractice Statement.*

All work must be carried out as follows:

*3. **Manuscripts** should be typed in A4 format, 1.5 line spacing, with 2.0 cm page margins, 12 Times New Roman character format, in OpenOffice, Microsoft Word or RTF format file.*

*4. **Manuscripts** should be organized as follows:*

a) Title page;

b) Summary and keywords (each type of article must include 3-6 keywords);

c) Text with the following sections: Introduction; Materials and Methods (or Patients and Methods); Results; Discussions; Figures (if figures are present, they must be supplemented with legends); Tables (if tables are present, they must be completed with legends); Conclusions;

d) References;

e) Acknowledgments (optional);

f) Author's contribution statement;

g) Financing statement;

h) Declaration of conflict of interest.

*5. **The original article** (presents new and original scientific findings, explains research methodology and provides data) must be up to 20 pages (7500 words), followed by no more than 40 references.*

*6. **Meta-analysis article** (quantitative, formal, epidemiological study, used to systematically evaluate previous research studies, to draw conclusions about that body of research) must be up to 16 pages (6500 words), followed by 80 references at most.*

*7. **The surgical technique article** (articles reporting new surgical approaches or substantial modifications of previously reported techniques) must be up to 10 pages (3750 words), followed by no more than 20 references.*

*8. **The literature review article** (provides an overview of a field or topic, summarizes previous research) must be up to 20 pages (7500 words), followed by no more than 100 references.*

*9. **Clinical Cases or Case Report** (describes, for medical, scientific or educational purposes, a medical problem with one or more patients) must be up to 5 pages (1500 words), followed by no more than 20 references. **Note:** The **Case Report and Literature Review article type** is included in this section.*

*10. **The title page** should include:*

Title (short and descriptive, maximum 100 characters, no abbreviations, even if they are known). The title must be written in the same language as the article (Romanian, Russian or English, respectively) and translated into English (does not apply to articles written in English);

Authors (List all authors by full first name, initial or full middle name, and last name. Academic qualifications and titles are optional).

Institution(s) (include the name of all institutions with the location (department, institution, city, country) to which the work should be assigned. Use superscript numbers to connect authors and their department or institution)

Corresponding author (include full name, phone number and email address).

*11. **Abstract** – should be a concise summary of the manuscript, avoiding references (unless strictly necessary) and without abbreviations, except for SI units. The abstract must be written in the same language as the article (Romanian, Russian or English respectively) and translated into English (not applicable for articles written in English). The structured summary includes the following sections: Objectives (describes the problem addressed and its purpose), Material and methods (explains how the study was conducted), Results (describes the main results with specific data and their statistical significance, if possible), Conclusions (contains the main conclusions of the study), Keywords (3-6 keywords for indexing study subjects).*

*12. **Main text:***

Introduction (briefly reviews the relevant literature and states the purpose of the investigation);

Materials and methods (or patients and methods) (described in detail, with appropriate information about experimental patients or animals; For all articles reporting human and animal subjects, the first paragraph should contain a brief statement confirming the approval of the study by the Committee institutional review board or Ethics Committee of the institution(s) where the work was conducted; Generic drug and equipment names should be used throughout the manuscript, with brand name (proprietary name) and name and location (city, state, country) of the manufacturer in parentheses, when first mentioned in the text);

Results (concisely reported, can be presented in tables and figures, and briefly commented on in the text);

Discussions (an interpretation of the results and their significance, with reference to relevant work by other authors. They should be clear and concise. The importance of the study and its limitations should be discussed);

Conclusions (contains the main conclusions of the study).

*13. **Tables and figures** must be typed, numbered consecutively and followed by an explanatory text (legend). They also need to be mentioned in the text. Figures that need to highlight a comparison or details are published in color. Figure resolutions must be at least 300 dpi for color images, and at least 1000 dpi for linear or monochromatic drawings.*

*14. **References** must be listed in the order of their appearance in the text (with Arabic numerals in parentheses) and must be listed numerically in the bibliography. The corresponding numbers should be inserted in the text, in square brackets, in the appropriate places. Please use the AMA citation style for your articles. The reference list must contain more than 50% articles in Scopus or WoS, more than 80% - with DOI and no more than 10% from monographs or conference abstracts. References must follow the general format presented in the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, developed by the International Committee of Medical Journal Editors (www.icmje.org), chapter IV.A.3.g. For additional information on correct reference wording, visit the following link: https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html*

Cyrillic references should be translated into Latin using the American Library Association and Library of Congress Romanization Tables. Immediately after the transliteration, the English translation of the title should follow in square brackets. For example: Давыдов М.И., Акчурин Р.С., Герасимов С.С. şi dr. Хирургическое лечение больных раком легкого с тяжелыми сопутствующими сердечно-сосудистыми забоя. Хирургия. 2012; 7: 18-26. (In Russ.) [Davydov MI, Akchurin RS, Gerasimov SS şi Dr. Khirurgicheskoe Lechenie bol'nykh rakom legkogo s tyazhelymi soputstvuyushchimi serdechno-sosudistymi zabolevaniyami. Khirurgiya. 2012; 7: 18-26. (In Russ.)]

*15. **Acknowledgments** (this section can be used to acknowledge the contributions of others who do not meet the ICMJE criteria for authorship (in example, those who provided administrative support, writing assistance, language editing)).*

*16. **Author Contributions Statement, Funding Statement, Conflict of Interest Statement** must be included at the end of the article, properly worded, according to the requirements of the Guidelines for Authors.*

17. For more details regarding the creation of the article, we encourage the authors to access the expanded version of the Guide for authors, on the journal's web page: https://artamedica.md/index.php/artamedica/Ghid_pentru_autori

18. Articles that do not meet the requirements mentioned above will be returned to the authors for the necessary changes.

19. For additional information, visit the journal's website https://artamedica.md/ or contact the journal's editorial office at (+373 22) 72-91-18, (+373) 79434240 and by e-mail: info@artamedica.md

EDITORIAL BOARD