

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
Institutului de Neurologie și Neurochirurgie din Republica Moldova

Cu titlu de manuscris
CZU: 616.857+[616.831+616.132.2]-005.4

MATICIUC Violeta
Migrena la pacienți cu evenimente vasculare ischemice:
cerebrale și coronariene

321.05 – NEUROLOGIE CLINICĂ

Autoreferatul
tezei de doctor în științe medicale

CHIȘINĂU 2016

Teza a fost elaborată în Institutului de Neurologie și Neurochirurgie din Republica Moldova.

Conducător științific:

MOLDOVANU Ion, doctor habilitat în medicină, profesor universitar

Consultant științific:

GROSU Aurel, doctor habilitat în medicină, profesor universitar

Referenți oficiali:

GROPPIA Stanislav, dr. hab. în medicină, profesor universitar, academician AȘM, șef Catedră Neurologie, Neurochirurgie și Genetică Medicală, facultatea Educație continuă în medicină și farmacie, USMF “Nicolae Testemițanu”

RĂDUCAN Aurica - dr. în medicină, conferențiar universitar, Laboratorul științific Urgențe cardiace și tulburări de ritm cardiac, IMSP Institutul de Cardiologie

Componența Consiliului științific specializat:

1. **LACUSTA Victor** - doctor habilitat în medicină, profesor universitar, academician AȘM, Om emerit
2. **GAVRILIUC Mihail** - doctor habilitat în medicină, profesor universitar, șef Catedră Neurologie, IP USMF “Nicolae Testemițanu”
3. **ODOBESCU Stela** – doctor habilitat în medicină, conferențiar cercetător, șef al Laboratorului Științific Neurologie Funcțională al IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie din RM
4. **PASCAL Oleg** - doctor habilitat în medicină, profesor universitar, șef catedră reabilitare medicală, medicină fizică și terapie manuală a USMF „N. Testemițanu”
5. **GDUMAC Valentin** – doctor habilitat în medicină, profesor universitar, șef secție biochimie a Laboratorului Central de Cercetări Științifice al USMF “Nicolae Testemițanu”

Susținerea tezei va avea loc la 22 septembrie 2016, ora 14.00 în ședința Consiliului Științific Specializat D 56.321.05 - din cadrul Institutului de Neurologie și Neurochirurgie din Republica Moldova (MD-2004, Chișinău, str. Korolenco 2) etajul 1, sala de conferințe.

Teza de doctor în medicină și autoreferatul pot fi consultate la biblioteca Universității de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, din Republica Moldova (MD 2004, Chișinău, bd. Ștefan Cel mare și Sfânt, 165) și la pagina web a C.N.A.A. (www.cnaa.md).

Autoreferatul a fost expediat la 2016.

Secretar științific

al Consiliului științific specializat:

ROTARU Lilia

doctor în medicină,
conferențiar cercetător

Conducător științific:

MOLDOVANU Ion

doctor habilitat în medicină,
profesor universitar

Consultant științific:

GROSU Aurel

doctor habilitat în medicină,
profesor universitar

Autor

MATICIUC Violeta

medic neurolog

© Maticiuc Violeta, 2016

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea temei. Tulburările cefalalgice sunt foarte frecvente și au un impact major asupra sănătății publice. Recentele studii europene estimează că prevalența medie a cefaleei la adulți, pe durata de un an, constituie 51%, dintre care migrenei îi revine 14% [1]. În Republica Moldova, conform datelor epidemiologice recente, prevalența migrenei în mediul rural este de 22%, în mediul urban –18%, iar prevalența migrenei cronice a constituit 4.01% [2]. Migrena constituie o patologie recidivantă, cronică, progresivă la persoane cu o predispoziție genetică și biologică [3, 4]. Cronicizarea migrenei scade calitatea vieții și crește gradul de dizabilitate a pacienților, care solicită mai multe resurse financiare și umane pentru tratarea maladiei [5].

Există dovezi observaționale, prospective și imagistice că migrena crește riscul de accident vascular cerebral ischemic de aproape două ori [6]. În ultimele decenii tot mai multă atenție se acordă unei posibile interacțiuni dintre migrenă și sindroamele coronariene acute (SCA) [7].

Asocierea dintre migrenă și afectarea ischemică cardiacă vine din presupunerea că disfuncția endotelială, prezentă în migrenă, este localizată nu doar la nivel cerebral, dar, probabil, reprezintă un proces mai difuz și care ar putea implica și vasele coronariene [8].

Unii cercetători au stabilit că migrena, în special migrena cu aură, este asociată cu un risc cardiovascular sporit, deoarece are loc activarea factorilor protrombotici și vasoactivi în perioada crizei migrenoase [9]. Mai multe studii recente demonstrează asocierea migrenei (cu și fără aură) cu anumite fenomene ischemice, cum ar fi: angina pectorală, infarctul miocardic, proceduri de revascularizare coronariană, sindromul de claudicație intermitentă, precum și mortalitatea prin maladii cardiovasculare [8, 10].

Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemelor de cercetare. Interacțiunea dintre migrenă și accidentul vascular cerebral ischemic prezintă o problemă actuală, căreia i se acordă din ce în ce mai multă atenție [11]. Recentele studii vin cu argumente convingătoare în favoarea existenței unei relații dintre AVC și migrenă. Există mai multe mecanisme potențiale pentru un risc sporit de accident vascular cerebral ischemic la pacienții cu migrenă. Printre varietatea de mecanisme presupuse, care pot induce un accident ischemic în perioada interictală (în afara crizei migrenoase) sunt: *a) disfuncția endotelială, b) disecția arterială, c) foramen ovale persistent și d) cardioembolismul* [12].

Mecanismele care relaționează migrena cu bolile vasculare ischemice rămân incerte, fiind complexe. Expansiunea depresiei corticale, presupus substrat al aurei migrenoase, poate predispute direct la leziuni cerebrale și care ar explica de ce migrena cu aură (MA) este în mod constant demonstrat ca un factor de risc pentru ischemie cerebrală, în timp ce pentru migrenă fără aură (MO), dovezile sunt mai puțin consistente. În plus, persoanele cu migrenă au o prevalență mai mare a factorilor de risc cunoscuți a fi asociați cu bolile cardiovasculare (BCV), inclusiv hipertensiunea arterială, diabetul zaharat și hiperlipidemia. Prevalența factorilor de risc ai bolilor cardiovasculare este, de asemenea, mai mare pentru MA în raport cu MO. Migrena cu aură este asociată cu un risc sporit de accident vascular cerebral ischemic și, probabil, de asemenea, pentru alte evenimente cardiovasculare ischemice [8].

Disfuncția endotelială, procesele stresului oxidativ pot fi cauze sau consecințe ale migrenei, anume aceste mecanisme ar putea explica legătura dintre migrenă, ictusul ischemic cerebral și boala ischemică cardiacă [12]. Stabilirea unui diagnostic precoce de migrenă, tratamentul și profilaxia ei ar putea preîntâmpina dezvoltarea unei eventuale ischemii, ce poate provoca dizabilitate neurologică care după severitatea și impactul său social, nu poate fi comparată cu oricare altă dizabilitate [13].

O direcție nouă în cercetare este aspectul electrofiziologic al migrenei, prin EEG-tomografie funcțională, care poate oferi identificarea surselor de undă delta, ce indică afectarea structurilor cerebrale la acești pacienți și, posibil, noi abordări terapeutice [14, 15].

Hipertensiunea arterială amplifică efectul migrenei asupra peretelui vascular, dereglează mecanismele de adaptare cerebrală prin alterarea debitului sanguin cerebral, autoreglării cerebrale regionale și a funcției endoteliale [16]. Nivelurile ridicate de NO pot fi atribuite unei contribuții genetice [17].

Așadar, studierea particularităților migrenei, impactul ei asupra disfuncției endoteliale și stresului oxidativ, relația migrenei cu ceilalți factori de risc în afecțiunile ischemice (cerebrale și cardiace), constituie o problemă importantă și actuală în neurologie.

Scopul lucrării. Analiza rolului migrenei ca un potențial factor de risc vascular și relației ei cu alți factori de risc principali (HTA, DZ, dislipidemiile, tabagismul) la pacienții cu evenimente vasculare ischemice (cerebrale și coronariene), elucidarea particularităților clinice ale disfuncției endoteliale și stresului oxidativ la acești pacienți.

Obiectivele studiului:

1. Evaluarea severității accidentului cerebral ischemic în dependență de prezența sau absența migrenei la acești pacienți (după scala Rankin).
2. Aprecierea particularităților sindromului cefalalgic la pacienții cu evenimente ischemice (accident vascular cerebral și sindrom coronarian acut).
3. Aprecierea rolului factorilor de risc vascular la pacienții cu migrenă și evenimente ischemice (cerebrale și coronariene).
4. Determinarea markerilor serici ai disfuncției endoteliale (metaboliților oxidului nitric) și ai stresului oxidativ la pacienții cu accident cerebrovascular ischemic și sindrom coronarian acut cu și fără migrenă.

Metodologia cercetării științifice.

În vederea atingerii obiectivelor propuse au fost utilizate metode științifice moderne de cercetare și analiză statistică a datelor. Informațiile necesare studiului au fost obținute prin chestionarea directă a pacienților și din fișele de observație ale acestora. În prima fază a cercetării a fost folosit un chestionar structurat, care identifică aspecte sociodemografice, caracteristica cefaleei, evaluarea comorbidităților, anamnestical erodocolateral, diverse date clinice, etc. [19]. Diagnosticul de AVC ischemic a fost confirmat prin CT sau IRM cerebral în secțiile specializate. Pacienții cu SCA au fost selectați în secțiile de profil, unde acest diagnostic a fost stabilit în baza investigațiilor speciale.

Evaluarea markerilor disfuncției endoteliale și ai stresului oxidativ în serul pacienților a fost efectuată în Laboratorul Științific de Biochimie al USMF „Nicolae Testemițanu” [20]. Datele obținute au fost analizate statistic cu ajutorul programului

Epi Info, au fost aplicate metode parametrice de analiză pentru variabilele repartizate uniform și metode neparametrice pentru variabilele repartizate neuniform, în conformitate cu cerințele analizei variaționale.

Noutatea și originalitatea științifică:

- Pentru prima dată a fost efectuat un studiu de analiză complexă a specificului sindromului cefalalgic, în special al migrenei, la pacienții care au suportat accident vascular cerebral ischemic și sindrom coronarian acut.
- S-a constatat că pacienții care suferă de migrenă dezvoltă o ischemie cerebrală la o vârstă mai tânără decât subiecții fără migrenă.
- S-a stabilit că pacienții cu accident cerebral ischemic și migrenă asociată prezintă un grad de dizabilitate motorie (Scala Rankin) mai avansat decât pacienții cu alte cefalee sau fără cefalee.
- A fost evaluată ponderea migrenei și impactul patologiilor comorbide în gradul de dizabilitate motorie la pacienții care au suportat accident vascular cerebral ischemic.
- În premieră a fost utilizată metoda biochimică de apreciere a disfuncției endoteliale, în toate grupele de pacienți, prin aprecierea metaboliților oxidului nitric, care a constatat că acest proces este mai exprimat la pacienții cu migrenă.
- S-a constatat că subiecții ce suferă de migrenă (cu accident vascular cerebral ischemic și sindrom coronarian acut) prezintă un grad mai avansat de ateroscleroză în raport cu pacienții fără migrenă (cu accident vascular cerebral ischemic și sindrom coronarian acut).
- Au fost apreciate valorile indicatorilor stresului oxidativ în toate grupele de cercetare, care sunt majorate la pacienții din grupele de referință, în comparație cu grupa de sănătoși.
- Au fost evidențiate particularitățile cefaleei și ale comorbidităților ei, cât și impactul lor asupra endoteliului și stresului oxidativ.

Problema științifică soluționată în teză este estimarea particularităților și impactului migrenei în fenomenele ischemice la nivel cerebral și cardiac, aprecierea influenței fenomenului cefalalgic (în special al migrenei) asupra gradului de dizabilitate motorie la pacienții cu AVC ischemic în comparație cu pacienții cu alte/fără cefalee, precum și estimarea ratei disfuncției endoteliale și a stresului oxidativ la pacienții cu afectări ischemice. Toate acestea cer o anumită vigilență din partea specialiștilor, în vederea stabilirii precoce a diagnosticului de migrenă, profilaxiei atacurilor de migrenă și instituirii tratamentului adecvat cu scopul prevenirii fenomenelor ischemice.

Semnificația teoretică. Această cercetare confirmă și extinde cunoștințele, tactica și necesitatea de cercetare a sindromului cefalalgic, în special al migrenei, la pacienții cu AVC ischemic și SCA. S-a demonstrat că subiecții cu migrenă pot dezvolta un eveniment ischemic cerebral la o vârstă mai tânără, prezintă un proces de aterogeneză mai exprimat în comparație cu pacienții fără migrenă. De asemenea, prezentul studiu a constatat că subiecții care suferă de migrenă prezintă un grad de dizabilitate motorie mai înalt (conform scalei Rankin) în comparație cu pacienții cu alte/fără cefalee. A fost efectuată o analiză amplă de corelație a parametrilor hemodinamici, comorbidităților, datelor anamnestice și rezultatelor de laborator și

asocierii lor cu sindromul cefalalgic. Determinarea disfuncției endoteliale, prin aprecierea derivaților oxidului nitric, a constatat că aceasta este mai pronunțată la pacienții cu diferite tipuri de cefalee, în special la cei cu migrenă. De asemenea, s-a apreciat gradul stresului oxidativ, care se manifestă mai pregnant la pacienții din grupele de cercetare în comparație cu grupa de control.

Valoarea aplicativă a lucrării.

Studiul efectuat a stabilit importanța analizei sindromului cefalalgic la pacienții cu ischemii cerebrale și la pacienții cu ischemii cardiace. Monitorizarea ambulatorie a crizelor de cefalee migrenoasă, cu administrarea tratamentului profilactic, va permite reducerea numărului și intensității crizelor, determinând eventual prevenirea proceselor ischemice la nivel sistemic. Rezultatele testărilor de laborator permit punerea în evidență a predispoziției sau a gradului de disfuncție endotelială și al stresului oxidativ la această categorie de pacienți. Examenul complex al subiecților cu migrenă, cu evaluarea concomitentă a celorlalți factori de risc vasculari (HTA, diabet zaharat, dislipidemii, dereglări de ritm cardiac, etc.) permit stratificarea lor, pentru a scoate în evidență rolul migrenei ca factor de risc în mecanismele ischemiei la acești pacienți.

Rezultatele științifice înaintate spre susținere:

1. Cercetarea efectuată ne-a permis să conchidem cu certitudine că migrena este asociată cu anumite particularități de manifestare clinico-biochimică la pacienții cu patologie ischemică (cerebrală și cardiacă).
2. Pacienții cu migrenă care au suportat accident cerebral ischemic prezintă un grad de dizabilitate motorie (scala Rankin) mai sever în comparație cu pacienții cu alte cefalee sau fără cefalee.
3. La pacienții cu migrenă accidentul cerebrovascular ischemic debutează la o vârstă mai tânără, față de pacienții fără migrenă.
4. În toate grupele de cercetare pacienții prezintă semne indirecte de disfuncție endotelială prin nivelul scăzut de S-nitrozotoli, în special la pacienții cu accident cerebrovascular și migrenă, sindrom coronarian acut și migrenă.
5. Manifestările clinice ale migrenei se caracterizează la pacienții cu sau fără patologie cerebro/cardiovasculară printr-un anumit polimorfism clinic în asociere cu anumite modificări biochimice, care reflectă nivelul stresului oxidativ și a disfuncției endoteliale, a căror evidențiere contribuie la optimizarea diagnosticului și a monitorizării pacienților în aspect terapeutic și profilactic.

Implementarea rezultatelor științifice a fost realizată în procesul de cercetare și experiența clinică în Secțiile Neurorecuperare, Secția Cefalee și Tulburări Vegetative ale Institutului de Neurologie și Neurochirurgie, Secția Infarct Miocardic Acut, Secția Neurorecuperare ale Spitalului Clinic Municipal „Sfânta Treime”, Secția nr. 1 a Institutului de Cardiologie.

Aprobarea rezultatelor științifice:

Rezultatele studiului au fost prezentate și discutate la foruri științifice naționale și internaționale: Conferințele științifice ale colaboratorilor și studenților ale USMF „Nicolae Testemițanu” (2011, 2012, 2013, 2014), Simpozionul al XII-lea Internațional Chișinău - Iași al Neurologilor și Neurochirurgilor, Chișinău, Republica Moldova (9–10 iunie 2011), EHMTIC 2012 – Congresul Internațional al Federației

Europene de Cefalee și Migrenă, Londra, Marea Britanie (20–23 septembrie 2012), Congresul al XXIII - lea al Societății Europene de Neurologie, Barcelona, Spania (8–11 iunie 2013), Congresul al XXI-lea Mondial al Neurologilor, Viena, Austria (21–26 septembrie 2013), Simpozionul al XIII-lea Internațional (Iași–Chișinău) al Neurologilor și Neurochirurgilor, Iași, România (28-30 noiembrie 2013), EFNS 2013 - Congresul Internațional al Neurologilor, Turcia, Istanbul (31.05-3.06.2014), EHMTIC 2014 – Congresul Internațional al Federației Europene de Cefalee și Migrenă, Copenhaga, Danemarca (18-21 septembrie 2014), Congresul al V-lea al Neurologilor din Republica Moldova cu participare internațională, Simpozionul al XIV-lea al Neurologilor și Neurochirurgilor, Chișinău – Iași (1-3 octombrie 2015).

Publicații: la subiectul tezei au fost publicate 8 lucrări științifice, inclusiv 3 articole de sinteză, 2 articole în reviste de profil naționale (4 - categoria B și 1 - categoria C) și 8 comunicări rezumative incluse în materialele congreselor și conferințelor internaționale, 2 dintre publicațiile menționate sunt fără coautori, 3 - prezentate comunicări la foruri științifice de specialitate.

Volumul și structura tezei:

Conținutul tezei este expus pe 138 pagini text de bază, procesate la calculator, constituit din următoarele compartimente: rezumatele în limbile română, rusă și engleză, lista abrevierilor, introducere și 4 capitole. Compartimentul de bază al tezei se încheie cu concluzii, recomandări practice, bibliografie din 296 de surse și 12 anexe. Materialul ilustrativ include 50 de tabele și 70 de figuri. În introducere este descrisă situația în domeniul de studiu și argumentarea actualității temei de cercetare.

Cuvinte - cheie: migrenă, accident vascular cerebral ischemic, sindrom coronarian acut, disfuncție endotelială, stres oxidativ, oxid nitric, S-nitrozotoli, dialdehida malonică, produși proteici de glicare avansată.

CONȚINUTUL TEZEI

1. ANALIZA SITUAȚIEI ÎN DOMENIUL DE STUDIU

Migrena, în special cea cu aură, se consideră un factor de risc vascular asociat cu o probabilitate dublă de accident vascular cerebral ischemic, în special la femeile tinere, fără alți factori de risc tradiționali [6]. A fost demonstrată asocierea migrenei cu o constelație de patologii comorbide care pot fi grupate în următoarele categorii: vasculare (accident vascular cerebral, hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat, boală ischemică coronariană, sindromul Raynaud, foramen ovale persistent, prolaps de valvă mitrală, anevrism atrial septal), psihiatrice (anxietate, depresie, afecțiune bipolară), neurologice (epilepsie, sindromul Tourette) și idiopatice (sindromul colonului iritabil, fibromialgia, durere pelviană, astm bronhic, alergii, endometrioză, apnee în somn, lupus eritematos sistemic) [4, 12].

2. MATERIAL ȘI METODE DE STUDIU

Studiul a fost realizat în perioada 2011-2015 și vizează pacienți selectați consecutiv din cadrul Institutului de Neurologie și Neurochirurgie (Secția de Neurorecuperare, Secția Cefalee și Tulburări Vegetative); Spitalului Clinic Municipal „Sfânta Treime”: Secția Neurorecuperare și Secția Infarct Miocardic Acut, Secția N1 a Institutului de Cardiologie. În cercetare au fost incluși 250 subiecți. Datele despre

pacienți au fost colectate prin interviul personal cu pacientul și din foile de observație. Toți pacienții au fost selectați cu diagnosticul stabilite de AVC ischemic și SCA din secțiile specializate. Interviul a avut ca scop de a stabili diagnosticul de cefalee conform Clasificării Internaționale a Tulburărilor Cefalalgice (2013 ediția III, versiunea beta) [21], după care pacienții au fost incluși în studiu. Subiecții care au suportat sindrom coronarian acut au fost evaluați de medicul cardiolog pentru stabilirea diagnosticului, apoi examinați de neurolog pentru stabilirea diagnosticului de cefalee, fiind ulterior incluși în studiu. Subiecții aparent sănătoși fără acuze la cefalee, accident vascular cerebral și sindrom coronarian acut din cadrul rudelor pacienților cercetați au fost incluși în lotul de control.

Criterii de includere în studiu:

- Prezența migrenei certe conform criteriilor elaborate de Societatea Internațională de Cefalee (*International Classification of Headaches Disorders – II, 2013, versiunea beta*).
- Pacienți cu cefalee (migrenă și/sau alte tipuri de cefalee) cu/sau fără accident vascular cerebral
- Pacienți cu accident vascular cerebral la 3 luni după debut sau sindrom coronarian acut >2 săptămâni.
- Pacienți cu alte tipuri de cefalee (cefalee de tip tensional, cefalee atribuită HTA, cefalee posttraumatică, cefalee neclasificabilă).
- Pacienți cu migrenă fără accident vascular cerebral și/sau sindrom coronarian acut.
- Ambele sexe cu vârsta cuprinsă între 18-65 de ani.
- Pacienți cooperanți.

Criteriile de excludere:

- Cefalee secundară, alta decât cefaleea atribuită HTA; cefalee atribuită AVC, cefalee atribuită SCA (*International Classification of Headaches Disorders – II, 2013, versiunea beta*).
- Cefalee primară alta decât migrenă și cefalee tip tensional.
- Vârsta <18>65 de ani.
- Pacienți cu afecțiuni organice renale, endocrine, metabolice sever exprimate
- Pacienți cu tulburări cognitive pronunțate (MMS ≤ 18).

Astfel, conform criteriilor de includere, au fost selectați 250 de subiecți repartizați în patru grupe:

- 110 de pacienți cu accident vascular cerebral.
- 110 de pacienți cu sindrom coronarian acut.
- 15 pacienți cu migrenă.
- 15 subiecți sănătoși în lotul de control.

Conform tipului și prezenței cefaleei, pacienții au fost repartizați în grupe de cercetare:

1. Lotul I (de studiu) – 40 de pacienți cu accident vascular cerebral și migrenă (AVC+Mg).
2. Lotul II (de referință) – 40 de pacienți cu accident vascular cerebral și alte cefalee: cefalee atribuită HTA, cefalee de tip tensional, cefalee posttraumatică (AVC+alte cefalee).

3. Lotul III (de referință) – 30 de pacienți cu accident vascular cerebral, fără cefalee (AVC fără cefalee).
4. Lotul IV (de studiu) – 40 de pacienți cu sindrom coronarian acut și migrenă (SCA+Mg).
5. Lotul V (de referință) – 40 de pacienți cu sindrom coronarian acut și alte cefalei (SCA+alte cefalei).
6. Lotul VI (de referință) – 30 de pacienți cu sindrom coronarian acut fără cefalee (SCA fără cefalee).
7. Lotul VII (de control) – 15 pacienți cu migrenă, fără alte modificări (Migrenă pură).
8. Lotul VIII (de control) – 15 subiecți sănătoși.

Metode de cercetare utilizate în studiu:

Evaluarea clinică. Subiecții din studiu au fost examinați neurologic și conform unui chestionar structurat referitor la caracteristicile sindromului cefalalgic prezentat (localizarea, caracterul, durata, intensitatea, frecvența, simptomele asociate, comportamentul în timpul accesului, debutul și profilul de evoluție, condițiile de agravare și ameliorare, anamnestical erodocolateral, tratamentul administrat și frecvența lui). S-a utilizat agenda de cefalee pentru monitorizarea acceselor de cefalee. Pentru excluderea cefaleelor secundare, altele decât cele din criteriile de includere subiecții au fost evaluați neuroimagic (IRM, CT cerebral), biochimic și paraclinic. Subiecții au fost examinați neurologic și intervievați referitor la accidentul vascular suportat (debutul, evoluția, tipul, emisfera afectată, bazinul vascular), gradul deficitului neurologic, gradul de dizabilitate.

Evaluarea cardiologică. Subiecții care au prezentat acuze la sindromul coronarian acut au fost examinați de către cardiolog, pentru stabilirea diagnozei și determinarea particularităților de evoluție ale sindromului coronarian acut. Ulterior pacienții au fost chestionați de către neurolog referitor la sindromul cefalalgic, cu evaluarea factorilor de risc cardiovasculari (ateroscleroza vaselor magistrale, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, fumatul, obezitatea, dislipidemia, anamnestical cardiovascular).

Evaluarea biochimică. A fost colectat 5 ml de sânge venos al pacienților, transportat la laboratorul biochimic, unde au fost investigați spectrofotometrică compuși oxidului nitric (NO) (S-nitrozotoli, nitrați, nitriți), produși obținuți în urma stresului oxidativ: AGE (Advanced glycation end products) – produse rezultate din glicarea proteinelor sau lipidelor ($\mu\text{M/L}$); AOPPs (Advanced oxidation protein products) – produse rezultate din oxidarea avansată a proteinelor ($\mu\text{M/L}$); DAM (dealdehida malonică) – aldehydă rezultată din degradarea acizilor polinesaturați ($\mu\text{M/L}$), fiind marker de peroxidare și stres oxidativ; cât și activitatea antioxidantă totală (AAT) măsurată în procente sau mM/L.

3. REZULTATELE STUDIULUI CLINIC AL SUBIECȚILOR CU MIGRENĂ ȘI FENOMENE ISCHEMICE ASOCIATE

3.1 Caracteristica generală a lotului de studiu.

Studiul clinic a cuprins 250 persoane selectate conform criteriilor de includere și repartizați în 8 grupe de cercetare. Vârsta medie în lotul de studiu a constituit 52.84 ± 7.38 ani, cu minimum 27 de ani și maximum de 64 de ani. Repartizarea după criteriul de sex a arătat că bărbații au constituit 44.8%, iar femeile - 55.2%. Greutatea corporală medie a fost 83.06 ± 15.05 kg, tensiunea arterială sistolică medie - 127.59 ± 18.84 mmHg, tensiunea arterială diastolică medie - 79.92 ± 9.21 mmHg, frecvența contracțiilor cardiace - 69.50 ± 13.14 b/min. Au fost fumători 39.6% din subiecții lotului de studiu, au avut diabet zaharat - 24.4%, hipertensiune arterială - 72.4%, ateroscleroză periferică - 24.4% și fibrilație atrială - 5.2% pacienți.

3.2 Caracteristica subiecților cu migrenă și fenomene ischemice asociate

Vârsta de debut a cefaleei la subiecții cercetați a fost de 23.77 ± 7.18 ani în grupa AVC+Mg, de 22.25 ± 6.7 ani în grupa SCA+Mg și 18.0 ± 4.29 ani la subiecții cu migrenă pură. Analiza acestui parametru permite să concluzionăm că la subiecții din grupa AVC+Mg cefaleea a debutat la o vârstă mai mare comparativ cu subiecții cu SCA+Mg, la care cefaleea a debutat la vârstă mai tânără, deosebindu-se statistic semnificativ ($p=0.015$).

Intensitatea medie a episodului de cefalee măsurată în puncte pe scala vizual analogă (SVA) a constatat că subiecții cu AVC+Mg prezintă intensitate mai mare a acceselor de cefalee conform SVA comparativ cu subiecții cu SCA+Mg ($p=0.004$), dar nu și comparativ cu subiecții cu migrenă pură, pentru care diferența nu atinge semnificație statistică (Fig.1).

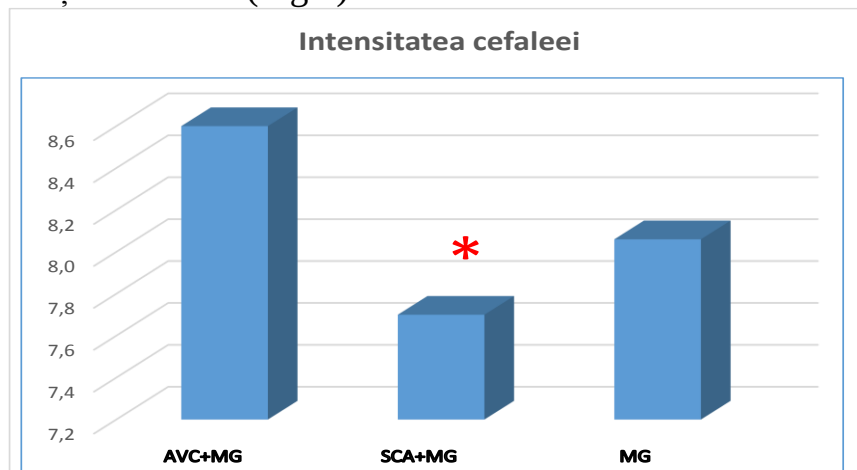
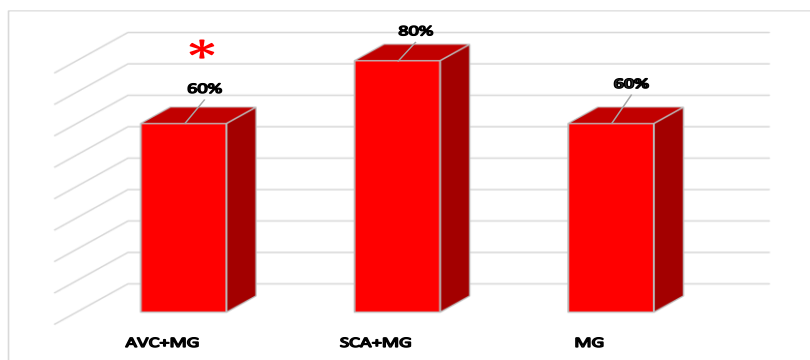


Fig.1. Intensitatea accesului de cefalee în grupele cercetate.

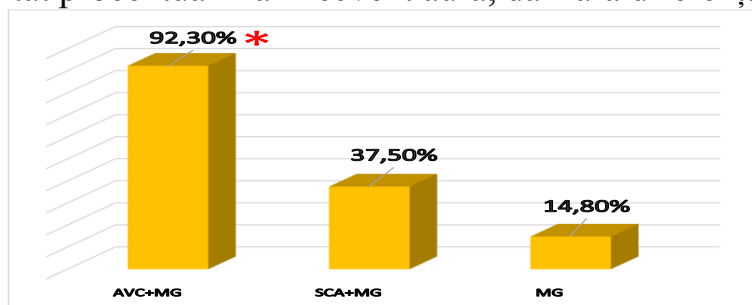
Analiza manifestărilor asociate accesului de cefalee migrenoasă a demonstrat că subiecții cu AVC+Mg au prezentat simptomul asociat greață și/sau vomă statistic semnificativ mai puțin (60%), comparativ cu subiecții cu SCA+Mg (80%) ($p<0.05$, $t=2$), dar indicele nu a atins semnificație statistică față de subiecții cu migrenă pură (Fig. 2).



* $p < 0.05$

Fig. 2. Prezența fenomenului asociat greață/vomă la subiecții cu migrenă.

Au prezentat aură conform criteriilor Clasificării Internaționale a Tulburărilor Cefalalgice (ediția a III-a, 2013, versiunea beta) 65% (26 p) dintre subiecții grupei AVC+Mg, 67.5% (27 p) dintre subiecții grupei SCA+Mg și 40% (6 p) dintre cei cu migrenă pură. Astfel, se relevă că subiecții cu AVC+Mg și cei cu SCA+Mg au prezentat procentual mai frecvent aură, dar fără diferență statistică semnificativă.



* $p < 0.05$

Fig. 3. Prezența aurei fără cefalee la subiecții cercetați.

Aură fără cefalee au prezentat 92.3% (24p) din subiecți grupei AVC+Mg, 37.5% (9p) dintre subiecții grupei SCA+Mg, 14.8% (4p) subiecți din grupa migrenă pură, fiind statistic semnificativ mai crescut în grupa AVC+Mg comparativ cu grupa SCA+Mg ($p < 0.001$, $t = 5.24$), și cu grupa migrenă pură ($p < 0.001$, $t = 8.54$) (Fig. 3).

Dintre tipurile de aură vizuală s-au evidențiat: „scânteii” - 20.8% (5 p.) în grupa AVC+Mg, 46.2% (12 p.) în grupa SCA+Mg și 66.7% (4 p.) în grupa migrenă pură, fiind statistic semnificativ mai rară în grupa cu AVC+Mg, comparativ cu grupa cu SCA+Mg ($p < 0.05$, $t = 2.59$) și comparativ cu grupa cu migrenă pură ($p < 0.01$, $t = 3.24$). „Scotoame” au prezentat 41.7% (10 p) în grupa AVC+Mg, 26.9% (7 p) în grupa SCA+Mg și 0 pacienți în grupa migrenă pură. Grupa AVC+Mg prezintă cel mai frecvent scotoame, fiind statistic semnificativ mai frecvent comparativ cu grupa migrenă pură ($p < 0.001$, $t = 5.34$), subiecții cu SCA+Mg și comparativ cu grupa migrenă pură ($p < 0.001$, $t = 3.83$) (Fig.4).

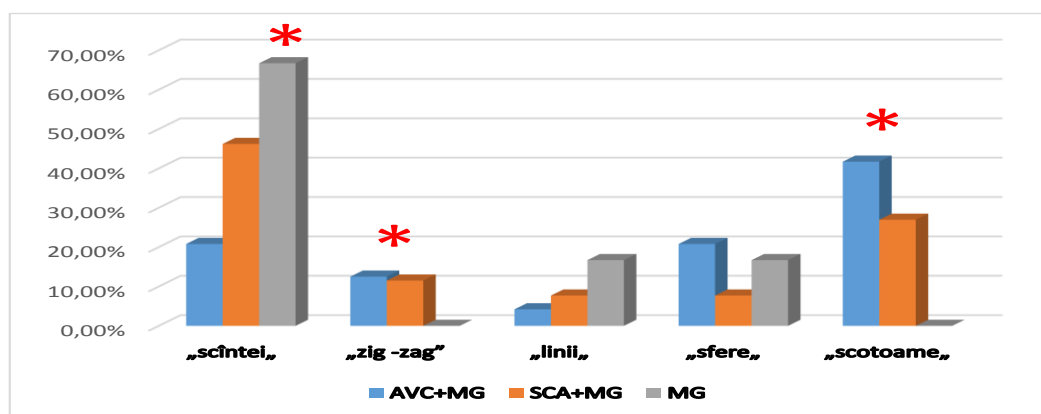


Fig.4. Localizarea cefaleei la subiecții cercetați.

Localizarea cefaleei a fost preponderant frontală în 27.5% (11 p) cazuri din grupa AVC+Mg, 17.5% (7 p.) din grupa SCA+Mg, 6.7% (1 p.) din grupul migrenă pură, fiind statistic semnificativ mai frecvent în grupa AVC+Mg, comparativ cu grupa migrenă pură ($p < 0.05$, $t = 2.13$).

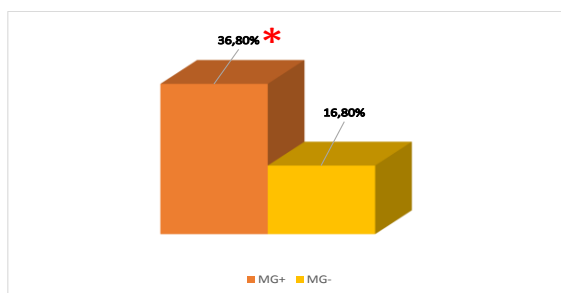


Fig.5. * $p < 0.05$ Prezența semnelor de ateroscleroză la subiecții cu/fără migrenă.

Semne de ateroscleroză periferică (carotide, femurale) constatate prin USG Doppler au fost determinate în 36.8% (35 p) cazuri în grupa „migrenă-pozitiv” și 16.8% de cazuri (26 p) în grupa „migrenă-negativ”, statistic semnificativ mai frecvent la subiecții cu migrenă comparativ cu cei fără migrenă ($p < 0.001$, $t = 3.45$) (Fig.5).

Vârsta medie de debut a accidentului vascular cerebral a constituit 49.17 ± 9.65 ani în grupa „migrenă-pozitiv” și 52.70 ± 7.31 ani în grupa „migrenă-negativ”, fiind statistic semnificativ mai mică la subiecții cu migrenă comparativ cu cei fără migrenă ($p < 0.014$).

3.3 Caracteristica pacienților cu alte tipuri de cefalee și fenomene ischemice asociate (cerebrale și/sau cardiace): date generale, particularitățile accesului cefalalgic, prezența factorilor de risc cardiovasculari.

Localizarea preponderent frontală a acceselor de cefalee s-a relevat în grupa AVC+Mg în 27.5% de cazuri, în grupa AVC+alte cefalee – la 35% pacienți, în grupa SCA+Mg a fost în 17.5% de cazuri, în grupul SCA+alte cefalee – 25% de cazuri, iar în grupa migrenă pură a fost în 6.7% de cazuri, fiind mai frecventă în grupa cu AVC+Mg, comparativ cu grupa cu migrenă pură ($p < 0.05$, $t = 2.13$) și grupa cu accident vascular cerebral și alte cefalee comparativ cu grupa cu migrenă pură ($p < 0.01$, $t = 2.80$).

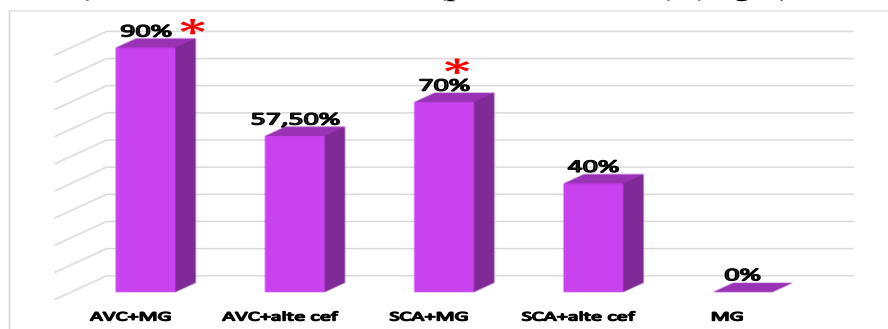
Lateralizarea preponderent *pe dreapta* a acceselor de cefalee s-a produs în grupa AVC+Mg în 22.5% de cazuri, în grupa AVC+alte cef. – 10%, în grupa SCA+Mg în 2.5% de cazuri, în grupa SCA+alte cefalei – 2.5% de cazuri, iar în grupa migrenă pură a fost în 6.7% de cazuri, fiind statistic semnificativ mai frecvent în grupa cu AVC+Mg comparativ cu grupa SCA+Mg ($p<0.01$, $t=2.83$) și grupa cu SCA+plus alte cefalei ($p<0.01$, $t=2.83$).

Conform statisticii examinate, subiecții cu migrenă și fenomene ischemice asociate au prezentat statistic semnificativ mai frecvent cefalee în debutul ischemiei, comparativ cu subiecții cu alte tipuri de cefalee, iar intensitatea cefaleei premergătoare fenomenului ischemic, în timpul sau după acesta era crescută la subiecții cu accident vascular cerebral și migrenă (Tab. 1).

Tab. 1. Intensitatea cefaleei în diferite perioade ale evenimentelor vasculare

Intensitatea cefaleei	AVC+Mg (N=40)	AVC+alte cef. (N=40)	SCA+Mg (N=40)	SCA+alte cef. (N=40)	P
Înainte ischemiei	7,68±3,14	5,18±2,55	7,57±1,87	6,43±2,03	1-2=0,003, 2-2-4=0,009
În timpul ischemiei	8,68±2,36	6,18±3,2	7,67±1,82	6,31±2,41	1-2=0,001, 1-5=0,009
După ischemie	7,26±3,47	5,4±2,17	4,92±3,45	4,31±3,85	1-4=0,033, 1-5=0,021

Au prezentat cefalee în debutul fenomenelor ischemice 90% dintre subiecții grupei AVC+Mg, 57.5% în grupa AVC+alte cefalei, 70% în grupa SCA+Mg și 40% în grupa SCA+alte cefalei, fiind statistic semnificativ mai frecvent la subiecții cu AVC+Mg, comparativ cu subiecții cu AVC+alte cefalei ($p<0.001$, $t=3.55$), subiecții cu SCA+alte cefalei ($p<0.001$, $t=5.50$), precum și pentru subiecții cu SCA+Mg, comparativ cu subiecții cu SCA+alte cefalei ($p<0.01$, $t=2.82$) (Fig.6).

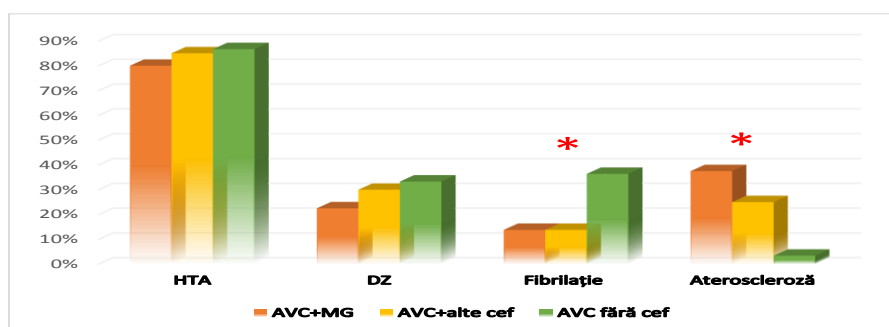


$P<0.001$

Fig.6. Prezența cefaleei în debutul fenomenelor ischemice la subiecții cercetați.

3.4 Particularitățile de evoluție a accidentului vascular cerebral la subiecții cu migrenă și/sau alte tipuri de cefalee.

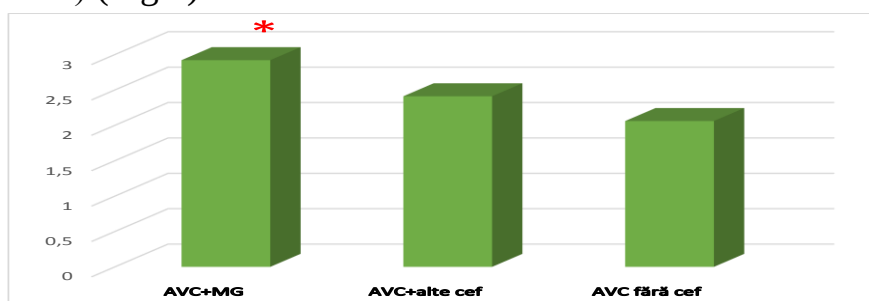
Fibrilație atrială au prezentat 13.8% dintre pacienții grupei AVC+Mg, 13.8% dintre subiecții grupei AVC+alte cefalei și 36.4% dintre subiecții grupei AVC fără cefalee, statistic semnificativ mai mulți pacienți cu AVC fără cefalee comparativ cu pacienții cu AVC+Mg ($p<0.05$, $t=2.18$) și cei cu AVC+alte cefalei ($p<0.05$, $t=2.18$) (Fig.7).



*p<0.05

Fig. 7. Factorii de risc cardiovasculari la subiecții cercetați.

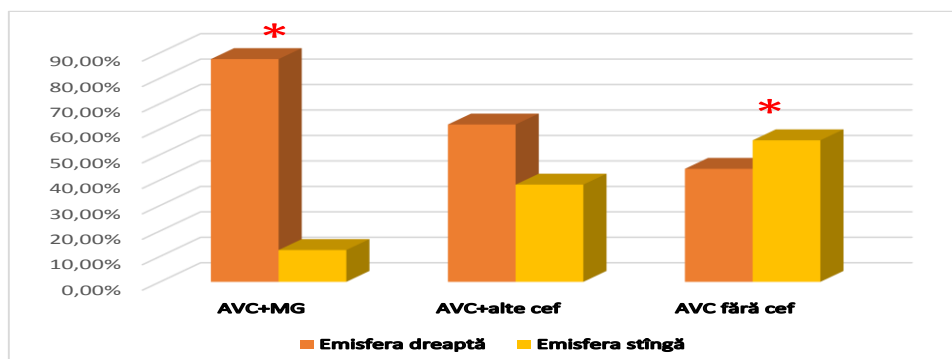
Analiza scalei de dizabilitate Rankin a demonstrat valori medii de 2.92 ± 0.91 puncte la subiecții grupei AVC+Mg, 2.41 ± 0.9 la subiecții grupei AVC+alte cefalei și 2.06 ± 0.96 puncte la subiecții grupului AVC fără cefalee, fiind statistic semnificativ mai înalte la subiecții cu accident vascular cerebral și migrenă comparativ cu cei cu accident vascular cerebral și alte cefalei ($p=0.045$) și cei cu accident vascular cerebral fără cefalee ($p=0.001$) (Fig.8).



p=0.001

Fig.8. Scala de dizabilitate Rankin la subiecții cercetați.

Examinarea prin imagistică cerebrală a demonstrat că afectarea emisferei drepte s-a constatat la 87.5% din subiecții grupei AVC+Mg, 61.8% dintre subiecții grupei AVC+alte cefalei și 44.4% dintre subiecții grupei AVC fără cefalee, statistic semnificativ mai frecvent la subiecții cu AVC+Mg, comparativ cu subiecții cu AVC+alte cefalei ($p<0.01$, $t=2.76$) și cei cu AVC fără cefalee ($p<0.001$, $t=4.11$) (Fig.9).



*p<0.05

Fig. 9. Afectarea emisferială la subiecții cercetați.

Afectarea emisferei stângi a fost înregistrată la 12.5% dintre subiecții grupei AVC+Mg, 38.2% dintre subiecții grupei AVC+alte cefalei și 55.6% dintre subiecții

grupeii AVC fără cefalee, statistic semnificativ mai frecvent la subiecții cu AVC fără cefalee comparativ cu subiecții cu AVC+Mg ($p<0.01$, $t=2.76$) și subiecții cu AVC+alte cefalee ($p<0.001$, $t=4.11$). Subiecții cu AVC+Mg prezentau afectarea preponderent a emisferei drepte, iar cei fără cefalee – a emisferei stîngi (Fig.9).

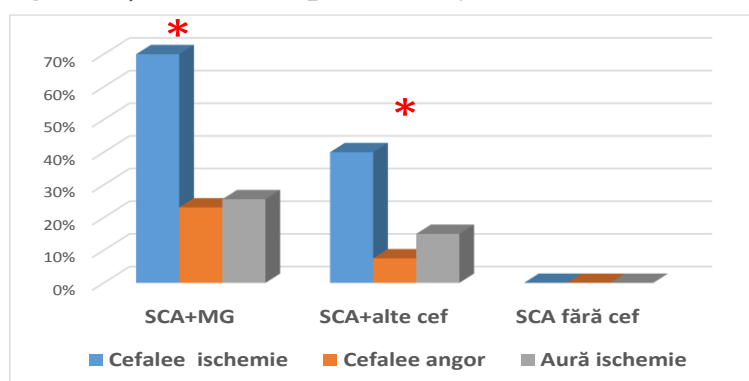
Analiza prin regresie logistică a demonstrat, că în prezentul studiu apariția accidentului vascular cerebral este asociată cu prezența hipertensiunii arteriale, fibrilației atriale, anamnesticii de fenomene ischemice cerebrale, prezența migrenei cu aură, altor tipuri de cefalee secundare, și indicele AGE.

Tab. 2. Analiza de regresie simplă a parametrului scala de dizabilitate Rankin

Parametru	R	B	p
Migrena	0.327	0.660	0.001
Aura	0.261	0.596	0.006
Aură fără cefalee	0.210	0.400	0.029
Intensitatea cefaleei	0.275	0.110	0.014
Frecvența medicației	0.241	0.043	0.033
Cefalee debut ischemie	0.238	0.471	0.013
Durata fumatului	0.205	-0.014	0.033
Anamneza AVC	0.208	0.482	0.030
Vârsta AVC	0.192	-0.022	0.047
Ateroscleroză	0.281	0.642	0.003

Această analiză a demonstrat că prezența migrenei poate fi responsabilă de pînă la 32.7% de cazuri de modificare în valoarea obținută pe scala Rankin; prezența aurei poate fi responsabilă pînă la 26.1% din valoarea pe scala Rankin; prezența aurei fără cefalee poate modifica pînă la 21% din valoarea obținută pe scala de dizabilitate, intensitatea acceselor de cefalee pot influența pînă la 27.5% din scala de dizabilitate, iar modificarea cu o unitate a intensității cefaleei generează creșterea cu 0.11 unități pe scala de dizabilitate (Tab.2).

3.5 Particularitățile de evoluție ale sindromului coronarian acut la subiecții cu migrenă și/sau alte tipuri de cefalei.



* $p<0.05$

Fig. 10. Cefalea la subiecții cu sindrom coronarian acut.

Cefalea în debutul ischেমiei s-a remarcat la 70% din pacienți în grupa SCA+Mg, 40 % - în grupa SCA+alte cefalei și 0% în grupa SCA fără cefalee, statistic semnificativ mai frecvent la subiecții cu SCA+Mg, comparativ cu subiecții cu SCA+alte cefalei ($p<0.01$, $t=2.82$) (Fig. 10).

Cefalee în angor pectoral au prezentat 23.1% din subiecți în grupa SCA+Mg, 7.5% în grupa SCA+alte cefalei și 0 % în grupa SCA fără cefalee, statistic semnificativ mai mulți în grupa cu SCA+Mg, comparativ cu cei cu SCA+alte cefalei ($p<0.05$, $t=1.78$) (Fig. 10).

Au prezentat semne de ateroscleroză a vaselor magistrale 42.5% subiecți din grupa SCA+Mg, 25.6% - în grupa SCA+alte cefalei și 13.3% - în grupa SCA fără cefalee, deci statistic semnificativ mai mulți în grupa pacienților SCA+Mg și migrenă pură, comparativ cu grupa cu SCA fără cefalee ($p<0.01$, $t=2.92$).

Tab. 3. Analiza prin regresie logistică a parametrului sindrom coronarian acut

Parametru	B	OR	95% CI	p
Anamnestice AVC	-1.184	0.306	0.106-0.887	0.029
Anamnestice SCA	1.918	6.81	2.062-22.48	0.002
Fibrilație atrială	-2.59	0.074	0.007-0.751	0.028
Alte cefalei	-1.178	0.308	0.110-0.863	0.025
S nitrozotoli	-0.321	0.725	0.588-0.894	0.003
Nitriți	-0.029	0.971	0.945-0.998	0.038

Un anamnostic de fenomene ischemice coronariene s-a evidențiat la 30% din subiecții grupului SCA+Mg, 20% din grupa SCA+alte cefalei și 10 % - în grupa SCA fără cefalee, deci statistic semnificativ la mai mulți din grupa pacienților SCA+Mg, comparativ cu cei cu SCA fără cefalee ($p<0.05$, $t=2.20$) (Tab 3).

Această analiză a confirmat faptul că apariția sindromului coronarian acut la subiecții din studiul dat a fost asociată cu anamnesticele de fenomene ischemice cerebrale și coronariene, fibrilație atrială, alte tipuri de cefalee, S-nitrozotoli, nitriți. Cu excepția anamnesticele de fenomene ischemice coronariene, toate celelalte variabile independente sunt cu valoare negativă. Prezența lor scade gradul de probabilitate a apariției sindromului coronarian acut. Pentru a confirma această ipoteză este nevoie de un studiu mai detaliat, tip cohortă.

4. REZULTATELE STUDIULUI BIOCHIMIC AL DISFUNCȚIEI ENDOTELIALE, STRESULUI OXIDATIV ȘI ACTIVITĂȚII ANTIOXIDANTE TOTALE LA SUBIECȚII CU MIGRENĂ ȘI FENOMENE ISCHEMICE

4.1 Particularitățile disfuncției endoteliale la subiecții cu migrenă și fenomene ischemice (cerebrale și/sau cardiace).

Parametrul S-nitrozotoli a avut valoarea de $2.28 \pm 1.23 \mu\text{M/L}$ în grupa AVC+Mg, $2.29 \pm 1.34 \mu\text{M/L}$ în grupa AVC+alte cefalei, $4.77 \pm 1.43 \mu\text{M/L}$ în grupa AVC fără cefalee, $2.64 \pm 1.03 \mu\text{M/L}$ în grupa SCA+Mg, $3.08 \pm 1.48 \mu\text{M/L}$ în grupa SCA+alte cefalei, $1.96 \pm 1.28 \mu\text{M/L}$ în grupa SCA fără cefalee, $3.08 \pm 1.35 \mu\text{M/L}$ în grupa migrenă pură și $3.86 \pm 1.50 \mu\text{M/L}$ la subiecții de control (Fig.11).

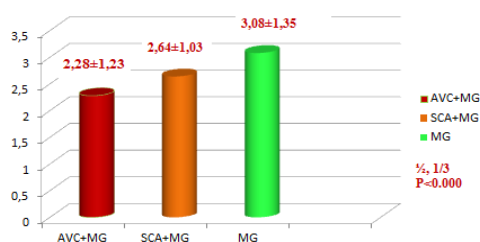


Fig.11. Parametrul S-nitrozotoli la pacienții cu migrenă.

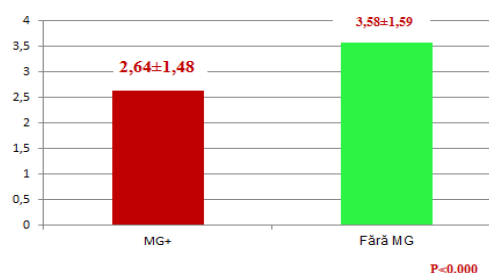


Fig.12. Parametrul S-nitrozotoli la pacienții „migrenă pozitiv”, „migrenă negativ”

Acest fapt este o dovadă că toate grupele de pacienți au rezerve scăzute de S-nitrozotoli, biodisponibilitate micșorată de NO, care este vasodilatatorul principal endogen, ce ar sugera indirect prezența unei disfuncții endoteliale.

Pentru o evaluare detaliată a parametrilor disfuncției endoteliale au fost efectuate câteva analize de stratificare.

Analiza stratificată a subiecților cu migrenă - „migrenă-pozitiv” comparativ cu fără migrenă „migrenă-negativ”, a evidențiat că cei cu migrenă prezintă valori de S-nitrozotoli mai scăzute, comparativ cu subiecții ce nu prezintă migrenă subiecții cu migrenă prezintă valori statistice semnificative mai scăzute comparativ cu cei fără migrenă pentru S-nitrozotoli, adică rezerve scăzute de NO circulant ((Fig.12).

Tab. 4. Valorile derivaților NO la subiecții cu migrenă repartizați în grupe de investigație

Parametru	AVC +Mg (30p)	SCA+Mg (30p)	Migrenă pură (15p)	P
S-nitrozotoli	2.28±1.23	2.64±1.03	3.08±1.35	½, 1/3= 0.0000
nitrați	80.15±5.21	79.50±6.11	77.46±6.40	
nitriți	22.45±10.64	22.37±10.25	26.02±17.20	

S-a demonstrat că la subiecții cu AVC+Mg au valoarea cea mai mică de S-nitrozotoli comparativ cu subiecții cu SCA+Mg (p=0.000) și migrenă pură (p=0.000) (Tab.4).

Valoarea cea mai mare de nitriți s-a constatat la subiecții de control comparativ cu subiecții cu AVC+Mg (p=0.000), pacienții cu AVC+alte cefalei (p=0.000), subiecții cu AVC fără cefalee (p=0.000), subiecții cu SCA+Mg (p=0.000), subiecții cu SCA+alte cefalei (p=0.000), ca și cei cu SCA fără cefalee (p=0.000), subiecții cu migrenă pură (p=0.000) (Fig.13).

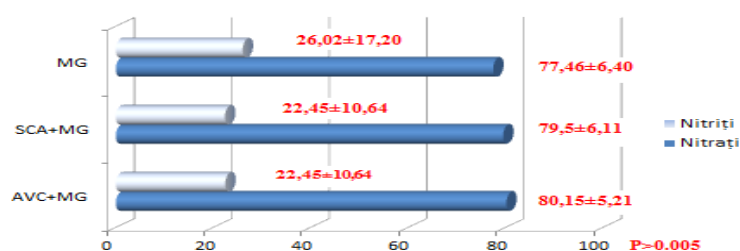
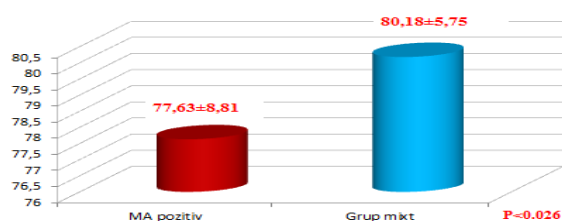


Fig.13. Nitrații și nitriții la pacienții cu migrenă.

Tab.5. Valorile derivaților NO la subiecții stratificați după prezența migrenei

Parametru	Pacienții „migrena - pozitiv” (N=75)	Pacienții „migrena - negativ” (N=115)	P
S-nitrozotoli	2.64±1.48	3.58±1.59	0.000
Nitrați	79.35±5.83	77.48±9.47	
Nitriți	23.13±11.99	22.41±14.04	

Etapa următoare a inclus examinarea a 44 de pacienți cu migrenă cu aură în grupa „migrenă cu aură pozitiv” și 146 de pacienți „migrenă cu aură negativ”. Valoarea de S-nitrozotoli a fost de $2.83 \pm 1.54 \mu\text{M/L}$ în grupa „migrenă cu aură pozitiv” comparativ cu $3.60 \pm 1.64 \mu\text{M/L}$ în grupul „migrenă cu aură negativ”, fiind statistic semnificativ mai scăzută la subiecții cu migrenă cu aură, comparativ cu ceilalți pacienți ($p=0.005$) (Tab.5).



Valoarea nitraților a fost $77.63 \pm 8.81 \mu\text{M/L}$ în grupa „migrenă cu aură pozitiv” comparativ cu $80.18 \pm 5.75 \mu\text{M/L}$ în grupa „migrenă cu aură negativ” ($p=0.026$) (Fig.14).

Fig.14. Nitrații la pacienții cu MA în comparație cu pacienții fără MA.

Pentru a evalua factorii ce pot fi asociați cu derivații oxidului nitric, s-a recurs la efectuarea unei analize de corelație. S-a stabilit că S-nitrozotoli corelează statistic semnificativ cu: prezența migrenei, prezența aurei, prezența oricărui tip de cefalee, migrena cu aură, migrena fără aură, fumatul, cantitatea de țigări fumate pe zi, durata fumatului, consumul de alcool, prezența de hipercolesterolemie, prezența de sindrom coronarian acut, vârsta de debut a cefaleei, durata acceselor de cefalee și intensitatea acceselor.

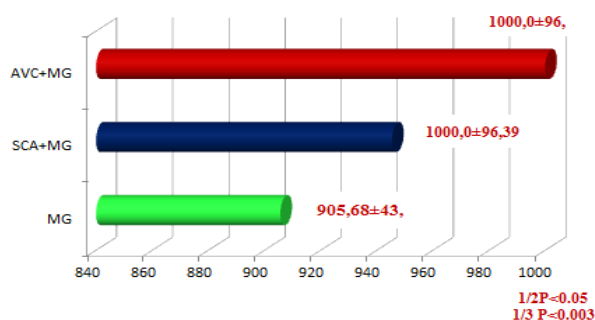
După cum se vede din tabelul 6 corelația dintre nivelul de S-nitrozotoli și fumat, prezența SCA și vârsta de debut a cefaleei au conotație negativă, iar odată cu creșterea acestor parametri are loc scăderea cantității de S-nitrozotoli în sângele pacienților.

Tab. 6. Analiza de corelație a parametrului de valoare a S-nitrozotoliilor în lotul general

Parametru	Coefficient de corelație (r)	P
Migrena pozitiv	0.287	0.000
Aura	0.196	0.007
Cefalee	0.167	0.021
Migrena cu aura	0.204	0.005
Migrena fără aură	0.147	0.043
Fumat	-0.189	0.009
Cantitatea fumatului	-0.228	0.002
Durata fumatului	-0.198	0.006
Alcool	0.159	0.029
Hipercolesterolemie	0.218	0.003
SCA	-0.205	0.005
Vârsta debut cefalee	-0.173	0.044
Durata acceselor	0.229	0.007
Intensitatea acceselor	0.259	0.002

Prezența migrenei, în special cu aură, determină creșterea cantității de S-nitrozotoli, ceea ce sugerează rolul NO în dezvoltarea accesului de cefalee și corelează cu durata și intensitatea acceselor.

4.2 Particularitățile stresului oxidativ și activității antioxidante totale la subiecții cu migrenă și fenomene ischemice (cerebrale și/sau cardiace)



S-au determinat valori crescute pentru AGE (produși rezultați din glicarea acizilor grași) la subiecții cu AVC+Mg comparativ cu subiecții cu SCA+Mg ($p=0.050$) și subiecții cu migrenă pură ($p=0.003$) (Fig.15).

Fig.15. Valorile stresului oxidativ la subiecții cu migrenă.

Dupa cum se vede din tabelul 7 pacienții „migrenă cu aură pozitiv” au prezentat valori mai înalte pentru dialdehida malonică, iar la ceilalți subiecți studiați s-au determinat valori majorate pentru produși rezultați din oxidarea proteinelor

Tab. 7. Valorile parametrilor stresului oxidativ la subiecții examinați stratificați conform prezenței migrenei cu/fără aură

Parametru	MA pozitiv N=44 p	MA negativ N=146 p	P
<i>stres oxidativ</i>			
AGE	954.69±92.35	947.10±177.71	
PPOA	50.42±23.87	61.31±39.10	0.026
DAM	9.35±4.83	7.26±3.96	0.004

Valori ridicate pentru PPOA (produși rezultați din oxidarea proteinelor) s-au determinat la subiecții cu migrenă pură, comparativ cu subiecții cu AVC+Mg ($p=0.034$) și subiecții cu SCA+Mg ($p=0.022$). Pentru ceilalți parametri diferențele nu ating semnificație statistică (Tab. 8).

Tab. 8. Valorile parametrilor stresului oxidativ și activității antioxidante totale la subiecții cu migrenă repartizați în grupe de investigate

Parametru	AVC+Mg (30p)	SCA+Mg (30p)	Migrenă pură (15p)	P
<i>Stresul oxidativ</i>				
AGE	1000.07±96.39	945.45±91.27	905.68±43.40	$\frac{1}{2}=0.050$ $\frac{1}{3}=0.003$,
PPOA	50.29±14.81	48.86±27.51	75.11±51.57	$\frac{1}{3}=0.034$, $\frac{2}{3}=0.022$
DAM	7.24±3.57	8.35±2.98	10.33±6.31	
<i>Activitate antioxidantă totală</i>				
AAT (%)	21.49±2.37	20.95±1.31	20.51±1.74	
AAT (mM/l)	0.38±0.019	0.39±0.016	0.39±0.015	

Așadar, dintre grupele cu migrenă cei ce au suportat accident vascular cerebral cu migrenă au valori majorate pentru produși rezultați din glicarea acizilor grași, iar cei cu migrenă pură au valori crescute pentru produși rezultați din oxidarea proteinelor, ambele fiind markeri ai stresului oxidativ și conduc la dezvoltarea disfuncției endoteliale, doar pe diferite căi.

Parametrul AAT (măsurat în %) se prezintă cu valori majorate în grupele de pacienți comparativ cu lotul de control, fiind de 21.49 ± 2.37 % în grupa AVC+Mg, 20.50 ± 1.66 % în grupa AVC+alte cefalei, 20.17 ± 1.78 % în grupa AVC fără cefalee, 20.95 ± 1.31 % în grupa SCA+ Mg, 21.57 ± 2.06 % în grupa SCA+alte cefalei, 20.76 ± 1.71 % în grupa SCA fără cefalee, 20.51 ± 1.74 % în grupa migrenă pură și 18.98 ± 2.01 % la subiecții de control, semnificație statistică atingând comparativ cu grupa pacienților cu AVC+Mg ($p=0.001$), SCA+Mg ($p=0.028$) și SCA+alte cefalei ($p=0.001$) (Fig.16).

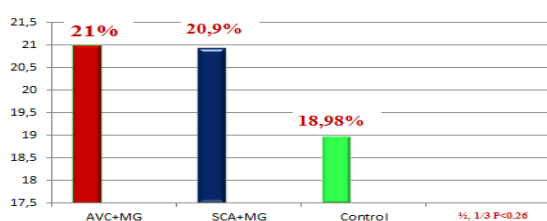


Fig.16. Activitatea antioxidantă totală la pacienții cu migrenă (AVC și SCA) și grupul de control.

Parametrul AAT (măsurat mM/L) respectă același patern, fiind mai mare la pacienții din grupele de cercetare și mai mic la subiecții de control, cu semnificație statistică în raport cu grupa cu AVC+Mg ($p=0.026$) și grupa cu SCA+alte tipuri de cefalei ($p=0.037$) (Fig.16).

Această analiză a demonstrat că pacienții din grupele de cercetare prezintă valori crescute pentru parametrii ce sugerează producerea stresului oxidative, comparativ cu lotul de control, în special pentru produși rezultați din oxidarea proteinelor și glicarea acizilor grași. În același timp, vorbim de activitate antioxidantă totală, atestată la pacienții din lotul de studiu, în special grupele cu accident vascular cerebral și migrenă, și sindrom coronarian acut și migrenă, ceea ce denotă o stare de afectare mai pronunțată.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

1. În studiul curent la pacienții cu *migrenă*, *accidentul vascular cerebral* debutează la o vîrstă semnificativ mai tînă, în comparație cu pacienții *fără migrenă*, indicînd un posibil rol agravant al migrenei asupra proceselor patofiziologice implicate în dezvoltarea ictusului ischemic cerebral.
2. La pacienții cu *migrenă*, indiferent de prezența sau absența accidentului vascular cerebral sau a sindromului coronarian acut s-a stabilit o afectare aterosclerotică a vaselor magistrale (artera carotidă comună, artera carotidă internă, artera cerebri media), statistic semnificativ mai frecventă (36.8%), în comparație cu pacienții cu alte cefalei și fără cefalee (16,2%, $p < 0.01$).
3. Cercetarea dată a stabilit că la pacienții cu *accident vascular cerebral și migrenă*, s-a evidențiat un grad de dizabilitate motorie (după scala Rankin) semnificativ mai mare, în comparație cu pacienții cu *acciden vascular cerebral și alte cefalei*, precum și față de pacienții din grupa *accidentul vascular cerebral fără cefalee*.

4. La toți pacienții cu *migrenă* din studiul nostru (cu și fără accident vascular cerebral sau sindrom coronarian acut) s-au înregistrat valori semnificativ scăzute pentru S-nitrozotoli, ceea ce denotă o disponibilitate redusă de oxid nitric și, posibil, un grad mai pronunțat de disfuncție endotelială. În special, la pacienții cu *migrenă și accident vascular cerebral* s-a înregistrat cea mai scăzută valoare de S-nitrozotoli, statistic semnificativ diferită față de grupele de pacienți cu *sindrom coronarian acut și migrenă* sau subiecții cu *migrenă pură*.
5. Pacienții cu *accident vascular cerebral și migrenă*, care ne-au preocupat, au prezentat valori semnificativ mai înalte pentru produșii rezultați din glicarea acizilor grași (AGE) comparativ cu pacienții cu *sindrom coronarian acut și migrenă*, precum și cu pacienții cu *migrenă pură*, în timp ce pacienții cu *migrenă pură* au prezentat valori statistic semnificativ mai mari pentru produșii rezultați din oxidarea proteinelor (PPOA) în comparație cu pacienții cu *accident vascular cerebral și migrenă* și în comparație cu pacienții cu *sindrom coronarian acut și migrenă*, ceea ce reflectă diferite căi de dezvoltare ale stresului oxidativ în cazul migrenei și în cazul accidentului cerebrovascular, asociat cu diferit grad de disfuncție endotelială.
6. Cercetarea dată a demonstrat că migrena constituie un factor suplimentar, care amplifică severitatea manifestărilor clinice și evolutive ale accidentului cerebrovascular și sindromului coronarian acut, probabil prin implicarea a mai multor mecanisme patogenetice (stres oxidativ, disfuncție endotelială). Rezultatele studiului efectuat sunt în acord cu rezultatele altor cercetări din domeniu și susțin conceptul de "migrenă – potențial factor de risc vascular".
7. Problema științifică abordată în teză constă în studierea particularităților manifestării migrenei la pacienții cu accident cerebrovascular și sindrom coronarian acut care se caracterizează prin polimorfism clinic în asociere cu anumite dereglări ale proceselor biochimice oxidative și funcțiilor endoteliale, ceea ce contribuie la optimizarea diagnosticului complex al migrenei și monitorizarea pacienților în dinamică.

RECOMANDĂRI PRACTICE:

1. Pacienții cu migrenă necesită o evaluare dopplerografică cu mult mai precocă, decât populația integrală, în vederea depistării proceselor aterosclerotice ale vaselor și beneficiarii tratamentului profilactic.
2. Vigilența pentru diagnosticul și tratamentul adecvat de prevenție al migrenei sunt necesare pentru micșorarea frecvenței și intensității acceselor migrenoase, deoarece pacienții cu migrenă ar putea avea o predispoziție mai mare pentru evenimente ischemice (cerebrale/cardice), necesitând luarea în calcul al riscului cardiovascular major și impunând implicări de profilaxie.
3. Conceptul de "migrenă – factor de risc vascular" impune un tratament adecvat al migrenei, de rând cu tratamentul altor factori de risc vascular, în calitate de profilaxie primară a accidentelor cerebro- și cardio- vasculare.
4. Implementarea în practica medicală a determinării valorilor serice ale derivaților oxidului nitric, cum ar fi S-nitrozotolii, nitrații și nitriții - indicatori ai disfuncției endoteliale, precum și determinarea AGE, PPOA, DAM – indicatori ai stresului oxidativ, la pacienții cu migrenă, ar putea fi necesare pentru cuantificarea gradului

disfuncției edoteliale și a stresului oxidativ și respectiv a riscului individual de dezvoltare a unui accident cerebro- sau cardiovascular.

5. Determinarea modalității de estimare a riscului cerebro- și cardiovascular în funcție de gradul disfuncției endoteliale și a stresului oxidativ reprezintă un domeniu de studiu de perspectivă și ține de evaluarea mai profundă a mecanismelor patofiziologice comune ale migrenei și evenimentelor ischemice cerebrale și cardiace.

BIBLIOGRAFIE:

1. Stovner LJ, Zwart JA, Hagen K, Terwindt GM, Pascual J. Epidemiology of headache in Europe. *Eur J Neurol*. 2006;13(4):333-45. Epub 2006/04/29.
2. Moldovanu I, Odobescu S, Craciun C. Chronic migraine with and without medication overuse: the role of drug phobia and associated factors (according to the data of Headache Centre, Chisinau, the Republic of Moldova). *Cephalalgia*. 2008; 28(11): 1229-33.
3. Groppa S., Iuhtimovschi L. Migrena și alte cefalei. Clasificare, Diagnostic diferențiat, tratament. Elaborare metodică. Chișinău, 1999. 26 p.
4. Dodick D. Review of comorbidities and risk factors for the development of migraine complications (infarct and chronic migraine). *Cephalalgia*. 2009;29((Suppl. 3)):7-14.
5. Odobescu S. Migrena cronică și sistemul nervos vegetativ. Chisinau: Bibliograf; 2012. 264 p.
6. Schurks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2009;339:b3914.
7. Kurth T, Schurks M, Logroscino G, Gaziano JM, Buring JE. Migraine, vascular risk, and cardiovascular events in women: prospective cohort study. *Bmj*. 2008;337:a636. Epub 2008/08/09.
8. Bigal M. E, T. K, Hu X, et al. Migraine and cardiovascular disease. Possible mechanisms of interaction. *Neurology*. 2009;72:1864–71.
9. Kurth T., Gaziano J.M., Cook NR. Migraine and Risk of Cardiovascular Disease in Women. *JAMA*. 2006;296(3):283-91.
10. Rose KM, Carson AP, Sanford CP, Stang PE, Brown CA, Folsom AR, et al. Migraine and other headaches: associations with Rose angina and coronary heart disease. *Neurology*. 2004;63(12):2233-9.
11. Bashir A, Lipton R, Ashina S, al e. Migraine and structural changes in the brain. A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2013;81:1260–8.
12. Tietjen G.E. Migraine and ischaemic heart disease and stroke: potential mechanisms and treatment implications. *Cephalalgia*. 2007;27:981-7.
14. Pascal O. Dezvoltarea asistenței de reabilitare neurologică în Republica Moldova. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe medicale*. 2009;3(22):8-11.
15. Lacusta V. Cerebelul și funcțiile cognitive (evoluția viziunilor neurofiziologice). . *Medicina alternativă, fiziologie clinică și metode de tratament*. 2010;Vol. 15, p. 5-10, ISSN 1857-0844. (Cat. B).
16. Lisnic V. GM. Explorări electrofiziologice ale sistemului nervos. Chișinău 1999, 40 p.

17. Grosu A, Răcilă V, Ivanov V, et al. Ateroscleroza preclinică: disfuncția endotelială, intima-media, rigiditatea vasculară. *Curierul Medical*. 2011; 4(322):p. 67-70.
18. Răducan A. Sincopa neurocardiogenă: mecanisme fiziopatologice de producere, diagnostic și tratament. Teza de doctor în medicină Chișinău 2009. 2009:114.
19. Gavriluc M. Examenul neurologic. Monografie Chișinău: "Sirius"; 2012. 140 p.
20. Gudumac V. et al. Investigații biochimice de laborator. Compendiu , Chișinău : Tipografia "PRAG-3", 2008.
21. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. *Cephalalgia*. 2013;33(9):629-808.

LISTA LUCRĂRILOR PUBLICATE LA TEMA TEZEI:

Articole de sinteză:

1. Moldovanu I., **Maticiuc V.**, „Migrena - factor de risc în evenimentele vasculare ischemice cerebrale și coronariene. Revista literaturii”. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2011, vol. 1(29), p. 105-109. Categoria B.
2. **Maticiuc V.**, „ICTUSUL MIGRENOS-VIZIUNI MODERNE” În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău 2015, vol. 1(46), p 492-495. Categoria B.

Articole în reviste naționale:

3. Moldovanu I., **Maticiuc V.**, „ESTE OARE ICTUSUL ISCHEMIC CEREBRAL MAI SEVER LA PACIENȚII CU MIGRENĂ?” În: *Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău, 2013, ediția XIV, vol. 3, p. 502-508. Categoria C.
4. Moldovanu I., **Maticiuc V.**, „Mecanismele comune ale migrenei cu fenomenele ischemice în accidentul cerebral ischemic și sindromul coronarian acut (Revista literaturii)” În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2015, vol. 2 (47), p. 62-69. Categoria B.
5. **Maticiuc V.**, „Migrena în contextul factorilor de risc la pacienții cu ictus ischemic cerebral” În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2013, vol. 2 (38), p. 45-50. Categoria B.

Teze ale comunicărilor științifice internaționale:

6. **Maticiuc V.**, Moldovanu I., Grosu A., Grosu O., Josan D. Migraine as the manifestation of acute myocardial ischemia. Abstracts of the XXI World Congress of Neurology. In: *The Journal of the Neurological Sciences*, Vienna, Austria, 2013, vol. 333, Suppl. 1, p. e 491.
7. **Maticiuc V.**, Moldovanu I., Odobescu S., Grosu O. Is ischemic stroke more severe in patients with migraine vs. other headache types? Abstracts of the European Headache and Migraine Trust International Congress (EHMTIC 2012). In: *The Journal of Headache and Pain*. London, Great Britain, 2013, vol. 14 (Suppl 1), p. 47.
8. **Maticiuc V.**, Moldovanu I., Grosu O. The role of preexisting migraine in the acute stroke presentation. Abstracts of the European Federation of Neurological Society (EFNS). In: *European Journal of Neurology* 21 (Suppl.1), 388-713.

ADNOTARE
Maticiuc Violeta

Migrena la pacienți cu evenimente vasculare ischemice: cerebrale și coronariene
Teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2016.

Structura tezei: Introducere, 4 capitole, concluzii, bibliografia 296 de surse, 12 anexe, 138 de pagini text de bază, 70 de figuri, 50 de tabele. Rezultatele sunt publicate în 8 lucrări științifice.

Cuvinte - cheie: migrenă, disfuncție endotelială, stres oxidativ, oxid nitric, S-nitrozotoli, dialdehida malonică, produse finale de glicare avansată, produși proteici de glicare avansată.

Domeniul de studiu al tezei: neurologie, cardiologie, biochimie.

Scopul și obiectivele tezei: Analiza rolului migrenei ca un potențial factor de risc vascular și relației ei cu alți factori de risc cunoscuți atestați la pacienții cu evenimente vasculare ischemice (cerebrale și coronariene), elucidarea particularităților clinice ale disfuncției endoteliale și stresului oxidativ la acești pacienți.

Noutatea și originalitatea științifică: S-a efectuat o analiză complexă a specificului și particularităților migrenei la pacienții cu accident cerebral ischemic și sindrom coronarian acut. A fost demonstrat că pacienții cu migrenă prezintă un grad mai avansat de dizabilitate motorie în comparație cu pacienții cu alte/fără cefalee. Investigarea parametrilor biochimici a permis estimarea particularităților disfuncției endoteliale și ale stresului oxidativ la pacienții cu migrenă.

Problema științifică soluționată în teză este aprecierea rolului migrenei, în paralel cu alți factori de risc în fenomenele ischemice cerebrale și coronariene, estimarea impactului migrenei asupra endoteliului vascular și al stresului oxidativ.

Semnificația teoretică. Rezultatele studiului nostru argumentează, că migrena poate fi privită ca un posibil factor de risc sporit pentru fenomene ischemice cerebrale și cardiace, care debutează la o vîrstă mai tînră, prezintă un anume impact asupra endoteliului vascular și provoacă dizabilitate mai gravă la pacienții cu migrenă comparativ cu pacienții fără migrenă. Aceasta impune o conduită corectă în vederea tratamentului/profilaxiei migrenei, cu scopul prevenirii unui accident ischemic cerebral și cardiac.

Valoarea aplicativă a lucrării. Evidențierea pacienților cu migrenă, care prezintă un risc înalt de accident ischemic cerebral sau cardiac, în vederea aplicării tratamentului profilactic. Această lucrare a stabilit oportunitatea evaluării disfuncției endoteliale și a stresului oxidativ la pacienții cu sindrom cefalgic, în special la cei cu migrenă.

Implementarea rezultatelor științifice a fost realizată în cadrul INN (Secțiile Neurorecuperare, Cefalee și Tulburări Vegetative), Institutul de Cardiologie, Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime”.

РЕЗЮМЕ

Виолета Матичук

Мигрень у пациентов с ишемическими сосудистыми событиями: церебральными и коронарными

Диссертация кандидата медицинских наук, Кишинев, 2016.

Работа изложена на 138 страницах, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, библиографии из 296 источников, 12 приложений, 50 таблиц, 70 рисунков. Результаты исследования опубликованы в 8 научных работах.

Ключевые слова: мигрень, эндотелиальная дисфункция (ЕД), окислительный стресс. (ОС), оксид азота, S-нитрозотиолы, продукты окисления белков и жиров.

Область исследования диссертации: неврология, кардиология, биохимия.

Цель и задачи диссертации: Анализ роли мигрени в качестве потенциального фактора риска и его взаимосвязи с другими известными факторами риска, которые встречаются у больных с ишемическими событиями (церебральными и коронарными), выяснения особенностей эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса у этих пациентов.

Научная новизна. Был проведен всесторонний анализ специфики и особенностей мигрени у пациентов с ишемическим инсультом (ИИ) и острого коронарного синдрома (ОКС). Было доказано, что пациенты с мигренью представляют более высокую степень инвалидности, по сравнению с пациентами без мигрени. Биохимические исследования подтвердили сочетание ЕД и ОС у больных с мигренью.

Научная проблема, решенная в диссертации: Было проанализировано влияние и взаимосвязь мигрени, наряду с другими факторами сосудистого риска на ИИ и ОКС, и ее влияние на эндотелий и окислительный стресс.

Теоретическая значимость. Наши данные утверждают, что мигрень нужно рассматривать как возможный фактор риска для ишемических событий, которые дебютируют в более раннем возрасте, влияют на эндотелий. Всё это требует адекватного лечения/профилактики мигрени в предотвращении ИИ и ОКС.

Значение работы. Выделение пациентов с мигренью, которые имеют высокий риск развития ИИ и ОКС, с целью применения профилактического лечения. Данная работа установила целесообразность оценки ЕД и ОС у пациентов с мигренью.

Внедрение научных результатов в научную и клиническую деятельность Института Неврологии и Нейрохирургии, Института Кардиологии, Муниципальной Клинической Больницы „Sfânta Treime.

SUMMARY

Violeta MATICIUC

Migraine in patients with ischemic vascular events: cerebral and coronary
Thesis for degree of doctor in medical sciences, Chisinau, 2016

Structure: The thesis contains 138 pages of main text, 296 references, 50 tables and 70 figures. The obtained results were published in 8 scientific works.

Key words: migraine, endothelial dysfunction, oxidative stress, nitric oxide.

Domain of study: neurology, cardiology, biochemistry.

The aim and objectives of the study: analysis of role and particularities of migraine, as a potential vascular risk factor and its relation to other known vascular risk factors in patients with ischemic vascular events (stroke and acute coronary events) and of clinical features of endothelial dysfunction and oxydative stress in these patients.

Novelty and study originality: It was conducted a comprehensive analysis of the specifics and particularities of migraine, in patients with ischemic stroke and acute coronary syndrome. It has been demonstrated that patients with migraine have a more severe impact on the degree of motor disability than patients with other/or without headache. Investigation of biochemical parameters allowed to estimate particularities of the endothelial dysfunction and oxidative stress in patients with migraine.

The scientific issue solved in the thesis: The impact and correlation of migraine were estimated, along with other risk factors, in the phenomenon of ischemic cerebral and coronary events, together with analysis of migraine influence on vascular endothelium and oxidative stress.

Theoretical value: Our study provided additional arguments that migraine can be regarded as a possible factor of risk for ischemia, beginning at a younger age, having an impact on vascular endothelium, and causing worse disability compared with patients without migraine and other headaches or without headache. This requires proper management in the treatment/prevention of migraine for prophylaxis of ischemic cerebral and cardiac attacks.

Practical value consisted in highlighting patients with migraine who have a high risk of ischemic stroke and heart attacks in order to apply preventive treatment. The current work determined the opportunity of assessment of endothelial dysfunction and oxidative stress in patients with headache syndromes, especially in those with migraine.

Implementation of scientific results was conducted in the Institute of Neurology and Neurosurgery (Departments of Rehabilitation, Headache and Autonomic disorders), Institute of Cardiology, The Municipal Hospital „Sfânta Treime”.

LISTA ABREVIERILOR

AVC – accident vascular cerebral
AGE - (Advanced glycation end products) - produse finale de glicare avansată
AAT - Activitate antioxidantă totală
AVC - accident vascular cerebral
BCV – boală cerebrovasculară
CPE - celule precursorale endoteliale
DE - disfuncție endotelială
DAM - dialdehidă malonică
DZ - diabet zaharat
FCC – frecvența contracțiilor cardiace
IMA- infarct miocardic acut
HTA – hipertensiune arterială
HDL- colesterol (High-density lipoprotein)- lipoproteine cu densitate ridicată
LDL- colesterol (Low-density lipoprotein)- lipoproteine cu densitate scăzută
MPE - (endothelial microparticle) - microparticule endoteliale
MA - migrenă cu aură
MO - migrenă fără aură
Mg - migrenă
MTHFR - (Methylenetetrahydrofolat reductase)- metilentetrahidrofolat reductaza
NO - oxid nitric
PFO - foramen ovale patent
PPOA - produse proteice de oxidare avansată
PAF - (platelet –activating factor) - factor de activare trombocitară
SCA - sindrom coronarian acut
TA - tensiune arterială
TAD - tensiune arterială diastolică
TAS - tensiune arterială sistolică
FvW - Factorul von Willebrand

VIOLETA MATICIUC

**Migrena la pacienți cu evenimente vasculare ischemice:
cerebrale și coronariene**

321.05 – NEUROLOGIE CLINICĂ

**Autoreferatul
tezei de doctor în medicină**

Aprobat spre tipar: 00.00.0000
Hârtie offset. Tipar digital
Coli de tipar: 2,0

Formatul hârtiei A4
Tiraj ... ex...
Comanda nr. 66.

SRL „PRINT-CARO”
Chișinău, str. Astronom N. Donici, 14, tel. 0-22-85-33-86