

ACADEMIA DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI
SECȚIA ȘTIINȚE ALE VIEȚII

BULETINUL
ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI
ȘTIINȚE MEDICALE

REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ

Fondată în anul 2005
Apare de 4 ori pe an

3(80)/2024

Revista a fost înregistrată la Ministerul Justiției al Republicii Moldova la 18-04-2005
(Certificat de înregistrare nr. MD 003026) și reînregistrată la I.P. „Agenția Servicii Publice”
(Extras din Registrul de stat al persoanelor juridice din 03-06-2021, nr. EB 0223273).

Prin Decizia Consiliului de Conducere al Agenției Naționale de Asigurare a Calității în Educație
și Cercetare nr. 17 din 22 decembrie 2021, revista este inclusă în **categoria B** la profilul *Științe Medicale*.

Articolele prezentate sunt recenzate de către specialiști în domeniile respective.
Articolele publicate în Buletin reflectă punctele de vedere ale semnatărilor, care poartă răspundere
pentru conținutul lor.

Articolele pot fi accesate on-line pe site-ul revistei <https://bulmed.md>

Revista este publicată cu suportul financiar al Guvernului Republicii Moldova
și IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”
în cadrul proiectului instituțional de cercetare.

CHIȘINĂU • 2024

REDACTOR-ŞEF

Mereuță Ion, prof. univ., Institutul de Fiziologie și Sănătate, Academia de Științe Medicale „Gheorghe Țibină”, Chișinău, R. M.

REDACTOR ONORIFIC

Țibină Gheorghe, acad., dr. hab., USMF „N. Testemițanu”, R. M.

REDACTORI-ŞEFI ADJUNCȚI

Ceban Emil, prof.univ., membru corespondent al AȘM, USMF „N. Testemițanu”
Stanislav Groppa, acad. dr. hab., prof. univ., USMF, R.M.
Gudumac Eva, acad., prof. univ., USMF „N. Testemițanu” R. M.
Șciuca Svetlana, prof.univ., membru corespondent al AȘM, USMF „N. Testemițanu”

COLEGIUL DE REDACȚIE

Ion Ababii, acad. prof. univ., USMF, RM.
Ghidirim Gheorghe, acad., prof. univ., USMF „Nicolae Testemițanu” R. M.
Furdui Teodor, acad., dr. hab., Institutul de Fiziologie și Sănătate, R. M.
Mihai Popovici, prof. univ., acad., Institutul de Cardiologie, R. M.
Olga Tagadiuc, prof. univ., dr. hab., USMF „Nicolae Testemițanu” R. M.
Paladi Gheorghe, acad., prof. univ., dr. hab., Institutul Național de Cercetări Economice, R. M.
Zota Eremia, m.c., prof. univ., dr. hab., IMSP Institutul de Medicină Urgentă, R. M.
Ȑopol Nicolae, m. c., prof. univ., dr. hab., USMF „Nicolae Testemițanu” R. M.
Prisacari Viorel, m. c., prof. univ., dr. hab., USMF „Nicolae Testemițanu” R. M.
Ghicavii Victor, m. c., dr. hab., prof. univ., USMF „Nicolae Testemițanu” R. M.
Revenco Ninel, prof. univ., dr. hab., IMSP Institutul Mamei și Copilului R. M.
Zapuhlii Grigore, prof. univ., dr. hab., Institutul de Neurologie și Neurochirurgie R. M.
Ciocanu Mihail, prof. univ., dr. hab., IMSP Institutul de Medicină Urgentă R. M.
Poleacov Vladimir, acad., prof.univ., Academia Științe Medicale din Federația Rusă, Federația Rusă.
Robert Piet van Oort, prof. univ., Centrul medical Groningen, Olanda.
Brasoveanu Vladislav, prof. univ., dr., Institutul Clinic Fundei, București, România.
Ghiciu Andrei, conf. univ., dr., Universitatea Tehnică a Moldovei, R. M.
Forna Norina Consuela, prof.univ., dr., Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa”, Iași (România)
Șpinu Constantin, prof. univ., dr. hab., Centrul Național de Sănătate Publică, R. M.
Toma Ian, prof. univ., Universitatea George Washington, Washington, SUA
Karamanou Marianna, prof. univ., University of Crete Medical School, Iraklion, Greece
Plouin Pierre-Francois, prof. univ., Universitatea Paris, Paris, Franța.
Cervera Ricard, prof. univ., Universitatea din Barcelona, Barcelona, Spania.
Levy Roger, prof. univ., Universitatea de Stat din Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazilia.
Capros Nicolae, prof.univ., dr. hab., USMF „Nicolae Testemițanu”, R.M.
Cebotari Anatol, prof. univ., dr.hab., USMF „Nicolae Testemițanu”, R.M.
Șandru Serghei, prof.univ., dr.hab., USMF „Nicolae Testemițanu”, R.M.
Vudu Lorina, conf.univ., dr., USMF „Nicolae Testemițanu”, R. M.
Tudor Elena, conf.univ., dr., Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganuc”, R.M.
Aprodu Sandu Gabriel, prof.univ., dr., Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”, Iași, România.
Ionescu Nicolae Sebastian, prof.univ., dr., Universitatea de Medicină și Farmacie „Marie Curie”, București, România.
Halangot Nicolae, prof.univ., dr.hab., Institut de Endocrinologie, a ASM din Kiev, Ucraina.
Ciurilov Leonid, prof.univ., dr.hab., Universitatea de Medicină, Sankt Petersburg, Federația Rusă.
Cobăleanski Oleg, prof. univ., USMF „Nicolae Testemițanu” R. M.
SECRETAR RESPONSABIL AL REVISTEI
Poleacova Lilia, dr., Institutul de Fiziologie și Sănătate, R. M.
SECRETAR RESPONSABIL AL NUMĂRULUI
Lilia Rotaru, doctor in medicină, conf. univ. secretar științific al Institutului de Neurologie și Neurochirurgie „Dionid Gherman”.
Adresa redacției:
Bd. Ștefan cel Mare, nr. 1 (bir. 330);
MD 2001, Chișinău, Republica Moldova;
Tel. (+373) 069171742, 022 737 142
e-mail: ion.mereuta@usmf.md

EDITOR-IN-CHIEF

Mereuță Ion, univ. Prof., Institute of Physiology and Sănătate, Academy of Medical Sciences Gheorghe Țibină”, Chisinau, R.M.

HONORARY EDITOR

Țibină Gheorghe, acad., PhD, SUMPh „Nicolae Testemițanu”, R.M.

DEBUTY EDITOR-IN-CHIEF

Emil Ceban, univ. prof., corresponding member of AȘM, USMF „N. Testemițanu”
Stanislav Groppa, acad. Dr. hab., Prof., SUMPh, R.M.
Gudumac Eva, acad., prof. univ., USMF „Nicolae Testemițanu” R. M.
Șciuca Svetlana, university professor, corresponding member of AȘM, USMF „N. Testemițanu”

EDITORIAL BOARD

Ion Ababii, acad., Dr. hab., prof., SUMPh RM.
Ghidirim Gheorghe, acad., Univ. Prof., SUMPh „Nicolae Testemițanu” R. M.
Furdui Teodor, acad., PhD, Institute of Physiology and Sănătate, R.M.
Mihai Popovici, prof., acad., Institute of Cardiology, R.M.
Olga Tagadiuc, prof., dr. hab. med., SUMPh „Nicolae Testemițanu” R. M.
Paladi Gheorghe, acad., prof., dr. hab., National Institute of Economic Research, R. M.
Zota Eremia, m.c., prof., PhD, Institute of Emergency Medicine R. M.
Ȑopol Nicolae, Ph.D., prof., SUMPh „Nicolae Testemițanu” R. M.
Prisacari Viorel, PhD, Univ. Prof., SUMPh „Nicolae Testemițanu” R. M.
Ghicavii Victor, PhD, Univ. Prof., SUMPh „Nicolae Testemițanu” R. M.
Revenco Ninel, Prof. univ., dr. hab., IMSP Institute of Mother and Child R. M.
Zapuhlii Grigore, PhD, Prof. univ., Institute of Neurology and Neurosurgery, R. M.
Ciocanu Mihail, PhD, Univ. Professor, Institute of Emergency Medicine, R. M.
Poleacov Vladimir, acad., Prof., Academy of Medical Sciences of the Russian Federation, Russian Federation.
Robert Piet van Oort, prof., University Medical center Groningen (Olanda)
Brasoveanu Vladislav, Prof. univ., dr., Fundei Clinical Institute, Bucharest, Romania.
Ghiciu Andrei, conf. univ., dr., Technical University of Moldova, R. M.
Forna Norina Consuela, prof., dr., University of Medicine and Pharmacy „Gr.T. Popa”, Iași (Romania)
Șpinu Constantin, Prof. univ., dr. hab., National Center for Public Health, R. M.
Thoma Ian, Prof. univ., George Washington University, Washington, USA.
Karamanou Marianna, Prof. univ., University of Crete Medical School, Iraklion, Greece.
Plouin Pierre-Francois, university professor, University of Paris, Paris, France
Cervera Ricard, professor, University of Barcelona, Barcelona, Spain
Levy Roger, Professor, State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil
Capros Nicolae, Prof.univ., dr. hab., USMF "Nicolae Testemițanu", R. M.
Cebotari Anatol, Prof. univ., dr.hab., USMF "Nicolae Testemițanu", R. M.
Șandru Serghei, Prof.univ., dr.hab., USMF "Nicolae Testemițanu", R. M.
Vudu Lorina, Assoc. univ., dr., USMF "Nicolae Testemițanu", R. M.
Tudor Elena, conf.univ., dr., Institute of Phthisiopneumology "Chiril Draganuc", R. M.
Aprodu Sandu Gabriel, prof. univ., dr., "Grigore T. Popa" University of Medicine and pharmacy, Iasi, Romania.
Ionescu Nicolae Sebastian, prof.univ., dr., "Marie Curie" University of Medicine and pharmacy, Bucharest, Romania.
Halangot Nicolae, Prof.univ., dr.hab., Institute of Endocrinology, of the ASM in Kiev, Ukraine.
Ciurilov Leonid, Prof.univ., dr.hab., Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation.
Cobăleanski Oleg, univ. Prof., SUMPh „Nicolae Testemițanu” R. M.
EXECUTIVE SECRETARY OF THE JOURNAL
Poleacova Lilia, dr., Institute of Physiology and Sănătate, R. M.
SECRETARY IN CHARGE OF THE NUMBER
Lilia Rotaru, doctor of phylosophy in medicine, associate professor, scientific secretary of Institute of Neurology and Neurosurgery „Dionid Gherman”

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Мереуцэ Ион, проф., Институт физиологии и санокреатологии, Академия медицинских наук “Георге Цыбырнэ”, Кишинев, Р. М.

ПОЧЕТНЫЙ РЕДАКТОР

Цыбырнэ Георге, акад., проф., ГУМиФ "Николае Тестемичану", Р.М.

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Эмил Чебан, унив. проф., член-корреспондент АН, ГУМиФ, Р. М.
Станислав Гроппа акад., др. хаб., проф., ГУМиФ, Р. М.
Гудумак Ева, акад., проф., ГУМиФ «Н. Тестемичану» Р. М.
Шука Светлана, проф. унив.р.,член-корреспондент АН, ГУМиФ, Р. М.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Ион Абабий, акад., проф., ГУМиФ, РМ.
Гидирим Георге, акад., проф., ГУМиФ «Н. Тестемичану» Р. М.
Фурдуй Теодор, акад., др. хаб., Институт физиологии и санокреатологии, Р. М.
Михай Попович, проф., акад., Институт кардиологии, Р.М.
Ольга Тагадюк, проф., др. мед., ГУМиФ «Н. Тестемичану» Р. М.
Палади Георге, акад., проф., др. мед., Национальный Институт Экономических Исследований, Р. М.
Зота Еремия, д.м.н., проф., Институт Неотложной Медицины Р. М.
Ȑопол Николае, чл. корр., др. хаб., проф. унив., ГУ-МиФ «Н. Тестемичану» Р. М.
Присакари Виорел, д.м.н., проф. унив., ГУМиФ «Н. Тестемичану», Р. М.
Гикавий Виктор, д.м.н., проф. унив., ГУМиФ «Н. Тестемичану» Р. М.
Ревенко Нинель, проф., др. хаб., Институт матери и ребенка, Р. М
Запухлых Григоре, д.м.н., проф. Институт неврологии и нейрохирургии, Р. М.
Чокану Михаил, д.м.н., проф. унив., Институт Неотложной Медицины, Р. М.
Поляков Владимир Александрович, акад., проф., А.М.Н. Российской Федерации, Российская Федерация.
Роберт Пит ван Оорт, проф., Университетский медицинский центр Гронингена, Нидерланды.
Брановяну Владислав, проф. унив., др., Ин-т трансплантации печени Фундеи, Бухарест, Румыния.
Гичук Андрей, конф. унив., др., Технический университет Молдовы, Р. М.
Форна Норина Консуэла, проф. др., Университет Медицины и Фармации «Gr.T. Popa», Ясы (Румыния)
Спину Константин, проф. унив., др. хаб., Национальный центр общественного здоровья, Р. М.
Тома Ян, прф. унив., Университет Джорджа Вашингтона, Вашингтон, США.
Караману Марианна, проф. унив., Мед. факультет Критского университета для инвалидов, Ираклион, Греция
Плуин Пьер-Франсуа, профессор Парижского университета, Париж, Франция
Сервера Рикар, профессор, Барселонский университет, Барселона, Испания
Левн Ролжер, профессор, Государственный. университет Рио-де-Жанейро, Рио-де-Жанейро, Бразилия
Капрош Николае, унив. проф., др. ГУМиФ «Н. Тестемичану», Р. М.
Чевотарь Анатолий, проф. унив., др.хаб., ГУМФ "Николае Тестемичану", Р. М.
Шандру Сергей, проф.унив., др.хаб., ГУМФ "Николае Тестемичану", Р. М.
Вуду Лорина, конф. унив., др., ГУМФ "Николай Тестемичану", Р. М.
Тудор Елена, конф. унив., др., Институт фтизиопульмонологии "Кирилл Драганюк", Р. М.
Апроду Санду Габриэль, проф. унив., др., Университет медицины и фармации им. Григоре Т. Попа, Ясы, Румыния.
Ионеску Николае Себастиан, проф. унив., др., Университет медицины и фармации „Мария Кюри”, Бухарест, Румыния.
Халангот Николай, проф. унив., др.хаб., Институт эндокринологии, АН Киев, Украина.
Чурилов Леонид, проф. унив., др.хаб., Медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия.
Кобылянский Олег, унив. проф., ГУМиФ «Н. Тестемичану», Р. М.
ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ ЖУРНАЛА
Полякова Лилия, др., Институт физиологии и Санокреатологии, Р. М.
ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ НОМЕРА
Лилия Ротару, доктор медицинских наук, доцент, научный секретарь Института Неврологии и Нейрохирургии "Дниомид Герман"

CUPRINS

SUMMARY

СОДЕРЖАНИЕ

Ion Mereuță. Adresarea Redactorului Șef către Societatea Academică.

Ion Mereuță. Editor-in-Chief's Address to the Academic Society.

Ион Мереуцэ. Обращение главного редактора к Академическому обществу.

10

STUDII ȘI SINTEZE

STUDIES AND SYNTHESIS

ИССЛЕДОВАНИЯ
И СИНТЕЗ

Ruxanda Malarciuc, Nina Istrati, Victoria Simon. Cauzele comune ale durerii de umăr.

Ruxanda Malarciuc, Nina Istrati, Victoria Simon. Common causes of shoulder pain.

Руксанда Маларчук, Нина Истрати, Виктория Симон. Частые причины боли в плечо.

11

Gabriela Frumosu, Nina Istrati. Miastenia gravis seronegativă. Subtipuri și manifestare clinică.

Gabriela Frumosu, Nina Istrati. Seronegative myasthenia gravis. Subtypes and clinical manifestations.

Габриэла Фрумосу, Нина Истрати. Серонегативная миастения гравис. Подтипы и клинические проявления.

15

Victoria Neznaico, Nina Istrati. Sindromul scalenic.

Victoria Neznaico, Nina Istrati. Scalene syndrome.

Виктория Незнайко, Нина Истрати. Скаленовый синдром.

19

Oxana Grosu, Cornelia Turcan, Lilia Rotaru, Stela Odo-bescu, Ion Moldovanu. Patternul clinic neurologic al sindromului long – COVID.

Oxana Grosu, Cornelia Turcan, Lilia Rotaru, Stela Odo-bescu, Ion Moldovanu. Neurological clinical presentation of long COVID syndrome.

Оксана Гросу, Корнелия Цуркан, Лилия Ротару, Стела Одобеску, Ион Молдовану. Неврологическая характеристика постковидного синдрома.

23

Cătălina Guțu, Oxana Grosu, Galina Corcea, Lilia Rotaru, Stela Odo-bescu, Ion Moldovanu. Serviciile neurologice în perioada post-pandemică.

Cătălina Guțu, Oxana Grosu, Galina Corcea, Lilia Rotaru, Stela Odo-bescu, Ion Moldovanu. Neurological services in the post-pandemic period.

Кэталина Гуцу, Оксана Гросу, Галина Корча, Лилия Ротару, Стела Одобеску, Ион Молдовану. Неврологическая практика в постпандемический период.

29

Cătălina Doncă, Zinaida Bîlhac, Tatiana Pleșcan, Marina Sangheli. Leucomalacia periventriculară – provocare clinico-imagistică. Revista literaturii.

Cătălina Doncă, Zinaida Bîlhac, Tatiana Pleșcan, Marina Sangheli. Periventricular leukomalacia – the clinical-imaging challenge. A narrative review.

Кэтэлина Донкэ, Зинаида Былхак, Татьяна Плешкан, Марина Сангели. Перивентрикулярная лейкомаляция – клинико-визуализационные аспекты. Обзор литературы.

34

Margarita Eversdijk, Marina Sangheli, Vitalie Lisnic, Victoria Șimon, Anna Belenciuc. Ocrelizumab în tratamentul sclerozei multiple: revista literaturii de specialitate.

Margarita Eversdijk, Marina Sangheli, Vitalie Lisnic, Victoria Șimon, Anna Belenciuc. Ocrelizumab in the treatment of multiple sclerosis: a literature review.

Маргарита Эверсдейк, Марина Сангели, Виталие Лисник, Виктория Шимон, Анна Беленчук. Окрелизумаб в лечении рассеянного склероза: обзор специализированной литературы.

41

Mădălina Cebuc, Lilia Rotaru, Marina Sangheli, Oxana Grosu. Tulburările de mișcare funcționale: schimbare de paradigmă (revista literaturii).

Mădălina Cebuc, Lilia Rotaru, Marina Sangheli, Oxana Grosu. Functional movement disorders: a paradigm shift (literature review).

Мэдалина Чебук, Лилия Ротару, Марина Сангели, Оксана Гросу. Функциональные расстройства движения: сдвиг в парадигме (обзор литературы).

46

- Ina Cojocaru, Oxana Grosu, Lilia Rotaru, Galina Corcea, Stela Odobescu, Ion Moldovanu.** Complicațiile neurologice post – vaccinare COVID 19. 54
- Ina Cojocaru, Oxana Grosu, Lilia Rotaru, Galina Corcea, Stela Odobescu, Ion Moldovanu.** Complicațiile neurologice post – COVID 19 vaccination.
- Ina Cojocaru, Oxana Grosu, Lilia Rotaru, Galina Corcea, Stela Odobescu, Ion Moldovanu.** Neurological complications post – COVID 19 infection.
- Ина Кожокару, Оксана Гросу, Лилия Ротару, Галина Корча, Стела Одобеску, Ион Молдовану.** Неврологические осложнения после вакцинации COVID 19.
- Ina Cojocaru, Oxana Grosu, Lilia Rotaru, Galina Corcea, Stela Odobescu, Ion Moldovanu.** Complicațiile neurologice post – infecție COVID 19. 62
- Ina Cojocaru, Oxana Grosu, Lilia Rotaru, Galina Corcea, Stela Odobescu, Ion Moldovanu.** Neurological complications post – COVID 19 infection.
- Ина Кожокару, Оксана Гросу, Лилия Ротару, Галина Корча, Стела Одобеску, Ион Молдовану.** Неврологические осложнения после инфекции ковид 19.
- Doina Rusu, Constantin Pisarenco, Mihaela Manea, Serghei Pisarenco, Aliona David, Victoria Nicolaev, Irina Voloșciuc, Eugenia Cheianu.** Atitudinea medicilor față de erorile medicale: măsuri de suport pentru medici și prevenirea erorilor. 68
- Doina Rusu, Constantin Pisarenco, Mihaela Manea, Serghei Pisarenco, Aliona David, Victoria Nicolaev, Irina Voloșciuc, Eugenia Cheianu.** Doctors' Attitudes Toward Medical Errors: Support Measures for Doctors and Error Prevention.
- Дойна Русу, Константин Писаренко, Михаела Маня, Сергей Писаренко, Алена Давид, Виктория Николаев, Ирина Волощук.** Отношение врачей к медицинским ошибкам: меры поддержки врачей и предотвращение ошибок.
- Constantin Pisarenco, Serghei Pisarenco.** Cele trei elemente esențiale de protecție juridică a medicului în epoca medicinei digitale: protocoale, documentație, consimțământ. 78
- Constantin Pisarenco, Serghei Pisarenco.** The Three Pillars of Legal Protection for Doctors in the Era of Digital Medicine: Protocols, Documentation, Consent.
- Константин Писаренко, Сергей Писаренко.** Три кита юридической защиты врача в эпоху цифровой медицины: протоколы, документация, согласие.
- Omer Elgaili Yousif Elhag, Khalid Hassan Khalid, AllaEldin Hassan Ahamed, Mawahib EL Edrissy, Ahamed Sadeldin, Ali Mohammed Ali, Awadelkareem Massad Awadelkareem.** Manifestări pleuro-pulmonare în tulburările de țesut conjunctiv (CTD) la pacienții sudanezi: studiu transversal. 83
- Omer Elgaili Yousif Elhag, Khalid Hassan Khalid, AllaEldin Hassan Ahamed, Mawahib EL Edrissy, Ahamed Sadeldin, Ali Mohammed Ali, Awadelkareem Massad Awadelkareem.** Pleuro-Pulmonary Manifestations in Connective Tissue Disorders (CTDs) in Sudanese patients: cross-sectional study.
- Омер Элгайли Юиф Эльхэг, Халид Хасан Халид, Аллаэльдин Хасан Ахамед, Мавахиб эль Эдрисси, Ахамед Садельдин, Али Мухаммед Али, Аваделькарим Массад Аваделькарим.** Плевро-легочные проявления при нарушениях соединительной ткани (НСТ) у суданских пациентов: поперечное исследование.
- Svetlana Șciuca, Aliona Coto-man, Rodica Selevestru.** Impactul ventilației pulmonare și oxigenoterapiei în etiopatogenia displaziei bronhopulmonare la copilul prematur. 90
- Svetlana Șciuca, Aliona Coto-man, Rodica Selevestru.** The impact of pulmonary ventilation and oxygen therapy in the etiopathogenesis of bronchopulmonary dysplasia in premature infants.
- Светлана Щука, Алёна Котоман, Родика Селевестру.** Влияние легкой вентиляции и кислородной терапии в этиопатогенез бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных.
- Petru Gurău, Oleg Arnaut, Eusebiu Sencu, Dumitru Sofroni.** Chirurgia endoscopică combinată cu radioterapia adjuvantă în tratamentul cancerului glotic T2. 94
- Petru Gurau, Oleg Arnaut, Eusebiu Sencu, Dumitru Sofroni.** Endoscopic surgery combined with adjuvant radiotherapy in the treatment of T2 glottic carcinoma.
- Петру Гурэу, Олег Арнаут, Еусебиу Сенку, Думитру Софрони.** Эндоскопическая хирургия в комбинации с адьювантной радиотерапией в лечении рака среднего отдела гортани T2.

Victoria Voloceai, Hristiana Caproș. Unele rezultate comparative de determinare a corelațiilor hormonale ale AMH, T, LH, FSH a pacientelor cu (PCOS) sindromul ovarelor polichistice.

Tudor Grejdean, Dumitru Tintiu, Victoria Voloceai, Ludmila Goma, Raisa Puia, Nina Globa. Parametrii determinanți al dereglărilor cognitive a populației vârstnice.

Tudor Grejdean, Mircea Buga, Victoria Voloceai, Ludmila Goma, Raisa Puia, Nina Globa. Maladiile cardiovasculare: problem de sănătate publică la vârstnici din mediul rural.

Anna Kusturova, Mihai Ciocanu, Irina Paladii, Liviu Vovc, Vladimir Kusturov. Îmbunătățirea asistenței medicale în traumatismul multiplu și asociat.

Irina Paladii, Liuba Streltov, Vladimir Kusturov, Sergiu Berliba, Vitalie Lescov. Frecvența și structura etiologică a peritonitelor.

REFERATE GENERALE

Cornelia Țurcan, Oxana Grosu, Lilia Rotaru, Stela Odo-bescu, Ion Moldovanu. Utilizarea criteriilor pentru trombozele intracerebrale post- COVID-19: serie de cazuri.

Irina Rusu, Mădălina Cebuc, Oxana Grosu, Galina Corcea, Lilia Rotaru. Cunoștințe ale medicilor referitor la managementul bolii Parkinson în Republica Moldova.

Victoria Voloceai, Hristiana Caprosh. Some comparative results of determining the hormonal correlations of AMH, T, LH, FSH in patients with (pcos) polycystic ovary syndrome.

Tudor Grejdean, Dumitru Tintiu, Victoria Voloceai, Ludmila Goma, Raisa Puia, Nina Globa. Determining parameters of the cognitive disorders of the elderly population.

Tudor Grejdean, Mircea Buga, Victoria Voloceai, Ludmila Goma, Raisa Puia, Nina Globa. Cardiovascular diseases: a public health problem in elderly in rural environments.

Anna Kusturova, Mihai Ciocanu, Irina Paladii, Liviu Vovc, Vladimir Kusturov. Improvement of the medical care quality for the patients with multiple and associated trauma.

Irina Paladii, Liuba Streltov, Vladimir Kusturov, Sergiu Berliba, Vitalie Lescov. Frequency and etiologic structure of peritonitis.

REVIEWS

Cornelia Țurcan, Oxana Grosu, Lilia Rotaru, Stela Odo-bescu, Ion Moldovanu. Use of criteria for post-COVID-19 intracerebral thrombosis: a case series.

Irina Rusu, Mădălina Cebuc, Oxana Grosu, Galina Corcea, Lilia Rotaru. Knowledge of doctors in the management of the patient with Parkinson disease in the Republic of Moldova.

Виктория Волочай, Христиана Капрош. Некоторые сравнительные результаты определения гормональных корреляций АМГ, Т, ЛГ, ФСГ у больных с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ).

Тудор Греждыан, Думитру Тинтиук, Виктория Волочай, Людмила Гома, Раиса Пуя, Нина Глоба. Определение параметров когнитивных расстройств у пожилого населения.

Тудор Греждыан, Мирча Буга, Виктория Волочай, Людмила Гома, Раиса Пуя, Нина Глоба. Сердечно-сосудистые заболевания: проблема здравоохранения пожилых людей в сельской среде.

Анна Кустурова, Михаил Чокану, Ирина Паладий, Ливиу Вовк, Владимир Кустуров. Повышение качества медицинской помощи пострадавшим с множественной и сочетанной травмой.

Ирина Паладий, Люба Стрельцов, Владимир Кустуров, Сергей Берлиба, Виталий Лесков. Частота и этиологическая структура перитонита.

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Корнелия Цуркан, Оксана Гросу, Лилия Ротару, Стела Одобеску, Ион Молдовану. Использование критериев для внутричерепного тромбоза после COVID-19: серия случаев.

Ирина Русу, Мадалина Чебук, Оксана Гросу, Галина Корча, Лилия Ротару. Знания докторов о болезни Паркинсона в Республике Молдова.

98

101

104

107

112

116

122

Spinei Veronica, Levca Anastasia, Băitoi Silvia, Zețu-Buciușcan Diana, Grosu Oxana, Odainic Olesea, Grumeza Alexandru. Tromboliza intravenoasă la pacienți cu accident vascular cerebral ischemic acut: studiu instituțional retrospectiv de cohortă.

Rodica Luchianciuc, Mihail Gavriluc. Metodologia condiționării ischemice la distanță la pacienții cu cardioembolism cerebral.

Constantin Pisarenco, Serghei Pisarenco. Digitalizarea datelor medicale: impact asupra pacientului și securității.

Constantin Pisarenco, Mihaela Manea, Serghei Pisarenco. Tendința la risc în medicină: factori și prevenirea consecințelor nefavorabile.

Vasile Antipa, Larisa Procopișin, Valeriu Djugostran. Caracteristica unor particularități clinico-paraclinice a pacienților cu astm bronic în perioada post-COVID-19.

Natalia Cernei. Scorul BRIXIA – predictor de afectare pulmonară la pacienții cu infecția SARS-CoV-2.

Igor Ivanec. TB și HIV: o dublă povară în sănătatea publică.

Victoria Cepraga, Elena Dolapciu, Dina Bujor, Olga Cîrstea, Rodica Eremciuc, Rebeca Cataragă, Adela Horodișteanu-Banuh, Ninel Revenco. Abordarea complexă a factorilor de risc în apariția tulburărilor de dezvoltare la copii de vârstă fragedă.

Spinei Veronica, Levca Anastasia, Băitoi Silvia, Zețu-Buciușcan Diana, Grosu Oxana, Odainic Olesea, Grumeza Alexandru. Intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke: institutional retrospective cohort study.

Rodica Luchianciuc, Mihail Gavriluc. Methodology of remote ischemic conditioning in patients with cerebral cardioembolism.

Constantin Pisarenco, Serghei Pisarenco. Digitalisation of Health Data: Impact on Patient-Centredness and Safety.

Constantin Pisarenco, Mihaela Manea, Serghei Pisarenco. The tendency to take risks in medicine: factors and prevention of adverse outcomes.

Vasile Antipa, Larisa Procopișin, Valeriu Djugostran. Characteristics of some clinical and paraclinical features of patients with bronchial asthma in the post-COVID-19 period.

Natalia Cernei. BRIXIA score – predictor of lung injury in patients with SARS-Cov-2 infection.

Igor Ivanec. TB and HIV: A Double Burden in Public Health.

Victoria Cepraga, Elena Dolapciu, Dina Bujor, Olga Cîrstea, Rodica Eremciuc, Rebeca Cataragă, Adela Horodișteanu-Banuh, Ninel Revenco. The complex approach of risk factors in the emergence of developmental disorders in children of young age.

Спинеи Вероника, Левка Анастасия, Байтой Сильвия, Зецу-Бучушкан Диана, Гросу Оксана, Одайник Олеся, Грумеца Александр. Внутривенный тромболиз у больных с острым ишемическим инсультом: ретроспективное институциональное когортное исследование.

Родика Лукьянчиук, Михаил Гаврилиук. Методология дистанционного ишемического кондиционирования у пациентов с церебральным кардиоэмболизмом.

Константин Писаренко, Сергей Писаренко. Цифровизация медицинских данных: влияние на пациентов и безопасность.

Константин Писаренко, Михаела Маня, Сергей Писаренко. Склонность к риску в медицине: факторы и профилактика неблагоприятных исходов.

Василе Антина, Лариса Прокопишин, Валериу Джугостран. Характеристика некоторых клинико-параклинических особенностей больных бронхиальной астмой в пост-COVID-19 периоде.

Наталья Черней. BRIXIA score – предиктор повреждения легких у пациентов с инфекцией SARS-Cov-2.

Игорь Иванес. Туберкулез и ВИЧ: двойное бремя для общественного здравоохранения.

Виктория Чепрага, Елена Доланчиу, Дина Бужор, Ольга Кырстя, Родика Еремчук, Ребека Катарага, Адела Хородиштяну-Банух, Нинель Ревенко. Комплексный подход факторов риска возникновения нарушений развития у детей раннего возраста.

127

134

139

144

150

155

160

166

Paraschiva Postolache, Constantin Ghimuș, Vlad-Florin Oiegar, Cătălina-Florina Oiegar. Recuperarea respiratorie în bolile pulmonare interstițiale difuze: dovezi și aplicații clinice.

Paraschiva Postolache, Constantin Ghimuș, Vlad-Florin Oiegar, Cătălina-Florina Oiegar. Respiratory recovery in diffuse interstitial lung diseases: evidence and clinical applications.

Параскива Постолаке, Константин Гимуш, Влад-Флорин Ойегар, Каталина-Флорина Ойегар. Восстановление дыхания при диффузных интерстициальных заболеваниях легких: доказательства и клиническое применение.

172

Ludmila Goma, Nina Globa, Tudor Grejdean, Mircea Buga. Rolul leadership-ului în identificarea culturii organizaționale în unitățile spitalicești.

Ludmila Goma, Nina Globa, Tudor Grejdean, Mircea Buga. The role of leadership in identifying organizational culture in hospital units.

Людмила Гома, Нина Глоба, Тудор Греждян, Мирча Буга. Роль лидерства в идентификации организационной культуры в больничных учреждениях.

179

Constantin Pisarenco, Diana Condrățchi. Mușamalizarea erorilor medicale ale colegilor de către medici: provocări etice și juridice, responsabilitate și consecințe.

Constantin Pisarenco, Diana Condratschi. Concealing Colleagues' Medical Errors by Physicians: Ethical and Legal Challenges, Responsibility, and Consequences.

Константин Писаренко, Диана Кондрачки. Скрытие врачами ошибок коллег: этические и правовые вызовы, ответственность и последствия.

183

Elena Tudor. Rolul factorului genetic în dezvoltarea recidivei tuberculozei.

Elena Tudor. The role of genetic factors in the development of tuberculosis relapse.

Елена Тудор. Роль генетического фактора в развитии рецидива туберкулеза.

189

Elena Tudor. Aspecte imune în recidiva tuberculozei.

Elena Tudor. Immune aspects in tuberculosis relapse.

Елена Тудор. Иммунные аспекты при рецидиве туберкулеза.

200

Veronica Sardari, Roman Munteanu, Dan Ușurelu, Valeriana Pantea, Olga Tagadiuc, Azamat Bairamculov. Rolul micro-ARN-ului în ateroscleroză.

Veronica Sardari, Roman Munteanu, Dan Ușurelu, Valeriana Pantea, Olga Tagadiuc, Azamat Bairamculov. The role of micro-RNA in atherosclerosis.

Вероника Сардарь, Роман Мунтяну, Дэн Ушурелу, Валериана Пантея, Ольга Тагадюк, Азамат Байрамкулов. Роль микроРНК при атеросклерозе.

204

CAZURI CLINICE

CASE REPORTS

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Mădălina Cebuc, Marina Sangheli, Irina Cernei, Galina Corcea, Oxana Grosu. Suspecție de tulburare neuropsihiatrică autoimună asociată infecției streptococică (PANS/ PANDAS) – caz clinic.

Mădălina Cebuc, Marina Sangheli, Irina Cernei, Galina Corcea, Oxana Grosu. Suspected autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infection (PANDAS) – clinical case.

Мэдалина Чебук, Марина Сангели, Ирина Черней, Галина Корча, Оксана Гросу. Подозрение на аутоиммунное нейropsychическое нарушение, связанного со стрептококковой инфекцией (PANDAS) – клинический случай.

212

Zețu-Buciuscan Diana, Manole Elena, Levca Anastasia, Cernei Irina, Grosu Oxana, Preguza Ion. Malformații arterio – venoase spinale: caz clinic și revista literaturii.

Zețu-Buciuscan Diana, Manole Elena, Levca Anastasia, Cernei Irina, Grosu Oxana, Preguza Ion. Spinal arterio-venous malformations: clinical case and literature review.

Зецу-Бучушкан Диана, Маноле Елена, Левка Анастасия, Черней Ирина, Гросу Оксана, Прегуза Ион. Артерио-венозные мальформации: клинические случаи и обзор литературы.

216

Doina Ranga, Svetlana Şvet, Andrei Cealan, Sergiu Matcovschi, Ion Sîrbu, Hristiana Caproş, Cornelia Talmaci, Natalia Caproş. Trombembolism pulmonar la femei în menopauză: prezentare de caz.

Doina Ranga, Svetlana Şvets, Andrei Cealan, Sergiu Matcovschi, Ion Sirbu, Hristiana Caprosh, Cornelia Talmaci, Natalia Caprosh. Pulmonary embolism in postmenopausal women: a case report.

Дойна Ранга, Светлана Шве́ц, Андрей Чялан, Сергей Матковский, Ион Сырбу, Христиана Капрош, Корнелия Талмач, Наталья Капрош. Тромбоэмболия лёгочной артерии у женщин в постменопаузе: клинический случай.

225

Artemie Țelinschii, Ecaterina Medvedeva, Adelina Sîrbu, Doina Ranga, Sergiu Matcovschi, Olga Corlăteanu, Cornelia Talmaci, Natalia Caproş. Tromboembolism pulmonar subclinic în contextul patologiei cardiovasculare: caz clinic.

Artemie Tselinschii, Ecaterina Medvedeva, Adelina Sirbu, Doina Ranga, Sergiu Matcovschi, Olga Corlăteanu, Cornelia Talmaci, Natalia Caprosh. Subclinical pulmonary thromboembolism in the context of cardiovascular pathology: a case report.

Арте́мий Цели́нский, Ека́терина Ме́дведева, Адели́на Сырбу́, Дойна Ранга, Серге́й Матковский, О́льга Корля́тяну, Корнели́я Талмач, На́талья Капрош. Субклинический легочный тромбоз в контексте сердечно-сосудистой патологии: клинический случай.

229

Ana Mişina, Patricia Harea, Ala Suman. Chistul glandei Skene.

Ana Mişina, Patricia Harea, Ala Suman. Skene's gland cyst.

Ана Ми́шина, Па́триция Ха́ря, Алла́ Суман. Киста железы Скена.

232

Elina Şor, Igor Mişin. Fistula fecală entero-scrotală ca o complicație a herniei inghinale strangulate.

Elina Shor, Igor Mishin. Entero-scrotal faecal fistula as a complication of strangulated inguinal hernia.

Э́лина Шо́р, И́горь Ми́шин. Каловый кишечно-мошоночный свищ как проявление ущемленной паховой грыжи.

235

VARIA

VARIES

РАЗНОЕ

Natalia Tabac. Carcinomul nazofaringian – probleme şi soluții.

Natalia Tabac. Nasopharyngeal carcinoma – problems and solutions.

На́талья Таба́к. Рак носоглотки – проблемы и решения.

239

Corneliu Ureche, Vladimir Carauş. Principiile dietetice ale pacienților cu cancer mamar asociat cu sarcina.

Corneliu Ureche, Vladimir Carauş. Dietary principles for patients with pregnancy-associated breast cancer.

Корнелиу́ Уре́ке, Влади́мир Карау́ш. Диетические принципы для пациенток с раком молочной железы, ассоциированным с беременностью.

244

Efim Aramă, Natalia Gaşitoi, Svetlana Lozovanu, Andrei Ganenco. Unele modalități de analiză a sistemului de asigurări medicale: reflecții şi sugestii.

Efim Aramă, Natalia Gaşitoi, Svetlana Lozovanu, Andrei Ganenco. Some ways of analyzing the health insurance system: reflections and suggestions.

Ефи́м Арама́, На́талья Гаши́цой, Светла́на Лозова́ну, Андре́й Гане́нко. Некоторые способы анализа системы медицинского страхования: размышления и предложения.

248

Ion Mereuță, Gheorghe Duca, Daria Berectari. Adaptabilitatea ființei umane la schimbările rapide din societatea contemporană.

Ion Mereuță, Gheorghe Duca, Daria Berectari. The adaptability of the human being to the rapid changes of contemporary society.

Ион Ме́реуцэ, Гео́рге Дука, Да́рья Бе́ректарь. Адаптивность человека к быстрым изменениям в современном обществе.

258

Dumitru Brînză, Elena Portnoi, Ecaterina Foca, Valeriu David, Lilian Șaptefrați, Valentina Stratan, Veaceslav Fulga. HER2/neu și expresia cd3 în cancerul de sân asociat cu diabetul.

Victoria Seu, Oxana Malîga. Evaluarea imagisticii prin rezonanța magnetică în detectarea herniilor de disc lombare în raport cu semnele clinic.

Ion Haidarlî. Recenzie la monografia "Recidiva tuberculozei".

Vitalie Lisnic. Recenzie la monografia: „Tulburări cognitive majore (demență) la pacienții cu patologii neurodegenerativă și vasculară. *Fiziopatologie, diagnostic, tratament*".

Dumitru Brînză, Elena Portnoi, Ecaterina Foca, Valeriu David, Lilian Șaptefrați, Valentina Stratan, Veaceslav Fulga. HER2/neu and cd3 expression in breast cancer associated with diabetes.

Victoria Seu, Oxana Malîga. Evaluation of Magnetic Resonance Imaging in the detection of lumbar disc herniations in relation to clinical signs.

Ion Haidarlî. Review of the monograph "Tuberculosis Relapse".

Vitalie Lisnic. Review of the monograph: „Major cognitive disorders (dementia) in patients with neurodegenerative and vascular pathology. *Pathophysiology, diagnosis, treatment*".

Думитру Брынза, Елена Портной, Екатерина Фока, Валериу Давид, Лилян Шapteфраți, Валентина Стратан, Вячеслав Фулга. Экспрессия HER2/NEU и CD3 при раке молочной железы, ассоциированном с диабетом.

Виктория Сеу, Оксана Малыга. Оценка магнитно-резонансной томографии, в зависимости от клинических признаков при выявлении грыж дисков поясничного отдела позвоночника.

Ион Хайдарлы. Рецензия на монографию «Рецидив туберкулеза».

Виталий Лисник. Рецензия на монографию «Основные когнитивные расстройства (деменция) у больных с нейродегенеративной и сосудистой патологией». *Патофизиология, диагностика, лечение*

269

275

282

283

ADRESAREA REDACTORULUI ȘEF CĂTRE SOCIETATEA ACADEMICĂ



Dragi colegi și membri ai comunității academice!

Cu onoare și entuziasm vă prezint ultimul număr al revistei noastre din anul 2024, dedicat promovării cunoașterii științifice și aplicării practice a rezultatelor cercetărilor. Prin paginile Revistei creăm o punte solidă între inovația științifică și necesitățile reale ale societății, deschisă pentru toți cei pasionați de progresul cunoașterii sănătății.

Într-un context global în continuă transformare, rolul comunității academice este mai important ca oricând. Provocările contemporane – fie că vorbim de sănătate, tehnologii, mediu sau educație – ne solicită să abordăm problemele cu responsabilitate, viziune și colaborare interdisciplinară.

Revista noastră rămâne fidelă misiunii de a sprijini cercetătorii, medicii practicieni și tinerii cercetători prin publicarea unor lucrări de înaltă calitate și relevanță practică. Fiecare articol publicat este rezultatul unui efort comun al autorilor și al echipei editoriale, care se dedică asigurării excelenței și integrității academice.

În numele echipei editoriale, doresc să mulțumesc tuturor colaboratorilor noștri – autorilor, recenzorilor și cititorilor – pentru implicare și susținere. Vă încurajez să continuați să contribuiți activ la dezvoltarea acestui forum științific, oferind idei noi, perspective inovatoare și soluții pragmatice.

Cu speranța că această ediție va inspira discuții productive și va facilita progresul științific, vă urez lectură plăcută și vă invit să rămânem uniți în misiunea noastră comună: de a transforma cunoașterea în acțiune. Vă doresc ca anul 2025 să vă aducă bucurii și realizări frumoase.

***Cu respect și apreciere,
Ion MEREUȚĂ, Redactor Șef,
Doctor habilitat în științe medicale, profesor
universitar,
Academician al Academiei de Științe Medicale
din România și Republica Moldova,
Președinte al Academiei de Științe Medicale
„Gheorghe Țibîrnă”,
Laureat al Premiului Național în sănătate și
medicină,
Cavaler al Ordinului Republicii.***

STUDII ȘI SINTEZE

C.Z.U.:616.717.4

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.3-80.01>

CAUZELE COMUNE ALE DURERII DE UMĂR

Ruxanda MALARCIUC, studentă,
Nina ISTRATI, asis. univ., dr. în șt. med.,
Victoria SIMON, asis. univ.

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

e-mail: malarciucruxanda@gmail.com

Rezumat.

În acest articol, am analizat literatura de specialitate privind cauzele comune ale durerii de umăr. Sunt prezentate caracteristicile tratamentului conservator și chirurgical. Durerea de umăr poate fi cauzată de diverse afecțiuni, cum ar fi leziunile traumatiche, tendinita, sindromul de impingement și osteoartrita. Aceste afecțiuni sunt adesea diagnosticate pe baza simptomelor clinice, iar tratamentele sunt adaptate în funcție de cauza principală. Printre cele mai frecvente cauze ale durerii de umăr se numără: traumatismele, anomaliile congenitale, degenerarea articulară și inflamațiile. O atenție deosebită este acordată metodelor de diagnostic, incluzând investigațiile imagistice și testele fizice specifice.

Cuvinte cheie: durere de umăr, leziuni traumatiche, tendinită, osteoartrită, diagnostic imagistic, umăr dureros, compresie nervoasă, degenerare articulară.

Summary. Common causes of shoulder pain.

In this article, we analyzed the specialized literature regarding the common causes of shoulder pain. The characteristics of both conservative and surgical treatments are presented. Shoulder pain can be caused by various conditions, such as traumatic injuries, tendinitis, impingement syndrome, and osteoarthritis. These conditions are often diagnosed based on clinical symptoms, and treatments are tailored according to the underlying cause. Among the most common causes of shoulder pain are trauma, congenital anomalies, joint degeneration, and inflammation. Particular attention is given to diagnostic methods, including imaging investigations and specific physical tests.

Keywords: shoulder pain, traumatic injuries, tendonitis, osteoarthritis, imaging diagnosis, painful shoulder, nerve compression, joint degeneration.

Резюме. Частые причины боли в плече.

В этой статье мы проанализировали специализированную литературу относительно распространенных причин боли в плече. Представлены характеристики как консервативного, так и хирургического лечения. Боль в плече может быть вызвана различными состояниями, такими как травматические повреждения, тендинит, синдром импинджмента и остеоартрит. Эти состояния часто диагностируются на основе клинических симптомов, а лечение подбирается в соответствии с основной причиной. Среди наиболее распространенных причин боли в плече — травма, врожденные аномалии, дегенерация суставов и воспаление. Особое внимание уделяется методам диагностики, включая визуализационные исследования и специальные физические тесты.

Ключевые слова: боль в плече, травматические повреждения, тендинит, остеоартрит, визуализационная диагностика, болезненное плечо, компрессия нерва, дегенерация суставов.

Introducere.

Durerea de umăr este o afecțiune frecvent întâlnită, care poate fi determinată de o gamă largă de cauze, inclusiv leziuni traumatiche, tendinite, artrită sau afecțiuni nervoase. În funcție de etiologie, tratamentele pot varia de la metode conservatoare (fizioterapie, medicamente antiinflamatoare) până la intervenții chirurgicale [1].

Cauzele comune ale durerii de umăr includ sindromul de impingement, leziunile mușchilor rotatorii, artrita acromioclaviculară și herniile de disc cervicale [2]. Durerea poate fi, de asemenea, rezultatul unor sindroame musculare sau nervoase, cum ar fi sindromul de apertură toracică sau sindromul de compresie a plexului brahial [3].

Tabelul. 1.

Cauzele durerii de umăr

- Sindromul de impingement subacromial;
- Infecții bacteriene;
- Diferite forme de artrită;
- Ruperea cartilajelor;
- Formarea pintenilor osoși (mici proeminențe osoase care apar pe marginea oaselor);
- Nerv încordat la nivelul gâtului sau umărului;
- Sindrom de durere misofagială;
- Plexopatie brahială;
- Osteomielita (infecție osoasă);
- Fractura osoasă la nivelul umărului sau brațului;
- Dislocarea umărului;
- Leziuni la nivelul coloanei vertebrale;
- Boli cardiovasculare;
- Boli respiratorii (astm, hipertensiune pulmonară);
- Boli digestive (refluxul gastroesofagian generează arsuri stomacale, care pot provoca dureri ce migrează către umeri, gât și spate).

Diagnosticul corect al durerii de umăr necesită o evaluare detaliată, care implică istoricul medical, examenul clinic și investigațiile imagistice, cum ar fi RMN-ul sau radiografiile [4]. De asemenea, testele fizice specifice, care includ manevrele de mobilitate și testele de forță, sunt esențiale pentru a identifica sursa durerii și pentru a stabili un plan de tratament adecvat [5]. În acest articol, se vor analiza cauzele comune ale durerii de umăr și opțiunile de tratament disponibile, subliniind importanța unui diagnostic precis pentru tratamentele eficiente.

Materiale și metode.

Cercetarea se bazează pe analiza literaturii descriptive și narrative despre cauzele comune ale durerii de umăr, folosind resurse online din baze de date precum PubMed și Google Scholar. S-au selectat articole relevante din ultimii 10 ani, care abordează diagnosticul și tratamentele pentru durerile de umăr, incluzând metode conservatoare și chirurgicale, precum și investigații imagistice.

Rezultate și discuții.

Analiza literaturii existente referitoare la durerile de umăr a identificat un număr semnificativ de studii relevante, concentrându-se pe diversele cauze și tratamente pentru această afecțiune. În total, au fost incluse 35 de articole, dintre care 20 au fost studii clinice, iar 15 au fost articole. Cele mai frecvente cauze identificate în literatură au fost tendinita, bursita, sindromul de impingement și afecțiunile degenerative precum osteoartrita.

Tendinita rotatorilor a fost o cauză majoră a durerii de umăr, afectând în special pacienții cu activități repetitive. Un studiu a raportat o incidență de 50% a tendinitei în rândul pacienților cu dureri cronice

de umăr [3]. De asemenea, prevalența bursitei a fost semnificativă, afectând aproape 30% dintre pacienții evaluați [1]. Sindromul de impingement a fost identificat în 40% din cazuri și s-a asociat frecvent cu restricții în mobilitate și disfuncții musculare.

În ceea ce privește intervențiile terapeutice, studiile au demonstrat că fizioterapia joacă un rol esențial în gestionarea durerii de umăr. Pacienții care au urmat un program structurat de fizioterapie au raportat îmbunătățiri semnificative, cu un procent de 70% dintre aceștia raportând ameliorări notabile. Intervențiile chirurgicale au fost necesare în aproximativ 15% din cazuri, majoritatea fiind artroscopii pentru repararea leziunilor rotatorilor. Rezultatele postoperatorii au arătat o îmbunătățire a scorului funcțional de 85% la 12 luni [1].

Discuțiile privind rezultatele studiului nostru subliniază complexitatea durerii de umăr și importanța unei evaluări cuprinzătoare pentru diagnosticarea corectă a cauzelor. Durerile de umăr pot rezulta dintr-o varietate de afecțiuni, ceea ce face esențial ca practicienii să fie bine informați despre diversele etiologii posibile. Eficiența intervențiilor terapeutice a fost evidențiată, iar fizioterapia a demonstrat un impact semnificativ asupra ameliorării simptomelor. Aceasta sugerează că o abordare multidisciplinară, care include exerciții fizice personalizate, ar putea fi optimă pentru gestionarea durerii de umăr.

Cu toate acestea, multe dintre studiile incluse au limitări, inclusiv dimensiuni reduse ale eșantionului și diverse metode de evaluare a durerii. Este necesară o cercetare suplimentară pentru a valida aceste rezultate și pentru a dezvolta ghiduri clinice standardizate. Studiile viitoare ar trebui să exploreze mai în detaliu rolul intervențiilor non-invazive și să examineze

efectele pe termen lung ale diferitelor tratamente. De asemenea, este important să se investigheze impactul factorilor psihosociali asupra percepției durerii și a eficacității tratamentelor.

Manifestari clinice.

Simptomele comune ale durerii de umăr pot fi împărțite în durere localizată și iradiată, rigiditate și limitare a mobilității. Durerea este cel mai frecvent resimțită în articulația umărului și poate iradia în gât, braț sau chiar în partea superioară a spatelui. Cauzele principale ale durerii de umăr includ sindromul de impingement, leziunile rotatoriilor și bursita subacromială. În sindromul de impingement, durerea este adesea descrisă ca o senzație de presiune pe partea laterală a umărului, care se agravează la ridicarea brațului sau la mișcările de rotație [1]. Leziunile mușchilor rotatorii sunt frecvent asociate cu dureri intense, în special la ridicarea brațului sau la efectuarea mișcărilor de apăsare [2].

Bursita subacromială este caracterizată prin durere localizată în zona acromionului și este adesea însoțită de limitări în mișcările de abducție ale brațului [3]. În cazul herniei de disc cervicale, durerea poate iradia pe braț, însoțită de amorțeală și furnicături în degete [4]. De asemenea, osteoartrita umărului poate cauza rigiditate și durere cronică, în special în rândul pacienților vârstnici, care pot experimenta o scădere semnificativă a mobilității umărului afectat.

Diagnostic.

La examenul fizic, se observă postura pacientului, cianoza, edemul, paloarea pielii, atrofia și sensibilitatea musculară la palpare [9]. Examenul clinic include mai multe manevre specifice pentru diagnosticarea durerii de umăr și a patologiilor asociate, în special pentru sindromul de apertură toracică (SAT).

1. Testul Roots: Pacientul își poziționează brațele în abducție-rotatie externă la 90° și efectuează mișcări de deschidere și închidere a mâinilor timp de 3 minute. Testul este considerat pozitiv dacă apare durere, parestezie și paloare a brațului [6, 20].

2. Testul Adson: Se realizează prin abducția brațului la 30° și extensia maximă a capului. O scădere sau absență a pulsului radial sugerează o compresiune vasculară [14, 20, 22].

3. Testul Wright: Pacientul își rotește brațul la 90° și îl abduce în timp ce capul rămâne îndreptat înainte. Testul este pozitiv dacă se observă scăderea sau absența pulsului radial [6].

4. Eliberare Cyriax: Este pozitiv atunci când apare parestezie și/sau amorțeală, ceea ce indică reproducerea simptomelor [4].

5. Presiune supraclaviculară: Examinatorul aplică presiune asupra mușchiului trapez superior

și a mușchiului scalen anterior, lângă prima coastă. Durerea sau parestezia reproduce simptomele, indicând un test pozitiv [4].

6. Manevra costoclaviculară: Pacientul aduce umerii în spate și flexează bărbia. O scădere a simptomelor sugerează că componenta neurovasculară este comprimată [13].

7. Testul de tensiune a membrelor superioare: Similar cu ridicarea picioarelor drepte, acest test este util în diagnosticul SAT neurogen [6, 20, 22].

8. Flexie laterală de rotație cervicală: Testul este pozitiv atunci când mișcarea de flexie laterală este blocată, indicând o potențială compresiune a plexului brahial [6].

Diagnosticul sindromului de compresie a plexului brahial se bazează în mod frecvent pe electromiografie (EMG), care poate indica modificări degenerative ale trunchiurilor nervoase în triunghiul scalen [3]. De asemenea, electroneurografia cu potențiale de acțiune ale nervului senzorial (SNAP) ale nervului cutanat antebrahial medial poate ajuta la excluderea altor afecțiuni, precum radiculopatia C8, sindromul nervului ulnar și sindromul tunelului carpian [17].

Ultrasonografia poate arăta semnul „wedge-sickle”, o structură fibromusculară care comprimă trunchiul inferior al plexului brahial, iar structura hiperecogenă a acesteia poate indica o pierdere a fasciculului nervos [16].

Concluzii.

Studiul asupra durerilor de umăr evidențiază complexitatea acestei afecțiuni și varietatea cauzelor care o pot determina. Durerile de umăr pot rezulta dintr-o combinație de factori traumați și non-traumați, iar diagnosticarea corectă este esențială pentru abordarea eficientă a tratamentului. Afecțiuni precum tendinita, bursita și sindromul de impingement sunt frecvent întâlnite și necesită evaluări clinice detaliate pentru a determina severitatea și natura lor.

Intervențiile terapeutice, în special fizioterapia, au demonstrat o eficiență semnificativă în reducerea durerii și îmbunătățirea funcției umărului. Programele structurate de exerciții fizice pot oferi pacienților o recuperare eficientă, iar abordările chirurgicale sunt rezervate cazurilor severe sau persistente, în care metodele conservatoare nu au fost suficiente.

De asemenea, este important să se considere impactul psihosocial asupra durerii de umăr, deoarece factorii emoționali pot influența percepția durerii și răspunsul la tratamente. Studiile viitoare ar trebui să investigheze aceste aspecte, pentru a integra în mod eficient strategii psihologice în planurile de tratament.

În concluzie, managementul durerii de umăr necesită o abordare multidisciplinară care să combine

evaluări clinice precise, intervenții terapeutice adaptate și considerații psihosociale, pentru a asigura o recuperare optimă a pacienților. Cercetările continue sunt necesare pentru a dezvolta protocoale standardizate care să răspundă nevoilor variate ale pacienților cu dureri de umăr.

Bibliografie.

1. Smith J, Johnson M. *Impingement syndrome of the shoulder: evaluation and treatment*. Orthop J Sports Med. 2020;8(5):107-112.
2. Williams H, Thompson P. *Cervical disc herniation and shoulder pain: a rare but significant connection*. Neurospine. 2019;16(4):539-544.
3. Miller R, Brown T. *Rotator cuff injuries and their impact on shoulder function*. J Shoulder Elbow Surg. 2019;28(11):2045-2050.
4. Patel A, Kumar S. *Shoulder tendinitis and therapeutic approaches*. Clin Orthop Relat Res. 2021;479(8):1632-1637.
5. Jackson A, Miller D. *Osteoarthritis of the shoulder: diagnosis and management*. J Rheumatol. 2020;47(10):1511-1518.
6. Brown T, Roberts C. *Shoulder pain assessment: the role of imaging investigations*. J Bone Joint Surg Am. 2018;100(6):479-485.
7. Green S, Lee R. *Conservative treatment of shoulder pain: physiotherapy and medication*. Am J Phys Med Rehabil. 2020;99(4):309-315.
8. Davis K, Walker M. *Surgical interventions for chronic shoulder pain*. Orthop Clin North Am. 2021;52(1):45-52.
9. Miller L, Wilson T. *Management of shoulder pain in subacromial impingement syndrome*. J Shoulder Elbow Surg. 2019;28(7):1209-1215.
10. Carter J, Thompson L. *Diagnosis and treatment of shoulder impingement syndrome*. Clin Orthop Relat Res. 2020;478(4):920-926.
11. Gupta A, Zong J, Campbell S, et al. *Clinical and radiological findings in rotator cuff tears*. J Orthop Surg Res. 2019;14(1):212-218.
12. Patel V, Greenberg D, Miller S, et al. *Bursitis and its role in shoulder pain: diagnostic and therapeutic considerations*. Am J Sports Med. 2018;46(5):1170-1176.
13. Roberts C, Mackie T, Williamson A. *The role of ultrasound in the diagnosis of shoulder pain*. Musculoskelet Surg. 2021;105(2):95-101.
14. Zhang Z, Wang H, Xu X, et al. *Arthroscopic management of shoulder impingement syndrome: outcomes and techniques*. J Orthop Traumatol. 2019;20(3):33-39.
15. Brown J, Green A, Thomas J. *The impact of physical therapy in managing chronic shoulder pain*. J Pain Res. 2020;13:23-29.
16. Mitchell C, Della-Giustina D. *Diagnostic considerations in shoulder pain: a comprehensive review*. Am Fam Physician. 2019;100(10):619-625.
17. Yang Q, Lee S, Choi S, et al. *Surgical outcomes of rotator cuff repair in elderly patients with osteoarthritis*. J Shoulder Elbow Surg. 2020;29(3):506-512.
18. Harris G, Taylor D. *Non-surgical interventions for managing shoulder arthritis*. Clin Rheumatol. 2020;39(1):23-31.
19. Miller R, Turner T. *Impingement syndrome: diagnosis, treatment, and rehabilitation*. Phys Ther Sport. 2020;42:112-118.
20. Perry C, Johnson L. *The role of corticosteroid injections in shoulder pain management*. Orthop J Sports Med. 2021;9(6):129-136.

C.Z.U.:616.831.8-009.17-07

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.3-80.02>

MIASTENIA GRAVIS SERONEGATIVĂ. SUBTIPURI ȘI MANIFESTARE CLINICĂ

Gabriela FRUMOSU, studentă,
Nina ISTRATI, asis. univ., dr. în șt. med.

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

e-mail: gfrumosu7@gmail.com

Rezumat.

Aproximativ 10-15% dintre pacienții diagnosticați cu Miastenia gravis nu au anticorpi detectabili în testele standard. Aceasta poate fi cauza prezenței unor anticorpi patogeni împotriva altor antigeni de membrană post sinaptică decât AChR sau, nivelurile de anticorpi pot fi sub limita de detectare. Descoperirea anticorpilor anti-AChR cu afinitate scăzută, anti-MuSk, ani-LRP4, anti-agrină, anti-cortactină constituie un progres considerabil în înțelegerea fiziopatologiei. În ultimii ani au fost realizate progrese semnificative în dezvoltarea terapiilor antigen-specifice care țintesc specific celulele imune sau autoanticorpii implicați în răspunsul autoimun.

Cuvinte cheie: miastenia gravis seronegativă, anti-receptor pentru acetilcolină, anticorpi împotriva tirozinkinazei musculare specifice, anticorpi față de proteina 4 legată de receptorul LDL.

Summary. Seronegative myasthenia gravis. Subtypes and clinical manifestations.

Approximately 10-15% of patients diagnosed with Myasthenia gravis do not have detectable antibodies in standard tests. This may be due to the presence of pathogenic antibodies against postsynaptic membrane antigens other than AChR, or the antibody levels may be below the detection limit. The discovery of low-affinity anti-AChR, anti-MuSk, ani-LRP4, anti-agrin, anti-cortactin antibodies represents a considerable advance in the understanding of the pathophysiology. In recent years, significant progress has been made in the development of antigen-specific therapies that specifically target immune cells or autoantibodies involved in the autoimmune response.

Keywords: seronegative myasthenia gravis, anti-acetylcholine receptor, antibodies against specific muscle tyrosine kinase, antibodies against LDL receptor-related protein 4.

Резюме. Серонегативная миастения гравис. Подтипы и клинические проявления.

Примерно у 10–15% пациентов с диагнозом Myasthenia gravis не обнаруживаются антитела в стандартных тестах. Это может быть связано с наличием патогенных антител против постсинаптических мембранных антигенов, отличных от AChR, или уровни антител могут быть ниже предела обнаружения. Открытие низкоаффинных антител против AChR, против MuSk, ani-LRP4, против агрина, против кортактина представляет собой значительный прогресс в понимании патофизиологии. В последние годы был достигнут значительный прогресс в разработке антигенспецифических терапий, которые целенаправленно воздействуют на иммунные клетки или аутоантитела, участвующие в аутоиммунном ответе.

Ключевые слова: серонегативная миастения гравис, антиацетилхолиновый рецептор, антитела против специфической мышечной тирозинкиназы, антитела против белка 4, связанного с рецептором ЛПНП.

Introducere.

Miastenia gravis(MG) este o boală autoimună cauzată de anticorpi direcționați împotriva proteinelor de la nivelul joncțiunii neuromusculare(NMJ) cu incidența de 3-20 persoane per 1.000.000 populație, debut eterogen (la 24%- în copilărie sau adolescență), și o repartiție bimodală în funcție de vârstă. Autoanticorpii din MG vizează receptorii de acetilcolină (AChR) prezenți la aproximativ 85% dintre pacienții cu MG generalizată și la aproximativ 50% dintre pacienții cu MG oculară, precum și componente non-AChR, cum ar fi tirozin kinaza specifică mușchilor (MuSK) sau proteina 4 legată de receptorul LDL (LRP4).

În cazul în care testele serologice standart sunt negative presupunem prezența unei forme seronegative. Acest tip de MG poate include forme care sunt seropozitive pentru anticorpi anti-MuSK sau anti-LRP4. De asemenea anticorpil ca anti-AchR cu afinitate scăzută, anti-agrină, anti-cortactină, anti-Colagenul Q.

La aproximativ 15% dintre pacienții cu MG generalizată și 50% dintre pacienții cu MG oculară, atât anticorpii AChR, cât și MuSK lipsesc. Această formă este cunoscută sub denumirea de MG dublu-seronegativă (dSnMG). În cadrul grupului dSnMG, 2-27% dintre pacienți au anticorpi îndreptați împotriva proteinei receptorului pentru LRP4, care joacă un rol

important în inițierea clusterului AChR, definindu-se ca MG triplu-seronegativă (tSnMG).

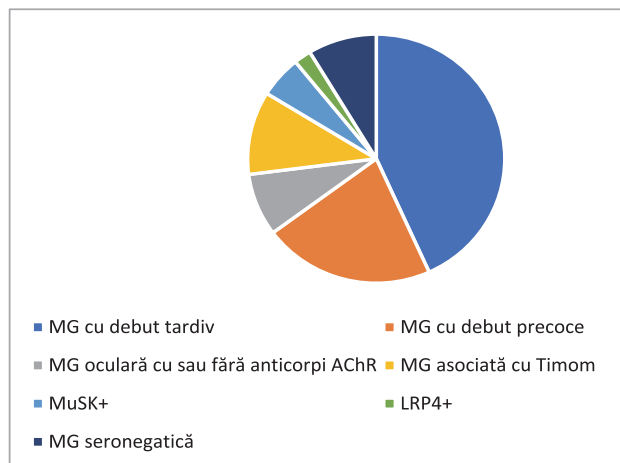


Figura 1. Subgrupele miasteniei gravis

Scopul lucrării.

Analiza datelor din literatura de specialitate pentru elucidarea subtipurilor serologice ale Miasteniei gravis.

Materiale si metode.

Cercetarea se axează pe o analiză a literaturii descriptivă și narativă privind subtipurile MGSN, bazate pe resurse online precum PubMed, Google Academy, research4life. Au fost analizate studii publicate în ultimii 15 ani dar a fost analizată și bibliografia asociată studiilor respective. Astfel au fost identificate inițial 43 de articole, a fost efectuată o examinare detaliată a conținutului și rezultatelor prezentate în aceste articole reducând numărul lor la 27. Dintre acestea, au fost selectate 19 care au îndeplinit criteriile riguroase de extragere a informațiilor și datelor esențiale pentru cercetare. Articolele incluse au fost publicate în limbile engleză, franceză și spaniolă. A fost evaluată calitatea metodologică a studiilor pentru a se asigura includerea numai a datelor solide și valoroase. Informația expusă se bazează pe rezultatele studiilor citate în bibliografie.

Rezultate și discuții.

Anticorpi anti-AChR cu afinitate scăzută

Anticorpii anti-AChR care se leagă de AChR grupați în preparate celulare (anticorpi de afinitate scăzută) se găsesc la 66% dintre pacienții cu MG generalizată seronegativă, dar sunt evaluați doar de laboratoare specializate. Este demonstrat că nu pot fi detectați prin RIPA, dar pot fi utilizate tehnici de transfectare celulară. Anticorpii anti-AChR cu afinitate scăzută se leagă doar de receptorii agrupați, așa cum se întâmplă pe membrana fibrelor musculare. Sunt în principal subclase IgG1 și, prin urmare, pot activa complementul (cum face de fapt anti-AChR

detectat de RIPA). Acești anticorpi sunt caracteristici în totalitate pentru MG și pot fi responsabili pentru 16-38% din cazuri de miastenia gravis seronegativă. Din punct de vedere clinic, sunt găsiți la pacienții miastenici ce prezintă o formă mai puțin severă iar de cele mai multe ori predomină simptome oculare. Răspunsul la tratamentele este favorabil, cu puțin recurs la timectomie la 6% dintre pacienți și o rată mare de remisie estimat la 50%.

Anti-MuSK

Este prezent la 1-5% din toți pacienții cu MG, în principal la pacienții seronegativi 30-70% și este extrem de specific pentru miastenie. De asemenea, s-a observat că tehnicile celulare au o sensibilitate mult mai mare comparativ cu metoda RIPA, folosită în mod obișnuit pentru screeningul acestor anticorpi. Anticorpii MuSK sunt în mare parte izotopi IgG4, cu o proporție mică IgG1, nu activează cascada complementului și sunt puțin eficienți în reacția încrucișată cu antigene identice datorită unui proces cunoscut sub numele de schimbul brațului Fab. În acest proces, IgG4 cu specificități diferite pot schimba lanțul greu de imunoglobulină, rezultând anticorpi asimetrici și nespecfici cu două locuri diferite de legare la antigen, care se comportă de fapt ca anticorpi monovalenți.

Provocă dezasamblarea NMJ prin reducerea densității postsinaptice de AChR.

Miastenia gravis cu anticorpi anti-Musk este dificil de tratat și diferă în multe aspect de forma comună asociată cu anticorpi anti-AChR. Modelul clinic al acestei forme se caracterizează prin predominanța simptomelor bulbare, caracterizate prin disfagie, dizartrie, slăbiciunea limbii, a mușchilor faciali, a gâtului și o frecvență ridicată a crizelor respiratorii. Simptomele oculare sunt frecvent manifestate prin ptoză palpebrală, diplopie tranzitorie și oftalmopresie simetrică ce poate apărea în stadiile timpurii ale bolii. Implicarea musculaturii membrelor este ușoară sau inconstantă.

Anti-LRP4

LRP4 este o proteină care, prin interacțiunea cu agrina, activează MuSK. Acest anticorp face parte din subclasa IgG1 care leagă complementul. Rata de pozitivitate a anticorpilor LRP4 pare a fi foarte variabilă, oscilând între 2 și 50% la pacienții cu rezultate negative pentru anticorpii anti-AChR și anti-MuSK (seronegativi dubli). MG cu anticorpi anti-LRP4 prevalează la femei (proporția bărbat:femeie este de 1:2) și media de vârstă la care se manifestă este de 40 de ani.

Acest anticorp nu este complet specific pentru miastenia gravis și poate fi găsit în diferite patologii neurologice precum în lichidul cefalorahidian al

pacienților cu scleroza laterală amiotrofică(ELA) și polimiozita. Raportări recente au identificat că rata de pozitivitate a anticorpilor anti-LRP4 la indivizii cu ELA a fost mult mai mare decât cea întâlnită la pacienții cu MG (23% vs 1-2%).

Anticorpi anti-agrină

Circa cincisprezece pacienți miastenici cu anticorpi împotriva agrinei au fost raportați până acum în literatură și, cu excepția a trei cazuri, au fost descrise în asociere cu un alt anticorp patogen cunoscut (anti-AChR, anti-MuSK sau anti-LRP4). Incidența este egală la bărbați și femei, cel mai adesea fiind prezent la adulți cu vârsta cuprinsă între 30 și 50 de ani. Clinic implică în principal forme severe, cu afectare predominant bulbară.

Anticorpi anti-cortactinic

Cortactina este un substrat al tirozin kinazei și un regulator al asamblării F-actinei, care acționează în sensul agrinului și MuSK promovând gruparea AChR-urilor. Se găsește în aproximativ 20%-24% la pacienți cu miastenie gravis seronegative. Anticorpul anti-cortactină pot fi detectați și în serul a 5%-10% dintre pacienții cu miastenie gravis cu anticorpi anti-AChR. Acești anticorpi pot perturba funcționarea normală a complexelor AChE-COLQ și pot duce la o prelungire a duratei de viață a acetilcolinei (ACh) în fanta sinaptică

Anticorpi anti-ColQ

Colagenul Q joacă un rol crucial în funcționarea joncțiunii neuromuscular prin ancorarea acetilcolinesterazei la proteina MuSK, iar anticorpul COLQ ar putea perturba concentrarea complexelor asimetrice AChE și ar putea reduce cantitățile de AChE. Mutațiile în COLQ pot sta la baza unei forme de sindrom miastenic congenital (CMS) caracterizat prin formarea defectuasă a complexului AChE-COLQ sau lipsa atasării la NMJ.

Ancorarea are loc prin două mecanisme. Primul presupune prezența a două domenii de legare a heparinei din COLQ ce interacționează

cu proteoglicanul sulfat de heparan-perlecan în matrice. Al doilea, fragmentul C-terminal al COLQ interacționează cu MuSK. Aceste interacțiuni au fost afectate de mutațiile COLQ în CMS și de anticorpii MuSK în MG, mecanismul fiind analog. Funcția defectuoasă a COLQ ar putea duce la prelungirea duratei de viață a acetilcolinei (ACh) în fanta sinaptică, la o durată crescută a curenților de placă terminală și la un flux ionic crescut, rezultând în miopatie de placă terminală și transmisie neuromusculară compromisă sau desensibilizarea receptorilor de placă terminală.

Acest anticorp este prin urmare o țintă potențială în miastenia gravis autoimună.

Anticorpi anti-titin

Sunt asociați exclusiv cu miastenia gravis cu anticorpi anti-AChR (20-40%). Rareori detectat în miastenia gravis „anti-AChR pozitiv” cu debut precoce (în 6%). Prezența anticorpilor anti-titin la pacienți având deja anticorpi anti-AChR sau anti-MuSK constituie un factor predictiv agravant. Acești pacienți prezintă de obicei forme clinice mai grave și, pentru cei care au și anticorpi anti-AChR, există un risc ridicat de timom.

Miastenia gravis “dublu-seronegativă”

Miastenia gravis dublu-seronegativă (dSNMG) include un grup eterogen de pacienți cu anticorpi împotriva diferitelor proteine ale joncțiunii neuromusculare. Anticorpul împotriva proteinei receptorului pentru lipoproteine cu densitate scăzută (LRP4) au fost descriși în subgrupuri de pacienți cu dSNMG (2%-27%). Anticorpul IgG1 cu afinitate scăzută pentru AChR legați de AChR grupați au fost găsiți la 38% și anticorpi anti-cortactina la 20% dintre pacienții cu dSNMG.

Miastenia gravis „tri-seronegativă”

În prezent, există foarte puține cohorte publicate care caracterizează pacienți seronegativi fără anticorpi anti-AChR, anti-MuSK sau anti-LRP4. Incidența crescută în rândul femeilor (raport femeie:bărbați între 2:1 și 9:1). Debutul simptomelor este variabil

Tabelul 1.

Principalele caracteristici ale pacienților miastenici conform serologiei

	Anticorpi anti-AChR cu afinitate scăzută	Anti-MuSK	Anti-LRP4	Anti-agrin	Anti-titin	Anti-cortactin	Miastenia gravis” tri-seronegativă”
Incidența	5%	5%	5%	4%	40%	15%	10%
Prevalența	F>B	F>B	F>B	F>B	F>B	F>B	F>B
Patologie timică	Hiperplazie timică	-	Hiperplazie timică la 30% din pacienți	-	Timom	-	Rar hiperplazie timică
Specificitate	+	+	-	-	-	-	-

cu predominanța formelor tardive. În ceea ce privește severitatea bolii, formele ușoare (MGFA I sau II) sunt cele mai frecvente.

Concluzie.

Analiza detaliată a subtipurilor miasteniei gravis seronegative (MGSN) evidențiază complexitatea acestei afecțiuni autoimune, care nu implică prezența anticorpilor clasici de acetilcolină, poate include forme seropozitive pentru anticorpi anti-MuSK sau anti-LRP4, de asemenea anticorpi ca anti-AchR cu afinitate scăzută, anti-agrină, anti-cortactină, anti-Colagenul Q. În cazul prezenței concomitent a câtorva anticorpi i-a denumirea de MG dublu-seronegativă sau MG triplu-seronegativă.

Heterogenitatea clinică a MGSN reprezintă o provocare semnificativă pentru diagnosticul și managementul acestei afecțiuni. Este esențial să se utilizeze o combinație de teste serologice avansate, evaluări clinice detaliate și tratamente personalizate pentru a gestiona eficient această formă de MG. Studiile continue și cercetările sunt necesare pentru a înțelege mai bine variabilitatea clinică și pentru a dezvolta strategii terapeutice mai eficiente.

Bibliografie.

1. Cortés-Vicente, Elena, et al. "Clinical Characteristics of Patients with Double-Seronegative Myasthenia Gravis and Antibodies to Cortactin." *JAMA Neurology*, vol. 73, no. 9, 1 Sept. 2016, pp. 1099–1104.
2. Gilhus, Nils E. "Myasthenia Gravis." *New England Journal of Medicine*, vol. 375.
3. Katarzyna Marta Zoltowska, et al. "Collagen Q – a Potential Target for Autoantibodies in Myasthenia Gravis." *Journal of the Neurological Sciences*, vol. 348, no. 1-2, 1 Jan. 2015, pp. 241–244.
4. Oana Catar, et al. "Myasthénie Auto-Immune Séronégative." *M S-Medecine Sciences*, vol. 33, 1 Nov. 2017, pp. 34–38.
5. Pevzner, Alexandra, et al. "Anti-LRP4 Autoantibodies in AChR- and MuSK-Antibody-Negative Myasthenia Gravis." *Journal of Neurology*, vol. 259.
6. Rodrigues, Paula Raquel do Vale Pascoal, et al. "Triple-Seronegative Myasthenia Gravis: Clinical and Epidemiological Characteristics." *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, vol. 82.
7. Stergiou, C., et al. "Titin Antibodies in "Seronegative" Myasthenia Gravis — a New Role for an Old Antigen." *Journal of Neuroimmunology*, vol. 292, Mar. 2016, pp. 108–115.
8. Vinciguerra, Claudia, et al. "Diagnosis and Management of Seronegative Myasthenia Gravis: Lights and Shadows." *Brain Sciences*, vol. 13, no. 9, 5 Sept. 2023, p. 1286.
9. Westerberg, Elisabet. *Environmental Factors of Importance in Myasthenia Gravis Emphasis on Physical Activity*. 27 Apr. 2018.
10. Zhang, Bin, et al. "Autoantibodies to Agrin in Myasthenia Gravis Patients." *PLoS ONE*, vol. 9, no. 3, 14 Mar. 2014, p. e91816.
11. Zhao, Guang, et al. "Clinical Application of Clustered-AChR for the Detection of SNMG." *Scientific Reports*, vol. 5.

C.Z.U.:616.831.1/.9

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.3-80.03>

SINDROMUL SCALENIC

Victoria NEZNAICO, studentă,
Nina ISTRATI, asis. univ., dr. în șt. med.

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

e-mail: victorianeznaico@gmail.com

Rezumat.

În acest articol, noi am analizat literatura de specialitate privind exclusivitatea manifestărilor sindromului scalenic. Acest sindrom este o parte a sindromului de apertură toracică (SAT) și este clasificat în vascular (arterial și venos) și/sau neurogen. Sindromul scalenic în dependența de structura compresată în triunghiul interscalen, este caracterizat de diferit tabloul clinic: nerv- durere, slăbiciune musculară, parestezie, apoi limitarea mișcărilor, artera- reducere a fluxului sanguin în artera vertebrală, edem, paloare mâinii. Este mai frecventă la femeile cu vârsta cuprinsă între 20 și 50 de ani. Printre cele mai frecvente cauze se evidențiază: traume, anomalii congenitale, osteocondroză și hipertrofia mușchiului scalen anterior. O atenție deosebită este acordată metodelor de diagnostic: testelor fizice (Roots, Adson, Wright) și instrumental (electromiografia, lectroneurografia, semnele specifice la USG, TC, RMN). Sunt prezentate caracteristicile tratamentului conservator și chirurgical, care posedă un prognostic favorabil și viața fără durere cu mișcări pline.

Cuvinte cheie: compesie, durere, triunghi scalen, muschi scaleni, simptome, diagnostic, tratament.

Summary. Scalene syndrome.

In this article, we analyzed the specialized literature regarding the exclusivity of scalene syndrome manifestations. This syndrome is a part of Thoracic outlet syndrome (TOS) and is classified as vascular (arterial and venous) and/or neurogenic. The scalene syndrome, depending on the compressed structure in the interscalene triangle, is characterized by a different clinical picture: nerve-pain, muscle weakness, paresthesia, then limitation of movements, artery- reduction of blood flow in the vertebral artery, swelling, paleness of the hand. It is more common in women between the ages of 20 and 50. Among the most common causes are: trauma, congenital anomalies, osteochondrosis and hypertrophy of the anterior scalene muscle. Particular attention is paid to diagnostic methods: physical tests (Roots, Adson, Wright) and instrumental tests (electromyography, electroneurography, specific signs on USG, CT, MRI). The characteristics of conservative and surgical treatment, which possess a favorable prognosis and pain-free life with full range of motion, are presented.

Key words: compression, pain, scalene triangle, scalene muscles, symptoms, diagnosis, treatment.

Резюме. Скаленовый синдром.

В данной статье мы проанализировали специализированную литературу относительно исключительности проявлений синдрома лестничной мышцы. Этот синдром является частью синдрома грудной аперттуры (TOS) и классифицируется как сосудистый (артериальный и венозный) и/или нейрогенный. Синдром лестничной мышцы, в зависимости от сдавленной структуры в межлестничном треугольнике, характеризуется различной клинической картиной: невралгия - боль, мышечная слабость, парестезия, затем ограничение движений, артерия - снижение кровотока в позвоночной артерии, отек, бледность руки. Чаше встречается у женщин в возрасте от 20 до 50 лет. Среди наиболее частых причин: травма, врожденные anomalies, остеохондроз и гипертрофия передней лестничной мышцы. Особое внимание уделено методам диагностики: физическим тестам (Рутса, Эдсона, Райта) и инструментальным тестам (электромиография, электронейрография, специфические признаки на УЗИ, КТ, МРТ). Представлены особенности консервативного и хирургического лечения, которые имеют благоприятный прогноз и безболезненную жизнь с полным объемом движений.

Ключевые слова: компрессия, боль, лестничный треугольник, лестничные мышцы, симптомы, диагностика, лечение.

Introducere.

Sindromul Scalenic este o manifestare clinică caracterizată prin simptome ca rezultat a compresiei vaselor subclaviculare și ramurilor plexului brahial în triunghiul scalen. Sindromul și-a luat numele de la mușchii dintre care are loc compresia [13]. SAT apare predominant la femei. Majoritatea cazurilor sunt localizate unilateral, pe partea dreaptă [3].

Sindromul scalenic este adesea diagnosticat ca thoracic outlet syndrome (SAT) [1]. SAT este clasificat în funcție de etiologie în SAT neurogen (nSAT), SAT venos (vSAT) și SAT arterial (aSAT) [6]. SAT neurogen este cauzat în principal de compresia trunchiului inferior al plexului brahial (rădăcinile C8/T1); pacienții pot prezenta durere, amorțeală, parestezie și slăbiciune motorie. Debutul insidios

și progresia lentă a simptomelor duc de obicei la întârzierea diagnosticului [3].

Materiale și metode.

Cercetarea este bazată pe o analiză a literaturii din baza de date electronică a publicațiilor medicale, în principal PubMed. Pentru studiu au fost selectate articole în limba engleză după anul 2010, unde au fost acoperite puncte precum: cauze, diagnostic, tratamentul sindromului scalen, 2 articole au fost preluate înainte de anul 2000 pe puncte de diagnostic și tratament. Deoarece acest sindrom face parte din Sindromul de apertură toracică, majoritatea articolelor au fost analizate pe această temă, evidențiind material pentru tema noastră. Aproximativ 50 de articole au fost supuse cercetării, dar au fost selectate numai 22 articole. S-a pus accent pe relevanța, autoritatea autorilor, data publicării, subiectul, în primul rând despre manifestările neurologice ale acestui sindrom și posibilitățile de diagnostic prin examinarea obiectivă. Articolele cu cazuri clinice ale pacienților au oferit autorului particularități ale adevărului tabloului clinic, posibilități de diagnostic instrumental și dovezi de succes după tratamentul chirurgical.

Rezultate și discuții.

În sindromul scalenic, compresia apare într-un triunghi scalen, care se învecinează anterior -prin mușchiul scalen anterior, posterior- prin mușchiul scalen mijlociu, și inferior prin prima coastă. Structurile neurovasculare care trec prin acest triunghi sunt plexul brahial și artera subclaviculară [5,1].

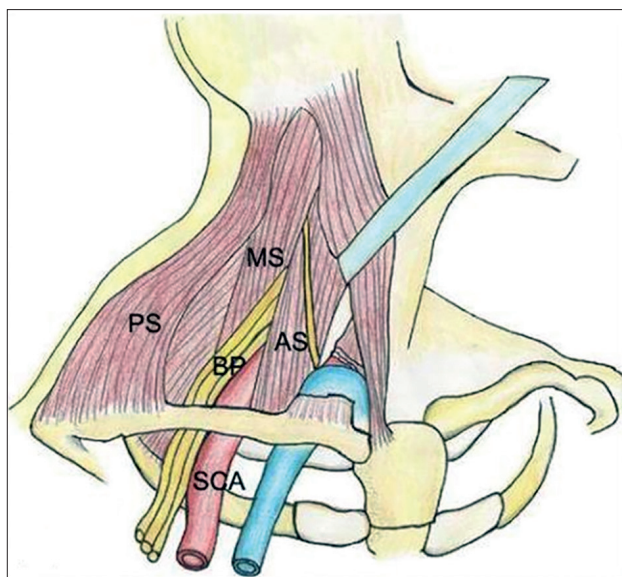


Figure 1. Anatomie triunghiului scalen [3]

Cauze: Anomalii congenitale (coasta suplimentară, exostoza primei coaste, anomalii ale inserției mușchilor scaleni, anomalii fibroase, mușchi anormali), Trauma [2], Fractură de claviculă, omoplat, Postura greșită de lucru (în picioare sau

așezat fără a acorda atenție curburii fiziologice a coloanei vertebrale), Hiperextensie la nivelul gâtului, Leziunile de stres repetitive (se formează cel mai adesea stând la o tastatură timp de ore lungi) [6,1], sport (asociat cu ridicarea și coborârea constantă repetată a brațelor – tenis, baschet, înot), Tumori, chisturi regionale [7].

Manifestări clinice

Simptomele sindromului scalenic pot fi împărțite în două tipuri: neurologice și vasculare. Manifestarea neurologică poate proveni din sistemul nervos somatic și simpatic. Simptome care implică sistemul nervos somatic include dureri în umăr, braț, antebraț și extinderea în mână; oboseala în efectuarea exercițiilor motorii fine, atrofia mușchilor și spasme musculare. Afectare sistemului nervos simpatic se manifestă prin spasm vasomotor, prin alterare circulației capilare a degetelor și scaderea temperaturii [8, 9].

Distribuția simptomelor descrise în SAT neurogen include parestezii ale extremităților superioare (98%), dureri de gât (88%), dureri de trapez (92%), dureri de umăr și/sau braț (88%), dureri supraclaviculare (76%), dureri toracice (72%), cefalee occipitală (76%) și parestezii la toate cele cinci degete (58%), doar la al patrulea și al cincilea deget (26%) sau la primul, al doilea și al treilea deget [10]. În plexul superior SAT, care implică compresia nervilor C5-C7, durerea este cel mai adesea descrisă în gâtul lateral, cu iradierea sus în urechii și zona occipitală, posterior- în zona romboidă, anterior- în regiunea pectorală superioară, lateral prin zonele musculare deltoide și trapeziene și în jos-pe partea exterioară a brațului [11]. Mai des, pacienții prezintă simptome de afectare plexului inferior decât cel superior, ceea ce corespunde compresiei nervilor C8 și T1. Durerea este distribuită de obicei de-a lungul umărului posterior anterior, cu radiculopatie în jos pe braț, într-o distribuție medio-brahială de-a lungul părții interioare al brațului. Parestezia să afecteze distribuția nervului ulnar de-a lungul a degetelor inelare și mici [12, 7].

În aSAT apare leziuni ale intimei, scadere pulsului periferic, flux sanguin turbulent și dilatarea vaselor. Tromboza arterială și embolizarea pot duce la ischemie acută a extremității superioare distale. Este însoțit de paloare a pielii, scadere temperaturii și amorțeală.

vSAT este caracterizat cu edemul, cianoza și scăderea sensibilității mâinii [6,22].

Diagnostic: La examenul fizic observăm postura, cianoza, edem, paloarea pielii. atrofie și sensibilitate musculară la palpare.[9] Examenul include mai multe manevre:

Test Roots: Pacientul cu ambele brațe în poziția abducție- rotație externă 90° , să deschide și să închide mâinile încet pe o perioadă de 3 minute. Testul pozitiv- durerea, paraestezia, paloarea brațului. [6,20].

Testul Adson folosește un semn vascular (scaderea sau absența pulsului radial) la abducție brațului la 30° și extensie maximă [14,20,22].

Testul Wright: Capul înainte, în timp ce cu brațul face abducție și rotație externă la 90° fără înclinare capului. Cotul este flexat nu mai mult de 45° . Brațul se ține timp de 1 min. Apare scaderea sau absența pulsului radial [6].

Eliberare Cyriax: Testul este pozitiv atunci când apare parestezie și/sau amorțeală, inclusiv reproducerea simptomelor.

Presiune supraclaviculară: Examinatorul își pune degetele pe mușchiul trapez superior și degetul mare pe mușchiul scalen anterior, lângă prima coastă. Apoi examinatorul strânge degetele timp de 30 de secunde. Dacă există o reproducere a durerii sau a paresteziei, testul este pozitiv [4].

Manevra costoclaviculară: Pacientul aduce umerii în spate și flexează bărbia. O scădere a simptomelor înseamnă că componenta neurovasculară este comprimată [13].

Testul de tensiune a membrelor superioare este comparabil cu ridicarea picioarelor drepte în extremitatea inferioară și este foarte util în diagnosticul SAT neurogen [6,20,22].

Flexie laterală de rotație cervicală: testul se efectuează cu pacientul așezat. Coloana cervicală este rotită pasiv și maxim în afara părții testate. Menținând această poziție, coloana vertebrală este ușor flexată pe cât posibil, mișcând urechea spre piept. Un test este considerat pozitiv atunci când mișcarea de flexie laterală este blocat [6].

Diagnosticul sindromului cu compresia al plexului brahial se bazează în mod obișnuit pe *electromiografie (EMG)*. Datele indică modificări degenerative ale trunchiurilor nervoase la nivelul triunghiului scalen [3]. *Electroneurografie* cu potențiale de acțiune ale nervului senzorial (SNAP) ale nervului cutanat antebrahial medial; excluderea radiculopatiei C8, sindromul nervului ulnar, sindromul Loge-de-Guyon, sindromul tunelului carpiar [17].

Ultrasonografia demonstrează „wedge-sickle sign” – o structura fibromusculară care cauzează încorporarea trunchiului inferior al plexului brahial. Structura în sine este de natură hiperecogenă, în timp ce trunchiul inferior este hipoecogen din cauza pierderii fasciculului nervos. Este prezent semn de secera [16]. Radiografie toracică poate identifica anomalii sau traumele osoase: coasta suplimentară, anomalii ale primelor coaste, leziuni osoase focale

și malformații congenitale. Pe radiografia coloanei vertebrale cervicale se evidențiază osteocondroza, o scădere a înălțimii spațiilor intervertebrale.

Tomografie computerizată (TC) vizualizează anomaliiile osoase, are limitări în evaluarea țesuturilor moi afectate [15]. TC poate să fie utilizat ca ghid pentru injecția în mușchiul scalen anterior, care poate fi efectuată ca o procedură de diagnosticare și tratament conservativ. Se introduce bupivacaină 0,25% 1-2 mL în anterior și mușchiul scalen. Ca tratament, ajută la reducerea durerii și mărirea volumului de mișcări [16].

RMN poate identifica afectarea focală a rădăcinilor nervoase C8/T1 și / sau a trunchiului inferior cu hiperintensitate anormală în regim T2. Pacienții prezintă frecvent hiperintensitate și mărirea plexului mijlociu (nivelul trunchiului și diviziunii), cu îngustarea intervalului costoclavicular. Dacă se efectuează o intervenție chirurgicală, RMN poate fi util în planificarea preoperatorie [2].

Terapia complexă ajută la scăderea simptomelor cât mai repede și la restabilirea funcției mâinii.

Terapia nemedicamentoasă: Fizioterapie este o parte prețioasă pentru tratamentul sindromului scalen. Relaxarea musculară este facilitată de masajul miofascial, relaxarea postizometrică. Terapia cu ultrasunete și magnetoterapia au un efect analgezic și antiinflamator. Kinesioterapia vizează restabilirea abilităților motorii fiziologice. [21].

Terapia medicamentoasă. Ameliorarea durerii se efectuează cu analgezice, antiinflamatoare nesteroidiene în combinație cu sedative. Sindromul de durere intensă este o indicație pentru blocajele terapeutice cu introducerea de glucocorticoizi și anestezice locale. Relaxantele musculare sunt prescrise pentru ameliorarea tensiunii musculare tonice [1].

Intervenții chirurgicale. Tratamentul chirurgical al SAT este de obicei luat în considerare după 4-6 săptămâni de tratament conservator și când se prezintă cu agravarea simptomelor [22].

Principalele metode de tratament chirurgical sunt scalenotomia, rezecția primei coaste, scalenotomia cu rezecția simultană a primei coastei. În prezența anomaliiilor osoase, se efectuează corectarea acestora: îndepărtarea primei coastei suplimentare, procesul transversal hipertrofiat al vertebrei cervicale VII. Ca complicații după rezecția coastelor, pot apărea pneumotoraxul și hemotorax sau deteriorarea nervului în apropierea zonei chirurgicale [18,22]. Blocurile de mușchiul scalen anterior cu lidocaină pot fi utilizate pentru a prezice pacienții care vor răspunde pozitiv la intervenția chirurgicală, în special la pacienții cu

vârsta peste patruzeci de ani. În această populație de pacienți, cei care au avut un răspuns de succes la blocurile scalene au demonstrat o rată de succes de 81% după operație, comparativ cu o rată de succes chirurgicală de doar 67% la acei pacienți care nu au răspuns la un bloc scalen preoperator [18,19].

Abreviații.

- nSAT- Sindromul de apertură toracică
- neurogen vSAT- Sindromul de apertură toracică venos
- aSAT- Sindromul de apertură toracică arterial
- TC- Tomografie computerizată
- RMN- Rezonanța Magnetică Nucleară

Concluzii.

În cadrul studiului nostru am evidențiat, că Sindrom Scalenic implică compresia nervilor și vaselor care duce la diferite manifestări clinice. Este complex cu factori anatomici și dobândiți care contribuie la dezvoltarea simptomelor. Diagnosticul implică istoric, examinare și teste, cu tratament variind de la terapie nemedicamentoasă la chirurgie. Rezecția primei coastei cu scalenectomie anterioară rămâne operația de elecție pentru descompresie, dar succesele chirurgicale continuă cu utilizarea tratamentului minim invaziv.

Bibliografie.

1. Golden N, Shahab A, Mahadewa TGB, Mardhika PE, Awyono S, Putra I MD, Tombeng M, *Scalenus Syndrome: A Literature Review*. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. 2021, 9(F), pp. 6-12.
2. Davidson EJ, Tan ET, Sneag DB. *Magnetic resonance neurography in the diagnosis of neurological subtypes of thoracic outlet syndrome*. Muscle Nerve. 2024.
3. Chen D, Gong W, Wang J, Hao J, Zhao R, Zheng M. *Diagnosis of thoracic outlet syndrome with the lower trunk compression of brachial plexus by high-frequency ultrasonography*. BMC Musculoskeletal Disord. 2023, 24(1), p. 690.
4. Hooper TL, Denton J, McGalliard MK, Brismée JM, Sizer PS. *Thoracic outlet syndrome: a controversial clinical condition. Part 1: anatomy, and clinical examination/diagnosis*. Journal of Manual & Manipulative Therapy. 2010, 18(2), pp. 74-83.
5. Jones MR, Prabhakar A, Viswanath O, Urits I, Green JB, Kendrick JB, et al, *Thoracic outlet syndrome: A comprehensive review of pathophysiology, diagnosis, and treatment*. Pain Ther. 2019, 8(1), pp. 5-18.
6. Sanders RJ, Hammond SL, Rao NM, *Diagnosis of thoracic outlet syndrome*. J Vasc Surg. 2007, 46(3), pp. 601-4.
7. Spurling RG, Bradford FK, *Scalenus neurocirculatory compression*. Ann Surg. 1938, 107(5), pp. 708-15.
8. Tanna JF. *Scalenotomy: An analysis of eleven cases done for scalenus anticus syndrome*. Ann Surg. 1947;125(1):80-8.
9. Vanti C, Natalini L, Romeo A, Tosarelli D, Pillastrini P. *Conservative treatment of thoracic outlet syndrome*. Eura medicophys. 2007, 43, pp. 55-70.
10. Demondion X, Herbinet P, Van Sint Jan S, Boutry N, Chantelot C, Cotten A. *Imaging assessment of thoracic outlet syndrome*. RadioGraphics. 2006, 26(6), pp. 1735-50.
11. Campbell WW, Landau ME, *Controversial entrapment neuropathies*. Neurosurg Clin N Am. 2008, 19(4), pp. 597-608.
12. César Fernández et al.; *Manual Therapy for Musculoskeletal Pain Syndromes* Elsevier, 2016.
13. Lindgren KA. *Thoracic outlet syndrome*. International Musculoskeletal Medicine. 2010, 32(1), pp. 17-24.
14. Bilbey H, Luoma A, Muller L, Connell G. *Thoracic radiology outlet syndrome: Evaluation with CT*. Radiology. 1989, 171(1), pp. 381-4.
15. Christo PJ. *CT-Guided injection of the anterior and middle scalene muscles: Technique and complications*. AJNR Am J Neuroradiol. 2011, 32(3), pp. 495-500.
16. Weaver ML, Lum YW. *New diagnostic and treatment modalities for neurogenic thoracic outlet syndrome*. Diagnostics. 2017, 7(2), p. 28.
17. Dengler NF, Pedro MT, Kretschmer T, Heinen C, Rosahl SK, and Antoniadis G, *Neurogenic Thoracic Outlet Syndrome Dtsch Arztebl Int*. 2022, 119(43), pp. 735-742.
18. Weaver ML, Lum YW. *New Diagnostic and Treatment Modalities for Neurogenic Thoracic Outlet Syndrome*. Diagnostics (Basel). 2017, 7(2), p. 28.
19. Finlayson HC, O'Connor RJ, Brasher PMA, Travlos A. *Botulinum toxin injection for management of thoracic outlet syndrome: a double-blind, randomized, controlled trial*. Pain. 2011, 152(9), pp. 2023-2028.
20. Lewis M, Prashar A, Toms A, Armon M, Malcolm P *The diagnosis of thoracic outlet syndrome*. 2014, pp. 113-120.
21. Balderman J, Abuirqeba AA, Eichaker L, Pate C, Earley JA, Bottros MM, Jayarajan SN, Thompson RW. *Physical therapy management, surgical treatment, and patient-reported outcomes measures in a prospective observational cohort of patients with neurogenic thoracic outlet syndrome*. J Vasc Surg. 2019, 70(3), pp. 832-841. doi: 10.1016/j.jvs.2018.12.027.
22. Lee J, Laker S, Fredericson M. *Thoracic outlet syndrome*. PM R. 2010, 2(1), pp. 64-70.

C.Z.U.:616.-008.6:616.98:578.834.1COVID

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.3-80.04>

PATTERNUL CLINIC NEUROLOGIC AL SINDROMULUI LONG – COVID

¹Oxana GROSU, dr. în șt. med., cercet. șt.,^{1,2}Cornelia ȚURCAN, medic rez.,¹Lilia ROTARU, dr. în șt. med., cercet. șt.,¹Stela ODOBESCU, dr. hab. în șt. med., conf. cercet.,¹Ion MOLDOVANU, dr. hab. în șt. med. prof. univ.¹IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”, Chișinău, Republica Moldova²IP Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacye-mail: oxana.grosu.md@gmail.com

Rezumat.

Pacienții care au suferit COVID-19 după un anumit timp raportează o gamă largă de simptome noi sau persistente (simptome care persistă cel puțin 12 săptămâni) denumite „sindromul long COVID-19”.

Scopul lucrării: Analiza literaturii de specialitate referitor la simptomatologia post-Covid-19 pentru stabilirea variabilității clinice a sindromului long COVID.

Material și Metode: Pentru atingerea scopului studiului, a fost efectuată o analiză sistematizată a datelor de literatură la subiectul dat. Astfel, au fost studiate sursele științifice în bazele de citare științifică PubMed, Google Scholar, Web of Science, eLibrary.

Rezultate și discuții: Conform studiilor analizate, majoritatea pacienților manifestă cel mai des oboseală, tulburări cognitive și dereglări de somn, mai puțin prezintă alte tulburări neurologice (cefalee, anxietate, depresie, etc.). Pacienții cu sindrom long COVID-19 raportează tulburări de somn precum insomnie sau somnolență. Aceste persoane prezintă dificultăți mai mari de a adormi la ora dorită și, de asemenea, de a se trezi la ora dorită. La unii pacienți, tulburările de somn au fost prezente chiar și după 12 luni după Covid-19, cu impact negativ asupra calității vieții pacienților. Cefaleea este unul dintre cele mai timpurii și mai frecvente simptome al sindromului long COVID-19. Prezența cefaleei în faza acută a infecției Covid-19 a fost considerată un prognostic pozitiv, fiind asociată cu severitate și mortalitate mai mică. Cefaleea poate continua să persiste într-o măsură semnificativă pe termen lung. Depresia și anxietatea pot fi mai mult ca rezultat al severității bolii și al traumei psihologice în urma pandemiei decât ca rezultat al infecției virale. Anxietatea și depresia prezintă consecințe semnificative pe termen lung.

Concluzii: Sindromul long COVID-19 este o afecțiune complexă cu simptome eterogene prelungite. Studiul nostru sugerează prezența în simptomatologia neurologică a sindromului long Covid-19 a obosealității, tulburărilor cognitive, dereglărilor de somn, cefaleei, anxietății și depresiei. Persistența simptomatologiei pe termen îndelungat evidențiază importanța unei abordări holistice și continue pentru a înțelege mai bine impactul acestei boli asupra sănătății și stabilirea unui management corespunzător.

Cuvinte-cheie: sindromul long COVID-19, oboseală, tulburări neurologice, tulburări neurocognitive.

Summary. Neurological clinical presentation of long covid syndrome.

Patients who have suffered from COVID-19 after a certain time report a wide range of new or persistent symptoms (symptoms that persist for at least 12 weeks) called “long COVID-19 syndrome”.

Aim: Narrative review regarding post-Covid-19 symptomatology to establish the clinical variability.

Material and Methods: To achieve the purpose of the study, a systematic analysis of literature data on the given topic was performed. Thus, scientific sources were studied in the scientific citation databases PubMed, Google Scholar, Web of Science, eLibrary.

Results and discussions: According to the studies analyzed, most patients most often manifest fatigue, cognitive disorders and sleep disorders, less often present other neurological disorders (headache, anxiety, depression, etc.). Patients with long COVID-19 syndrome report sleep disorders such as insomnia or drowsiness. These people have greater difficulty falling asleep at the desired time and also waking up at the desired time. In some patients, sleep disorders were present even after 12 months after Covid-19, with a negative impact on the quality of life of patients. Headache is one of the earliest and most common symptoms of long COVID-19 syndrome. The presence of headache in the acute phase of Covid-19 infection was considered a positive prognosis, being associated with lower severity and mortality. Headache may persist to a significant extent in the long term. Depression and anxiety may be more a result of the severity of the illness and psychological trauma following the pandemic than a result of the viral infection. Anxiety and depression have significant long-term consequences.

Conclusions: Long COVID syndrome is a complex condition with prolonged heterogeneous symptoms. Our study suggests the presence of fatigue, cognitive impairment, sleep disorders, headache, anxiety, and depression in the neurological symptomatology of long Covid syndrome. The persistence of long-term symptomatology highlights the importance of a holistic and continuous approach to better understand the impact of this disease on health and establish appropriate management.

Keywords: long COVID syndrome, fatigue, neurological disorders, neurocognitive disorders.

Резюме. Неврологическая клиническая характеристика постковидного синдрома.

Пациенты, переболевшие КОВИДОМ через определенное время, сообщают о широком спектре новых или постоянных симптомов (симптомы, которые сохраняются в течение как минимум 12 недель), называемых «синдромом длительного КОВИДА».

Цель работы: Анализ специализированной литературы по симптоматике постковидного синдрома для установления клинической вариативности.

Материал и методы: Для достижения цели исследования был проведен систематический анализ литературных данных по данной теме. Так, научные источники изучались в базах научного цитирования PubMed, Google Scholar, Web of Science, eLibrary.

Результаты и обсуждения: По данным проанализированных исследований, у большинства пациентов чаще всего наблюдаются утомляемость, когнитивные расстройства и нарушения сна, реже – другие неврологические расстройства (тревога, депрессия и др.). Пациенты с длительным синдромом сообщают о нарушениях сна, таких как бессонница или сонливость. Этим людям труднее заснуть в нужное время, а также проснуться в нужное время. У некоторых пациентов нарушения сна присутствовали даже через 12 месяцев, что отрицательно сказывалось на качестве жизни пациентов. Головная боль – один из самых ранних и наиболее распространенных симптомов длительного синдрома. Наличие головной боли в острой фазе инфекции считалось положительным прогнозом, поскольку ассоциировалось с меньшей тяжестью и смертностью. Головная боль может продолжать сохраняться в значительной степени в долгосрочной перспективе. Депрессия и тревога могут быть скорее результатом тяжести заболевания и психологической травмы, возникшей после пандемии, чем результатом вирусной инфекции. Тревога и депрессия имеют серьезные долгосрочные последствия.

Выводы: Длительный синдром КОВИД представляет собой сложное состояние с длительными гетерогенными симптомами. Наше исследование позволяет предположить наличие в неврологической симптоматике усталости, когнитивных нарушений, нарушений сна, головной боли, тревоги и депрессии. Длительное сохранение симптомов подчеркивает важность целостного и постоянного подхода для лучшего понимания воздействия этого заболевания на здоровье и установления надлежащего лечения.

Ключевые слова: длительный синдром КОВИД, утомляемость, неврологические расстройства, нейроккогнитивные расстройства.

Introducere.

Boala coronavirus (COVID-19) a fost definită ca fiind o boală infecțioasă cauzată de virusul SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 a apărut pentru prima dată în decembrie 2019 provocând pandemie. COVID-19 este asociat cu simptome semnificative clinic. Majoritatea persoanelor au avut infecție COVID-19 asimptomatică sau ușoară până la moderată, în timp 15% persoane au manifestat o evoluție mai gravă a simptomelor și au necesitat spitalizare, iar aproximativ 5% au avut o evoluție critică. Mai mult de 30% dintre persoanele afectate de COVID-19 [1], inclusiv cazuri asimptomatice [2] și aproximativ 80% dintre pacienții spitalizați cu COVID-19 suferă de sechele post-covid denumite *sindromul long Covid-19*. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) definește „sindromul post-COVID-19” (SPC) ca o varietate de simptome persistente care se dezvoltă în timpul sau după infecția cu COVID-19, apar de obicei după 3 luni de la debut la persoanele cu infecție anterioară confirmată sau probabilă cu SARSCoV-2 și care persistă mai mult

de 12 săptămâni, ceea ce nu poate fi explicat printr-un diagnostic alternativ [3]. În scopul identificării unei Nomenclaturi comune în definirea cazului, OMS a propus recent termenul „condiție post COVID-19 (SPC)” [4]. Numărul exact al persoanelor care suferă de sindromul long Covid-19 este necunoscut [41]. Există deja ~100 de milioane de oameni care suferă de sindromul long COVID-19 la nivel global [44]. Biroul pentru Statistică Națională din Marea Britanie a estimat că, în medie, 1 din 5 persoane prezintă simptome după 5 săptămâni, în timp ce 1 din 10 persoane au simptome care persistă pe parcursul a mai mult de 12 săptămâni. Datele din literatură sugerează că persoanele în vârstă ar putea avea mai puține șanse de a prezenta sindromul long-COVID-19 decât persoanele tinere [41]. În plus, incidența simptomelor long COVID-19 după infecție este semnificativ mai mare în rândul femeilor față de bărbați [42]. Conform literaturii de specialitate factorii de risc majori pentru persistența simptomelor post COVID-19 mai mult de 12 săptămâni sunt sexul feminin, obezitatea, vârsta

înmaintată, evoluția severă a infecției acute COVID-19 și comorbiditățile preexistente [43].

Simptomele și semnele cel mai frecvent raportate de pacienții cu sindromul long COVID-19 sunt: fatigabilitate, tulburări de somn precum insomnie sau somnolență, cefalee, anxietate, depresie, tulburări cognitive, tremor, dereglări de gust și miros, neuralgie trigeminală, tulburare de stres posttraumatică. Pacienții au raportat, de asemenea, o gamă diversă de semne și simptome, inclusiv dureri musculare, tulburări gastrointestinale, cardiopulmonare, durere de gât, transpirație. La pacienții care au prezentat sindrom long COVID-19, complicațiile neurologice, neuropsihiatrice, cardiopulmonare și gastrointestinale și alte complicații (în primul rând complicații reumatologice) au fost semnificativ mai mult observate la femei decât la bărbați. În plus, manifestările pulmonare sau neurologice persistente observate în sindromul long COVID-19 pot afecta capacitatea unui individ de a-și îndeplini munca, precum și activitățile de rutină, cum ar fi treburile casnice.

Există multiple mecanisme prin care infecția cu SARS-CoV-2 poate genera sau exacerba fatigabilitatea persistentă și/sau afectarea cognitivă. Disfuncția neurologică poate apărea din cauza unor factori precum neuroinflamația (deteriorarea integrității barierei hematoencefalice), hipoxia și boala cerebrovasculară [7]. Mai multe studii au identificat modificări neuroanatomice și neurodegenerative la pacienți în perioada post COVID-19 [25], leziuni cerebrale micro vasculare [26] și tulburări metabolice la nivel cerebral (inclusiv hipometabolismul în zonele asociate cu motivația, cum ar fi cortexul prefrontal dorso - lateral) [8]. S-a determinat că hipometabolismul la nivelul lobului frontal și cerebel este implicat la pacienții care suferă de fatigabilitate și este cauzat de inflamația sistemică și mecanismele imune mediate celular, mai puțin de neuroinvazie virală directă. De asemenea, este recunoscut faptul că sechelele sistemice inclusiv disfuncția endotelială [27], hiperinflamația, autoimunitatea, reactivarea virală latentă [40], patologia multiorganică și disfuncția sistemului nervos autonom, pot interacționa cu cele menționate anterior într-o manieră sinergică [9]. Endotelita și trombinflamația pot apărea în faza acută COVID-19 și pot persista chiar și după perioada de recuperare. Acest lucru este legat de faptul că SARS-CoV-2 este capabil să pătrundă în bariera endotelială, provocând leziuni potențiale ale celulelor endoteliale, sindromul furtunii citokinice hiper-inflamatorii, perturbarea glicocalixului, hipercoagulabilitate și tromboză. De fapt, stresul oxidativ, un alt proces observat în mod

obișnuit în timpul infecției COVID-19, contribuie, de asemenea, la deteriorarea endotelială, ceea ce crește riscul sindromului long COVID-19. Astfel, disfuncția endotelială și afectarea vasculară la nivel cerebral ar putea explica persistența simptomelor în perioada post COVID-19. **Yin și colab.** săi au raportat niveluri crescute de IL-6 la persoanele cu sindromul long COVID-19 la câteva luni după infecție [46]. **Lai et al.** în cercetarea efectuată au observat, de asemenea, niveluri crescute de IL-6, proteina C reactivă și factorul-alfa de necroză tumorală [47]. Relația causală dintre citokinele pro inflamatorii specifice, simptomele de comportament și declinul cognitiv este ferm stabilită [10]. Infecția directă cu SARS-CoV-2 a mușchiului scheletic, care duce la leziuni, slăbiciune și inflamație a fibrelor musculare și a joncțiunilor neuromusculare pot contribui, de asemenea, la apariția fatigabilității [36].

Fatigabilitatea și tulburările cognitive au fost obiectivizate prin scale precum: *Fatigue Severity Scale (FSS)*, *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy—Fatigue (FACIT-Fatigue)*, *Montreal Cognitive Assessment (MoCA)*, *Mini-Mental State Examination (MMSE)*. Tulburările de somn au fost evaluate prin scale: *Insomnia Severity Index (ISI)* pentru evaluarea insomniei și *scala Epworth* pentru evaluarea somnolenței diurne. Anxietatea și depresia au fost evaluate prin scalele: *Patient Health Questionnaire 9-item depression scale (PHQ-9)*, *Generalized Anxiety Disorder scale (GAD-7)*, *testele Beck*, *Spielberger*, *Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)*. Scala utilizată pentru analiza cefaleei a fost *Visual analogue scales (VAS)*.

Scopul cercetării constă în analiza literaturii de specialitate referitor la simptomatologia post-Covid-19 pentru stabilirea variabilității clinice a sindromului long COVID.

Materiale și metode.

Pentru atingerea scopului studiului, a fost efectuată o analiză sistematizată a datelor din literatură la subiectul dat. Au fost studiate sursele științifice în bazele de citare științifică PubMed, Google Scholar, Web of Science, eLibrary. În urma căutării datelor din literatură la subiectul dat am obținut ca rezultat 12.879 studii, respectiv 101 studii au fost selectate pentru includere: 82 studii de cohortă prospective, 10 studii transversale, 8 studii de cohortă retrospective și 1 studiu retrospectiv caz-control. Sinteza cantitativă care evaluează efectul COVID-19 asupra fatigabilității a inclus 72 studii, în timp ce sinteza cantitativă care evaluează efectul COVID-19 asupra cogniției a inclus 19 studii, asupra altor manifestări neurologice a inclus 5 studii și asupra respirației a inclus, de asemenea 5 studii.

Rezultate și discuții.

Am identificat că majoritatea pacienților au manifestat cel mai des fatigabilitate, tulburări cognitive și dereglări de somn, cefalee, anxietate, depresie. Fatigabilitatea și afectarea cognitivă sunt printre cele mai comune și mai debilitante simptome ale sindromului long COVID-19 [5,6]. Fatigabilitatea cronică și tulburările cognitive constituie respectiv o povară economică globală semnificativă. Au fost observate incidențe similare a fatigabilității și deficiențelor cognitive, în rândul persoanelor spitalizate și nespitalizate [17-20]. Fatigabilitatea este cel mai raportat simptom, care apare aproximativ la 11- 87% pacienți, în funcție de severitatea infecției inițiale și timpul de la debutul simptomelor [11,12]. Prevalența acestui simptom scade în timp, dar până la 60% dintre pacienții internați anterior raportează fatigabilitate continuă, moderată până la severă, până la un an după infecția inițială [13]. Într-un studiu care evaluează sindromul long COVID-19 s-a constatat că severitatea fatigabilității este mai mare la pacienții nespitalizați, probabil din cauză, că mai au și alte simptome asociate [44]. Două modele distincte de fatigabilitate sunt evidente: fatigabilitatea cronică și cea de după efort. În timp ce fatigabilitatea cronică este caracterizată ca o lipsă constantă de energie, fatigabilitatea după efort descrie o intoleranță generalizată la factorii de stres fizic, mental, emoțional sau de mediu. Dezvoltarea fatigabilității post-virale este asociată cu sindromul tahicardiei ortostatice posturale, autoimunitatea, disfuncția metabolică și persistența virală. Fatigabilitatea poate apărea izolat, dar este raportată mai frecvent în asociere cu anxietate, depresie, durere, tulburări cognitive, tuse și dispnee [16,17].

Disfuncția cognitivă este un simptom principal al sindromului long COVID-19 care apare la aproximativ 70% dintre pacienți [21]. Simptomele se pot manifesta ca dificultate de concentrare, tulburări de memorie sau chiar deficite cognitive mai complexe. Folosind scorul MoCA, Alemano et al. a arătat că mai mult de 80% dintre pacienții cu COVID-19 sever au dezvoltat mai târziu deficite cognitive (memorie, funcție executivă și limbaj) [22]. În plus, spre deosebire de alte simptome persistente care pot fi limitate (de exemplu, anosmia) [23], fatigabilitatea și deficiența cognitivă durează în timp și se pot agrava la indivizii susceptibili [24]. Fatigabilitatea și afectarea cognitivă pot fi consecințe ale stresului cronic și/sau depresiei rezultate din provocările COVID-19.

Cefaleea este unul dintre cele mai timpurii și mai frecvent simptom ale long COVID-19 și este de obicei însoțită de hiposmie, oboseală, dispnee, mialgie și tuse. Este influențată de severitatea fazei

acute a infecției COVID-19 precum și de utilizarea analgezicelor, predispoziție genetică la migrenă din cauza activarea sistemului trigeminovascular și de răspunsul imun sistemic la infecția virală [29]. Topografia cefaleei este predominant bilaterală, cu prezență frontală sau peri orbitală, iar durerea este resimțită ca o cefalee de tip tensional, de obicei fără simptome, sau cefalee de tip migrenos, însoțită de vomă sau greață [30]. Prezența cefaleei în faza acută a infecției COVID-19 a fost considerată un prognostic pozitiv, fiind asociată cu severitate, mortalitate mai mică, și necesitatea mai mică de îngrijiri în unitatea de terapie intensivă [31]. Cefaleea poate continua să persiste într-o măsură semnificativă pe termen lung. De exemplu, 16,5% dintre pacienți continuă să aibă cefalee după 60 de zile de la debutul bolii, dintre care 8,4% au raportat cefalee semnificativ chiar și după 180 de zile.

Tulburările de somn și fatigabilitatea sunt cele mai persistente simptome care afectează viața de zi cu zi a pacienților cu sindromul long COVID-19 [37]. Insomnia este întâlnită la peste 27.4-49.6% pacienți, iar somnolența la 35.8% pacienți. Calitatea inferioară a somnului a fost asociată cu niveluri crescute de depresie și anxietate la pacienții post COVID-19 [38]. De asemenea, pacienții cu sindrom long COVID-19 raportează dificultăți mai mari de a adormi la ora dorită și de a se trezi la ora dorită [39]. La unii pacienți, tulburările de somn au fost prezente chiar și după 12 luni după suportarea infecției Covid-19, cu impact negativ asupra calității vieții.

Este ferm stabilit că incidența simptomelor depresive și anxioase în populația generală a crescut de la debutul pandemiei [28], la fel și după COVID-19 [32]. Depresia și anxietatea sunt întâlnite la 12.9% și respectiv 19.1% dintre pacienții care suferă de sindromul long COVID-19, mai ales din cauza spitalizării sau a tulburărilor cognitive [33, 45]. Se determină că tulburările de anxietate sunt mai răspândite decât tulburările afective [34]. Unii autori au sugerat că depresia și anxietatea pot fi mai mult ca rezultate ale severității bolii și al traumei psihologice în urma pandemiei decât ca rezultat al infecției virale [35]. Când comparăm pacienții infectați cu COVID-19 cu sau fără simptome de depresie și anxietate, teste imagistice prin imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) au arătat atrofia zonelor cerebrale responsabile de procesarea emoțiilor și memoriei. Astfel, este clar că anxietatea și depresia prezintă consecințe semnificative pe termen lung [36].

Concluzii.

Sindromul long COVID-19 este o afecțiune complexă cu simptome heterogene prelungite. Studiul nostru sugerează prezența în simptomatologia neurologică a sindromului long Covid-19 a

fatigabilității, tulburărilor cognitive, dereglărilor de somn, cefaleei, anxietății și depresiei. Persistența simptomatologiei pe termen îndelungat evidențiază importanța unei abordări holistice și continue pentru a înțelege mai bine impactul acestei boli asupra sănătății și stabilirea unui management corespunzător.

Bibliografie.

1. Tenforde, M.W., et. al. 2020. *Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network* - United States, march-June 2020. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 69 (30), 993–998. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6930e1>
2. Huang, Y., Pinto, M.D., Borelli, J.L., et al. *COVID symptoms, symptom clusters, and predictors for becoming a long-hauler: Looking for clarity in the haze of the pandemic.* medRxiv. Published online March 5, 2021:2021.03.03.2125208doi: 10.1101/2021.03.03.21252086
3. Overview | COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 | Guidance | NICE. Accessed June 29, 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>
4. WH. *A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus*, 6 October 2021. Published October 6, 2021. Accessed October 15, 2021. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1
5. Davis, H.E., Assaf, G.S., McCorkell, L., et al. *Characterizing Long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact.* bioRxiv. Published online December 26, 2020:2020.12.24.20248802. doi:10.1101/2020.12.24.20248802
6. Marshall, M., 2020. *The lasting misery of coronavirus long-haulers.* *Nature* 585 (7825), 339–341.
7. Nalbandian, A., et. al. 2021. *Postacute COVID-19 syndrome.* *Nat. Med.* 27 (4), 601–615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
8. Guedj, E., Campion, J.Y., Dudouet, P., Kaphan, E., Bregeon, F., Tissot-Dupont, H., Guis, S., Barthelemy, F., Habert, P., Ceccaldi, M., Million, M., Raoult, D., Cammilleri, S., Eldin, C., 2021. *18F-FDG brain PET hypometabolism in patients with long COVID.* *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 48 (9), 2823–2833
9. Yong, S.J., 2021. *Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments.* *Infectious Diseases* 53 (10), 737–754
10. Sartori, A.C., Vance, D.E., Slater, L.Z., Crowe, M., 2012. *The impact of inflammation on cognitive function in older adults: implications for healthcare practice and research.* *J. Neurosci. Nurs.* 44 (4), 206–217. <https://doi.org/10.1097/JNN.0b013e3182527690>
11. Klein J, Wood J, Jaycox J, Lu P, Dhodapkar RM, Gehlhausen JR, et al. *Distinguishing features of long COVID identified through immune profiling.* medRxiv [Preprint] (2022). doi: 10.1101/2022.08.09.22278592
12. Ballering A, van Zon SKR, olde Hartman TC, Rosmalen JGM. *Persistence of somatic symptoms after COVID-19 in the Netherlands: an observational cohort study.* *Lancet* (2022) 400:452–61. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01214-4
13. Evans RA, Leavy OC, Richardson M, Elneima O, McAuley HJC, Shikotra A, et al. *Clinical characteristics with inflammation profiling of long COVID and association with 1-year recovery following hospitalisation in the UK: a prospective observational study.* *Lancet Respir Med* (2022) 10:761–75. doi: 10.1016/S2213-2600(22) 00127-8
14. Mackay A. *A paradigm for post-Covid-19 fatigue syndrome analogous to ME/ CFS.* *Front Neurol* (2021) 12:701419/BIBTEX. doi: 10.3389/FNEUR.2021.701419/ BIBTEX
15. Kenny G, McCann K, O'Brien C, Savinelli S, Tinago W, Yousif O, et al. *Identification of distinct long COVID clinical phenotypes through cluster analysis of self-reported symptoms.* *Open Forum Infect Dis* (2022) 9(4):ofac060. doi: 10.1093/ofid/ ofac060
16. Calabria M, Garcia-Sa ´nchez C, Grunden N, Pons C, Arroyo JA, Gómez-Anson B, et al. *Post-COVID-19 fatigue: the contribution of cognitive and neuropsychiatric symptoms.* *J Neurol* (2022) 269:3990–9. doi: 10.1007/S00415-022-11141-8
17. Jason, L.A., Islam, M.F., Conroy, K., Cotler, J., Torres, C., Johnson, M., Mabie, B., 2021. *COVID-19 symptoms over time: comparing long-haulers to ME/CFS.* *Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior* 9 (2), 59–68
18. Johnsen, S., Sattler, S.M., Miskowiak, K.W., et al. *Descriptive analysis of long COVID sequela identified in a multidisciplinary clinic serving hospitalised and nonhospitalised patients.* *ERJ Open Res.* Published online April 29, 2021:00205-02021. doi:10.1183/23120541.00205-2021
19. Jacobson, K.B., Rao, M., Bonilla, H., et al. *Patients with uncomplicated COVID-19 have long-term persistent symptoms and functional impairment similar to patients with severe COVID-19: a cautionary tale during a global pandemic.* *Clin Infect Dis.* Published online February 7, 2021. doi:10.1093/cid/ciab103
20. Orrù, G., Bertelloni, D., Diolaiuti, F., Mucci, F., Di Giuseppe, M., Biella, M., Gemignani, A., Ciacchini, R., Conversano, C., 2021. *Long-COVID syndrome? A study on the persistence of neurological, psychological and physiological symptoms.* *Healthcare (Basel).* 9 (5), 575. <https://doi.org/10.3390/healthcare9050575>
21. Wiech M, Chrosicki P, Swatler J, Stepnik D, De Biasi S, Hampel M, et al. *Remodeling of T cell dynamics during long COVID is dependent on severity of SARS-coV-2 infection.* *Front Immunol.* (2022) 13:886431/ BIBTEX. doi: 10.3389/fimmu.2022.886431
22. Alemanno F, Houdayer E, Parma A, Spina A, Del Forno A, Scatolini A, et al. *COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: A COVID-rehabilitation unit experience.* *PloS One.* (2021) 16:e0246590. doi: 10.1371/ JOURNAL.PONE.0246590
23. Hopkins, C., Surda, P., Whitehead, E., Kumar, B.N., 2020. *Early recovery following new onset anosmia during the COVID-19 pandemic – an observational*

- cohort study. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 49 (1), 26. <https://doi.org/10.1186/s40463-020-00423-8>
24. Taboada, M., Moreno, E., Carinena, ~ A., Rey, T., Pita-Romero, R., Leal, S., Sanduende, Y., Rodríguez, A., Nieto, C., Vilas, E., Ochoa, M., Cid, M., Seoane-Pillado, T., 2021. *Quality of life, functional status, and persistent symptoms after intensive care of COVID-19 patients.* *Br. J. Anaesth.* 126 (3), e110–e113. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.12.007>
 25. Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F, et al. *Brain imaging before and after COVID-19 in UK Biobank.* *bioRxiv.* Published online June 15, 2021:2021.06.11.21258690. doi: 10.1101/2021.06.11.21258690. Lee, M.-H., Perl, D.P., Nair, G., Li, W., M
 26. Lee, M.-H., Perl, D.P., Nair, G., Li, W., Maric, D., Murray, H., Dodd, S.J., Koretsky, A.P., Watts, J.A., Cheung, V., Masliah, E., Horkayne-Szakaly, I., Jones, R., Stram, M.N., Moncur, J., Hefti, M., Folkerth, R.D., Nath, A., 2021. *Microvascular injury in the brains of patients with covid-19.* *N. Engl. J. Med.* 384 (5), 481–483. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2033369>
 27. Libby, P., Lüscher, T., 2020. *COVID-19 is, in the end, an endothelial disease.* *Eur. Heart J.* 41 (32), 3038–3044. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa623>
 28. Xiong, J., Lipsitz, O., Nasri, F., Lui, L.M.W., Gill, H., Phan, L., Chen-Li, D., Iacobucci, M., Ho, R., Majeed, A., McIntyre, R.S., 2020. *Impact of COVID-19 pandemic on mental health in the general population: A systematic review.* *J. Affect. Disord.* 277, 55–64. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.08.001>
 29. Tana C, Bentivegna E, Cho SJ, Harriott AM, Garcia-Azor in D, Labastida- Ramirez A, et al. *Long COVID headache.* *J Headache Pain.* (2022) 23:1–12. doi: 10.1186/s10194-022-01450-8
 30. Caronna E, Alpuente A, Torres-Ferrus M, Pozo-Rosich P. *Toward a better understanding of persistent headache after mild COVID-19: Three migraine-like yet distinct scenarios.* *Headache.* (2021) 61:1277–80. doi: 10.1111/HEAD.14197
 31. Trigo J, García-Azor in D, Planchuelo-Go´mez A, Martínez-P´ias E, Talavera B, Hernández-Pérez I, et al. *Factors associated with the presence of headache in hospitalized COVID-19 patients and impact on prognosis: a retrospective cohort study.* *J Headache Pain.* (2020) 21. doi: 10.1186/s10194-020-01165-8
 32. Fernández-de-las-Peñas C, Navarro-Santana M, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, García-Azor in D, Arendt-Nielsen L, et al. *Headache as an acute and post-COVID-19 symptom in COVID-19 survivors: A meta-analysis of the current literature.* *Eur J Neurol.* (2021) 28:3820–5. doi: 10.1111/ene.15040
 33. Mandal S, Barnett J, Brill SE, Brown JS, Denny EK, Hare SS, et al. *LongCOVID’: a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalization for COVID-19.* *Thorax.* (2021) 76:396–8. doi: 10.1136/THORAXJNL-2020-215818
 34. Taquet M, Luciano S, Geddes JR, Harrison PJ. *Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA.* *Lancet Psychiatry.* (2021) 8:130–40. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30462-4
 35. Caspersen IH, Magnus P, Trogstad L. *Excess risk and clusters of symptoms after COVID-19 in a large Norwegian cohort.* *Eur J Epidemiol.* (2022) 37:539–48. doi: 10.1007/S10654-022-00847-8
 36. Da Costa BA, Silva L, Mendes M, Karmann I, Campos B, Nogueira M, et al. *Anxiety and depression are associated with limbic atrophy and severe disruption of brain functional connectivity after mild COVID-19 infection (S21.007).* *J Alzheimer’s Dis* (2023) 96(4):1711–20. doi: 10.3233/JAD-230632
 37. Efsthathiou V, Stefanou MI, Demetriou M, Siafakas N, Makris M, Tsigoulis G, et al. *Long COVID and neuropsychiatric manifestations (Review).* *Exp Ther Med.* (2022) 23(5):363. doi: 10.3892/ETM.2022.11290
 38. Nowakowski, S.; Kokonda, M.; Sultana, R.; Duong, B.B.; Nagy, S.E.; Zaidan, M.F.; Baig, M.M.; Grigg, B.V.; Seashore, J.; Deer, R.R. *Association between sleep quality and mental health among patients at a post-COVID-19 recovery clinic.* *Brain Sci.* 2022, 12, 586
 39. Goldstein, C.A.; Kagan, D.; Rizvydeen, M.; Warshaw, S.; Troost, J.P.; Burgess, H.J. *The possibility of circadian rhythm disruption in long COVID.* *Brain Behav. Immun. Health.* 2022, 23, 100476.
 40. Oronsky B, Larson C, Hammond TC, et al. *A review of persistent post-COVID syndrome (PPCS).* *Clin Rev Allergy Immunol.* Published online February 20, 2021. doi:10.1007/s12016-021-08848-3
 41. Subramanian A, Nirantharakumar K, Hughes S, Myles P, Williams T, Gokhale K, et al. *Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults.* *Nat Med.* (2022) 28:1706–14. doi: 10.1038/s41591-022-01909-w
 42. Chen C, Hauptert S, Zimmermann L, Shi X, Fritsche L, Mukherjee B. *Global prevalence of post-coronavirus disease 2019 (COVID-19) condition or long COVID: a meta-analysis and systematic review.* *J Infect Dis.* (2022) 226:1593–607. doi: 10.1093/infdis/jiac136
 43. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, et al. *Attributes and predictors of long COVID.* *Nat Med.* 2021;27:626-631.
 44. Mehndru S, Merad M. *Pathological sequelae of long-haul COVID.* *Nat Immunol* (2022) 23(2):194–202. doi: 10.1038/s41590-021-01104-y
 45. Merikanto I, Dauvilliers Y, Chung F, Wing YK, de Gennaro L, Holzinger B, et al. *Sleep symptoms are essential features of long-COVID - comparing healthy controls with COVID-19 cases of different severity in the international COVID sleep study (ICOSS-II).* *J Sleep Res* (2022) 32(1):e13754. doi: 10.1111/jsr.13754
 46. Yin, J.X.; Agbana, Y.L.; Sun, Z.S.; Fei, S.W.; Zhao, H.Q.; Zhou, X.N.; Chen, J.H.; Kasheghe, K. *Increased interleukin-6 is associated with long COVID-19: A systematic review and meta-analysis.* *Infect. Dis. Poverty* 2023, 12, 43
 47. Lai, Y.J.; Liu, S.H.; Manachevakul, S.; Lee, T.A.; Kuo, C.T.; Bello, D. *Biomarkers in long COVID-19: A systematic review.* *Front. Med.* 2023, 10, 1085988

C.Z.U.:616.2:616.8-084

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.3-80.05>

SERVICIILE NEUROLOGICE ÎN PERIOADA POST-PANDEMICĂ

^{1,2}Cătălina GUȚU,¹Oxana GROSU, dr. în șt. med., cercet. șt. super.,¹Galina CORCEA, dr. în șt., med., cercet. șt.,¹Lilia ROTARU, dr. în șt. med., cercet. șt.,¹Stela ODOBESCU, dr. în hab. șt. med., conf. cercet.,¹Ion MOLDOVANU, dr. hab. în șt. med, prof. univ.¹IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Dionisie Gherman”, Chișinău, Republica Moldova²IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldovae-mail: catalinagutu1997@gmail.com

Rezumat.

Pandemia de Covid-19 a devenit o provocare enormă pentru întreg sistemul medical. După campania globală de vaccinare, omenirea revine la viața obișnuită, dar impactul și schimbările pe care le-a produs rămân încă palpabile.

Scopul cercetării este să analizeze modul cum s-a schimbat practica neurologică după finalizarea pandemiei de Covid-19.

Materiale și metode. Revista literaturii a fost realizată în conformitate cu criteriile PRISMA. Bazele de date utilizate pentru căutarea articolelor au fost Google Scholar și PubMed, cu acest scop au fost utilizate următoarele cuvinte cheie: „teleneurology”, „pandemic”, „research”, „TeleEducation”, „technology”. Au fost considerate eligibile articolele publicate în perioada 2020 – 2024, în limbi europene. După evaluarea rezumatelor și titlurilor, au fost selectate 44 de articole.

Discuții. Pandemia a creat premise pentru implementarea rapidă a Teleneurologiei, TeleEducației și digitalizării serviciilor neurologice, facilitând accesul populației la ele. Au fost identificate sau create platforme virtuale pentru consultații, comunicare, cursuri și conferințe. Tehnologizarea și digitalizarea au căpătat o nouă amploare, depășind barierele impuse artificial înaintea pandemiei, demonstrându-și utilitatea inclusiv prin studii clinice. Restricțiile au impus neurologii să devină mai flexibili și mai creativi.

Concluzii. Paradoxal, dar în pofida restricțiilor pe care le-a impus pandemia, acum serviciile neurologice și educația medicală continuă au devenit mai accesibile prin implementarea pe larg a tehnologiilor digitale. Totuși, introducerea lor ca practică de rutină necesită evaluare atentă a riscurilor și beneficiilor.

Cuvinte-cheie: Covid-19, tehnologii, virtual, TeleNeurologie, TeleEducație.

Summary. Neurological services in the post-pandemic period.

The Covid-19 pandemic has become an enormous challenge for the entire medical system. After the global vaccination campaign, humanity is returning to normal life, but the impact and changes it has produced are still palpable.

The aim of the research is to analyse how neurological practice has changed after the end of the Covid-19 pandemic.

Materials and methods. The literature review was conducted in accordance with the PRISMA criteria. The databases used to search for articles were Google Scholar and PubMed, for this purpose the following keywords were used: “tele neurology”, “pandemic”, “research”, “Tele Education”, “technology”. Articles published between 2020 and 2024, in European languages, were considered eligible. After evaluating the abstracts and titles, 44 articles were selected.

Discussions. The pandemic created premises for the rapid implementation of Teleneurology, Tele Education and the digitalization of neurological services, facilitating the population's access to them. Virtual platforms for consultations, communication, courses and conferences were identified or created. Technologization and digitalization have gained a new dimension, overcoming the barriers artificially imposed before the pandemic, demonstrating their usefulness including through clinical studies. The restrictions have forced neurologists to become more flexible and creative.

Conclusions: Paradoxically, despite the restrictions imposed by the pandemic, neurological services and continuing medical education have now become more accessible through the widespread implementation of digital technologies. However, their introduction as routine practice requires careful assessment of the risks and benefits.

Keywords: Covid-19, technologies, virtual, Tele Neurology, Tele Education.

Резюме. Неврологическая практика в постпандемический период.

Пандемия Ковид-19 стала огромным вызовом для всей медицинской системы. После глобальной кампании вакцинации человечество возвращается к обычной жизни, но ее влияние и изменения все еще ощутимы. Цель исследования – проанализировать, как изменилась неврологическая практика после окончания пандемии Ковид-19.

Материалы и методы. Обзор литературы проводился в соответствии с критериями PRISMA. Для поиска статей использовались базы данных Google Scholar и PubMed, для этого использовались следующие ключевые слова: «теленеврология», «пандемия», «исследования», «Телеобразование», «технологии». Приемлемыми считались статьи, опубликованные в период с 2020 по 2024 год на европейских языках. После оценки тезисов и названий было отобрано 44 статьи.

Обсуждения. Пандемия создала предпосылки для быстрого внедрения теленеврологии, телеобразования и цифровизации неврологических услуг, облегчив к ним доступ населения. Были определены или созданы виртуальные платформы для консультаций, общения, обучения и конференций. Технологии и цифровизация обрели новое измерение, преодолев искусственно созданные барьеры еще до пандемии, доказав свою полезность, в том числе посредством клинических исследований. Ограничения заставили нейробиологов стать более гибкими и творческими.

Выводы. Парадоксально, но, несмотря на ограничения, наложенные пандемией, сейчас неврологические услуги и непрерывное медицинское образование стали доступнее благодаря широкому внедрению цифровых технологий. Однако их внедрение в качестве рутинной практики требует тщательной оценки рисков и преимуществ.

Ключевые слова: Ковид-19, технологии, виртуальные, теленеврология, телеобразование.

Introducere.

Pandemia de COVID-19, care a durat aproape 4 ani, a modificat esențial activitatea clinică la toate nivelele. Reducerea incidenței și mortalității după campania globală de vaccinare a permis tuturor țărilor să elimine treptat restricțiile și să revină la viața de înaintea pandemiei. Deși pandemia a avut un impact negativ socio-economic, a devenit o povară enormă pentru sistemul financiar și a luat milioane de vieți, în același timp a revoluționat sistemul medical, determinând revizuirea politicilor de sănătate în vederea construirii unui sistem medical rezilient la șocuri.

Astfel, se conturează un nou model de organizare a sistemului de sănătate, direcțiile prioritare ale căruia au devenit adoptarea măsurilor de prevenire a bolilor, acordarea serviciilor medicale la distanță și implementarea tehnologiilor moderne [1].

Criza a demonstrat cât este de importantă accelerarea tehnologizării în toate domeniile, iar digitalizarea asistenței medicale a devenit o nouă normalitate. Mijloacele de prestare a serviciilor medicale au devenit diverse platforme virtuale, servicii de mesagerie și videoconferință.

Astăzi, mai mult ca niciodată devin actuali termeni ca TeleNeurologie, TeleStroke, TeleReabilitare, TeleConsultații sau TeleEducație.

Материалы и методы.

Revista literaturii a fost realizată în conformitate cu criteriile PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Bazele de date utilizate pentru căutarea articolelor au fost Google Scholar și PubMed. Cuvinte cheie au fost: 'teleneurology', 'pandemic', 'research', 'TeleEducation', 'technology'. Au fost considerate eligibile articolele publicate în perioada 2020 -2024, au fost excluse articolele care vizau cercetări fundamentale. În rezultat au fost identificate 2098 de

articole, dintre care au fost considerate eligibile 43, după evaluarea titlului și rezumatelor.

Rezultate și discuții.

Telemedicina. Organizația Mondială a Sănătății definește telemedicina ca "furnizarea de servicii de sănătate de către profesioniștii din domeniul sănătății, când distanța este un factor critic, și care utilizează tehnologiile informației și comunicațiilor pentru schimbul de informații valide pentru diagnosticarea, tratamentul și prevenirea bolilor și accidentelor, cercetare și evaluare, și educație continuă a personalului medical, cu scopul de a asigura sănătatea indivizilor și a comunităților". [2] Aplicarea Telemedicinii în neurologie este numită Teleneurologie. Telemedicina era utilizată și în perioada pre-pandemică, dar într-o măsură mai mică, în special în gestionarea cazurilor de AVC acut [3], [4], [5] tulburărilor de mișcare [6], [7] sau bolilor neurodegenerative [8].

Această criză globală însă, a accelerat implementarea telemedicinii ca metodă alternativă de prestare a serviciilor neurologice [9].

Un domeniu în care pandemia a creat oportunități pentru introducerea pe larg a serviciilor de Telemedicina este stroke-ul [10] astfel, s-a constatat un trend ascendent a utilizării serviciilor de Telestroke, comparativ cu perioada pre-pandemică, fără să existe vreo diferență între calitatea îngrijirii pacienților dintre clinicile care au adoptat aceste tehnologii în pandemie comparativ cu cele care le utilizau pre-pandemic [11]. Deși pandemia a fost declarată finalizată, serviciile de Telestroke pot fi implementate în țările cu venituri medii și mici, deoarece s-au demonstrat a fi cost-eficiente [12] sau în zonele rurale, ca alternativă pentru lipsa specialiștilor [13].

Distanțarea socială și restricțiile de călătorie din perioada pandemiei au creat dificultăți pentru activitatea serviciilor de ambulator [14,15]. Soluție a devenit TeleNeurologia, unele clinici implementând-o

pentru asigurarea continuității furnizării serviciilor de consultanță [16], [17], [18], [19].

Domeniile în care și-a găsit utilitatea sunt bolile neurologice cronice [20], Boala Parkinson [21], [22] [23], epilepsia [24], [25], cefaleele primare [26], [27] [28] sau reabilitare [29].

Avantajele Teleconsultațiilor sunt micșorarea timpului de așteptare, consultarea pacientului în mediul său familiar, economisirea timpului, banilor și eliminarea efortului pentru deplasarea la centrul specializat. Limitările acestor tehnologii rămân incapacitatea clinicianului de a efectua examenul neurologic complet, dificultatea de a examina pacienții cu tulburări cognitive, accesul și capacitatea pacienților de utilizare a acestor tehnologii, probleme legate de securitatea datelor.

Implementarea clinicilor virtuale a demonstrat că trebuie să existe un triaj strict al pacienților când este vorba de alegerea metodei de consultație pentru a reduce riscul de re-evaluare și re-investigare [30], [31].

Telemedicina este fezabilă în domeniul gestionării cazurilor de AVC și ar putea deveni parte a rutinei clinice, totuși, pentru alte patologii neurologice nu există încă suficiente dovezi care ar justifica implementarea acesteia la nivel național [32].

Pentru rezidenții neurologi au fost elaborate programe de studii multimodale pentru deprinderea abilităților de evaluare virtuală comprehensivă a pacienților [33].

Impactul asupra educației. Metoda tradițională de educație în medicină a fost considerată interacțiunea directă medic-pacient, însă pandemia a creat impedimente acestui proces. A fost necesar de identificat rapid metode alternative pentru asigurarea educației medicale continue. Cu acest scop au fost create platforme virtuale de către Academia Europeană de Neurologie (EAN Campus) și de către Academia Americană de Neurologie [34], care are avantajul de a oferi vizualizare asincronă pentru rezidenții care nu pot participa la lecțiile live. Cursurile virtuale prin intermediul platformei Zoom (Zoom Video Communications, San Jose, CA) pentru studierea Electroencefalografiei [35], [36], [37] au demonstrat a fi non-inferioare cursurilor onsite ca valoare educativă. De asemenea, au fost adaptate programe de studii virtuale pentru schimburile internaționale de rezidenți [38].

Alte instrumente utilizate pentru instruire sunt realitatea virtuală (VR) pentru studierea anatomiei [39], blog-urile medicale și podcast-urile [40], iar programele (e-learning) de învățare virtuală la cerere pot fi utilizate pentru campaniile de conștientizare a patologiilor neurologice acute la nivel populațional [41].

Un mare avantaj al educației virtuale este expunerea rezidenților la experți din alte clinici decât cea de bază, internaționalizarea studiilor, deprinderea bunelor practici ale experților cu experiență mai vastă pentru sub-domeniile specifice ale neurologiei. Dezavantajele cele mai mari rămân limitarea interacțiunii cu pacientul și accesibilitatea la tehnologiile informaționale.

Impactul asupra cercetării. Pandemia a determinat reducerea semnificativă a desfășurării studiilor clinice [42] și cercetării fundamentale [43]. Provocările întâmpinate de către cercetători au fost realocarea fondurilor în favoarea studiilor pe Covid, limitarea accesului în spital și în laboratoare, resurse umane insuficiente, limitarea colaborărilor, impactul psihologic al autoizolării [44].

Ca răspuns la pandemie, cercetătorii au găsit metode originale pentru a se adapta la noile realități, cum ar fi elaborarea la distanță a studiilor clinice, astfel, au devenit mai flexibili și mai incluzivi, deoarece a permis depășirea altor bariere ce țin de recrutarea pacienților, cum ar fi distanța sau cheltuielile legate de călătorii. De asemenea, pandemia a impulsionat utilizarea tehnologiilor digitale – comunicarea între cercetători a devenit mai flexibilă și mai accesibilă. Acum sunt utilizate mai frecvent instrumente virtuale pentru examinarea pacienților neurologici.

Pandemia a creat premise pentru implementarea rapidă a Teleneurologiei în practica clinică la nivel global, depășind barierele care erau impuse pre-pandemic. S-a demonstrat că Telemedicina este fezabilă în cazul gestionării cazurilor de accidente vasculare cerebrale, începând cu faza acută până la faza de reabilitare, dar pentru celelalte domenii ale neurologiei sunt necesare mai multe studii clinice care ar evalua impactul TeleNeurologiei asupra rezultatelor terapeutice și îngrijirii pacienților.

TeleEducația a dobândit o nouă amploare pe parcursul pandemiei, s-a demonstrat că cursurile virtuale bine structurate, atât sincrone, cât și asincrone, au valoare educativă egală cursurilor față-în-față. În viitor, ar putea deveni o practică obișnuită.

În baza studiilor clinice și dovezilor științifice, autoritățile ar trebui să creeze un cadru legal pentru implementarea la scară largă a TeleMedicinii și TeleEducației în neurologie.

Concluzii.

Pandemia a demonstrat că serviciile neurologice trebuie să fie tehnologizate și digitalizate pentru a facilita furnizarea acestora după evaluarea atentă a riscurilor și beneficiilor. În pofida impedimentelor și nesiguranței, totuși, putem afirma că acum sistemul medical în general și serviciile neurologice în particular, vor fi mai rezistente la șocuri. Neurologii

din întreaga lume – fie clinicieni, cercetători, mentori au demonstrat flexibilitate și capacitate de adaptare extraordinare.

Bibliografie.

1. A. R. Jazieh and Z. Kozlakidis, "Healthcare Transformation in the Post-Coronavirus Pandemic Era," *Front. Med.*, vol. 7, no. July, pp. 1–6, 2020, doi: 10.3389/fmed.2020.00429.
2. WHO, *Global strategy on digital health 2020-2025*. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. 2021.
3. A. Amadi-Obi, P. Gilligan, N. Owens, and C. O'Donnell, "Telemedicine in pre-hospital care: a review of telemedicine applications in the pre-hospital environment," *Int. J. Emerg. Med.*, vol. 7, no. 1, 2014,
4. Y. K. Zhai, W. J. Zhu, H. L. Hou, D. X. Sun, and J. Zhao, "Efficacy of telemedicine for thrombolytic therapy in acute ischemic stroke: a meta-analysis," *J. Telemed. Telecare*, vol. 21, no. 3, pp. 123–130, 2015, doi: 10.1177/1357633X15571357.
5. A. Roots, A. Bhalla, and J. Birns, "Telemedicine for stroke: a systematic review," *Br. J. Neurosci. Nurs.*, vol. 7, no. 2, pp. 481–489, 2011, doi: 10.12968/bjnn.2011.7.2.481.
6. H. Ben-Pazi *et al.*, "The Promise of Telemedicine for Movement Disorders: an Interdisciplinary Approach," *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, vol. 18, no. 5, 2018, doi: 10.1007/s11910-018-0834-6.
7. A. Hassan *et al.*, "Telemedicine Use for Movement Disorders: A Global Survey," *Telemed. e-Health*, vol. 24, no. 12, pp. 979–992, 2018, doi: 10.1089/tmj.2017.0295.
8. B. L. Ann, H. Kim, W. N. Kristine, S. E. Andreanna, and S. Molly, "Emerging roles for telemedicine and smart technologies in dementia care," *Smart Homecare Technol. Telehealth*, vol. 176, no. 3, pp. 49–57, 2015, doi: 10.2147/SHTT.S59500.Emerging.
9. [C. C. Tu, S. Y. Weng, N. C. Hsieh, W. C. Cheng, J. Alizargar, and K. S. Chang, "Increasing Use of Telemedicine for Neurological Disorders During the COVID-19 Pandemic: A Mini-Review," *J. Multidiscip. Healthc.*, vol. 16, no. December 2022, pp. 411–418, 2023, doi: 10.2147/JMDH.S390013.
10. E. Harahsheh, S. W. English, C. M. Hrdlicka, and B. Demaerschalk, "Telestroke's Role Through the COVID-19 Pandemic and Beyond," *Curr. Treat. Options Neurol.*, vol. 24, no. 11, pp. 589–603, 2022, doi: 10.1007/s11940-022-00737-0.
11. C. H. Nakamoto, A. D. Wilcock, L. H. Schwamm, K. S. Zachrisson, L. Uscher-pines, and A. Mehrotra, "Variation in patterns of telestroke usage during the COVID-19 pandemic," no. January, 2020.
12. E. Tan, L. Gao, H. N. Q. Tran, D. Cadilhac, C. Bladin, and M. Moodie, "Telestroke for acute ischaemic stroke: A systematic review of economic evaluations and a de novo cost-utility analysis for a middle income country," *J. Telemed. Telecare*, vol. 30, no. 1, pp. 18–30, 2024, doi: 10.1177/1357633X211032407.
13. I. Masouris *et al.*, "Telemedical stroke care significantly improves patient outcome in rural areas: Long-term analysis of the German NEVAS network," *Int. J. Stroke*, vol. 00, no. November 2023, 2024, doi: 10.1177/17474930241234259.
14. B. Sim and E. W. Nam, "The Impact of COVID-19 Pandemic on Outpatient Visits for All-Cause and Chronic Diseases in Korea: A Nationwide Population-Based Study," *Int. J. Environ. Res. Public Health*, vol. 19, no. 9, 2022, doi: 10.3390/ijerph19095674.
15. M. Ahmead and F. Daghlis, "The effect of the COVID-19 pandemic on the provision of outpatient clinic services in East Jerusalem hospitals: patients' perspectives," *Front. Public Heal.*, vol. 11, p. 1252449, 2023, doi: 10.3389/FPUH.2023.1252449.
16. M. P. McGinley *et al.*, "Teleneurology as a Solution for Outpatient Care during the COVID-19 Pandemic," *Telemed. e-Health*, vol. 26, no. 12, pp. 1537–1539, 2020, doi: 10.1089/tmj.2020.0137.
17. M. Asukile *et al.*, "Annals of Neurology - 2022 - Asukile - Implementation of a Teleneurology Clinic in Zambia during the COVID-19 Pandemic.pdf."
18. H. A. Algahtani and B. H. Shirah, "Rapid implementation of telemedicine in Neurology during the COVID-19 pandemic," *Neurosciences*, vol. 27, no. 1, pp. 4–9, 2022, doi: 10.17712/nsj.2022.1.20210080.
19. R. E. Strowd *et al.*, "Rapid Implementation of Outpatient Teleneurology in Rural Appalachia: Barriers and Disparities," *Neurol. Clin. Pract.*, vol. 11, no. 3, pp. 232–241, 2021, doi: 10.1212/CPJ.0000000000000906.
20. B. R. Bloem, E. R. Dorsey, and M. S. Okun, "The Coronavirus Disease 2019 Crisis as Catalyst for Telemedicine for Chronic Neurological Disorders," *JAMA Neurol.*, vol. 77, no. 8, pp. 927–928, 2019, doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1452.
21. A. Shalash, M. Spindler, and E. Cubo, "Global Perspective on Telemedicine for Parkinson's Disease," *J. Parkinsons. Dis.*, vol. 11, no. s1, pp. S11–S18, Jan. 2021, doi: 10.3233/JPD-202411.
22. Y. Y. Chen *et al.*, "Application of telehealth intervention in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis," *J. Telemed. Telecare*, vol. 26, no. 1–2, pp. 3–13, 2020, doi: 10.1177/1357633X18792805.
23. E. Cubo and P. D. Delgado-López, "Telemedicine in the Management of Parkinson's Disease: Achievements, Challenges, and Future Perspectives," *Brain Sci.*, vol. 12, no. 12, 2022, doi: 10.3390/brainsci12121735.
24. E. Conde-Blanco *et al.*, "Emergency implementation of telemedicine for epilepsy in Spain: Results of a survey during SARS-CoV-2 pandemic," 2020, doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107211.
25. S. K. A. E. M. B. S. A. O. M. A. B. S. A. N. A. H. A. Reem Alyoubi, "Implementation of Virtual Consultations for Epilepsy during the COVID-19 Pandemic among Neurologists in Saudi Arabia," *Med. Sci.*, vol. 24, no. 105, pp. 3717–3723, 2020.
26. E. Spina *et al.*, "Telemedicine application to headache: a critical review," *Neurol. Sci.*, vol. 43, no. 6, pp. 3795–3801, 2022, doi: 10.1007/s10072-022-05910-6.

27. T. C. Clausen, N. K. Greve, K. I. Müller, E. S. Kristoffersen, and H. W. Schytz, "Telemedicine in headache care: A systematic review," *Cephalgia*, vol. 42, no. 13, pp. 1397–1408, 2022, doi: 10.1177/03331024221111554.
28. C. D. Noutsios, V. Boisvert-Plante, J. Perez, J. Hudon, and P. Ingelmo, "Telemedicine applications for the evaluation of patients with non-acute headache: A narrative review," *J. Pain Res.*, vol. 14, pp. 1533–1542, 2021, doi: 10.2147/JPR.S309542.
29. A. Srivastava *et al.*, "Tele-Neurorehabilitation During the COVID-19 Pandemic: Implications for Practice in Low- and Middle-Income Countries," *Front. Neurol.*, vol. 12, no. October, pp. 1–8, 2021, doi: 10.3389/fneur.2021.667925.
30. M. M. Watila, C. Duncan, and G. MacKay, "Evaluation of telemedicine for new outpatient neurological consultations," *BMJ Neurol. Open*, vol. 4, no. 1, pp. 1–8, 2022, doi: 10.1136/bmjno-2021-000260.
31. S. Y. W. Tan, N. Gunawardana, and R. C. Roberts, "The Lasting impact of the COVID-19 pandemic on outpatient neurology consultations," *BMJ Neurol. Open*, vol. 6, no. 1, pp. 1–8, 2024, doi: 10.1136/bmjno-2023-000608.
32. B. León-Salas *et al.*, "Telemedicine for neurological diseases: A systematic review and meta-analysis." *Eur J Neurol* 2023;30, pp. 241–254, 2023. doi: 10.1111/ene.15599.
33. S. C. Han, R. S. Stainman, N. A. Busis, S. N. Grossman, S. P. Thawani, and A. M. Kurzweil, "Curriculum Innovations: A Comprehensive Teleneurology Curriculum for Neurology Trainees," *Neurol. Educ.*, vol. 2, no. 3, pp. 1–12, 2023, doi: 10.1212/ne9.0000000000200084.
34. D. J. Weber, D. V. F. Albert, B. R. Aravamuthan, M. E. Bernson-Leung, D. Bhatti, and T. A. Milligan, "Training in Neurology: Rapid implementation of cross-institutional neurology resident education in the time of COVID-19," *Neurology*, vol. 95, no. 19, pp. 883–886, Nov. 2020, doi: 10.1212.
35. S. Yadala *et al.*, "Resident Education During COVID-19 Pandemic: Effectiveness of Virtual Electroencephalogram Learning", doi: 10.7759/cureus.11094.
36. L. Pelosi and N. G. Simon, "Neuromuscular ultrasound training courses in the post COVID-19 era: Is virtual training here to stay, and should the pre-pandemic training design be revised?," 2021, doi: 10.1002/mus.27441.
37. E. A. Tawfik *et al.*, "Virtual neuromuscular ultrasound courses during COVID-19 pandemic: Leveraging technology to enhance learning opportunities," 2021, doi: 10.1002/mus.27415.
38. K. J. Lizárraga, C. Fung Nicholas Maxwell Stephen Powell Michelle Benassai Natalia Chunga Jennifer Corcoran William Barbosa Marisabel Lopez Betsy Hanampa, and V. J. Delgado-lazo Karina Mendoza Yanet Astete Martin Flor Sheyla Palacios Blanca Valdovinos Jorge Risco Isabel Camargo Ralph Jozefowicz Karlo Lizárraga, "Virtual Adaptation of an International Exchange Program in Medical Education," *Ann. Glob. Heal.*, 2022, doi: 10.5334/aogh.3663.
39. N. K. T. S, T. A, H. D, T. RS, and I. J., "Anatomy education for medical students in a virtual reality workspace: A pilot study.," *Clin Anat.*, vol. 35(1), p. :40-44., 2022, doi: doi: 10.1002/ca.23783.
40. P. E. Boreskie *et al.*, "Medical Education Blog and Podcast Utilization During the COVID-19 Pandemic," *Cureus*, vol. 14(3), 2022, doi: 10.7759/cureus.23361.
41. M. Katsuki *et al.*, "School-Based Stroke Education Through On-Demand E-learning During Coronavirus Disease 2019 Pandemic: Itoigawa Stroke Awareness Campaign," 2023, doi: 10.7759/cureus.37380.
42. A. Strathman, J. Cannon, J. Lin, and V. Santini, "Assessing the Impact of COVID-19 on Clinical Trials within Neurology," *Neurology*, vol. 98 (18_sup, 2022, doi: https://doi.org/10.1212/WNL.98.18_supplement.1643.
43. B. J. Snider and D. M. Holtzman, "Effects of COVID-19 on preclinical and clinical research in neurology: Examples from research on neurodegeneration and Alzheimer's disease," *Neuron*, vol. 109, no. 20, pp. 3199–3202, Oct. 2021, doi: 10.1016/J.NEURON.2021.08.026.
44. N. F. Schor, M. E. Cudkowicz, and B. Banwell, "Academic Neurology and the COVID-19 Pandemic Resilience, Hope, and Solutions," vol. 100, pp. 430–436, 2023, doi: 10.1212/WNL.0000000000201571.

C.Z.U.:616.831.37-07

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.3-80.06>

LEUCOMALACIA PERIVENTRICULARĂ – PROVOCARE CLINICO-IMAGISTICĂ. REVISTA LITERATURII

^{1,2}Cătălina DONCĂ,¹Zinaida BÎLHAC,¹Tatiana PLEȘCAN,^{1,2}Marina SANGHELI¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova²IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”, Chișinău, Republica Moldovae-mail: catalinacaus1@gmail.com

Rezumat.

Leucomalacia periventriculară (LMP) este un termen folosit pentru a descrie leziunea substanței albe a creierului prematur al copiilor, atât cu o componentă focală, cât și cu una difuză. Scopul studiului a constat în analiza datelor bibliografice cu referire la cauzele, factorii de risc, modul de prezentare clinică, criteriile imagistice de diagnostic și diagnostic diferențial al leucomalaciei periventriculare cu alte patologii. Metodologia de selectare a surselor bibliografice a cuprins accesarea bazelor medicale de date PubMed - Medline, Hinari, folosind cuvintele cheie: "leucomalacie periventriculară", "imagerie prin rezonanță magnetică", "scleroză multiplă", "microangiopatie cerebrală", "diagnostic diferențial" pentru perioada ultimilor 25 de ani. Din circa 2000 de publicații au fost selectate 25 de surse științifice în limba engleză relevante pentru subiectul studiat.

Rezultate: Cuvântul „leucomalacia” este derivat din greacă în „leukos” ce semnifică alb și „malacia” care înseamnă înmuiere. Leucomalacia periventriculară este definită morfologic de 2 componente histopatologice - o componentă necrotică focală în regiunea periventriculară a substanței albe cerebrale și o componentă difuză caracterizată prin glioză reactivă în substanța albă înconjurătoare. Vascularizația de tip "watershed" a regiunii periventriculare determină sensibilitatea sporită la evenimentele hipoxico-ischemice, cu dezvoltarea ulterioară de leziuni periventriculare cu deformarea peretelui ventricular ce pot fi diagnosticate prin ultrasonografia transcraniană la nou-născuți sau prin imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) la pacienții de diferite vârste. Leziunile periventriculare în hipersemnal T2w nu sunt caracteristice doar pentru leucomalacia periventriculară, acestea fiind evidențiate și în patologii precum scleroza multiplă, microangiopatia cerebrală, dar pot exista ca și variantă a normei în zonele terminale de mielinizare ale substanței albe. Provocările diagnosticului diferențial al leucomalaciei periventriculare apar în special în cazurile când pacienții nu au prezentat manifestări clinice caracteristice patologiei în copilărie, dar fiind examinați prin IRM cerebral la vârsta de adult pe alte motive, se evidențiază modificări imagistice aparent similare celor din scleroza multiplă, lacunarismul cerebral ș.a. Atunci când apar discrepanțe între manifestările clinice și cele imagistice, acestea trebuie tratate cu prudență și impun necesitatea unor investigații suplimentare.

Concluzii: Cunoașterea manifestărilor radiologice tipice ale LMP cu modificări în regiunea periventriculară, asociate cu tracția peretelui ventricular și atrofie locală a substanței albe afectate, va permite evitarea diagnosticului eronat al acestei patologii. Pentru o interpretare cât mai corectă a leziunilor caracteristice LMP în cadrul diagnosticului diferențial cu cele periventriculare de altă genă este importantă colaborarea clinicianului și medicului imagist în vederea oferirii datelor din istoricul bolii a pacientului, inclusiv datelor legate de perioada antenatală și post-natală precoce, pentru o decizie terapeutică corectă în beneficiul pacientului.

Cuvinte cheie: leucomalacie periventriculară, imagerie prin rezonanță magnetică, scleroză multiplă, microangiopatie cerebrală, diagnostic diferențial.

Summary. Periventricular leukomalacia – the clinical-imaging challenge. A narrative review.

Periventricular leukomalacia (PLM) is a term used to describe white matter damage to the brain of premature infants, with both a focal and diffuse component. The aim of the study was to analyze bibliographic data with reference to the causes, risk factors, clinical presentation and imaging criteria for the differential diagnosis of periventricular leukomalacia with other pathologies. The methodology for selecting bibliographic sources included accessing the medical databases PubMed - Medline, Hinari, using the keywords: "periventricular leukomalacia", "magnetic resonance imaging", "multiple sclerosis", "cerebral microangiopathy", "differential diagnosis", for the last 25 years. From about 2000 publications, 25 scientific sources in English relevant to the studied subject were selected.

Results: The word "leucomalacia" is derived from the greek "leukos" meaning white and "malacia" meaning softening. Periventricular leukomalacia is morphologically defined by 2 histopathological components - a focal necrotic component in the periventricular region of the cerebral white matter and a diffuse component characterized by reactive gliosis in the

surrounding white matter. The “watershed” vascularization of the periventricular region determines increased sensitivity to hypoxic-ischemic events, with the subsequent development of periventricular lesions with ventricular wall deformation that can be diagnosed by transcranial ultrasonography in newborns or by magnetic resonance imaging (MRI) in patients of different ages. Periventricular lesions in T2w hypersignal are not characteristic only for periventricular leukomalacia, they are also evidenced in pathologies such as multiple sclerosis, cerebral microangiopathy, but can exist as a variant of the norm in the terminal myelination areas of the white matter. The challenges of the differential diagnosis of periventricular leukomalacia arise especially in cases when patients did not present clinical manifestations characteristic of the pathology in childhood, but being examined by cerebral MRI in adulthood for other reasons, imaging changes apparently similar to those in multiple sclerosis, cerebral lacunar infarcts, etc. are highlighted. When discrepancies appear between clinical and imaging manifestations, they should be treated with caution and require additional investigations.

Conclusions: Knowledge of the typical radiological manifestations of PLM with changes in the periventricular region, associated with ventricular wall traction and local atrophy of the affected white matter, will allow avoiding the wrong diagnosis of this pathology. For a more accurate interpretation of the characteristic PLM lesions in the differential diagnosis with periventricular changes of other genesis, it is important to collaborate between the clinician and the imaging physician in order to provide data from the patient’s disease history, including data related to the antenatal and early postnatal period, for a correct therapeutic decision for the benefit of the patient.

Keywords: periventricular leukomalacia, magnetic resonance imaging, multiple sclerosis, cerebral microangiopathy, differential diagnosis.

Резюме. Перивентрикулярная лейкомаляция – клиничко-визуализационные аспекты. Обзор литературы.

Перивентрикулярная лейкомаляция (ПЛМ) – термин, используемый для описания поражения белого вещества головного мозга недоношенных детей, как с фокальным, так и с диффузным компонентом. Цель исследования: проанализировать библиографические данные с точки зрения причин, факторов риска, клинической картины и визуализационных критериев дифференциальной диагностики перивентрикулярной лейкомаляции с другими патологиями. Методика отбора библиографических источников включала доступ к медицинским базам данных PubMed – Medline, Hinari с использованием ключевых слов: «перивентрикулярная лейкомаляция», «рассеянный склероз», «церебральная микроангиопатия», «дифференциальный диагноз» за последние 25 лет. Из примерно 2000 публикаций было отобрано 25 научных источников на английском языке, имеющих отношение к изучаемой теме.

Результаты. Слово «лейкомаляция» происходит от греческого «*leukos*», что означает «белый», и «*malacia*», что означает «размягчение». Перивентрикулярная лейкомаляция морфологически определяется двумя гистопатологическими компонентами – очаговым некротическим компонентом в перивентрикулярной области белого вещества головного мозга и диффузным компонентом, характеризующимся реактивным глиозом в окружающем белом веществе. Васкуляризация перивентрикулярной области по типу «*watershed*» обуславливает повышенную чувствительность к гипоксически-ишемическим событиям с последующим развитием перивентрикулярных поражений с деформацией стенки желудочка, что можно диагностировать с помощью транскраниального УЗИ у новорожденных или магнитно-резонансной томографии (МРТ) у пациентов разного возраста. Перивентрикулярные поражения при гиперсигнальном T2w характерны не только для перивентрикулярной лейкомаляции, они также выделяются при таких патологиях, как рассеянный склероз, церебральная микроангиопатия, но могут существовать как вариант нормы в терминальных участках миелинизации белого вещества. Трудности дифференциальной диагностики перивентрикулярной лейкомаляции возникают особенно в тех случаях, когда у больных в детском возрасте не наблюдалось клинических проявлений, характерных для патологии, однако при МРТ обследовании головного мозга во взрослом возрасте по другим причинам визуализируются изменения, сходные с таковыми при рассеянном склерозе, церебральных лакунарных инфарктах и т. д. При возникновении расхождений между клиническими и визуализационными данными, к ним следует относиться с осторожностью и решать необходимость дальнейшего исследования.

Выводы: Знание типичных радиологических проявлений ПЛМ с изменениями в перивентрикулярной области, а также с тракцией стенки желудочка и локальной атрофией пораженного белого вещества, позволит избежать ошибочной диагностики данной патологии. Для наиболее правильной интерпретации изменений при визуализационных техниках исследования характерных для ПЛМ, при дифференциальной диагностике с перивентрикулярными поражениями другого генеза, важно сотрудничество клинициста и врача-радиолога с целью предоставления данных анамнеза заболевания пациента, в том числе данных связанных с антенатальным и раннем послеродовом периодом, для принятия правильного терапевтического решения на благо пациента.

Ключевые слова: перивентрикулярная лейкомаляция, магнитно-резонансная томография, рассеянный склероз, церебральная микроангиопатия, дифференциальный диагноз.

Introducere.

Leucomalacia periventriculară (LMP) este un termen folosit pentru a descrie leziunea substanței albe a creierului prematur al copiilor, atât cu o componentă focală, cât și cu una difuză. Cuvântul „leucomalacia” este derivat din greacă în „leukos” ce semnifică alb și „malacia” care înseamnă înmuiere. Tulburarea este cauzată de lipsa oxigenului sau a fluxului sanguin în zona periventriculară a creierului. Provocările cele mai mari în practica medicală neurologică apar la etapa de stabilire a diagnosticului de leucomalacie periventriculară și excludere a altor patologii.

Scopul acestei cercetări a fost evaluarea detaliată a literaturii de specialitate în vederea analizei tabloului clinico-imagistic a leucomalaciei periventriculare și diagnosticul diferențial a acesteia cu alte patologii asemănătoare prin prezentarea lor imagistică.

Metodologia cercetării.

Studiul efectuat este unul descriptiv, bazat pe sinteza narativă a literaturii. Cercetarea a fost realizată conform recomandărilor PRISMA și a inclus articole publicate în limba engleză, cu textul integral disponibil în bazele de date PubMed – Medline folosind termenii de căutare „leucomalacie periventriculară”, „imagerie prin rezonanță magnetică”, „scleroză multiplă”, „microangiopatie cerebrală”, „diagnostic diferențial”. În prima etapă au fost identificate toate articolele relevante pentru subiectul studiat din ultimii 25 de ani. Din aproximativ 2400 de articole au fost excluse cele care erau prezente doar sub formă de rezumat și cele care abordau leucomalacia periventriculară doar la nivel pediatric. După colectarea articolelor, a urmat selecția informațiilor necesare din acestea și extragerea datelor relevante. În final au fost incluse 25 articole relevante subiectului dat.

Rezultate și discuții

Leucomalacia se prezintă atât printr-o componentă focală cât și prin una difuză. Componenta focală a LMP este o necroză localizată cu pierderea tuturor elementelor celulare adânci în substanța albă periventriculară, de obicei în jurul colțurilor superioare și exterioare ale ventriculilor laterali. Leziunile mai vechi pot deveni chistice. Componenta difuză a LMP afectează mai larg substanța albă a creierului și se caracterizează prin astroglioză și microglioză severă, inițial printr-o scădere a oligodendrocitelor și neuronilor premielinizanți [1]. Aceasta reprezintă principala formă de leziune cerebrală ischemică la nou-născuții prematuri, cu o incidență în creștere odată cu prematuritatea, greutatea mică la naștere și ventilația asistată post-partum mai mult de o săptămână [2], fiind dependentă, inclusiv de ratele crescute de supraviețuire ale bebelușilor prematuri [3]. Adesea duce la tulburări de dezvoltare neurologică,

cum ar fi paralizie cerebrală, epilepsie, dizabilitate intelectuală și tulburări auditive și vizuale [4]. LMP reprezintă leziuni de origine hipoxico-ischemică cu sau fără infecție intrauterină asociată și este alcătuită dintr-o componentă necrotică, focală și o componentă difuză ce se manifestă prin: hipomielinizare, activare microglială, astroglioză reactivă și moarte neuronală [5, 6], deseori fiind însoțită și de hemoragie intra- sau periventriculară [7].

Substanța albă periventriculară fiind localizată în zona arterială de vascularizare de tip „watershed” la frontiera dintre arterele penetrante lungi și scurte, manifestă o sensibilitate sporită față de hipoperfuzia cerebrală și radicalii liberi [5, 8]. Etiologia LMP este multifactorială și implică factori prenatali și perinatali. Ruperea prematură a membranelor amniotice, corioamniotita, asfixia la naștere, apneea recurentă, ductul arterial patent, sepsisul, convulsiile, durata ventilației mecanice au o asociere semnificativă cu LMP [7].

Mecanismele care stau la baza patogenezei LMP au fost până acum legate de leziunea ischemică prenatală a creierului inițiată în al treilea trimestru, care are ca rezultat întârziere globală cognitivă și de dezvoltare asociată cu tulburări motorii. În ultimii câțiva ani, mai multe studii epidemiologice și experimentale au implicat infecția intrauterină și corioamniotita drept cauze în patogeniza LMP [9].

O altă patogenie a leziunilor substanței albe a sistemului nervos central este mediarea imună, care poate apărea atât în perioada perinatală, cât și la adulți și poate duce la deficite neurologice severe și persistente. În leucomalacia periventriculară, studiile clinice arată că atât mecanismele hipoxice/ischemice, cât și mecanismele imune înnăscute contribuie la distrugerea oligodendroglii imature și a axonilor din substanța albă cerebrală profundă. Mecanismele imune cu afectarea oligodendrocitelor sunt implicate și în scleroza multiplă (SM), o boală inflamatorie a substanței albe care debutează adesea la vârsta adultă tânără, în careare loc distrugerea multifocală a oligodendroglii mature și a axonilor, modificări care, în cele din urmă, duc la dizabilitate neurologică cumulativă substanțială. Anumite polimorfisme genetice contribuie la susceptibilitatea la SM [10].

Afectarea funcțiilor vizuale reprezintă una dintre cele mai importante sechele la subiecții cu LMP, pe lângă deficiența motorie. Deficiența vizuală este asociată cu modificări care implică radiațiile optice ale căilor vizuale post-chiasmatică și cortexul vizual. De fapt, mai multe studii au descris deficite ale funcțiilor vizuale, cum ar fi acuitatea vizuală, câmpul vizual sau motricitatea oculară la pacienții cu LMP [11,12]. Paralizia cerebrală descrie un grup

de tulburări permanente ale mișcării și posturii, care cauzează limitarea activității și care sunt atribuite tulburărilor neprogresive care au apărut în creierul fetal sau imatur în curs de dezvoltare. Tulburările motorii ale paraliziei cerebrale sunt adesea însoțite de tulburări de senzație, percepție, cogniție, comunicare și comportament, de epilepsie și de probleme musculo-scheletice secundare [13].

Diagnosticul de LMP se bazează în special pe metodele imagistice ce pot oferi o imagine amplă a structurilor cerebrale, în special a zonei periventriculare. Ca primă metodă de diagnostic la copiii nou-născuți a fost utilizată ultrasonografia transcraniană, deoarece oferă o examinare de screening non-invazivă, relativ ieftină și accesibilă în cazul pacienților instabili hemodinamic [14]. Pentru un diagnostic corect este esențială efectuarea de ultrasonografii repetate, pe parcursul câtorva săptămâni, deoarece zona de ecogenitate sporită ce coincide cu zona de infarct a substanței albe poate apărea la 24-48 de ore din momentul declanșator, pe când dezvoltarea necrozei și formarea chisturilor vor putea fi evaluate doar peste 2-4 săptămâni [15].

O clasificare generală a modificărilor cerebrale depistate la ultrasonografie este următoarea (Figura 1):

Grades of periventricular leukomalacia



Figura 1. Gradele leucomalaciei periventriculare [16]. (<https://radiopaedia.org/cases/grades-of-periventricular-leukomalacia-illustrations>)

Gradul 1: arie cu ecogenitate sporită, vizibilă în primele 24-48 de ore de la producerea evenimentului ischemic, ce persistă mai mult de 7 zile, fără formare de chisturi.

Gradul 2: dezvoltarea de chisturi mici, periventriculare, localizate de obicei în regiunea fronto-parietală.

Gradul 3: arii cu ecogenitate crescută, în care se dezvoltă chisturi periventriculare extinse în regiunile occipitale și frontoparietale.

Gradul 4: arii cu ecogenitate crescută în care se dezvoltă chisturi subcorticale extinse, inclusiv în substanța albă cerebrală profundă

Totuși, ultrasonografia transcraniană este destul de limitată, aceasta fiind dependentă de persistența fontanelor și fiind inutilizabilă la pacientul adult. De aceea, imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) reprezintă modalitatea de diagnostic de elecție pentru evaluarea in vivo, neinvazivă a dezvoltării structurilor cerebrale și aprecierea integrității acestora.

În LMP leziunile vizualizate la IRM se pot clasifica în acute și tardive: leziunile acute se caracterizează prin restricție de difuzie (hipersemmnal DWI, hiposemmnal pe harta ADC), iar cele cronice se manifestă prin hipersemmnal T2w/Flair, periventricular, cu sau fără dilatare ex-vacuo a ventriculilor laterali [8].

O altă clasificare IRM pentru LMP deosebește 3 grade de afectare a substanței albe cerebrale:

- grad ușor: lezuni minore ale substanței albe periventriculare fără dilatarea secundară a ventriculului lateral;
- grad moderat – afectare evidentă a substanței albe cu o ușoară dilatare ex-vacuo a ventriculilor laterali prin tracție;
- grad sever – afectare difuză a substanței albe cu dilatarea semnificativă a ventriculului lateral [17] și vacuolizare (formarea defectelor tisulare mici de tip "lacune post-ischemice" cu pierderea volumului substanței albe).

Constatările imagistice IRM în stadiul tardiv al LMP includ ventriculomegalie cu margini neregulate la nivelul corpurilor ventriculilor laterali și în regiunea trigonului ventricular, atrofia substanței albe periventriculare cu hipersemmnal T2w și subțierea corpului calos (Figura 2.1, 2.2) [18].

Totuși, leziunile în hipersemmnal T2w adiacent ventriculilor laterali, vizibile în studiul IRM, deseori pot prezenta o adevărată provocare pentru medicul imagist, acestea fiind prezente în diferite nozologii cerebrale, cum ar fi scleroza multiplă, microangiopatia cerebrală, dar pot exista ca și variantă a normei în zonele terminale de mielinizare ale substanței albe cerebrale [19].

Persistența unei zone în hipersemmnal T2w, periventricular, după vârsta de 2 ani este considerată zonă terminală de mielinizare. Aceasta reprezintă o variantă de normă ce poate fi întâlnită la pacienți până la vârsta de 30 de ani și nu trebuie confundată cu leziuni ale substanței albe [20]. Zonele terminale de mielinizare se localizează preponderent în substanța albă cerebrală profundă, periventricular dorsal și superior în regiunea trigonului și prezintă un hipersemmnal T2w mai slab comparativ cu leziunile LMP. De asemenea a fost descrisă prezența unei

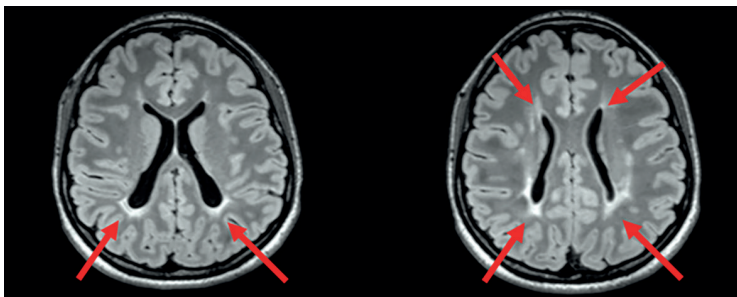


Figura 2.1. Pacienta F. 28 de ani, motivul adresării – suspiciune pentru proces demielinizant. Constatările imagistice IRM în stadiul tardiv al LMP. Imagini T2 Flair în proiecție axială, cu vizualizarea leziunilor în hipersemnal, adiacente pereților ventriculari cu deformarea acestora.

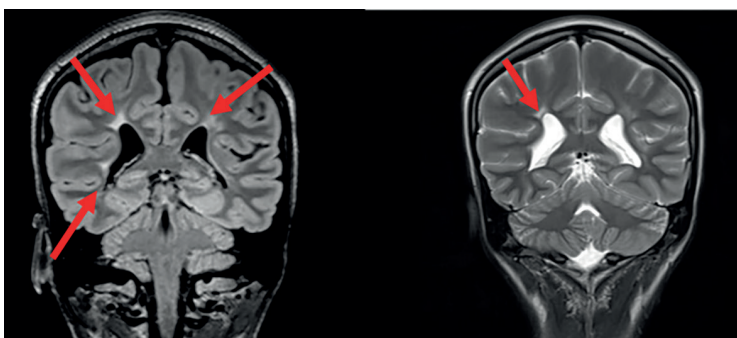


Figura 2.2. Pacienta F. 28 de ani, motivul adresării – suspiciune pentru proces demielinizant. Constatările imagistice IRM în stadiul tardiv al LMP. Imagini T2Flair și T2w în proiecție coronală, cu vizualizarea deformării peretelui ventricular secundar leziunilor adiacente.

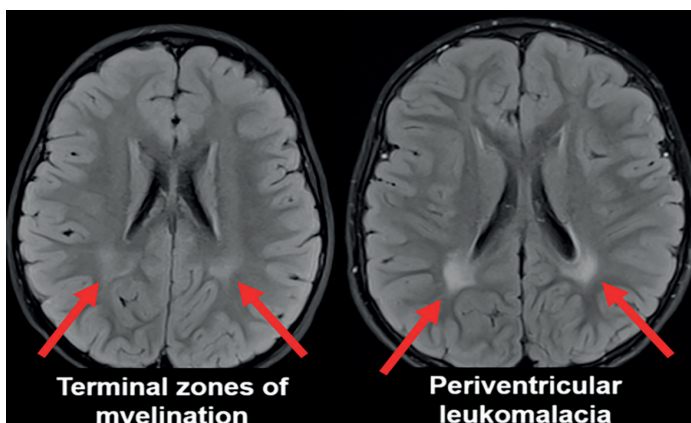


Figura 3. Imagini T2 Flair axial, leziuni hiperintense periventriculare, în mielinizarea tardivă și în PVL (<https://x.com/theneuroradguy/status/1683072611671048192>)

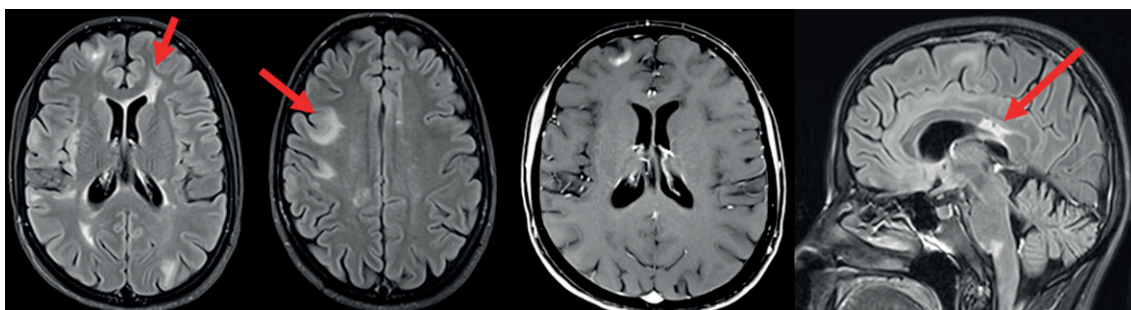


Figura 4. Prezentarea IRM a sclerozei multiple

Pacienta F. 32 de ani, motivul adresării – suspiciune pentru proces demielinizant. Imagini axiale T2Flair – leziuni hiperintense adiacent pereților ventriculari, în asocieră cu leziuni juxtacorticale; imagine T1w axial post-contrast – leziune activă, intens gadolinofilă, juxtacortical pe dreapta; imagine T2 Flair sagital – leziune în spleniul corpului calos.

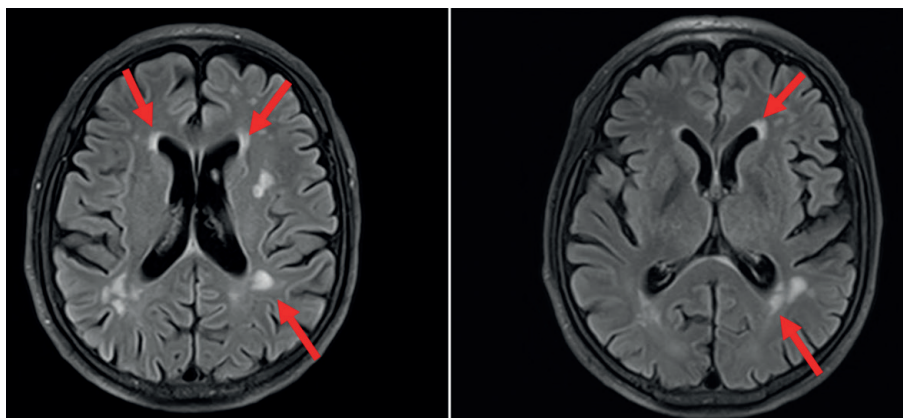


Figura 5. Leziunile în microangiopatii.

Pacientul B. 65 de ani, motivul adresării – suspiciune pentru AVC ischemic.

Imagini T2 Flair axial – leziuni gliotice, difuz diseminate în substanța albă cerebrală subcorticală și periventriculară, cu confluență incipientă adiacent coarnelor posterioare ale ventriculilor laterali Fazekas gr.2.

fășii fine de substanță albă cerebrală interpusă între leziunile cu mielinizarea tardivă, comparativ cu cele din LMP care implică direct peretele ventricular (Figura 3) [21].

Leziunile demielinizante din SM de asemenea prezintă hipersemnal T2w, iar una din localizările principale conform criteriilor McDonald o reprezintă cea periventriculară. Aceste leziuni se deosebesc de cele din LMP, inclusiv etiologic: în LMP sunt de origine hipoxico-ischemică, pe când cele din SM au la bază origine autoimună. Imagistic, leziunile demielinizante reprezintă zone ovoidale în hipersemnal T2w în contact direct cu peretele ventricular, fără deformarea acestuia, asociate cu leziuni la nivelul corpului calos, juxtacorticale "Ufibers", infratentoriale și la nivelul cordonului medular, iar la administrarea agentului de contrast, în faza acută acestea prezintă gadolinofilie intensă (Figura 4) [22,23]. În schimb, leziunile din LMP reprezintă sectoare gliotice în hipersemnal, uneori asociate cu component chistic, localizate preponderent adiacent coarnelor posterioare ale VL, cu sau fără deformarea peretelui ventricular, fără captarea agentului de contrast [2,8].

În microangiopatii leziunile sunt de obicei simetrice, localizate atât periventricular, cât și în substanța albă cerebrală subcorticală (Figura 5), asociate cu dilatarea ex-vacuo, simetrică a sistemului ventricular, lacune post-AVC ischemic și/sau focare de impregnare hemosiderinică, aceste puncte fiind stipulate și în criteriile Standardelor de Raportare ale Modificărilor Vasculare în Neuroimagnostică (STRIVE) [24].

Nu există un tratament pentru a vindeca LMP, dar simptomele secundare pot fi gestionate cu grijă specială pentru copii de la o vârstă fragedă prin terapie ocupațională, logopedică și terapie fizică. În plus, terapia ocupațională îi poate ajuta pe copiii mici

să dezvolte abilități motorii brute, cum ar fi statul în picioare, mersul și alergarea, precum și abilitățile motorii fine care necesită dexteritate și coordonare ochi-mână. Obiectivele principale ale tratamentului LMP pe termen lung sunt de a îmbunătăți mobilitatea, de a maximiza independența și de a crește interacțiunile sociale [25].

În concluzie putem afirma că leziunile cerebrale ce succed evenimentelor hipoxice din perioada neonatală, pot reprezenta o adevărată capcană de diagnostic pentru medicul clinician și imagist, în special atunci când manifestări clinice ale LMP nu au fost prezente în copilărie. Este de o importanță majoră cunoașterea istoricului de boală a pacientului, inclusiv datele legate de perioada antenatală și post-natală precoce, precum și coroborarea acestora cu manifestările clinice și evoluția bolii, pentru un diagnostic cât mai corect și majorarea beneficiului pacientului. Medicii imagiști și clinicieni trebuie să fie familiarizați cu manifestările radiologice tipice ale LMP pentru a evita diagnostic incorect de scleroza multiplă sau microangiopatie cerebrală: localizare tipică periventriculară cu tracția peretelui ventricular și atrofie locală a substanței albe afectate.

Leziunile cerebrale hiperintense în substanța albă cerebrală periventriculară necesită o atenție deosebită, în special în fazele incipiente ale unor patologii grave precum scleroza multiplă și alte maladii demielinizante ale SNC, pentru evitarea erorilor de diagnostic, direcționarea și inițierea unui tratament individualizat în stadii precoce.

Bibliografie.

1. Carrie A Mohila, Cynthia E Hawkins, Abeyat Zaman-Haque. *Pathology of Periventricular Leukomalacia*. Jun 16, 2022. <https://emedicine.medscape.com/article/1961885-overview>

2. Chlapoutakis KG, Raissaki M, Giannakopoulou CA, Bakandaki A, Gourtsoyiannis N, *Periventricular Leukomalacia. Ultrasonographic diagnosis and follow-up.* 2001; DOI: 10.1594/EURORAD/CASE.819.
3. Khurana R, Shyamsundar K, Taank P, Singh A, *Periventricular leukomalacia: an ophthalmic perspective.* Med J Armed Forces India. 2021 Apr;77(2):147-153. doi: 10.1016/j.mjafi.2020.05.013. Epub 2020 Jul 15. PMID: 33867629; PMCID: PMC8042490.
4. Song J, Yue Y, Sun H et al., *Clinical characteristics and long-term neurodevelopmental outcomes of leukomalacia in preterm infants and term infants: a cohort study.* J Neurodevelop Disord 15, 24 (2023). <https://doi.org/10.1186/s11689-023-09489-7>
5. Zaghloul N, Ahmed M, *Pathophysiology of periventricular leukomalacia: what we learned from animal models.* Neural Regeneration Research 12(11):p 1795-1796, November 2017. | DOI: 10.4103/1673-5374.219034
6. Haynes RL, van Leyen K, *12/15-lipoxygenase expression is increased in oligodendrocytes and microglia of periventricular leukomalacia.* Dev Neurosci. 2013;35(2-3):140-54. doi: 10.1159/000350230. Epub 2013 Apr 20. PMID: 23838566; PMCID: PMC3860095.
7. Bashir S, Irshad M, Iqbal W, Ashraf M, *Incidence of periventricular leukomalacia in preterm very low birth neonates – A tertiary care experience.* Indian J Child Health. 2020; 7(12):495-497.
8. Alam A, Sahu S, *Magnetic Resonance Imaging in Evaluation of Periventricular Leukomalacia.* Med J Armed Forces India. 2010 Oct; 66(4):374-80. doi: 10.1016/S0377-1237(10)80022-X. Epub 2011 Jul 21. PMID: 27365746; PMCID: PMC4919828.
9. Rezaie P, Dean A, *Periventricular leukomalacia, inflammation and white matter lesions within the developing nervous system.* Neuropathology. 2002 Sep;22(3):106-32. doi: 10.1046/j.1440-1789.2002.00438.x. PMID: 12416551.
10. Pleasure D, Soulika A, Singh SK, Gallo V, Bannerman P. *Inflammation in white matter: Clinical and pathophysiological aspects.* Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews, 2006, 12(2), 141–146. doi:10.1002/mrdd.20100
11. Petri S, Tinelli F, *Visual impairment and periventricular leukomalacia in children: A systematic review.* Res Dev Disabil. 2023 Apr;135:104439. doi: 10.1016/j.ridd.2023.104439. Epub 2023 Feb 14. PMID: 36796269.
12. Kim SH, Kim JS, *Eye Movements and Vestibulo-Ocular Reflex in Periventricular Leukomalacia.* J Clin Neurol. 2020 Jan;16(1):172-174. doi: 10.3988/jcn.2020.16.1.172. PMID: 31942779; PMCID: PMC6974811.
13. Patel DR, Neelakantan M, Pandher K, Merrick J. *Cerebral palsy in children: a clinical overview.* Transl Pediatr. 2020 Feb;9(Suppl 1):S125-S135. doi: 10.21037/tp.2020.01.01. PMID: 32206590; PMCID: PMC7082248.
14. Di Muzio B, Amer M, Elfeky M, et al. *Periventricular leukomalacia.* Reference article, Radiopaedia.org <https://doi.org/10.53347/rID-12858>
15. Rutherford Mary A, Saunders WB, *MRI of the neonatal brain.* Published by W. B. Saunders, 2002, ISBN 10: 0702025348 / ISBN 13: 9780702025341, Part IV, Chapter 8 “Ischemic lesions in the preterm brain”.
16. Amer M, *Grades of periventricular leukomalacia (illustrations). Case study.* Radiopaedia.org <https://doi.org/10.53347/rID-186942>
17. Kobayashi S, Fujimoto S, Fukuda S, Hattori A, et al., *Leukomalacia with Late-Onset Circulatory Dysfunction of Premature Infants: Correlation with Severity of Magnetic Resonance Imaging Findings and Neurological Outcomes.* The Tohoku Journal of Experimental Medicine, 210(4), 333–339. doi:10.1620/tjem.210.333
18. Di Muzio B, Amer M, Elfeky M, et al., *Periventricular leukomalacia.* Reference article, Radiopaedia.org (Accessed on 24 Oct 2024) doi.org/10.53347/rID-12858
19. Weidauer S, Wagner M, Hattingen E, *White Matter Lesions in Adults - a Differential Diagnostic Approach.* Rofo. 2020 Dec;192(12):1154-1173. English, German. doi: 10.1055/a-1207-1006. Epub 2020 Jul 20. PMID: 32688424.
20. Seber T, Uylar Seber T, *Incidences of Terminal Zones of Myelination: An Evaluation of Patients aged 3–30 Years.* J Contemp Med. January 2023;13(1):78-81. doi:10.16899/jcm.1232345
21. Liauw L. et al., *Differentiation between peritrigonal terminal zones and hypoxic-ischemic white matter injury on MRI.* European Journal of Radiology 65 (2008) 395–401
22. Massimo F, Preziosa P, Banwell BL, Barkhof F. et al., *Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines,* Brain, Volume 142, Issue 7, July 2019, Pages 1858–1875, <https://doi.org/10.1093/brain/awz144>
23. Pongratz V, Bussas M, Schmidt P, Grahl S, et al., *Lesion location across diagnostic regions in multiple sclerosis.* Neuroimage Clin. 2023;37:103311. doi: 10.1016/j.nicl.2022.103311. Epub 2023 Jan 5. PMID: 36623350; PMCID: PMC9850035.
24. Singh A, Bonnell G, Prey J, et al., *Small-vessel disease in the brain.* American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice, Volume 27, March 2023, 100277, doi.org/10.1016/j.ahjo.2023.100277
25. <https://www.childbirthinjuries.com/birth-injury/periventricular-leukomalacia/>

C.Z.U.:616.8-004

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.3-80.07>

OCRELIZUMAB ÎN TRATAMENTUL SCLEROZEI MULTIPLE: REVISTA LITERATURII DE SPECIALITATE

¹Margarita EVERSDIJK,^{1,2}Marina SANGHELI,^{1,2}Vitalie LISNIC,^{1,2}Victoria ȘIMON,^{1,2}Anna BELENCIUC¹Catedra de neurologie nr.1, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova²IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie "Diomid Gherman", Chișinău, Republica Moldovae-mail: margarita.eversdijk@gmail.com

Rezumat.

Ocrelizumab, un anticorp monoclonal umanizat care țintește celulele B CD20-pozitive, a avansat semnificativ tratamentul sclerozei multiple (SM). Aprobare atât pentru scleroza multiplă recurentă-remisivă, cât și pentru scleroza multiplă primară progresivă, Ocrelizumab reprezintă o abordare nouă în terapia SM. Din sfârșitul anului 2023, Republica Moldova a încorporat ocrelizumab în ghidurile sale naționale de tratament, oferind acces la această terapie inovatoare pentru populația sa. Această revistă a literaturii de specialitate oferă o analiză detaliată a mecanismului de acțiune al ocrelizumabului, a eficacității clinice, a profilului de siguranță și a impactului pe termen lung, pe baza datelor din studiile clinice și a experienței de lucru cu acesta. În plus, revizuirea explorează comparația ocrelizumab cu alte terapii de modificare a bolii, rolul său în calitatea vieții pacienților și direcția viitoare a tratamentului SM.

Cuvinte cheie: scleroza multiplă, ocrelizumab, eficacitate, calitatea vieții, terapii de modificare a bolii.

Summary. Ocrelizumab in the treatment of multiple sclerosis: a literature review.

Ocrelizumab, a humanized monoclonal antibody that targets CD20-positive B cells, has significantly advanced the treatment of multiple sclerosis (MS). Approved for both relapsing-remitting MS and primary progressive MS, it represents a novel approach in MS therapy. Since the end of 2023, Republic of Moldova has incorporated ocrelizumab into its national treatment guidelines, providing access to this innovative therapy for its population. This review provides a detailed analysis of ocrelizumab's mechanism of action, clinical efficacy, safety profile, and long-term impact based on data from clinical trials and real-world studies. Additionally, the review explores ocrelizumab's comparison with other disease-modifying therapies, its role in patient quality of life, and the future direction of MS treatment.

Keywords: multiple sclerosis, ocrelizumab, efficacy, quality of life, disease-modifying therapies.

Резюме. Окрелизумаб в лечении рассеянного склероза: обзор специализированной литературы.

Окрелизумаб, гуманизированное моноклональное антитело, нацеленное на В-клетки с положительным маркером CD20, значительно продвинуло лечение рассеянного склероза (РС). Одобрённый для лечения как рецидивирующе-ремиттирующего РС, так и первично-прогрессирующего РС, он представляет собой новый подход в терапии РС. С конца 2023 года Республика Молдова включила окрелизумаб в национальные рекомендации по лечению, предоставив населению доступ к этой инновационной терапии. Этот обзор предоставляет подробный анализ механизма действия окрелизумаба, его клинической эффективности, профиля безопасности и долгосрочного воздействия на основе данных клинических испытаний и исследований в реальных условиях. Кроме того, в обзоре рассматривается сравнение окрелизумаба с другими модифицирующими течение заболевания терапиями, его роль в улучшении качества жизни пациентов и будущее направление лечения РС.

Ключевые слова: рассеянный склероз, окрелизумаб, эффективность, качество жизни, модифицирующие течение заболевания терапии.

Introducere.

Scleroza multiplă (SM) este o tulburare autoimună cronică care afectează sistemul nervos central ducând la demielinizare, leziuni axonale și neurodegenerare [1]. SM se manifestă în diferite forme, SM recurentă-remisivă (SMRR) fiind cea

mai frecventă, în timp ce SM primară progresivă (SMPP) reprezintă aproximativ 10% din cazuri [2]. Din punct de vedere istoric, terapiile de modificare a bolii (TMB) s-au concentrat pe reducerea ratelor de recidivă și întârzierea progresiei dizabilității, vizând în primul rând componentele inflamatorii ale SMRR.

Cu toate acestea, opţiunile pentru tratarea SMPP au fost limitate până la introducerea ocrelizumab-ului [3]. Ocrelizumab este primul TMB aprobat atât pentru SMRR, cât şi pentru SMPP, remodelând abordarea terapeutică în SM.

Scopul studiului a fost de a cerceta eficacitatea şi siguranţa ocrelizumab-ului în tratamentul SM, precum şi de a analiza mecanismele sale de acţiune şi impactul asupra progresiei bolii. Revista literaturii de specialitate îşi propune să ofere o sinteză a cunoştinţelor actuale despre beneficiile şi limitările acestui tratament, comparativ cu alte terapii disponibile, contribuind astfel la o înţelegere mai clară a modului în care ocrelizumabul poate fi utilizat eficient şi în siguranţă în practica clinică. Această evaluare ar putea ghida deciziile terapeutice şi îmbunătăţi managementul pacienţilor cu SM.

Metodologia studiului.

Studiul reprezintă o cercetare descriptivă, bazată pe sinteza narativă a literaturii. Pentru a evidenţia situaţia actuală la nivel global privind utilizarea ocrelizumab-ului în tratamentul SM, a fost aplicată o metodă de analiză a mecanismului de acţiune, beneficiilor clinice, indicaţiilor terapeutice, precum şi a avantajelor şi dezavantajelor acestui tratament comparativ cu alte terapii utilizate în SM.

Cercetarea a fost desfăşurată în mai multe etape: identificarea, selecţia, extragerea şi analiza datelor. Ca sursă bibliografică, a fost folosit PUBMED (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>), iar ca filtre de selecţie, au fost utilizate cuvintele-cheie: "scleroza multiplă", "ocrelizumab", "eficacitate", "calitatea vieţii", "terapii de modificare a bolii".

În prima etapă, au fost identificate toate articolele relevante pentru subiectul studiat, din ultimii 10 ani. Din aproape 500 de articole, au fost excluse cele care erau prezente doar sub formă de rezumate. După colectarea a 15 articole, a urmat selecţia informaţiilor necesare din acestea şi extragerea datelor relevante. În final, toate datele au fost analizate şi au fost formulate concluzii.

Rezultate şi discuţii.

Ocrelizumab este primul anticorp monoclonal aprobat pentru tratamentul SMRR şi SMPP, aducând o schimbare semnificativă în abordarea terapeutică a SM. Administrat prin perfuzie intravenoasă, ocrelizumab acţionează prin ţintirea selectivă a celulelor B care exprimă CD20, un marker asociat cu activitatea inflamatorie în SM.

1. Mecanism de acţiune

Ocrelizumab este un anticorp monoclonal umanizat care se leagă de antigenul CD20 de pe suprafaţa celulelor B, ducând la epuizarea selectivă

a celulelor B CD20 pozitive [4]. Celulele B care exprimă CD20 sunt implicate în răspunsul imun care determină inflamaţia şi leziunile tisulare observate în SM. Aceste celule sunt responsabile pentru prezentarea antigenului, producerea de citokine proinflamatorii şi formarea structurilor limfoide ectopice în SNC [5].

Epuizarea celulelor B CD20-pozitive cu ocrelizumab are ca rezultat o reducere a activităţii inflamatorii legate de SM, inclusiv diminuarea formării de noi leziuni şi încetinirea progresiei dizabilităţii. Această abordare de ţintire a celulelor B distinge ocrelizumab de alte TMB, dintre care multe se concentrează pe mecanismele mediate de celulele T [6]. Această acţiune selectivă permite distrugerea celulelor B implicate în răspunsul imun anormal al pacienţilor cu SM, fără a afecta celulele stem sau plasmocitele, păstrând astfel o parte a sistemului imunitar funcţional. Prin modularea atât a activării celulelor imune, cât şi a inflamaţiei, ocrelizumab oferă un efect imunosupresor mai cuprinzător, deosebit de relevant atât pentru formele recidivante, cât şi pentru cele progresive ale bolii.

2. Eficacitatea clinică a ocrelizumab-ului

2.1 SMRR: Studiile clinice OPERA I şi OPERA II

Eficacitatea ocrelizumab în SMRR a fost demonstrată pentru prima dată în două studii mari, randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo: OPERA I şi OPERA II [7]. Aceste studii au comparat ocrelizumab cu interferon beta-1a, unul dintre tratamentele standard pentru SMRR. Studiile au înrolat peste 1.600 de pacienţi şi i-au urmărit timp de 96 de săptămâni.

Rezultatele testelor OPERA au fost remarcabile: ocrelizumab a redus rata anualizată de recidivă (eng. ARR – *annualized relapse rate*) cu 46% comparativ cu interferonul beta-1a şi a redus riscul de progresie confirmată a dizabilităţii cu 40% la 12 săptămâni [7]. Mai mult, rezultatele imageriei prin rezonanţă magnetică (IRM) au demonstrat o reducere de 94-95% a numărului de leziuni T1 gadolinium amplificate, care sunt markeri ai inflamaţiei active [7]. Aceste rezultate au stabilit ocrelizumab ca un tratament extrem de eficient pentru SMRR, oferind un control superior al activităţii bolii în comparaţie cu terapiile existente.

În plus, s-a demonstrat că ocrelizumab încetineşte progresia dizabilităţii, măsurată prin Scala extinsă a stării de dizabilitate (eng. EDSS – *Expanded Disability Status Scale*). Acest lucru a fost atribuit capacităţii sale de a reduce neuroinflamaţia şi de a preveni demielinizarea ulterioară. Datele pe termen lung din extensiile deschise ale studiilor OPERA au

Tabel 1.

Eficacitatea Ocrelizumab în scleroza multiplă recurentă-remisivă vs. Interferon Beta-1a [7]

	Ocrelizumab	Interferon Beta-1a	Studiu/Proces
Rata anuală de recidivă	Reducere cu 46 - 47%	Comparare de bază	OPERA I și II
Progresia dizabilității	Reducere cu 40%	Rata standard de progresie	OPERA I și II
Leziuni T1Gadolinium- contrastante	Reducere de 94 - 95%	Număr mai mare de leziuni	OPERA I și II
Pierderea de volum cerebral	Încetinire cu ~23%	Rata standard de pierdere	OPERA I și II

Tabel 2.

Eficacitatea Ocrelizumab în sleroza multiplă primar progresivă [8]

	Ocrelizumab	Placebo	Studiu/Proces
Progresia dizabilității	Reducere cu 24%	Rata standard de progresie	ORATORIO
Testul Walk 25 Feet	Încetinire a progresiei cu 29%	Rata standard de progresie	ORATORIO
Leziuni T1 Gadolinium - contrastante	De 3x mai puține leziuni	Număr mai mare de leziuni	ORATORIO

confirmat eficacitatea susținută a ocrelizumab-ului, cu rate scăzute de activitate a bolii pe perioade lungi de urmărire.

2.2 SMPP: Studiul clinic ORATORIO

Aprobarea ocrelizumab pentru SMPP s-a bazat pe rezultatele studiului ORATORIO, un studiu revoluționar care a demonstrat beneficii semnificative pentru pacienții cu SMPP, un grup care anterior nu dispunea de opțiuni de tratament eficiente [8]. Studiul a implicat 732 de pacienți cu SMPP și i-a urmărit timp de cel puțin 120 de săptămâni.

Ocrelizumab a redus riscul de progresie confirmată a dizabilității cu 24% la 12 săptămâni comparativ cu placebo, devenind prima terapie care a arătat un impact semnificativ asupra progresiei SMPP [8]. Studiul a demonstrat, de asemenea, o reducere a pierderii totale de volum cerebral și a numărului de leziuni T2, ambii indicatori ai neurodegenerării și inflamației legate de SM. Aceste descoperiri au reprezentat un progres semnificativ în tratamentul SMPP, oferind o nouă speranță unei populații de pacienți cu opțiuni terapeutice limitate.

3. Eficacitate pe termen lung

3.1 Studii de extensie pe termen lung

Studiile de extensie ale studiilor OPERA și ORATORIO au oferit informații importante despre eficacitatea pe termen lung a ocrelizumab-ului. În aceste studii, pacienții care au continuat tratamentul cu ocrelizumab au menținut rate mai scăzute de recidivă și o progresie mai lentă a dizabilității în comparație cu cei care au primit inițial placebo sau interferon beta-1a [9]. Rezultatele IRM pe termen lung au rămas, de asemenea, favorabile, cu formarea redusă a leziunilor și atrofia creierului pe perioade lungi de tratament [9]. Aceste descoperiri sugerează

că ocrelizumab oferă beneficii durabile în timp, cu suprimarea susținută a activității SM.

3.2 Dovezi din experiența clinică

În plus, față de datele din studiile clinice, dovezile din lumea reală au confirmat eficacitatea ocrelizumab în practica clinică de rutină. Un studiu retrospectiv amplu efectuat în mai multe centre europene de SM a evaluat impactul ocrelizumab la pacienții cu SMRR și SMPP [10]. Pe o perioadă de urmărire de 18 luni, pacienții cu SMRR au prezentat reduceri semnificative ale ratelor de recidivă și ale activității IRM, în timp ce pacienții cu SMPP au prezentat măsuri de dizabilitate stabilizate sau îmbunătățite [10]. Aceste date din lumea reală subliniază utilitatea ocrelizumab în diverse populații de pacienți și medii clinice, consolidând rolul său de terapie de primă linie atât pentru SMRR, cât și pentru SMPP.

4. Profilul de siguranță

În timp ce ocrelizumab este în general bine tolerat, profilul său de siguranță necesită o monitorizare atentă. Cele mai frecvente evenimente adverse (EA) asociate cu ocrelizumab includ reacții legate de perfuzie, infecții și, mai rar, tumori maligne.

4.1 Reacții legate de perfuzie

Reacțiile legate de perfuzie sunt cele mai frecvent raportate evenimente adverse la pacienții cărora li s-a administrat ocrelizumab, apărând la aproximativ 34-40% dintre pacienți în timpul primei perfuzii [6]. Aceste reacții se manifestă de obicei ca febră, frisoane, greață și erupții cutanate și sunt de obicei ușoare până la moderate ca severitate. Premedicația cu corticosteroizi, antihistaminice și antipiretice este o practică standard pentru a atenua aceste reacții [6]. Frecvența reacțiilor legate de perfuzie tinde să scadă odată cu perfuziile ulterioare.

4.2 Infecții

Acțiunea imunosupresoare a ocrelizumab crește riscul de infecții, în special infecții ale tractului respirator superior și reactivarea herpesului zoster [8]. În timp ce majoritatea infecțiilor sunt ușoare și pot fi gestionate cu tratamente standard, infecțiile grave, inclusiv pneumonie și infecții oportuniste, au fost raportate la unii pacienți [11]. Aceste riscuri sunt deosebit de relevante pentru pacienții în vârstă sau cei cu afecțiuni de sănătate subiacente care îi pot predis pune la infecții.

4.3 Afecțiuni maligne

Una dintre preocupările legate de utilizarea pe termen lung a ocrelizumab este potențialul unui risc crescut de tumori maligne, în special de cancer de sân. În studiul ORATORIO, s-a observat o creștere mică, dar semnificativă statistic a cazurilor de cancer de sân la pacienții cărora li s-a administrat ocrelizumab comparativ cu placebo [8]. Cu toate acestea, studiile de urmărire pe termen lung și datele din lumea reală nu au arătat un model consistent de risc crescut de cancer, iar incidența generală a tumorilor maligne rămâne comparabilă cu cea a altor TMB [11]. Monitorizarea continuă este esențială pentru a evalua siguranța pe termen lung a ocrelizumab-ului, în special în populațiile cu risc ridicat.

5. Comparație cu alte terapii de modificare a bolii

Studiile OPERA I și OPERA II au demonstrat că ocrelizumab reduce rata anualizată a recăderilor cu 46% comparativ cu interferon beta-1a. În cadrul trialului ORATORIO, ocrelizumab a redus riscul de progresie a dizabilității cu 24% comparativ cu placebo în cazul pacienților cu SMPP.

5.1 Ocrelizumab vs. Rituximab

Rituximab, un alt anticorp monoclonal anti-CD20, a fost utilizat *off-label* pentru tratamentul SM, deși nu este aprobat pentru această indicație de către Administrația pentru Alimente și Medicamente

(eng. FDA - Food and Drug Administration). Atât ocrelizumab, cât și rituximab vizează celulele B CD20-pozitive, dar ocrelizumab este un anticorp umanizat, în timp ce rituximab este un anticorp himeric [13]. Această diferență de structură poate contribui la ratele mai mici de reacții legate de perfuzie ale ocrelizumab-ului și la îmbunătățirea tolerabilității la unii pacienți [12].

Studiile comparative între ocrelizumab și rituximab au arătat o eficacitate similară în reducerea ratelor de recidivă și a activității IRM la pacienții cu SMRR [12]. Cu toate acestea, ocrelizumab are avantajul de a fi aprobat de FDA atât pentru SMRR, cât și pentru SMPP, în timp ce rituximab este utilizat în principal *off-label* și nu are aprobarea extinsă de reglementare și datele de siguranță pe care le posedă ocrelizumab.

5.2 Ocrelizumab vs alte TMB

Comparațiile directe între ocrelizumab și natalizumab au fost limitate, dar ambele sunt TMB foarte eficiente pentru SMRR. Deși comparațiile directe în cadrul studiilor sunt rare, studiile din practica reală sugerează că ocrelizumab poate oferi o eficacitate comparabilă, având un profil de siguranță diferit [9].

Diverse studii din practica reală au evaluat eficacitatea ocrelizumab în raport cu alte TMB, cum ar fi dimetilfumaratul și fingolimodul. Datele din practica reală sugerează că ocrelizumab oferă un control mai bun al activității bolii comparativ cu aceste terapii, în special la pacienții cu activitate ridicată a bolii [10].

5.3 Ocrelizumab în terapii combinate

Cercetările recente au explorat potențialul de combinare a ocrelizumab cu alte TMB pentru a spori eficacitatea tratamentului. Terapiile combinate, în special cele care implică agenți neuroprotectori sau de remielinizare, sunt promițătoare pentru a răspunde nevoilor nesatisfăcute ale pacienților cu SMPP [14]. În timp ce ocrelizumab singur oferă o suprimare robustă

Tabel 3.

Compararea Ocrelizumab cu alte tratamente pentru scleroză multiplă [12 - 14]

Tratament	Mecanism de acțiune	Eficacitate în reducerea ARR	Utilizare primară	Efecte adverse notabile
Ocrelizumab	Anti-CD20, depleția celulelor B	Reducere de 46 -47%	SMRR SMPP	Reacții la infuzie, infecții ușoare
Interferon Beta-1a	Imunomodulare	Reducere de 34%	SMRR	Simptome asemănătoare gripei, reacții la locul injectării
Natalizumab	Inhibarea migrației celulelor imune	Reducere de 68%	SMRR	Leucoencefalopatie multifocală progresivă (infecție cerebrală rară, dar severă)
Fingolimod	Modulator al receptorului sfingosinei-1-fosfat	Reducere de 55%	SMRR	Bradycardie, enzime hepatice crescute

a activității inflamatorii, capacitatea sa de a inversa neurodegenerarea rămâne limitată. Studiile în curs investighează dacă combinarea ocrelizumab cu alți agenți ar putea spori efectele sale neuroprotectoare și ar putea încetini și mai mult progresia bolii [14].

6. Calitatea vieții și rezultatele raportate de pacienți

Dincolo de eficacitatea clinică, ocrelizumab a demonstrat îmbunătățiri semnificative ale calității vieții pacienților. Atât în studiile clinice, cât și în studiile din lumea reală, pacienții tratați cu ocrelizumab au raportat rezultate mai bune pentru sănătatea fizică și mintală în comparație cu cei care au primit alte TMB [15]. Îmbunătățirile în mobilitate, nivelurile de oboseală și funcția cognitivă au fost deosebit de notabile, reflectând capacitatea ocrelizumab de a reduce atât ratele de recidivă, cât și progresia dizabilității [15].

Aceste beneficii ale calității de viață sunt deosebit de importante pentru pacienții cu forme progresive de SM, care se confruntă adesea cu un declin constant al funcției fizice și cognitive în ciuda tratamentului [15]. Prin încetinirea progresiei bolii și îmbunătățirea bunăstării generale, ocrelizumab oferă o îmbunătățire semnificativă a vieții pacienților cu SM.

7. Direcții viitoare în tratamentul SM

Ocrelizumab reprezintă o etapă majoră în tratamentul atât al SMRR, cât și al SMPP, dar rămân provocări. Dezvoltarea de terapii care pot opri sau chiar inversa neurodegenerarea este un domeniu de cercetare în curs de desfășurare. În plus, este nevoie urgentă de biomarkeri care pot prezice răspunsurile individuale la ocrelizumab și alte TMB pentru a optimiza strategiile de tratament [4].

Progresele în înțelegerea mecanismelor imune care stau la baza SM, împreună cu tehnologiile emergente în dezvoltarea de medicamente, sunt susceptibile să conducă la următoarea generație de tratamente. Succesul ocrelizumab în țintirea celulelor B deschide ușa către noi căi terapeutice, inclusiv terapii combinate și noi agenți imunomodulatori [14]. În plus, terapiile genice și tratamentele pe bază de celule stem sunt promițătoare pentru abordarea cauzelor profunde ale SM și promovarea remisiunii pe termen lung.

Concluzii.

Ocrelizumab a revoluționat managementul SM, oferind o opțiune de tratament extrem de eficientă atât pentru SMRR, cât și pentru SMPP. Mecanismul său unic de acțiune, care vizează celulele B CD20 pozitive, oferă un control robust asupra activității inflamatorii și reduce riscul de recidivă și progresie a dizabilității. În timp ce ocrelizumab este asociat cu unele probleme de siguranță, în special legate de infecții și tumori maligne, profilul său general risc-beneficiu este favorabil pentru majoritatea pacienților.

Pe măsură ce apar mai multe date pe termen lung și sunt explorate terapii combinate, este probabil ca ocrelizumab să rămână un medicament de temelie a tratamentului SM în următorii ani.

Bibliografie.

1. Thompson, A. J., Barkhof, F., Hohlfeld, R., & Kappos, L. (2018). MS management: Current strategies and future directions. *Lancet Neurology*, 17(2), 162-173. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30481-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30481-1)
2. Lassmann, H., van Horssen, J., & Steinman, L. (2018). Multiple sclerosis pathology: Lessons from animal models. *Current Opinion in Neurology*, 31(3), 255-264. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028936>
3. Filippi, M., Bar-Or, A., & Piehl, F. (2018). Multiple sclerosis. *Lancet Neurology*, 17(1), 162-173. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0041-4>
4. Bar-Or, A., Coyle, P. K., & Ghezzi, A. (2020). Ocrelizumab: Clinical outcomes and future directions. *Lancet Neurology*, 19(8), 573-588. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30162-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30162-0)
5. Franciotta, D., Ristori, G., & Borsellino, G. (2018). B cells and the CNS: The impact on MS. *Journal of Neuroimmunology*, 312(1-2), 74-79. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2017.09.004>
6. Hauser, S. L., Bar-Or, A., & Comi, G. (2020). Efficacy and safety of ocrelizumab in RRMS. *Lancet*, 395(10238), 1698-1707. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30676-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30676-0)
7. Hauser, S. L., Panitch, H. S., & Birnbaum, G. (2017). Ocrelizumab in RRMS: OPERA I and II results. *New England Journal of Medicine*, 376(3), 221-234. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607768>
8. Montalban, X., Hauser, S. L., & Kappos, L. (2017). Ocrelizumab in PPMS: ORATORIO trial results. *New England Journal of Medicine*, 376(3), 209-220. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606468>
9. Kappos, L., Bar-Or, A., & Gajofatto, A. (2021). Long-term outcomes in MS: Ocrelizumab extension data. *Multiple Sclerosis Journal*, 27(4), 543-554. <https://doi.org/10.1177/1352458520909023>
10. Sormani, M. P., De Rossi, N., & Salvetti, M. (2021). Real-world effectiveness of ocrelizumab: European data. *Journal of Neurology*, 268(8), 2858-2871. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10348-5>
11. Green, A., & Hviid, A. (2019). Safety of long-term ocrelizumab use in MS. *Journal of Neuroimmunology*, 326, 38-45. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2018.09.020>
12. Green, A., Bar-Or, A., & Hviid, A. (2020). Ocrelizumab vs. rituximab in MS. *Multiple Sclerosis Journal*, 26(2), 164-175. <https://doi.org/10.1177/1352458518815873>
13. Leist, T. P., & von Wegner, F. (2020). Off-label use of rituximab in MS: A clinical overview. *Neurology*, 94(4), 403-411. <https://doi.org/10.1212/WNL.000000000000123>
14. Lubetzki, C., & Roussel, B. (2020). Combination therapies in MS: Prospects with ocrelizumab. *Nature Reviews Drug Discovery*, 19(8), 578-596. <https://doi.org/10.1038/s41573-020-00071-3>
15. Vermersch, P., & Li, D. K. B. (2021). Quality of life improvements with ocrelizumab: Patient-reported outcomes. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 51, 102875. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.102875>

C.Z.U.:616-009.16

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.3-80.08>

TULBURĂRILE DE MIȘCARE FUNCȚIONALE: SCHIMBARE DE PARADIGMĂ (REVISTA LITERATURII)

^{1,2}Mădălina CEBUC,¹Lilia ROTARU,^{1,2}Marina SANGHELI,¹Oxana GROSU¹IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Dionid Gherman”, Chișinău, Republica Moldova²IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldovae-mail: madalinacebuc@gmail.com

Rezumat.

Tulburările neurologice funcționale (TNF) reprezintă un grup de patologii în care este alterată funcționarea sistemului nervos. Ultimele progrese în cercetare au condus la ameliorarea înțelegerii proceselor patofiziologice implicate și la elaborarea unor noi strategii de diagnostic precoce. În mod particular, au beneficiat tulburările de mișcare funcționale (TMF) prin actualizări ale criteriilor de diagnostic și a strategiilor de management.

Scopul studiului: Scopul acestei cercetări a fost evaluarea detaliată a literaturii de specialitate în vederea analizei abordării clinice și diagnostice a TMF.

Materiale și metode: Sinteza literaturii, realizată în acord cu PRISMA, de către 2 autori (OG, MC), a 47 articole publicate în intervalul 01/2020-06/2024 în limba engleză în PubMed-Medline și ResearchGate, suplimentate cu 7 articole relevante din citații/bibliografii.

Rezultate: TMF sunt explicate patofiziologic prin dualitatea: defecte de neurocircuitare cu implicarea sistemelor de self-agency, saliență, procesarea emoțiilor; și influențe psiho-sociale (factorii predispozanți, precipitanți, perpetuanți). Această schimbare de paradigmă a contribuit la dezvoltarea noilor tactici de diagnostic bazate pe criteriile „rule-in” susținute prin pilierii: incongruența, inconsistența, variabilitatea, distractibilitatea; cât și la îmbunătățirea strategiei de comunicare cu pacientul pentru asigurarea complianței. Suplimentar, un management holistic bazat pe reabilitare fizică și psihoterapie, și tratament medicamentos la necesitate, inițiat cât mai precoce este cheie în asigurarea unui tratament eficient și a unei calități de viață.

Concluzii: TMF reprezintă o provocare semnificativă în neurologie, dar progresele recente în înțelegerea mecanismelor patofiziologice și adoptarea criteriilor de diagnostic „rule-in” au dus la tratamente mai eficiente și rezultate clinice mai bune. Este crucial ca neurologii să adopte aceste noi abordări pentru a îmbunătăți îngrijirea pacienților și a transforma practica medicală.

Cuvinte cheie: Tulburare de mișcare funcțională, neurocircuitare, self-agency, criterii rule-in.

Summary. Functional movement disorders: a paradigm shift (literature review).

Functional neurological disorders (FND) represent a group of pathologies in which the functioning of the nervous system is impaired. Recent advancements in research have led to a better understanding of the involved pathophysiological processes and the development of new strategies for early diagnosis. In particular, functional movement disorders (FMD) have benefited from updates to diagnostic criteria and management strategies.

Aim of the Study: The aim of this research was to conduct a detailed review of the literature in order to analyze the clinical and diagnostic approach to FMD.

Materials and Methods: The literature synthesis, carried out in accordance with PRISMA guidelines by two authors (OG, MC), included 47 articles published between 01/2020 and 06/2024 in English in PubMed-Medline and ResearchGate, supplemented with 7 relevant articles from citations/bibliographies.

Results: FMD are pathophysiological explained through a duality: defects in neurocircuitry involving self-agency, salience, and emotion processing systems, and psychosocial influences (predisposing, precipitating, and perpetuating factors). This paradigm shift has contributed to the development of new diagnostic tactics based on “rule-in” criteria, supported by pillars such as incongruence, inconsistency, variability, and distractibility. It has also improved communication strategies with patients to ensure compliance. Additionally, a holistic management approach based on physical rehabilitation, psychotherapy, and pharmacological treatment when necessary, initiated as early as possible, is key to ensuring effective treatment and quality of life.

Conclusions: Functional movement disorders represent a significant challenge in neurology, but recent advances in understanding the pathophysiological mechanisms and the adoption of “rule-in” diagnostic criteria have led to more effective treatments and better clinical outcomes. It is crucial for neurologists to adopt these new approaches to improve patient care and transform medical practice.

Keywords: Functional movement disorder, neurocircuitry, self-agency, rule-in criteria.

Резюме. Функциональные расстройства движения: сдвиг в парадигме (обзор литературы).

Функциональные неврологические расстройства (ФНР) представляют собой группу патологий, при которых нарушается функционирование нервной системы. Недавние достижения в исследованиях привели к улучшению понимания вовлечённых патофизиологических процессов и разработке новых стратегий ранней диагностики. Особенно улучшились функциональные расстройства движения (ФРД) благодаря обновлению диагностических критериев и стратегий лечения.

Цель исследования: Цель данного исследования — провести детальный обзор литературы с целью анализа клинического и диагностического подхода к ФРД.

Материалы и методы: Синтез литературы, выполненный в соответствии с рекомендациями PRISMA двумя авторами (OG, MC), включал 47 статей, опубликованных в период с 01/2020 по 06/2024 на английском языке в PubMed-Medline и ResearchGate, дополненных 7 релевантными статьями из цитирований/библиографий.

Результаты: ФРД патофизиологически объясняются дуальностью: дефекты нейроконтроля с вовлечением систем самоагентности, значимости и обработки эмоций, а также психосоциальные влияния (предрасполагающие, провоцирующие и поддерживающие факторы). Этот сдвиг в парадигме способствовал разработке новых диагностических тактик, основанных на критериях «rule-in», поддерживаемых такими столпами, как несоответствие, непоследовательность, изменчивость и отвлекаемость. Также это улучшило стратегии общения с пациентом для обеспечения соблюдения рекомендаций. Дополнительно, целостный подход к лечению, включающий физическую реабилитацию, психотерапию и, при необходимости, медикаментозное лечение, начатое как можно раньше, является ключевым для эффективного лечения и поддержания качества жизни.

Заключения: Функциональные расстройства движения представляют собой значительную проблему в неврологии, но последние достижения в понимании патофизиологических механизмов и принятие диагностических критериев «rule-in» привели к более эффективным методам лечения и лучшим клиническим результатам. Важно, чтобы неврологи использовали эти новые подходы для улучшения ухода за пациентами и трансформации медицинской практики.

Ключевые слова: Функциональное расстройство движения, нейроконтроль, самоагентность, критерии «rule-in».

Introducere.

Tulburările neurologice funcționale (TNF) reprezintă un grup de patologii în care funcționarea sistemului nervos este alterată. Ultimele decenii au fost marcate de un progres considerabil în înțelegerea și cercetarea acestui grup de maladii, fiindu-le acordat un interes sporit ceea ce a contribuit la creșterea gradului de recunoaștere și respectiv stabilire de diagnostic precoce și oportun. Un prim pas în acest sens a fost înregistrat prin actualizarea terminologiei, definiției și criteriilor de diagnostic. Din clasificarea anterior utilizată pentru stabilirea

diagnosticului de tulburări funcționale - DSM-5 au fost excluși termenii de „conversie”, „disociere” sau „psihogen” care stigmatizează persoanele cu acest diagnostic. Conform acestei clasificări pentru stabilirea diagnosticului de tulburări funcționale se solicita completarea a 5 criterii clinice iar diagnosticul se stabilea prin excluderea altor posibile patologii (Figura 1) [1,2].

Progresul marcant în descifrarea mecanismelor patofiziologice a determinat schimbarea de paradigmă în abordarea pacienților cu tulburări funcționale, astfel că criteriile clinice au devenit mai clare și inclusive,

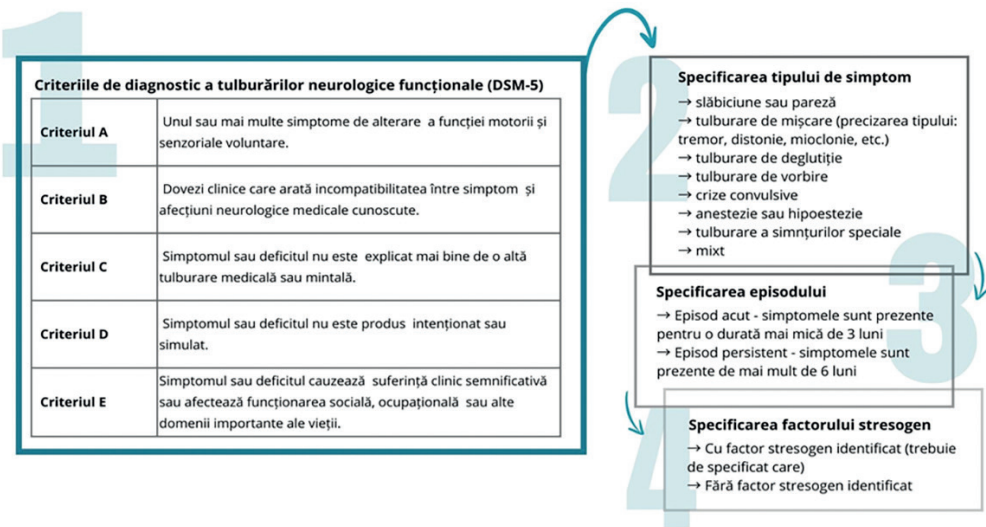


Figura 1. Algoritmul formulării diagnosticului TNF în baza DSM-5.

diagnosticul nu mai este de excludere. În acest sens, pentru stabilirea TNF se evaluează prezența unor caracteristici specifice: inconsistența, variabilitatea, incongruența și distractibilitatea simptomelor. Pacientul este informat despre posibilitatea acestui diagnostic precoce ceea ce face mai ușor tratamentul și revenirea persoanei la calitatea vieții anterioare.

Printre cele mai frecvente subtipuri de TNF se numără tulburările de mișcare funcționale (TMF), cu o incidență anuală ce variază de la 4 la 12:100 000 populație și reprezintă 5% din solicitările în clinicile de tulburări de mișcare [3,4]. Fenomenologia TMF este foarte diversă: distonie, tremor, mioclonii, tulburări de mers, pareze și ticuri, mai frecvent însă se remarcă o combinație de simptome [5–7]. O cercetare a constatat că 48% din subiecții cu TMF studiați au prezentat schimbări de fenotip pe parcursul evoluției maladiei, astfel susținând criteriile de inconsistență și incongruență [6]. De asemenea, sunt relevate variații ale tipului de tulburare de mișcare și gen: bărbații

dezvoltă mai frecvent mioclonii sau parkinsonism, în timp ce femeile sunt mai predispuse la distonii [5]. Tabloul clinic variat complică suplimentar stabilirea unui diagnostic corect, iar natura involuntară a acestor afecțiuni este frecvent contestată de specialiști ceea ce poate afecta negativ relația medic-pacient, acceptarea diagnosticului și aderența la tratament. Actualizările aduse în abordarea TNF se reflectă și asupra TMF, fiind elaborată o nouă tactică de evaluare bazată pe „criterii de includere” (din eng. „rule-in”) care contribuie la îmbunătățirea acurateții diagnosticării și permite inițierea mai rapidă a tratamentului [8,9].

Scopul acestei cercetări a fost evaluarea detaliată a literaturii de specialitate în vederea analizei abordării clinice și diagnostice a tulburărilor de mișcare funcționale.

Pentru realizarea acestui scop a fost efectuată o analiză detaliată a literaturii și o sinteză narativă a rezultatelor obținute.

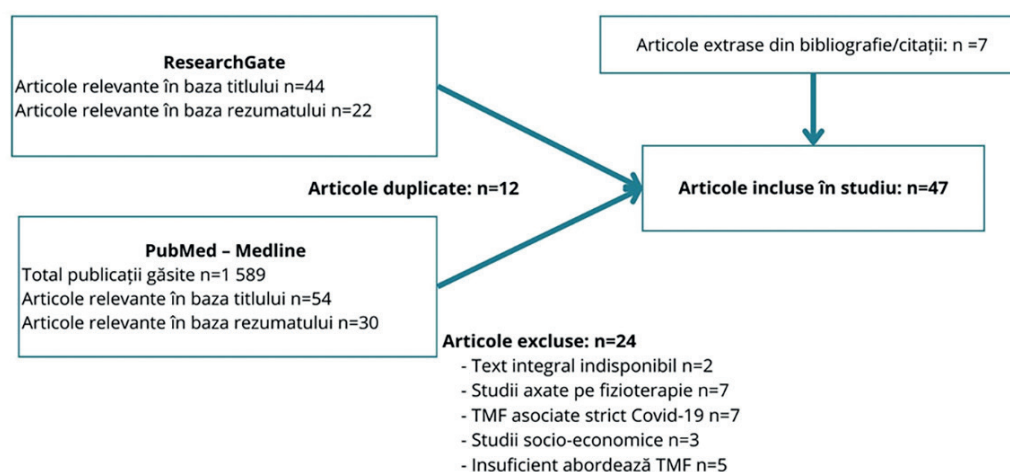


Figura 2. Metodologia cercetării.

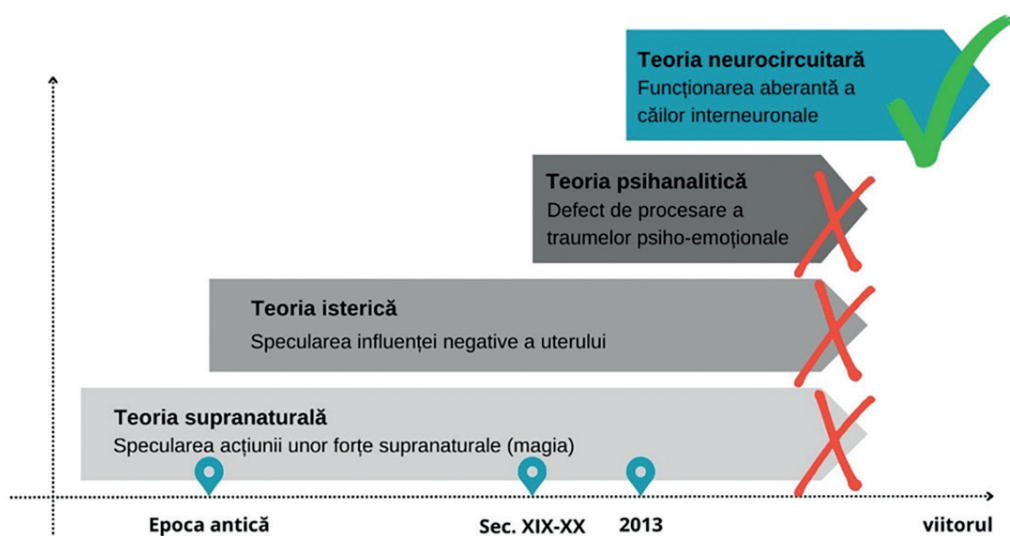


Figura 3. Stadiile de conceptualizare a tulburărilor neurologice funcționale.

Metodologia cercetării.

Sinteza literaturii a fost realizată conform recomandărilor PRISMA, de către 2 dintre autori (OG, MC) și a inclus articole publicate în perioada 01/01/2020 - 06/2024, în limba engleză, cu textul integral disponibil în bazele de date PubMed – Medline și ResearchGate folosind termenele de căutare „functional movement disorder” și „etiology”, „diagnostic criteria”, „management”, „clinical presentation”. Relevanța articolelor a fost evaluată în baza titlului, rezumatului și a potrivirii cu subiectul de interes: patofiziologie, diagnostic și management clinic. Au fost excluse articolele care abordau alte tipuri de TNF, TMF strict în contextul infecțiilor COVID-19, și studii aprofundate în fizioterapie Figura 2. Divergențele au fost rezolvate prin consensus.

Au fost incluse 47 de articole: 30 din PubMed-Medline și 22 din ResearchGate, cu 12 articole duplicate excluse. Suplimentar, au fost adăugate 7 articole relevante din citații/bibliografii.

Rezultate și discuții.

Etiopatogenia tulburărilor de mișcare funcționale: teorii depășite vs. teorii actuale

Înțelegerea patogeniei tulburărilor neurologice funcționale (TNF) și a tulburărilor de mișcare funcționale (TMF) a avansat semnificativ în ultimii ani. După un secol de controversă între psihiatrie și neurologie care a stagnat dezvoltarea acestui domeniu, progresele științifice și tehnologice recente au dezvăluit modificări neuronale relevante, care au redirecționat atenția către domeniul neurologiei.

Terminologia a fost actualizată de la tulburări de conversie, psihogene sau disociative la tulburări neurologice funcționale, punându-se accent pe funcționarea aberantă a circuitelor neuronale Figura 3 [1,2,9,10]. Schimbarea a fost indispensabilă pentru a elimina stigma ce înconjoară acești pacienți și punctarea naturii non-fictive a simptomelor descrise [11]. Totuși, TNF și TMF sunt adesea neglijate în practica și educația medicală, în detrimentul pacienților care rămân nediagnosticați, redirecționați de la un specialist la altul, lipsiți de tratament și cu o calitate a vieții alterate. În continuare va fi clarificată natura duală al acestor tulburări prin integrarea perspectivelor psihiatrice și neurologice, astfel oferind claritate în etio-patogenia TMF.

La momentul actual, cea mai fiabilă explicație pentru TMF, se bazează pe modelul bio-psiho-social [8]. Deși aspectele psihologice și sociale sunt studiate detaliat, elementul biologic a fost neglijat mult timp. Tehnologiile neuroimagistice recente au dezvăluit anomalii în funcționarea circuitelor neuronale la pacienții cu TMF, explicând natura lor involuntară

prin alterări în sistemul de „self-agency”, integrarea emoțiilor și modificări structurale al anumitor regiuni cerebrale.

Capacitatea de a executa mișcări în diferite ipostaze și activarea normală a ariilor de planificare motorie sugerează competența de funcționarea adecvată a sistemului motor la subiecții cu TMF [12]. Corespunzător, în lipsa unor afecțiuni neurologice organice clasice și în prezența simptomelor involuntare, veridicitatea plângerilor pacienților sunt adesea puse la îndoială de specialiști, fiind uneori considerate *malingering* sau tulburare facticioasă, însă cercetările comparative a activității corticale demonstrează natura distinctă a patologiei [13]. Printre structurile cerebrale cheie implicate în patogenia TMF este joncțiunea temporo-parietală dreaptă (JTPdr), o arie crucială a sistemului de „self-agency” care asigura simțul de autocontrol implicat în percepția contribuției persoanei la realizarea mișcărilor proprii [12–15]. Modul în care acesta funcționează este descris în continuare. Atunci când o acțiune este planificată în ariile suplimentare și pre-motorii, informația este transmisă nu doar către ariile executive, ci și către JTPdr – un proces de *feedforward* (preinformare). Ulterior, aceeași informație despre acțiunea finalizată este comunicată înapoi către JTPdr – fenomenul de *feedback*. Suprapunerea între informațiile eferente și aferente permite perceperea mișcării ca fiind proprii, iar discrepanțele pot face ca mișcarea să fie percepută drept străină sau involuntară [12,14]. În cazul persoanelor cu TMF, viteza de prelucrare a informațiilor eferente și aferente diferă ceea ce traduce o disfuncție a sistemului sensomotor rezultând în pierderea simțului de autocontrol [16–18].

Un nivel suplimentar de afectare în TMF sunt circuitele de procesare și integrare a emoțiilor care manifestă funcționare defectă. Sistemul de *saliență* este responsabil de coordonarea răspunsului cerebral la diverșii stimuli recepționați: interni sau externi. În acest sens, informațiile interne (cu referire la sine), cum ar fi memoria autobiografică, gândirea prospectivă și referințele spațiale ego -/alocentrice, sunt procesate de circuitul de referință („implicit” sau din eng. „*default network*”), care include structurile: cortexul cingulat posterior, precuneus și cortexul prefrontal ventro-medial [12,16,19,20]. Informațiile asociate mediului extern (activitățile cognitive și comportamentul orientat spre luarea deciziilor) sunt procesate de rețeaua fronto-parietală, care include cortexul posterior parietal lateral și cortexul prefrontal dorsolateral [19]. Sistemul de saliență coordonează oscilațiile între activitatea uneia sau alteia dintre rețelele sus-menționate în raport cu cerințele dintre acțiunile ce necesită a fi

efectuate și mediul înconjurător prin intermediul ariilor specializate localizate în insula anterioară și cortexul cingulat dorsolateral [14,16,19,20]. Studiile subliniază dificultatea pacienților cu tulburări de mișcare funcțională de a schimba voluntar atenția, aceștia acordând un focus exagerat simptomelor [10,13,14,21]. Procesarea incorectă a emoțiilor, cauzată de probleme de interocepție, explică inclusiv vulnerabilitatea acestora la factorii psihosociali, cât și frecvența sporită a comorbidităților psihiatrice, aspecte ce urmează a fi discutate [4,10].

Datele neuroimagistice ilustrează o variabilitate înaltă a modificărilor cerebrale, fără a permite o sistematizare clară și asocierea lor patofiziologică cu TMF [22,23]. Corespunzător, până în prezent nu a fost posibilă identificarea unor semne patognomonice maladii. Regulat este observat un grad de conectivitate înalt între regiunile limbice și cele motorii ceea ce ar explica rolul emoțiilor, în special negative, în accentuarea simptomelor [10,13,14,16,24]. Concomitent, a fost identificat un grad sporit de activitate a ariilor glutamatergice localizate în structurile limbice [25], inclusiv modificări volumetrice ale amigdalei, cerebelului și talamusului în rândul pacienților cu TMF [20]. Deocamdată, alte studii nu au găsit asocieri concludente [19].

Descoperirile neurofiziologice recente nu explică pe deplin ce declanșează și menține tulburările de mișcare funcționale, nici diversitatea fenotipurilor observate. Corespunzător, factorii predispozanți, precipitanți și perpetuanți joacă un rol crucial în determinarea instalării și severității simptomelor de la un individ la altul [26,27].

Factorii predispozanți pentru TMF includ comorbidități neurologice și psihiatrice, traume psihoemoționale și fizice, hipervigilență față de sănătate, tulburări de personalitate de tip B și contextul socioeconomic [3,26,28]. Pacienții cu TMF prezintă frecvent comorbidități psihice (anxietate, depresie, atacuri de panică) și neurologice (cefalee cronică, durere cronică, tulburări cognitive, sindromul de oboseală cronică, boala Parkinson) [3,29–31]. Datele epidemiologice evidențiază o prevalență mai înaltă a comorbidităților psihiatrice în TMF comparativ cu alte patologii neurologice [27,28]. Expunerea la stres psihologic acut (inclusiv experiențele traumatice fizice, spre ex.: accidente sau intervențiile chirurgicale [28]) și evenimentele marcante/stresante din copilărie sunt legate cu apariția TMF [3,5], precum ar fi fenomenul de abandon [32]. Întrucât nu toate cazurile de TMF pot fi atribuite unui factor psihologic traumatic, DSM-5 a exclus obligativitatea acestui criteriu [33,34]. Idem, factorii socioeconomi amplifică riscul de dezvoltare a TMF în anumite grupuri populaționale, cum ar fi creșterea cazurilor de ticuri funcționale la adolescenți în timpul pandemiei COVID-19 [7,35]. Astfel, se subliniază impactul situațiilor emoțional solicitante, în special la persoanele cu inteligență emoțională redusă, și cum modelele contribuie la formarea fenotipului TMF. Factorii precipitanți ai tulburărilor de mișcare funcționale includ traumele psihoemoționale și fizice, atacurile de panică și pierderile acute (deces, divorț, pierderea locului de muncă) [2,28]. Evenimentele traumatice nu doar favorizează, dar și declanșează apariția simptomelor motorii. Un studiu evidențiază că 56% dintre pacienții cu TMF au raportat un eveniment

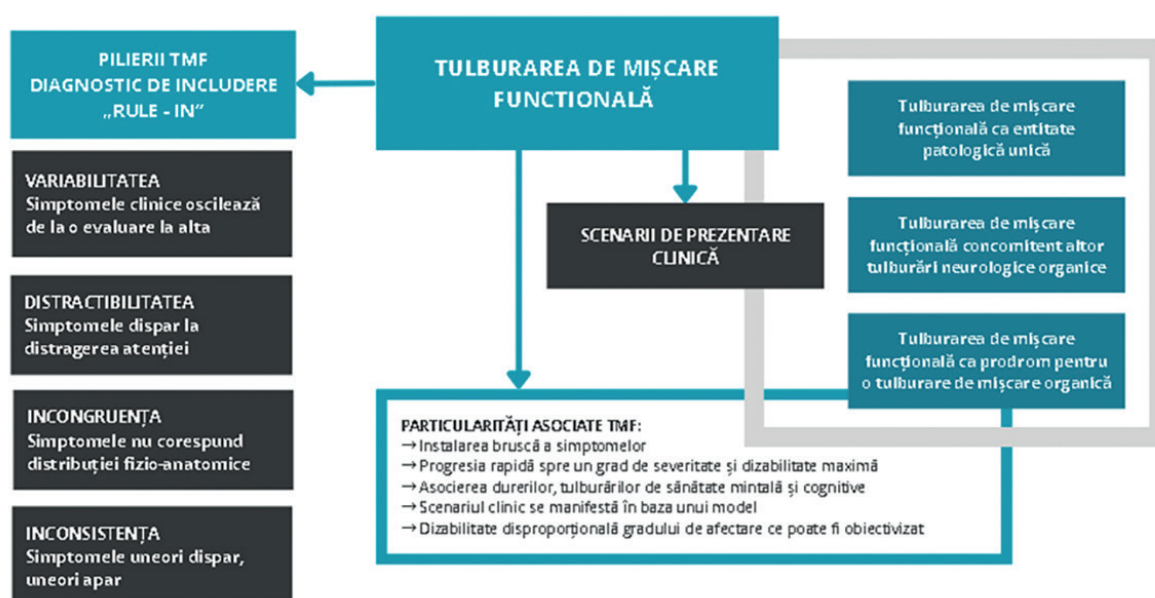


Figura 4. Elemente cheie în stabilirea diagnosticului de TMF

grav în luna anterioară debutului simptomelor [33]. După instalarea patologiei, aceasta este întreținută de factori perpetuanți, precum afecțiunile cronice care provoacă dizabilitate și dureri, deteriorând starea fizică și psihică [25]. De asemenea, hipervigilența și anxietatea legate de simptomele funcționale, combinate cu stigmatizarea și marginalizarea de către sistemul medical, contribuie la menținerea maladiei [11].

Reconceptualizarea abordării clinice a tulburărilor de mișcare funcționale

Progresele efectuate în înțelegerea mecanismelor care stau la baza tulburărilor de mișcare funcționale au permis modificarea strategiei de diagnosticare a acestora fiind adoptată metoda de includere cunoscută sub denumirea engleză de „rule-in”, ce diferă radical de practicile anterioare când diagnosticul era unul de excludere [8,9,11,36]. Astfel, identificarea simptomelor sugestive pentru TMF, zise pozitive, permit stabilirea diagnosticului [37,38]. Manifestările clinice observate trebuie să corespundă celor patru pilieri ai patologiei funcționale: inconsistența; incongruența; variabilitatea; distractibilitatea (Figura 4) [2,10,39]. Rolul lor este de a contura existența unei dereglări funcționale ale sistemului nervos, ci nu un deficit anatomic. În dependență de fenotipul de tulburare de mișcare funcțională prezentat, criterii suplimentare pot fi întrebuițate. Stabilirea precoce a diagnosticului este esențială pentru a asigura un prognostic favorabil [37].

Un alt element relevant este scenariul clinic în care tulburările de mișcare funcționale s-au instalat. Se disting trei variante clinice de TMF: 1) ca entitate patologică unică; 2) în asociere cu alte maladii neurologice; 3) ca prodrom pentru o tulburare de mișcare organică. Prezența concomitentă a patologiei funcționale și organice complică diagnosticul diferențial, în special pentru cei neexperimentați. În plus, absența modificărilor structurale sau metabolice vizibile poate duce la îndoieli asupra veridicității simptomelor, iar plângerile pacienților pot fi neglijate. Persistă reticența în stabilirea diagnosticului de TMF din teama de a nu omite o afecțiune organică. Totuși, studiile arată că rata schimbării diagnosticului de TMF după 18 luni este minimă comparativ înlocuirii unui alt diagnostic neurologic cu TNF [36].

Indici adiționali pentru diagnosticul de TMF includ debutul brusc al simptomelor, progresia rapidă spre severitate maximă și fluctuațiile în intensitatea acestora [6]. Frecvent sunt asociate simptome non-motorii, precum dureri cronice, tulburări mintale și cognitive [5,39,40]. Poate avea utilitate și discrepanța dintre dizabilitatea resimțită și cea obiectivizată neurologic (de exemplu: pareza funcțională

fără afectarea forței musculare). Investigațiile neurofiziologice pot ajuta la concretizarea naturii funcționale a tulburării de mișcare: miocloniile funcționale manifestă electromiografic potențiale Bereitschaft [41,42].

Comunicarea eficientă a diagnosticului de TMF

Un punct important după stabilirea diagnosticului de tulburare de mișcare funcțională este comunicarea eficientă și maximizarea acceptării acestuia de către pacient. A fost demonstrat că modul în care el este prezentat și primele interacțiuni cu specialistul va determina succesul managementului cazului [24]. Contrar ideilor preconceptuate, diagnosticul trebuie prezentat deschis și acompaniat de demonstrarea francă a semnelor pozitive (de includere) [9,43]. Încercările de mușamalizare pot compromite acceptarea pacientului și invalida trăirile sale, ducând la detresă psihoemoțională și reticența față de tratament [9]. Un studiu arată că diagnosticul prin „rule-in” este perceput pozitiv de către pacienții cu TMF, iar colaborarea activă cu specialistul confirmă că simptomele sunt tratate serios și nu considerate simulări [44]. Explicațiile oferite despre etiologia TMF trebuie să sublinieze prezența unui defect în funcționarea circuitelor neuronale în absența modificărilor structurale și să contureze factorii de risc care au dus la apariția simptomelor [29]. Această clarificare este esențială pentru a combate reticența față de tratamentele non-medicamentoase, care includ psiho- și kinetoterapie pe termen lung [24]. Scopul educației pacientului este de a asigura implicarea activă în tratament, crucială pentru aderență și construirea unei relații de încredere cu specialistul.

Principiile de tratament al TMF

O dată diagnosticul stabilit, inițierea tratamentului se va efectua după asigurarea acceptării diagnosticului de către pacient și evaluarea factorilor care ar împiedica aderența la acesta. Succesul managementului TMF se bazează pe o abordare holistică, care include reabilitare fizică, psihoterapie și tratament medicamentos pentru comorbidități (durere cronică, depresie, anxietate, tulburări de somn) [26] și stabilirea unor obiective realiste [38].

Reabilitarea fizică oferă multiple beneficii, cum ar fi integrarea pacientului în societate și îmbunătățirea calității vieții. În cazul TMF, fizio- și kinetoterapia aplică tehnici de distragere a atenției de la simptomele motorii, ajutând pacientul să-și redirecționeze focusul de la mișcarea anormală diminuând dizabilitatea acestuia [36]. Mișcările pot fi reeduate de la cele simple la mai complexe, cu accent pe calitate, folosind vizualizarea (oglinzi, înregistrări video) pentru potențarea *feedback*-ului sensomotor [33,36].

O altă abordare ar fi terapia ocupațională care se bazează pe automatizarea mișcărilor din activitățile cotidiene care folosesc circuite neuronale diferite față de cele pentru mișcări intenționate [1,26,36,45,46].

Psihoterapia este un alt aspect care trebuie explorat în termen de tratament al tulburărilor de mișcare funcționale, aducând multiple beneficii: acceptarea diagnosticului, identificarea factorilor perpetuanți, îmbunătățirea prognosticului și gestionarea comorbidităților psihiatrice [45,47]. În etapele inițiale, psiho-educarea ajută pacienții să înțeleagă și să accepte diagnosticul. Ulterior, terapia cognitiv-comportamentală, cu o rată de succes semnificativă, ajută pacienții să identifice factorii declanșatori și să găsească soluții alternative [7,47]. Suplimentar, există asociații de pacienți care pot contribui prin susținere psiho-emoțională, schimbul de sfaturi și combaterea izolării, facilitând integrarea socială și evoluția tacticilor de management [36].

Concluzii.

În concluzie, tulburările de mișcare funcționale sunt o provocare complexă în practica neurologică. Progresele recente în înțelegerea mecanismelor patofiziologice au condus la adoptarea noilor criteriilor de diagnostic „rule-in” și implementarea unor strategii de gestionare mai eficiente cu rezultate clinice superioare. Este esențial ca neurologii să fie în pas cu aceste progrese și să integreze noile cunoștințe în practica cotidiană asigurând transformarea radicală a îngrijirii pacienților.

Bibliografia.

1. Staab J, Stone J. *Functional Neurological Disorder: New Phenotypes, Common Mechanisms*. Lancet Neurol. 2023;21(March 2021):537–50.
2. Yoshida K. *Clinical Characteristics of Functional Movement Disorders in the Stomatognathic System*. Front Neurol. 2020;11(March).
3. Kola S, LaFaver K. Functional movement disorder and functional seizures: What have we learned from different subtypes of functional neurological disorders? Epilepsy Behav Reports [Internet]. 2022;18:100510. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ebr.2021.100510>
4. Spagnolo PA, Garvey M, Hallett M. A dimensional approach to functional movement disorders: Heresy or opportunity. Neurosci Biobehav Rev [Internet]. 2021;127(April):25–36. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.04.005>
5. Lidstone SC, Costa-Parke M, Robinson EJ, Ercoli T, Stone J, Ahmad O, et al. Functional movement disorder gender, age and phenotype study: a systematic review and individual patient meta-analysis of 4905 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2022;93(6):609–16.
6. Tomić A, Ječmenica Lukić M, Petrović I, Svetel M, Dragašević Mišković N, Kresojević N, et al. Changes of Phenotypic Pattern in Functional Movement Disorders: A Prospective Cohort Study. Front Neurol. 2020;11(November):1–10.
7. Cavanna AE, Purpura G, Riva A, Nacinovich R, Seri S. Functional tics: Expanding the phenotypes of functional movement disorders? Eur J Neurol. 2023;30(10):3353–6.
8. Perez DL, Nicholson TR, Asadi-Pooya AA, Bègue I, Butler M, Carson AJ, et al. Neuroimaging in Functional Neurological Disorder: State of the Field and Research Agenda. NeuroImage Clin. 2021;30.
9. Pepper E, Mohan A, Butcher K, Parsons M, Curtis J. Functional neurological disorders: an Australian interdisciplinary perspective. Med J Aust. 2022;216(10):501–3.
10. Schwingenschuh P, Espay AJ. Functional tremor. J Neurol Sci [Internet]. 2022;435(March):120208. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120208>
11. Perez DL, Edwards MJ, Nielsen G, Kozłowska K, Hallett M, Curt LaFrance W. Decade of progress in motor functional neurological disorder: Continuing the momentum. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2021;92(6):668–77.
12. Baizabal-Carvallo JF, Hallett M, Jankovic J. Pathogenesis and pathophysiology of functional (psychogenic) movement disorders. Neurobiol Dis [Internet]. 2019;127(February):32–44. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.02.013>
13. Waugh RE, Parker JA, Hallett M, Horovitz SG. Classification of Functional Movement Disorders with Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging. Brain Connect. 2023;13(1):4–14.
14. Perjoc RS, Roza E, Vladacenco OA, Teleanu DM, Neacsu R, Teleanu RI. Functional Neurological Disorder—Old Problem New Perspective. Int J Environ Res Public Health. 2023;20(2).
15. Huys ACML, Edwards MJ, Bhatia KP, Haggard P. Modulation of Reaction Times and Sense of Agency via Subliminal Priming in Functional Movement Disorders. Front Neurol. 2020;11(September):1–8.
16. Jungilligens J, Paredes-Echeverri S, Popkirov S, Barrett LF, Perez DL. A new science of emotion: implications for functional neurological disorder. Brain. 2022;145(8):2648–63.
17. Regnath F, Biersack K, Schröder L, Stainer MC, von Werder D, Pürner D, et al. Experimental evidence for a robust, transdiagnostic marker in functional disorders: Erroneous sensorimotor processing in functional dizziness and functional movement disorder. J Psychosom Res. 2024;183(February).
18. Weissbach A, Moyé J, Takacs A, Verrel J, Chwolk F, Friedrich J, et al. Perception–Action Integration Is Altered in Functional Movement Disorders. Mov Disord. 2023;38(8):1399–409.
19. Schimmelpfennig J, Topczewski J, Zajkowski W. The role of the salience network in cognitive and affective deficits. 2023;(March):1–9.
20. Sojka P, Diez I, Bař M, Perez DL. Individual differences in interoceptive accuracy and prediction

- error in motor functional neurological disorders: A DTI study. *Hum Brain Mapp.* 2021;42(5):1434–45.
21. Huys ACML, Bhatia KP, Edwards MJ, Haggard P. The Flip Side of Distractibility—Executive Dysfunction in Functional Movement Disorders. *Front Neurol.* 2020;11(September):1–8.
 22. Sojka P, Slovák M, Věchetová G, Jech R, Perez DL, Serranová T. Bridging structural and functional biomarkers in functional movement disorder using network mapping. *Brain Behav.* 2022;12(5):1–5.
 23. Sasikumar S, Strafella AP. The neuroimaging evidence of brain abnormalities in functional movement disorders. *Brain.* 2021;144(8):2278–83.
 24. Kola S, Lafaver K. Updates in Functional Movement Disorders : from Pathophysiology to Treatment Advances. *Curr Neurol Neurosci Rep [Internet].* 2022; Available from: <https://doi.org/10.1007/s11910-022-01192-9>
 25. Demartini B, Nisticò V, Benayoun C, Cigognini AC, Ferrucci R, Vezzoli A, et al. Glutamatergic dysfunction , neuroplasticity , and redox status in the peripheral blood of patients with motor conversion disorders (functional movement disorders): a first step towards potential biomarkers discovery. *Transl Psychiatry.* 2023;13(212):1–7.
 26. Gilmour GS, Langer LK, Bhatt H, MacGillivray L, Lidstone SC. Factors Influencing Triage to Rehabilitation in Functional Movement Disorder. *Mov Disord Clin Pract.* 2024;11(5):515–25.
 27. Luca A, Castro T Lo, Mostile G, Donzuso G, Cicero CE, Nicoletti A, et al. Personality and psychopathological characteristics in functional movement disorders. *PLoS One [Internet].* 2024;19(5 May):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0303379>
 28. Lang, Anthony E, Gabriela S. Gilmour SCL. The Diagnosis of Functional Movement Disorder. *Pract Neurol.* 2022;(April).
 29. Tinazzi M, Geroi C, Marcuzzo E, Cuoco S, Ceravolo R, Mazzucchi S, et al. Functional motor phenotypes: to lump or to split? *J Neurol [Internet].* 2021;268(12):4737–43. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10583-w>
 30. Pimentel Filho LH, Mutarelli EG. Diagnostic pitfalls in functional neurological disorders. *Arq Neuropsiquiatr.* 2022;80:324–7.
 31. Finkelstein SA, Cortel- MA, Cortel- A, Mb JS. Functional neurological disorder in the emergency department. 2021;(February):685–96.
 32. Mehanna R, Zhu L, Bejjani C. Are functional movement disorder phenotypes or age at onset correlated with perfectionism or history of abuse? *Clin Park Relat Disord [Internet].* 2021;4(February):100099. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.prdoa.2021.100099>
 33. Kamble N, Pal PK. Functional Movement Disorders. *Essentials Mov Disord A Probl Approach.* 2022;(April):375–92.
 34. Keynejad RC, Frodl T, Kanaan R, Pariante C, Reuber M, Nicholson TR. Stress and functional neurological disorders: Mechanistic insights. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2019;90(7):813–21.
 35. Janiri D, Petracca M, Moccia L, Solito M, Lo Monaco MR, Cerbarano ML, et al. Functional Movement Disorders during COVID-19: Psychological Distress, Affective Temperament and Emotional Dysregulation. *J Pers Med.* 2023;13(2):1–8.
 36. Bennett AK, Diamond AC, Hoeritzauer BI, Gardiner CP, Mcwhirter DL, F EAC, et al. A practical review of functional neurological disorder (FND) for the general physician Epidemiology of FND. *Clin Med (Northfield Il).* 2021;21(1):28–36.
 37. Lagrand T, Tuitert I, Klamer M, van der Meulen A, van der Palen J, Kramer G, et al. Functional or not functional; that's the question: Can we predict the diagnosis functional movement disorder based on associated features? *Eur J Neurol.* 2021;28(1):33–9.
 38. Schmidt T, Ebersbach G, Oelsner H, Sprock A, König IR, Bäumer T, et al. Evaluation of Individualized Multi-Disciplinary Inpatient Treatment for Functional Movement Disorders. *Mov Disord Clin Pract.* 2021;8(6):911–8.
 39. Pick S, Anderson DG, Asadi-Pooya AA, Aybek S, Baslet G, Bloem BR, et al. Outcome measurement in functional neurological disorder: A systematic review and recommendations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91(6):638–49.
 40. Silveri MC, Di Tella S, Lo Monaco MR, Petracca M, Tondinelli A, Antonucci G, et al. Theory of mind: A clue for the interpretation of functional movement disorders. *Acta Neurol Scand.* 2022;145(5):571–8.
 41. Pedroso JL, Magalhaes FB, Abrahao A, Barsottini OGP. Teaching Video NeuroImages : Bereitschaftspotential A Neurophysiologic Test for Functional or Voluntary Jerks. *Neurology.* 2021;2020–1.
 42. Kamble N, Pal PK. Electrophysiology in Functional Movement Disorders : An Update. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements.* 2023;13(1):1–15.
 43. Gilmour GS, Nielsen G, Teodoro T, Yogarajah M, Coebergh JA, Dilley MD, et al. Management of functional neurological disorder. *J Neurol [Internet].* 2020;267(7):2164–72. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09772-w>
 44. Dosanjh M, Alty J, Martin C, Latchford G, Graham CD. What is it like to live with a functional movement disorder? An interpretative phenomenological analysis of illness experiences from symptom onset to post-diagnosis. *Br J Health Psychol.* 2021;26(2):325–42.
 45. Alqassas M, Alatiyah MH, Aldharman SS, Alburayman MZ, Alrashed MH, Al-Sultan AA, et al. Approach and Clinical Practice of Functional Movement Disorders Among Neurologists in Saudi Arabia. *Cureus.* 2022;(January 2023).
 46. Nicholson C, Edwards MJ, Carson AJ, Gardiner P, Golder D, Hayward K, et al. Occupational therapy consensus recommendations for functional neurological disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;(91):1037–45.
 47. Pasquale BGD, Teive HAG, Pasquale LFAD, von der Heyde MD. Management of Functional Seizures and Functional Movement Disorder: A Cross-Sectional Comparative Study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2022;18(September):2121–31.

C.Z.U.:616.8-009:615.371:576.8-097.3COVID

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.3-80.09>

COMPLICAȚIILE NEUROLOGICE POST – VACCINARE COVID-19

¹Ina COJOCARU, cercet. șt., stagiar,¹Oxana GROSU, dr. în șt. med., cercet. șt.,¹Lilia ROTARU, dr. în șt. med., cercet. șt.,¹Galina CORCEA, dr. în șt., med., cercet. șt.,¹Stela ODOBESCU, dr. hab. șt. med., conf. cercet.,¹Ion MOLDOVANU, dr. hab. șt. med, prof. univ.¹Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”, Chișinău, Republica Moldovae-mail: ina.cojocar@yahoo.com

Rezumat.

În urma vaccinării populației împotriva infecției Covid-19 au fost raportate o multitudine de complicații neurologice, de la cele mai frecvent întâlnite până la cele mai rare. În articolul nostru prezentăm o analiză narativă a două baze de date: PubMed și Google Scholar pentru toate tipurile de studii publicate (rapoartele de caz, serii de cazuri, studiu transversal cu o revizuire a literaturii meta-analitice, revizuire sistematică, meta analiză, studiu retrospectiv, studiu de cohortă). Cefalee este una din cele mai mediatizate, debutate precoce complicație, poate fi de tip migrenos -51,1% și tip tensional-27,4%, debutând cel mai frecvent după administrarea vaccinului AstraZeneca, fiind urmată de vaccinul Sputnik V. Incidența AVC ischemice s-a înregistrat de la 0,29 până la 1,76mln de vaccinați pe când AVC hemoragice reprezintă 364,7 la 1mln de persoane, dezvoltându-se mai frecvent după vaccinele ARNm. Encefalomielita MOG, la fel s-a înregistrat postvaccinal, fiind manifestată prin neurită optică, cu debut după 10 zile de la 1doză administrate, mai susceptibilă fiind după vaccinul AstraZeneca. Encefalomielita diseminată acută (ADEM), a fost raportată după vaccinele Sinovac și AstraZeneca, manifestându-se prin tulburări senzorii, convulsii și deficite neurologice focale. SGB după vaccinarea COVID-19 se întâlnește de la 8,1 la 1.000.000 de vaccinați, mai frecvent întâlnit după vaccinele ARNm. Neurita optica survine după vaccinele inactivate, vaccinurile adenovirale cât și după vaccinurile bazate pe ARN mesager, pe când scleroza multiplă debutează după administrarea vaccinurilor Pfizer și AstraZeneca. Mielita transversă și paralizia Bell atestă o incidență mai crescută în cazul administrării vaccinei Moderna, pe când sinus tromboza și AIT se dezvoltă mai des după vaccinul Johnson - Johnson

Cuvintele cheie: cefalee, complicații neurologice, covid-19, sindromul Guillain-Barre, scleroză multiplă, migrenă, sinus tromboză, depresie.

Summary. Neurological complications post – COVID-19 vaccination.

Following vaccination of the population against Covid-19 infection, a multitude of neurological complications have been reported, from the most frequently encountered to the rarest. In our article we present a narrative analysis of two databases: PubMed and Google Scholar for all types of published studies (case reports, case series, cross-sectional study with a meta-analytic literature review, systematic review, meta-analysis, retrospective study, cohort study). Headache is one of the most publicized, early onset complications, it can be migraine type - 51.1% and tension type - 27.4%, most frequently starting after the administration of the AstraZeneca vaccine, followed by the Sputnik V vaccine. The incidence of ischemic stroke was recorded from 0.29 to 1.76 million vaccinees, while hemorrhagic stroke represents 364.7 per 1 million people, developing more frequently after mRNA vaccines. MOG encephalomyelitis was also recorded postvaccination, manifested by optic neuritis, with onset 10 days after the 1st dose administered, more susceptible being after the AstraZeneca vaccine. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) was reported after the SinoVac and AstraZeneca vaccines, manifesting as sensory disturbances, seizures, and focal neurological deficits. GBS after COVID-19 vaccination occurs in 8.1 per 1,000,000 vaccinations, more frequently after mRNA vaccines. Optic neuritis occurs after inactivated vaccines, adenoviral vaccines, and messenger RNA vaccines, while multiple sclerosis begins after the administration of Pfizer and AstraZeneca vaccines. Transverse myelitis and Bell's palsy are more common with the Moderna vaccine, while sinus thrombosis and TIA develop more often after the Johnson-Johnson vaccine.

Keywords: headache, neurological complications, covid-19, Guillain-Barre syndrome, multiple sclerosis, migraine, sinus thrombosis, depression.

Резюме. Неврологические осложнения после вакцинации COVID-19.

После вакцинации населения против инфекции Ковид -19 зарегистрировано множество неврологических осложнений, от самых частых до самых редких. В нашей статье мы представляем нарративный анализ двух баз данных: PubMed и Google Scholar для всех типов опубликованных исследований (отчеты о случаях, серии случаев, перекрестное исследование с метааналитическим обзором литературы, систематический обзор, метаанализ,

ретроспективное исследование, когортное исследование). Головная боль является одним из наиболее освещаемых ранних осложнений, она может быть мигренозного типа – 51,1% и типа напряжения – 27,4%, начинающаяся чаще всего после введения вакцины «АстраЗенека», за которой следует вакцина «Спутник V». ишемических инсультов зарегистрировано от 0,29 до 1,76 млн вакцинированных человек, тогда как геморрагические инсульты составляют от 364,7 до 1 млн человек, развиваясь чаще после мРНК-вакцин. После вакцинации также был зарегистрирован МОГ-энцефаломиелит, проявившийся невритом зрительного нерва, начавшийся через 10 дней после введения 1-й дозы и более восприимчивый после введения вакцины АстраЗенека. После введения вакцин SinoVac и AstraZeneca сообщалось об остром рассеянном энцефаломиелите (ОРЭМ), который проявлялся сенсорными нарушениями, судорогами и очаговыми неврологическими нарушениями. СГБ после вакцинации против COVID-19 встречается с частотой 8,1 на 1 000 000 прививок, чаще после мРНК-вакцин. Неврит зрительного нерва возникает после инактивированных вакцин, аденовирусных вакцин, а также после вакцин на основе информационной РНК, тогда как рассеянный склероз возникает после введения вакцин Pfizer и AstraZeneca. Поперечный миелит и паралич Белла чаще развиваются при введении вакцины Модерна, тогда как синусовый тромбоз и ТИА развиваются чаще после вакцины Джонсона-Джонсона.

Ключевые слова: головная боль, неврологические осложнения, covid-19, синдром Гийена-Барре, рассеянный склероз, мигрень, синус-тромбоз, депрессия.

Introducere.

Imunizarea rămâne a fi una din cele mai importante metode de prevenire a multor maladii, astfel Organizația Mondială a Sănătății (OMS) raportează salvarea de până la 2-3 milioane de vieți în fiecare an datorită programelor naționale de imunizare. Odată cu începutul pandemiei Covid-19 s-au elaborat o serie de investigații pentru depistarea secvenței genomice a virusului, cu dezvoltarea ulterioară de vectori virali cu deficit de replicare (de ex. ChAdOx1-S dezvoltat de Oxford/AstraZeneca, Jcovden Ad26. COV2.S dezvoltat de Janssen, Gam-COVID-Vac sau rAd26-rAd25 dezvoltat de Gamaleya și Ad5-nCoV dezvoltat de CanSino), virusi inactivați (de exemplu, CoronaVac dezvoltat de Sinovac) și vaccinuri noi pe bază de ARN mesager (ARNm) (de ex. BNT162b2 dezvoltat de Pfizer/BioNTech și mRNA-1273 dezvoltat de Moderna). Ținând cont de mortalitatea crescută și multiplele complicații apărute în timpul pandemiei Covid-19, atât la populația tânără (fără comorbidități), cât și la persoanele în vârstă care prezentau una sau mai multe comorbidități, îndeosebi hipertensiune arterială (HTA), diabet zaharat (DZ), AVC-ischemic sau hemoragic din antecedente, obezitatea, maladii autoimune concomitente a fost recomandată vaccinarea.

În cadrul articolului ne-am bazat pe cercetarea minuțioasă a complicațiilor neurologice post-vaccinare pe care le-am divizat în cele cu afectarea sistemului nervos central și cele cu afectare a sistemului nervos periferic. Partea bună a lucrurilor este că se prezintă complicații neurologice ușoare și tranzitorii până la 99% din cazuri. Dezvoltarea de vaccinuri sigure și eficiente împotriva bolii coronavirus 2019 (COVID-19) rămâne piatra de temelie a acestei pandemii [5] cu creșterea speranței de viață în întreaga lume, însă odată cu dezvoltarea acestora și-au făcut apariția și multitudinea de

complicații neurologice post-vaccinale de la cele mai simple până la cele mai grave.

Materiale și metode.

În articolul nostru am efectuat o căutare electronică prin intermediul a două baze de date: PubMed și Google Scholar pentru toate tipurile de studii (rapoartele de caz, serii de cazuri, studii transversale cu o revizuire a literaturii meta-analitice, revizuire sistematică, meta analiză, studiu retrospectiv, studiu de cohortă), în care se evidențiază varietatea complicațiilor neurologice după vaccinarea Covid-19.

Au fost incluse toate articolele publicate de la 1 ianuarie 2020 până la 1 ianuarie 2024. Cuvintele „cheie” de căutare au fost – „Cefalee și Covid”, „Sindromul Guillain-Barre și Covid post-vaccinare”, „Complicațiile neurologice și Covid post-vaccinare”, „Sinus Tromboza și Covid post-vaccinare”, „Migrena și Covid post-vaccinare”. Studiile care au fost în limba engleză.

Pe baza criteriilor noastre de căutare, am găsit articole din PubMed (n = 199) și Google Scholar (n = 255). Dintre acestea, autorii G.O. și C.I. au identificat 20 de articole drept duplicate. Am analizat, respectiv, 454 articole pentru titlu și rezumate și am revizuit articolele în extenso (full-text) conform obiectivului studiului nostru, după eliminarea a 404 de articole care nu aveau informații clinice și nu au îndeplinit obiectivul studiului nostru. Am inclus 30 de articole în cadrul studiului (figura 1).

Rezultate și discuții.

În cadrul articolului am inclus complicațiile neurologice post-vaccinale Covid-19 de la cele mai frecvente până la cele mai puțin frecvente: sinus tromboză (ST), accidente vasculare cerebrale ischemice (AVC ischemic) cât și hemoragice, cefaleea, encefalopatia, convulsiile, mielita transversală (MT), paralizii de nervi cranieni, nevrita

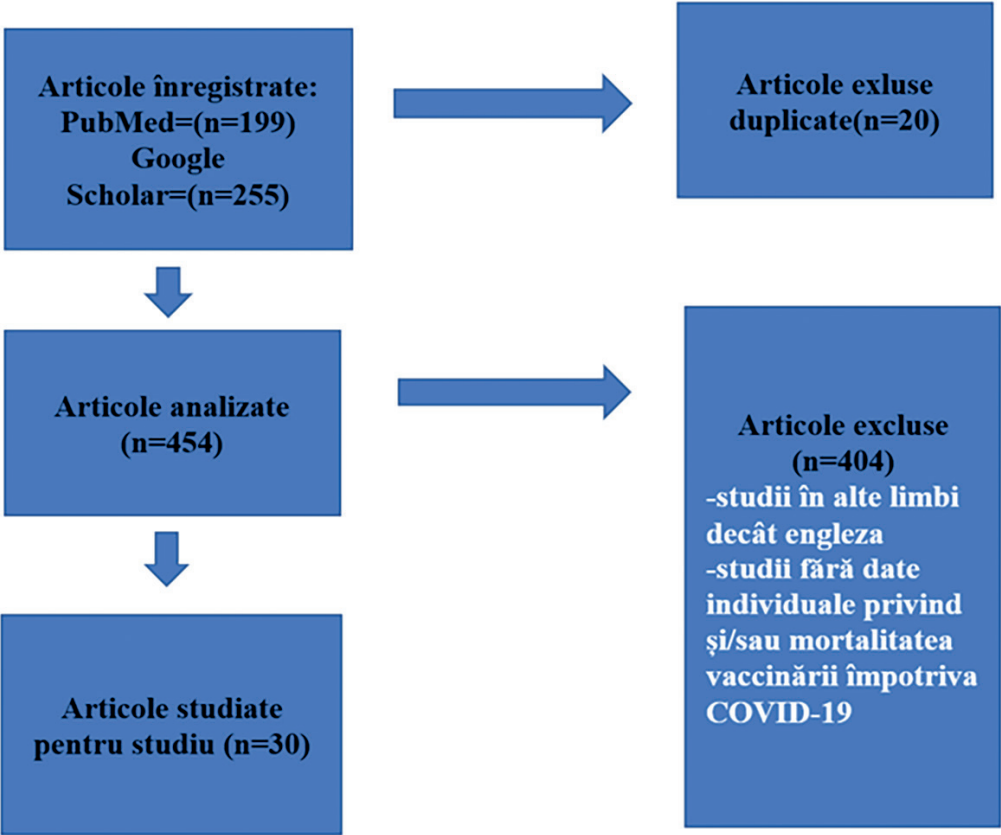


Figura 1. Algoritmul selectării studiilor.

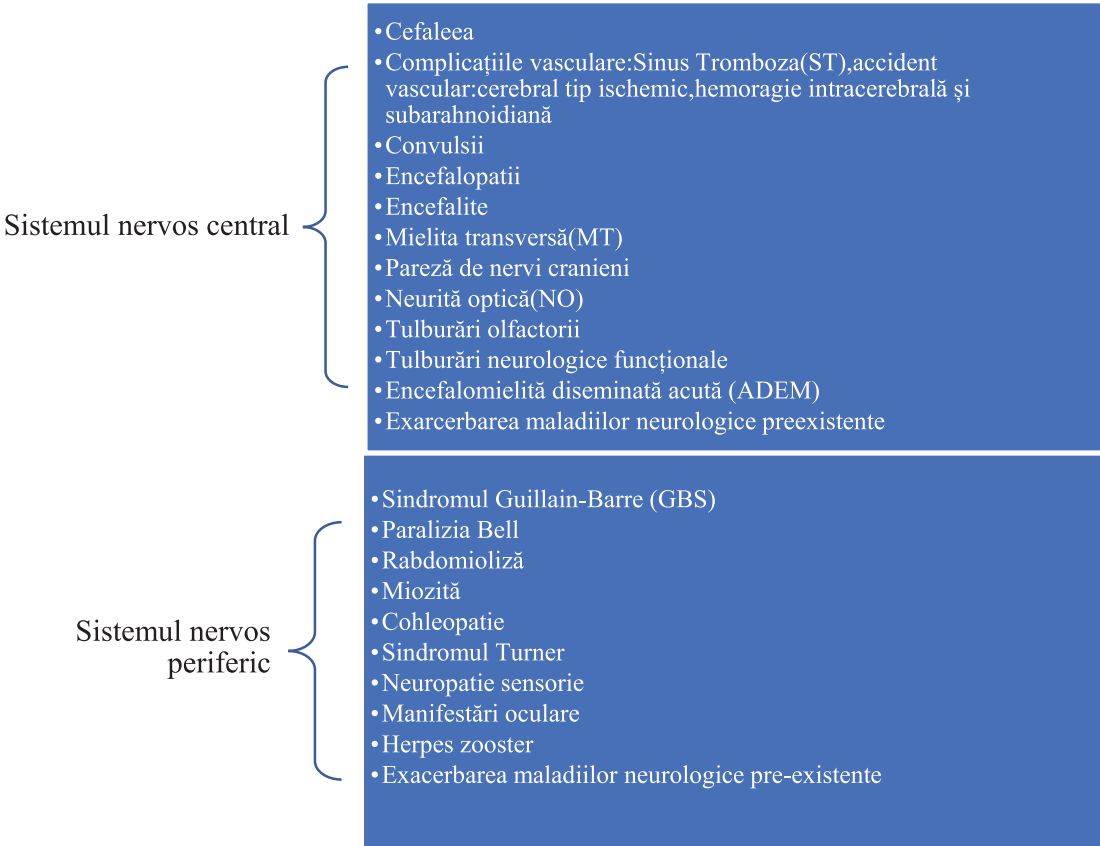


Figura 2. Complicațiile neurologice postvaccinare-Covid-19.

optică (NO), disfuncții olfactorii, encefalomielita acută diseminată (ADEM), sindrom Guillain-Barre (GBS), sindrom Miller Fischer, paralizia Bell, neuropatiile senzoriale, tulburările olfactorii, tulburările cognitive cât și tulburări neurologice funcționale [2]. Dintre reacțiile adverse post-vaccinale Covid-19, cea mai frecventă complicație precoce se atestă a fi cefaleea [6], care apare în primele ore după vaccinare, după prima doză de vaccinare, de obicei cu o localizare bifrontală sau temporală, de la intensitate moderată până la severă. În cazul complicațiilor tardive vorbim despre debutul tardiv al cefaleei post-vaccinale Covid-19, fiind necesară diagnosticarea precoce a complicațiilor neurologice severe, cum ar fi hemoragia subarahnoidiană sau intracerebrală și tromboza venoasă corticală, o complicație neurologică gravă care este din ce în ce mai frecvent mediatizată (figura 2).

Conform figurii 2 complicațiile neurologice post-vaccinale Covid-19, mai pot fi divizate în complicații cu implicarea sistemul nervos central (SNC) și cele cu implicarea a sistemul nervos periferic (SNP). Cu implicarea SNC fac parte cefaleea, encefalopatia, neurita optică, convulsii, encefalomielită diseminată acută (ADEM), pareza nervilor cranieni, mielita transversă, tulburări olfactorii și tulburări funcționale. Cu implicarea SNP fac parte sindromul Guillain-Barre (GBS), paralizia Bell, miozita, sindromul Turner, cohleopatiile, herpes zoster și neuropatiile senzorii.

În cadrul studiului nostru am divizat complicațiile neurologice post-vaccinale în complicații vasculare cerebrale din care fac parte sinus tromboza (ST) și accidentele vasculare cerebrale ischemice; în complicații ce imită un AVC și din acestea fac parte encefalopatia acută și encefalomielita diseminată acută. Ultimul grup se atribuie proceselor demielinizante sondate în urma vaccinării Covid-19: Sindromul Guillain-Barre, sdr. Miller-Fisher, mielita transversă, manifestările oculare, scleroza multiplă (SM) și altele [7].

Cefaleea – una din cele mai frecvent întâlnite complicații precoce, și cele mai mediatizate consecințe post-vaccinală Covid-19. Conform unui studiu 39,2% din pacienți au înregistrat cefaleea post-vaccinală: de tip migrenos în raport de 51,1% și a cefaleei de tip tensional 27,4%[1], fiind manifestată cu predilecție la pacienții cu anamnezic de cefalee anterioară vaccinării. Caracterul compresiv a fost cel mai frecvent înregistrat după administrarea vaccinului AstraZeneca, fiind urmat într-un raport mai mic de vaccinul Sputnik V, iar timpul mediu dintre vaccinare și apariția cefaleei fiind de $26,78 \pm 6,93$ ore. Cefaleea post-vaccinală se prezintă a fi de intensitate diferită, de la intensitate moderată până la intensitate severă, cu caracter pulsatil, localizare bilaterală, însoțită de

fonofobie, fotofobie, greață, anosmie și ageuzie [8]. La vârstnici se înregistrează o prevalență mai mică a cefaleei după I doză a vaccinului Pfizer. Cefaleea debutează mai frecvent la persoanele tinere și la femei de vârstă reproductivă, fiind localizată de obicei bilateral (50%), cu caracter compresiv (68-75%) și asociată cu greață, fonofobie și fotofobie [9]. Conform lui Jordi Gonz'alez-Menacho în cadrul unui studiu observațional compus din 177 pacienți ambulator consultați dintre care 120 de pacienți cu migrenă din antecedente, s-au înregistrat 8 pacienți cu migrenă episodică fără aură cu vârsta medie între 30-72 de ani și 2 pacienți cu migrena cronică [10]. Dintre aceștia 4 pacienți au raportat dureri de cap zilnice, la ceilalți 3 pacienți frecvența migrenei fiind de 25 de zile pe lună. Cefaleea post -vaccinală Covid-19 are o incidență foarte variabilă, în raport cu diferite tipuri de studii, de exemplu în studiile transversale se reliefează o incidență mai mare a cefaleei de la 28,9%-74,6%, pe când în cadrul studiilor retrospective se evidențiază o prevalență de 6,5-34%. Dacă comparăm cefaleea debutată de novo în contextul infecției Covid-19 [10], cefaleea se atestă a fi cu mult mai severă și pronunțată din primele zile de la apariția manifestărilor clinice, caracterul acesteia fiind pulsatil și tensional. Dacă vorbim de migrenă, conform mai multor studii vârsta medie la persoanele vaccinate Covid-19 care au suferit de migrenă episodică fără aură este cu predispunere mai mare la femei în raport cu bărbații, având o durată de până la 20 de zile pe lună.

Evenimentele vasculare cerebrale. Din procesele vasculare cerebrale care debutează după vaccinare se întâlnesc accidentele vasculare cerebrale ischemice, trombozele venoase cât și hemoragiile intracerebrale și subarahnoidale. Majoritatea proceselor vasculare cerebrale debutează după administrarea vaccinurilor adenovirale, fiind asociate cu trombocitopenie trombotică severă (TTS), care se manifestă de la 5 până la 30 zile după vaccinare [2].

Sinus tromboză. O altă complicație care e destul de mediatizată, și cea mai severă complicație este tromboza de vase intracerebrale (ST) [2]. Aceasta ar trebui de suspectat și de atenționat la pacienții ce prezintă o cefalee post-vaccinală severă și de durată, care nu răspunde la analgezice și care este asociată cu semne de focar sau convulsii. ST ar trebui asociată cu trombocitopenie trombotică severă post-vaccinală.

Conform unui studiu, tromboza sinuzală cerebrală extinsă în urma vaccinării cu sindromul respirator acut sever coronavirus 2 (SARS-CoV2) este foarte rară. Sa raportat cazul unui bărbat de 42 de ani care s-a prezentat cu o cefalee severă, cu administrare de analgezice timp de 9 zile, și cu debut la a 3-a doză de vaccin Pfizer fiind manifestată prin senzații de paretezii în regiunea gâtului, greață, vomă și diplopie [20].

Accidentul vascular cerebral tip ischemic

– survine datorită ocluziei arterelor cerebrale. Conform literaturii vaccinurile nu favorizează dezvoltarea AVC-urilor, dezvoltarea proceselor ischemice cerebrale întâlnindu-se doar la pacienții ce prezentau anterior factori de risc, cel mai frecvent fiind factorul cardiovascular asociat cu vârsta înaintată, hipertensiunea, hiperlipidemia, diabet zaharat, maladii cardiace, obezitatea, tabagismul și nu în ultimul rând fibrilația atrială. Timpul mediu de apariție a complicațiilor ischemice cerebrale este în mediu de 9 zile. Cel mai frecvent tip de AVC post vaccinare Covid-19 este cel cu afectare a circulației anterioare. AVC ischemice debutează cel mai frecvent după administrarea vaccinurilor Pfizer, AstraZeneca și vaccinul Johnson - Johnson [20].

Hemoragia intracerebrală.

Hemoragia intracerebrală apare, atât după infectarea Covid-19, cât și după vaccinarea Covid-19, mai frecvent la femeile de vârstă reproductivă, cu o incidență mai mare la populația din Asia, cele mai frecvente fiind după vaccinurile ARNm. Mortalitatea este una destul de înaltă, reprezentând 23% la persoanele peste 75 de ani în Franța [2].

Persoane cu sechele post - AVC hemoragic prezintă un risc cu mult mare de a dezvolta hemoragie intracerebrală repetată. Conform mai multor studii vaccina Moderna, în raport cu alte vaccine, înregistrează cele mai multe cazuri de a dezvolta hemoragie intracerebrală [2].

Encefalopatia acută: Dacă vorbim de encefalopatie acută, aceasta se manifestă clinic prin delir, tulburări de conștiință, tulburări de atenție cât și tulburări senzorii. Cele mai frecvente cazuri de encefalopatii se înregistrează în urma vaccinurilor ARNm, în special după administrarea vaccinului Moderna. Cu predispunere sunt afectați pacienții vârstnici, însă sunt cazuri înregistrate și la tineri, cu forme de encefalite sensibile la steroizi. Encefalomielita MOG, la fel s-a înregistrat postvaccinal, fiind manifestată prin neurită optică, cu debut după 10 zile la I doză administrată. Conform mai multor studii aceasta formă de encefalomielită este mai susceptibilă după vaccinul AstraZeneca [3]. Timpul mediu după administrarea I doze de vaccin AstraZeneca este de 13 zile cu afectare la nivelul măduvei spinării, trunchiului cerebral și a nervului optic. Maladia se manifesta prin tetrapareză, paraplegie, cu afectarea trunchiului cerebral, iar recuperarea completă sau parțială a fost obținută la majoritatea pacienților, însă simptomele reziduale au fost semnificative la unii. MOG-IgG a rămas detectabil în toate cazurile după 3 sau 6 luni [3].

Encefalomielita diseminată acută (ADEM).

O altă tulburare inflamatorie acută demielinizantă a SNC, asociată cu vaccinarea Covid-19 este encefalomielita diseminată acută (ADEM), care a fost raportată după vaccinele Sinovac și AstraZeneca, manifestându-se prin tulburări senzorii, convulsii și deficite neurologice focale. RMN cerebral evidențiază multiple leziuni hiperintense T2/FLAIR care implică regiunile periventriculare și juxtacorticale. Tratamentul este sub formă de steroizi intravenoși în doze mari și/sau imunoglobuline intravenos [2]. Mortalitatea la astfel de pacienți este redusă, fiind receptivi la tratament corespunzător. ADEM se înregistrează după administrarea vaccinurilor Pfizer, AstraZeneca, Sinovac și Moderna. În rândul celorlalte vaccine nu s-au înregistrat cazuri de ADEM. În cadrul mai multor studii observaționale, rapoarte de caz și serii de cazuri au fost raportate cazuri de ADEM, cu suficiente detalii pentru confirmarea diagnosticului clinic. Au fost incluși 54 de pacienți, dintre care 45 pacienți au dezvoltat ADEM după I doză de vaccin, iar 7 pacienți după cea de a 2 doză. Intervalul mediu de timp dintre vaccinare și simptomele neurologice a fost de 14 zile, care a variat de la 12 ore la 63 de zile. Dintre aceștia 12 pacienți au prezentat simptome de slăbiciune musculară, iar zece au prezentat tulburări de conștiință [2]. ADEM ar putea fi o potențială complicație a vaccinării împotriva COVID-19 pe baza dovezilor actuale, însă sunt necesare studii suplimentare. Cu toate acestea, această condiție rară nu ar trebui să declanșeze oprirea programelor de vaccinare în masă, deoarece singura modalitate de a eradică actuala pandemie de COVID-19 este de a extinde numărul persoanelor imunizate.

Sindromul Guillain-Barre. O asociere pozitivă și semnificativă a fost observată între administrarea vaccinului COVID-19 și riscul de dezvoltare a sindromului Guillain-Barre (SGB). Vaccinurile cu vectori virali sunt asociați cu 11,01 cazuri de GBS la 1 mln de doze de vaccin. Incidența GBS după prima doză a fost mai mare la 17,43 evenimente per milion, comparativ cu 1,47 cazuri per milion în a doua doză [14]. SGB cunoscut și sub denumirea de paralizie ascendentă Landry care reprezintă o afecțiune inflamatorie autoimună a sistemului nervos periferic, se manifestă prin slăbiciune musculară instalată rapid și pareza musculaturii membrelor inferioare, superioare, cu implicarea musculaturii respiratorii și a feței [4]. Manifestările neurologice pot debuta rapid, de la câteva zile până la câteva săptămâni fiind reprezentate prin paralizie ascendentă rapidă care asociază slăbiciune proximală a membrelor, tulburări de echilibru sau coordonare deficitară a mișcărilor în timpul mersului, parestezii distale la nivelul degetelor

membrelor superioare și a celor inferioare, durere accentuată prezentă la majoritatea pacienților cu SGB, hipo sau areflexia, paralizia nervilor cranieni III-VII, IX-XII cât și disfuncții vegetative reprezentate de: tulburări de ritm cardiac, hipertensiune sau hipotensiune posturală, hipersalivație, anhidroza sau hipersudorație, dereglări ale musculaturii sfincteriene urinare, și constipație. La nivel global, anual sunt diagnosticați cu această maladie până la 100,000 cazuri noi, fiind cea mai frecventă cauză de pareză flască instalată acut. Prevalența SGB după vaccinarea COVID-19 a fost stabilită la 8,1 la 1.000.000 de vaccinări. Vaccinurile vectoriale în raport cu cele ARN mesager (ARNm) au fost asociate cu un risc mai mare de a dezvolta SGB, 80% din pacienți prezentând manifestări clinice a SGB la 21 de zile postvaccinal după 1 doză de vaccin. Conform unui studiu s-au descris aproximativ 103 studii care descriu 175 de cazuri de GBS după vaccinarea COVID-19, 74 de cazuri din aceștia prezentând subtipul de poliradiculoneuropatie demielinizantă inflamatorie acută. Grupa de vârstă afectată fiind în medie de aproximativ $53,59 \pm 18,83$ ani [4]. Din literatură timpul mediu post-vaccinare de debut a SGB este de la 11 la 13 zile de la vaccinare. În raport cu alte vaccinuri se atestă un raport mai mare de PDIA în asociere cu vaccinul AstraZeneca [4][16].

Mielita transversă – este o maladie demielinizantă cu afectarea măduvei spinării. Post-vaccinal se întâlnește foarte rar, cu o incidență de la 1-4 cazuri la 1mln de populație. S-au înregistrat de asemenea un subtip a mielitei acute sub formă de mielită longitudinală care implică 3 sau mai multe segmente vertebrale [2]. Vârsta pacienților fiind de la 40 la 50 de ani, toți prezentând în antecedente maladii autoimune. Vârsta înaintată reprezintă un factor de risc, în special după a 2 a doză de vaccin, având un pronostic nefavorabil. În timpul studiului fazei III a vaccinului AstraZeneca, 2 pacienți au dezvoltat MT, în alte cazuri s-au înregistrat cazuri cu debut a manifestărilor clinice la 68 zile de la vaccinare, la pacienții care prezentau anterior alte maladii demielinizante [2]. În general, incidența MT după vaccinarea COVID-19 rămâne mai mare decât se aștepta la populația generală, iar diagnosticul și tratamentul prompt sunt necesare pentru a asigura rezultate eficiente. MT post vaccinare poate prezenta constatări la imagistică prin RMN nespecifice, iar clinicienii cu un indice ridicat de suspiciune ar trebui să ia în considerare valoarea imagisticii repetate pentru a ghida diagnosticul și tratamentul [17].

Manifestările oculare. Nevrita optică, uveita, herpes zoster oftalmic, neuroretinopatie maculară acută, edemul discului optic ca prezentare atipică a SGB, neuropatie optică ischemică anterioară

artritică, pareza de nerv abducens, pareza nervului oculomotor, sindromul Tolosa-Hunt-toate aceste manifestări oculare au fost înregistrate în diverse studii la pacienți după vaccinarea Covid-19, însă NO fiind cea mai frecvent întâlnită. NO survine după vaccinele inactivate, vaccinurile adenovirale cât și după vaccinurile bazate pe ARN mesager [18]. Intervalul mediu de apariție fiind de la 0-19 zile, iar majoritatea pacienților necesită un tratament complex cu plasmofereză [18].

Scleroza multiplă prezintă un risc major de a se dezvolta postvaccinal, afectând îndeosebi populația tânără, cu vârsta medie de 33,5 ani. Scleroza multiplă, atât postinfecțios, cât și postvaccinal afectează cu predilecție mai frecvent genul feminin, cu debutul simptomelor de la 6 la 9 zile de la vaccinare. Raportul debutului în SM diferă după 1 doză-0,65-2,1%, și după cea de a 2 doză de la 0,85-1,6% [2]. Conform unui studiu timpul de apariție a simptomelor specifice în scleroză multiplă după vaccinările COVID-19 a variat între una și două luni, cu debutul acestora după prima doză de vaccin [18]. Sunt necesare cercetări sistematice suplimentare pentru a clarifica un posibil subiacent asocierea dintre vaccinarea ARNm COVID-19 și debutul sclerozei multiple [17]. Conform unui studiu, pacienții cunoscuți cu scleroză multiplă anterioară, fiind pe tratament imunomodulator, reactivitatea pacientului la vaccinare Covid-19 este una pozitivă, pe când sistarea tratamentului imunomodulator atestă o reducere semnificativă a răspunsului imun post-vaccinal [21].

Tulburările funcționale.

Tulburările funcționale fac parte și ele din cadrul complicațiilor postvaccinale, fiind reprezentate prin tulburări cognitive și stări depresive [22].

Un număr tot mai mare de rapoarte indică faptul că simptomele funcționale pot debuta în urma vaccinării împotriva Covid-19, manifestându-se la unii pacienți prin tulburări funcționale de mișcare sau slăbiciune prelungită a membrelor și disfuncție senzorială, tabloul clinic fiind similar cu sindromul Guillain-Barré, ceea ce necesită o abordare mai amplă atât în diagnostic cât și inițierea unui tratament prompt [23]. Depresia postvaccinală Covid-19 apare cu predispunere la femei, înregistrând un risc de 3,6 ori mai mare comparativ cu bărbații, în special după administrarea 1 doze. Majoritatea pacienților fiind cu depresie anterioară [24]. Conform unui studiu [20], schizofrenia și tulburările bipolare au arătat o incidență cumulată mai mică în grupul vaccinat decât în grupul nevaccinat pe când depresia, anxietatea legată de stres și în contextul manifestărilor somatoforme au crescut considerabil după vaccinarea Covid-19.

Concluzii.

În cadrul studiului nostru am evidențiat complicații neurologice post-vaccinale Covid-19 de la cele mai frecvente, cu instalare precoce din primele orele după vaccinare până la cele mai puțin frecvente, cu un debut mai tardiv, însă de o importanță majoră. Cefalee este una din cele mai frecvente, mediatizate, debutate precoce complicație. Cefaleea post-vaccinală poate fi de tip migrenos -51,1% și tip tensional-27,4%[1]. Cefaleea a debutat cel mai frecvent după administrarea vaccinului AstraZeneca, fiind urmată de vaccinul Sputnik V. Cefaleea de intensitate severă, care nu cedează la analgezice, cu o durată îndelungată reprezintă un „semnal de alarmă” cu pericol de dezvoltare a celei mai severe complicații precum este sinus tromboza. Cunoașterea datelor reale despre complicațiile care apar după vaccinurile COVID 19 permite decizia informată a pacienților și evitarea miturilor și dezinformării.

Bibliografie.

1. S. Nasergivehchi, M. Togha, E. Jafari, M. Sheikhhvatan, and D. Shahamati, “Headache following vaccination against COVID-19 among healthcare workers with a history of COVID-19 infection: a cross-sectional study in Iran with a meta-analytic review of the literature,” *Head Face Med*, vol. 19, no. 1, Dec. 2023, doi: 10.1186/s13005-023-00363-4.
2. A. Chatterjee and A. Chakravarty, “Neurological Complications Following COVID-19 Vaccination,” Jan. 01, 2023, *Springer*. doi: 10.1007/s11910-022-01247-x.
3. S. Jarius, N. Bieber, J. Haas, and B. Wildemann, “MOG encephalomyelitis after vaccination against severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 (SARS-CoV-2): case report and comprehensive review of the literature,” *J Neurol*, 2022, doi: 10.1007/s00415-022-11194-9.
4. M. Yu, S. Nie, Y. Qiao, and Y. Ma, “Guillain-Barre syndrome following COVID-19 vaccines: A review of literature,” 2023, *Frontiers Media S.A.* doi: 10.3389/fimmu.2023.1078197.
5. M. Kakovan, S. Ghorbani Shirkouhi, M. Zarei, and S. Andalib, “Stroke Associated with COVID-19 Vaccines,” Jun. 01, 2022, *W.B. Saunders*. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106440.
6. M. Jameie *et al.*, “Characteristics of headaches attributed to SARS-CoV-2 vaccination and factors associated with its frequency and prolongation: a cross-sectional cohort study,” *Front Neurol*, vol. 14, 2023, doi: 10.3389/fneur.2023.1214501.
7. S. Eslait-Olaciregui, K. Llinás-Caballero, D. Patiño-Manjarrés, T. Urbina-Ariza, J. F. Cediell-Becerra, and C. A. Domínguez-Domínguez, “Serious neurological adverse events following immunization against SARS-CoV-2: a narrative review of the literature,” Jan. 01, 2023, *SAGE Publications Ltd.* doi: 10.1177/20420986231165674.
8. M. Castaldo *et al.*, “Headache onset after vaccination against SARS-CoV-2: a systematic literature review and meta-analysis,” Dec. 01, 2022, *BioMed Central Ltd.* doi: 10.1186/s10194-022-01400-4.
9. E. Caronna *et al.*, “Headache attributed to SARS-CoV-2 infection, vaccination and the impact on primary headache disorders of the COVID-19 pandemic: A comprehensive review,” Jan. 01, 2023, *SAGE Publications Ltd.* doi: 10.1177/03331024221131337.
10. J. González-Menacho, M. Villas-Roca, H. Castañé, J. Joven, J. Camps, and S. Iftimie, “Can COVID-19 vaccines relieve severe tension-type headache and migraine?,” *Med Hypotheses*, vol. 161, Apr. 2022, doi: 10.1016/j.mehy.2022.110812.
11. A. Torrente *et al.*, “New-onset headache following COVID-19: An Italian multicentre case series,” *J Neurol Sci*, vol. 446, Mar. 2023, doi: 10.1016/j.jns.2023.120591.
12. M. Elfil *et al.*, “Cerebral venous sinus thrombosis after COVID-19 vaccination: a case report and literature review,” *Oxf Med Case Reports*, vol. 2023, no. 1, pp. 30–37, Jan. 2023, doi: 10.1093/omcr/omac154.
13. L. M. Foo, W.-H. Wan Hitam, M. Ibrahim, and K. S. Sonny Teo, “Extensive Cerebral Venous Sinus Thrombosis Post COVID-19 Vaccination,” *Cureus*, Jan. 2023, doi: 10.7759/cureus.33637.
14. S. A. Meo, N. Shaikh, F. A. Abukhalaf, and A. S. Meo, “Exploring the adverse events of Oxford–AstraZeneca, Pfizer–BioNTech, Moderna, and Johnson and Johnson COVID-19 vaccination on Guillain–Barré Syndrome,” *Sci Rep*, vol. 14, no. 1, Dec. 2024, doi: 10.1038/s41598-024-66999-7.
15. P. Neophytou, A. Artemiadis, G. M. Hadjigeorgiou, and P. Zis, “Miller Fischer syndrome after COVID-19 infection and vaccine: a systematic review,” Oct. 01, 2023, *Springer Science and Business Media Deutschland GmbH*. doi: 10.1007/s13760-023-02336-5.
16. D. Alijanzadeh *et al.*, “Clinical characteristics and prognosis of temporary miller fisher syndrome following COVID-19 vaccination: a systematic review of case studies,” *BMC Neurol*, vol. 23, no. 1, Dec. 2023, doi: 10.1186/s12883-023-03375-4.
17. T. L. Xiao, A. Zaharia, A. S. Al-Smadi, and C. J. Murphy, “Transverse myelitis following bivalent COVID-19 booster vaccine and quadrivalent seasonal influenza vaccine,” Aug. 01, 2023, *John Wiley and Sons Inc.* doi: 10.1111/cen3.12742.
18. I. Lotan, M. Lydston, M. Levy, B. Chwalisz, and M. J. Dinkin, “Neuro-Ophthalmological Complications of the COVID-19 Vaccines: A Systematic Review,” *Journal of Neuro-Ophthalmology*, vol. 42, no. 2, pp. 154–162, Jun. 2022, doi: 10.1097/WNO.0000000000001537.
19. M. Alluqmani, “New Onset Multiple Sclerosis Post-COVID-19 Vaccination and Correlation With Possible Predictors in a Case-Control Study,” *Cureus*, Mar. 2023, doi: 10.7759/cureus.36323.
20. K. Toljan, M. Amin, A. Kunchok, and D. Ontaneda, “New diagnosis of multiple sclerosis in the

- setting of mRNA COVID-19 vaccine exposure,” *J Neuroimmunol*, vol. 362, Jan. 2022, doi: 10.1016/j.jneuroim.2021.577785.
21. E. C. Tallantyre *et al.*, “COVID-19 Vaccine Response in People with Multiple Sclerosis,” *Ann Neurol*, vol. 91, no. 1, pp. 89–100, Jan. 2022, doi: 10.1002/ana.26251.
 22. S. Zhao, S. Toniolo, A. Hampshire, and M. Husain, “Effects of COVID-19 on cognition and brain health,” Nov. 01, 2023, *Elsevier Ltd*. doi: 10.1016/j.tics.2023.08.008.
 23. A. De Souza, R. Jacques, and S. Mohan, “Vaccine-Induced Functional Neurological Disorders in the Covid-19 Era,” May 01, 2023, *Cambridge University Press*. doi: 10.1017/cjn.2022.48.
 24. B. Chaurasia, V. Chavda, B. Lu, K. Garg, and N. Montemurro, “Cognitive deficits and memory impairments after COVID-19 (Covishield) vaccination,” *Brain Behav Immun Health*, vol. 22, Jul. 2022, doi: 10.1016/j.bbih.2022.100463.
 25. H. J. Kim, M. H. Kim, M. G. Choi, and E. M. Chun, “Psychiatric adverse events following COVID-19 vaccination: a population-based cohort study in Seoul, South Korea,” *Mol Psychiatry*, 2024, doi: 10.1038/s41380-024-02627-0.
 26. R. Hosseini and N. Askari, “A review of neurological side effects of COVID-19 vaccination,” Dec. 01, 2023, *BioMed Central Ltd*. doi: 10.1186/s40001-023-00992-0.
 27. K. Shahsavarinia *et al.*, “Bell’s Palsy and COVID-19 Vaccination: A Systematic Review,” *Med J Islam Repub Iran*, vol. 36, no. 1, 2022, doi: 10.47176/mjiri.36.85.
 28. A. Vogrig *et al.*, “Central nervous system immune-related disorders after SARS-CoV-2 vaccination: a multicenter study,” *Front Immunol*, vol. 15, 2024, doi: 10.3389/fimmu.2024.1344184.
 29. I. M. Dighriri *et al.*, “Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine (BNT162b2) Side Effects: A Systematic Review,” *Cureus*, Mar. 2022, doi: 10.7759/cureus.23526.
 30. C. M. Marra, C. Jose, T. Rudroo, and L. Chamard-Witkowski, “OPEN ACCESS EDITED AND REVIEWED BY Editorial: The NeuroCOVID-syndrome: cognitive and psychological profiles, physiopathology, and impact on neurologically vulnerable populations,” 2024, doi: 10.1001/jamaneurol.

C.Z.U.:616.8-009:616.98:578.834.1COVID

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.3-80.10>

COMPLICAȚIILE NEUROLOGICE POST – INFECȚIE COVID-19

¹Ina COJOCARU, cercet. șt., stagiar,¹Oxana GROSU, dr. în șt. med., cercet. șt.,¹Lilia ROTARU, dr. în șt. med., cercet. șt.,¹Galina CORCEA, dr., în șt., med., cercet. șt.,¹Stela ODOBESCU, dr. hab. în șt. med., conf. cercet.,¹Ion MOLDOVANU, dr. hab. în șt. med., prof. univ.¹IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”, Chișinău, Republica Moldovae-mail: ina.cojocarui@yahoo.com

Rezumat.

Virusul SARS-CoV-2 este un virus din grupa coronavirusurilor cu afinitate pentru afectarea mai multor sisteme, cum ar fi respirator, cardiovascular, renal, gastrointestinal. Un rol aparte îi revine sistemului nervos, această infecție implicând afectarea sistemului nervos central (SNC) și sistemului nervos periferic (SNP). Principalele căi de transmitere virală fiind calea periferică, calea hematogenă și cea limfatică. Angiotensin convertaza 2 (ACE2) având un rol esențial în patogeneza Covid-19, stă la baza mecanismelor inflamatorii și așa zisei „furtuni de citokine”, influențând dezvoltarea coagulopatiilor și complicațiilor ulterioare, cu invazia virală a țesutului cerebral datorită trecerii de bariera hematoencefalice.

În cadrul articolului am analizat căile principale de invazie virală, cât și complicațiile neurologice dezvoltate, atât cu implicarea sistemului nervos central, cât și a celui periferic. Un rol aparte le revine și tulburărilor funcționale, cognitive, cât și a sindroamelor dureroase de durată post-infecție Covid-19.

Cuvintele cheie: Covid-19, complicațiile neurologice, cefalee, sindromul Guillain-Barre, tulburări cognitive.

Summary. Neurological complications post – COVID-19 infection.

The Sars-CoV-2 virus is from the coronavirus group with an affinity for affecting several systems, such as respiratory, cardiovascular, renal, gastrointestinal. A special role belongs to the nervous system, this infection involving the central nervous system (CNS) and the peripheral nervous system (PNS). The main viral transmission routes are the peripheral, hematogenous and lymphatic routes. Angiotensin convertase 2 (ACE2) has an essential role in the pathogenesis of Covid-19, underlies the inflammatory mechanisms and the so-called “cytokine storms”, influencing the development of coagulopathies and subsequent complications, with viral invasion of brain tissue due to crossing the blood-brain barrier.

In the article, we analysed the main routes of viral invasion, as well as the neurological complications developed, involving both the central and peripheral nervous systems.

Keywords: Covid-19, neurological complications, headache, Guillain-Barre syndrome, cognitive disorders.

Резюме. Неврологические осложнения после инфекции Ковид-19.

Вirus Sars-CoV-2 относится к группе коронавирусов, обладающих способностью поражать несколько систем, таких как дыхательная, сердечно-сосудистая, почечная, желудочно-кишечная. Особая роль принадлежит нервной системе, эта инфекция затрагивает центральную нервную систему (ЦНС) и периферическую нервную систему (ПНС). Основными путями передачи вируса являются периферический, гематогенный и лимфатический пути. Ангиотензинконвертаза 2 (АПФ2) играет существенную роль в патогенезе КОВИД-19, лежит в основе воспалительных механизмов и так называемых «цитокиновых штормов», влияющих на развитие коагулопатий и последующих осложнений, при вирусной инвазии мозговой ткани за счет пересечения гематоэнцефалического барьера. В статье проанализированы основные пути вирусной инвазии, а также развивающиеся неврологические осложнения, затрагивающие как центральную, так и периферическую нервную систему.

Ключевые слова: КОВИД-19, неврологические осложнения, головная боль, синдром Гийена-Барре, когнитивные расстройства.

Introducere.

Pandemia COVID-19 s-a răspândit fulgerător devenind o problemă globală în câteva luni. De la început, OMS ne vorbește despre gravitatea acestei pandemii – care se prezenta ca o urgență de sănătate publică, ca fiind cea mai mare pandemie după cea de gripă din anul 1918. Odată cu identificarea agentului

patogen, identificarea măsurilor de protecție, de izolare, elaborarea vaccinurilor, s-a valorificat importanța nu atât a manifestărilor clinice inițiale, care erau reprezentate prin febră, cefalee, amețeală, insuficiență respiratorie cu pneumonii asociate, tulburări olfactive, cât și importanța majoră a complicațiilor ulterior dezvoltate, atât în primele

săptămâni post-infecție, cât și cele instalate mai târziu în decurs de câteva luni. Complicațiile mai frecvent identificate și descrise au fost cele pulmonare și cardiovasculare, iar cele neurologice au fost mai puțin studiate și analizate [1], [2], [3].

Scopul cercetării a fost analiza critică a literaturii de specialitate publicată referitor la mecanismele patofiziologice și manifestarea clinică a implicării precoce și tardive a sistemului nervos după suportarea infecției COVID 19.

Materiale și metode.

Articolul prezentat este o sinteză narativă a rezultatelor publicate la tema cercetării. Am efectuat o căutare electronică prin intermediul a două baze de date: PubMed și Google Scholar pentru toate tipurile de studii (rapoartele de caz, serii de cazuri, studiu transversal cu o revizuire a literaturii meta-analitice, revizuire sistematică, metaanaliză, studiu retrospectiv, studiu de cohortă, studii caz – control) în care se evidențiază totalitatea complicațiilor neurologice după suportarea infecției Covid-19. Au fost incluse toate articolele publicate de la 1 ianuarie 2020 până la 1 ianuarie 2024, în limba engleză, în reviste cu factor de impact și recenzare riguroasă. Cuvintele de căutare au fost: *complicații neurologice post COVID 19*, *complicații neurologice și infecția Covid-19*. Pe baza criteriilor noastre de căutare, am găsit articole din PubMed (n = 210) și Google Scholar (n = 260). Dintre acestea, autorii G.O. și C.I. au identificat 20 de articole drept duplicate. Am analizat, respectiv, 470 articole după titlu și rezumate și am revizuit literatura full-text conform obiectivului studiului nostru, după eliminarea a 450 de articole care nu aveau informații clinice și nu au îndeplinit obiectivul studiului nostru. Am inclus 20 de articole pentru studiul nostru (fig. 1).

ALGORITMUL

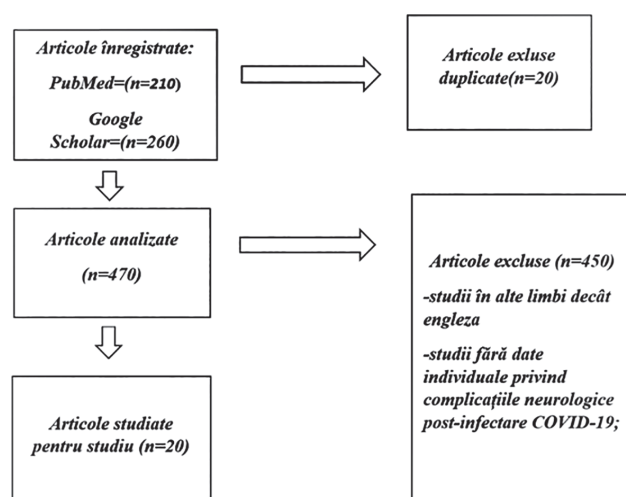


Figura 1. Algoritmul studiului

Rezultate și discuții.

Mai multe studii au încercat identificarea potențialelor căi de invazie/penetrare a virusului SARS-CoV-2 în sistemul nervos, fiind propuse calea hematogenă prin sânge, și calea limfatică cu trecerea barierei hematoencefalice (fig.1) [4]. Căile hematogene și neuronale sunt principalele căi prin care SARS-CoV-2 infectează creierul uman. Receptorul acestui virus este receptorul ACE-2, iar mecanismul prin care provoacă manifestări neurologice este furtuna de citokine cauzată de leziuni mediate imun, leziuni hipoxice și coagulopatii (fig. 2).

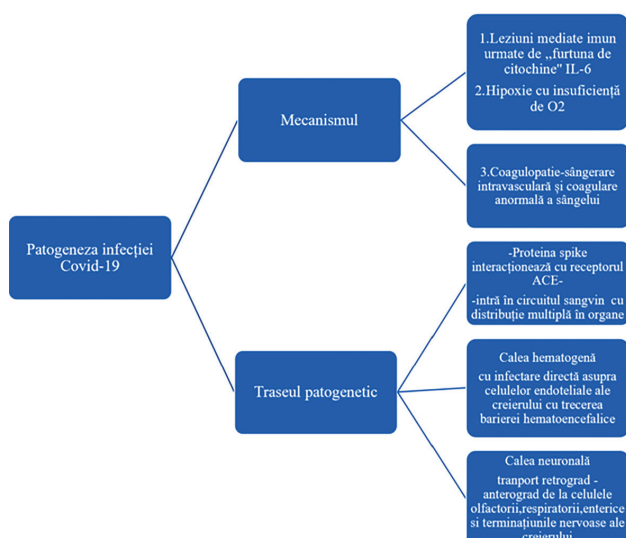


Figura 2. Patogeneza infecției Covid-19

Căile de infectare și mecanismul patogenic al infecției Covid-19

Infecția Covid-19 poate invada direct creierul prin placa cribriformă care este situată aproape de bulbul olfactiv. Virusul SARS-Cov-2 este un virus neurotrop care duce la dezvoltarea timpurie a anosmiei și ageuziei, întâlnite într-un raport mare la pacienții infectați Covid-19. Afinitatea afectării simțului olfactiv este explicată de organizarea anatomică a nervilor și a bulbului olfactiv. Ținând cont de faptul că bulbul olfactiv și inervația olfactivă nu este protejată de dura mater, există o conexiune directă între cavitatea nazală și creier [5], [6], [7].

În cazul caili hematogene, virusul pătrunde în circulație, se leagă de receptori specifici a proteinei spike (receptor ACE2), care se întâlnește în multiple organe, inclusiv în creier ceea ce poate determina o gamă largă de manifestări clinice (fig. 3)

În cadrul articolului am inclus complicațiile neurologice post-infecție Covid-19 de la cele mai frecvente până la cele mai puțin frecvente: accidente vasculare cerebrale ischemice (AVC ischemic) și hemoragice, cefaleea, encefalopatia, convulsiile, tulburările olfatorii, mielita transversală (MT),

encefalomielita acută diseminată (ADEM), sindrom Guillain-Barre (GBS), tulburările cognitive și alte tulburări neurologice funcționale [8][9].

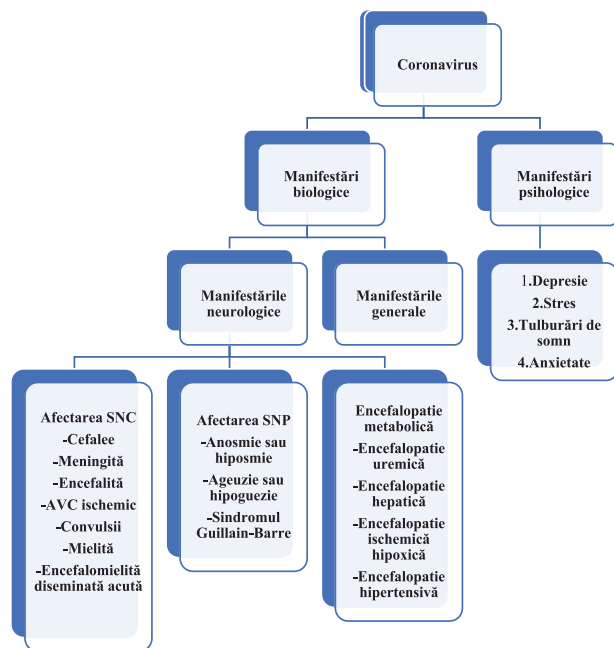


Figura 3. Reprezentare schematică a manifestărilor neurologice ale infecției COVID-19.

În cadrul studiului nostru am divizat complicațiile post-Covid în 2 grupuri mari-cu afectare a sistemului nervos central și cele cu afectarea sistemului nervos periferic.

Cefaleea. Conform unor studii durerea de cap se prezintă a fi un simptom nespecific a oricărei infecții virale, având o variație de la 3 la 13% la nivel mondial. Prezența durerii de cap este prima cauză de spitalizare, fiind persistente și asociate cu oboseala ca simptome post - COVID pe termen lung [10]. Durerea de cap se înregistrează până la 40% dintre pacienții infectați cu Covid-19, prezentându-se cu localizare bifrontală sau temporală, de la intensitate moderată până la severă. Durerea de cap asociată cu COVID-19 acut este mai frecventă la femei și la pacienții mai tineri, cu răspuns slab la administrare de analgezice, fiind frecvent asociată cu anosmia și ageuzie cu o durată medie de două săptămâni [11]. Cefaleea și amețelile sunt cele mai frecvent întâlnite semne atât în faza acută, cât și în faza post-acută a infecției SARS-CoV-2. Persoanele cu tulburări primare de cefalee au frecvent dureri de cap atât în faza acută a infecției COVID-19, cât și după vaccinare. În cazul complicațiilor tardive vorbim despre debutul tardiv al cefaleei post- Covid-19, fiind necesară diagnosticarea precoce a complicațiilor neurologice severe, cum ar fi hemoragia subarahnoidiană sau intracerebrală și tromboza venoasă corticală, o complicație neurologică gravă care este din ce în ce mai frecvent

mediatizată. Conform unui studiu prevalența cefaleei post-Covid a fost analizată la diferite intervale de timp – 47,1% la spitalizare, 10.2% la 30 zile, 16,5% la 60 zile, 10.6% la 90 zile și 8,4% la >180 zile.

Conform lui Jordi Gonz'alez-Menacho în cadrul unui studiu observațional compus din 177 pacienți ambulator consultați dintre care 120 de pacienți cu migrenă din antecedente, s-au înregistrat 8 pacienți cu migrenă episodică fără aură cu vârsta medie între 30-72 de ani și 2 pacienți cu migrenă cronică [12] Un studiu național a analizat pacienții cu cefalee și infecție COVID 19 și a prezentat rezultate asemănătoare cu un procent mare de abuz medicamentos în special la cei cu cefalee primară preexistentă [13], [14].

Complicațiile vasculare. Din procesele vasculare cerebrale distingem prezența accidentelor vasculare cerebrale ischemice, trombozele venoase cât și hemoragiile intracerebrale și subarahnoidale. Conform mai multor studii, pacienții senili sunt în grupul de risc, având factori de risc cum ar fi hipertensiunea arterială, patologii cardiovasculare, accidentul vascular cerebral și diabetul zaharat. „Furtuna de citokine” stă la baza patogenzei proceselor vasculare intracerebrale, care sunt condiționate de creșterea raportului dintre neutrofile și limfocite, feritină serică și proteina C reactivă. Tromboza este condiționată de o creștere substanțială a neutrofilelor preponderent extracelular, celulele endoteliale ducând la scăderea sintezei oxidului nitric cu inhibiția aderenței trombocitelor de leucocite. Toate aceste procese duc la tulburări de coagulare cu dezvoltarea ulterioară a accidentelor vasculare cerebrale, fie ischemice sau hemoragice. Într-un centru cu 219 pacienți spitalizați, 4,6% au dezvoltat AVC ischemic și 0,5% pacienți – hemoragie intracerebrală. Complicațiile cerebro-vasculare survin cu creșterea DD-merilor, timpului protrobinic și timpul de tromboplastină parțial activat. În grupa de risc sunt bătrânii cu risc de sindrom vascular ocluziv, tromboză venoasă și embolie pulmonară [15], [16]. Un studiu național a confirmat aceste rezultate [17], [18], [19], [20], [21].

Encefalopatia la pacienții infectați cu Covid-19 se dezvoltă de la câteva ore până la câteva zile, manifestându-se prin inflamație, hipoxie, furtună de citokine, urmată de creșterea nivelului de IL-2 și IL-7, TNF-alfa1. Maladia se manifesta prin tetrapareză, paraplegie, cu afectarea trunchiului cerebral, iar recuperarea completă sau parțială a fost obținută la majoritatea pacienților, însă simptomele reziduale au fost semnificative la unii [22]. Dacă vorbim de encefalopatie acută, aceasta se manifestă clinic prin delir, tulburări de conștiință, tulburări de atenție și tulburări senzorii. Distingem prezența mai

multor tipuri de encefalopatie post-Covid-19, cum ar fi encefalopatia hepatică, encefalopatia uremică, encefalopatia hipoxică ischemică și encefalopatia hipertensivă [23]. Encefalopatia debutează mai frecvent la adulți, 1/3 din pacienți dezvoltând encefalopatie cu manifestări clinice de la alterarea cunoștinței până la delir și convulsii. Se manifestă mai des la pacienți cu implicare concomitentă pulmonară, multiorganică, tulburări metabolice și hipoxice. Conform unui studiu de caz encefalopatia Covid-19, dezvoltată în contextul unui accident vascular cerebral, s-a atestat la un pacient de 74 de ani, care prezenta concomitent maladia Parkinson, fibrilație atrială, bronșită cronică obstructivă. Pacientul prezenta tulburări de conștiință și cefalee pronunțată [24].

Meningita și encefalita. Conform unui studiu se descriu doi pacienți care au dezvoltat meningoencefalită după infectarea Covid-19 în decurs de câteva zile, cu dezvoltare de status epileptic și tulburări neuropsihologice severe. În pofida faptului că în LCR nu s-a confirmat încărcătura virală, manifestările clinice a pacienților și tropismul viral în dezvoltarea meningoencefalitelor a avut o contribuție majoră. Un posibil mecanism care să explice prezentarea encefalitei la acești pacienți poate fi unul para-infecțios, care amintește oarecum de asocierea coronavirusurilor cu encefalomielita acută diseminată și sindromul Guillain-Barré [8].

Encefalomielita diseminată acută de origine virală în contextul infecției Covid-19 poate implica procese demielinizante severe, patogenetic manifestându-se prin „furtuna de citokine”, cu trecere a barierei hematoencefalice și inducerea necrozei și inflamației cerebrale. Depistarea encefalitei virale se efectuează prin depistarea virusului SARS-CoV-2 în LCR. Conform unui studiu s-a prezentat un caz clinic a unei femei în vârstă de 51 ani care în urma infectării cu Covid-19 a prezentat tulburări de conștiință și leziuni demielinizante multifocale acute confirmate la rezonanță magnetică nucleară (RMN), fără modificări în LCR. În urma tratamentului cu imunoglobuline intravenoase, starea generală a pacientei s-a ameliorat substanțial, cu restabilirea deficiențelor neurologice [3]. Conform altui studiu, primul caz de meningoencefalită asociată COVID-19 a fost confirmat în Spania la un bărbat de 24 de ani cu confuzie febrilă severă și convulsii tonico-clonice generalizate în februarie a anului 2020 [25].

Mielita transversă este o manifestare mai rară a infecției COVID 19, cu o incidență de la 1-4 cazuri la 1mln de populație. A fost prezentat cazul unui bărbat de 66 de ani, pacient cu COVID-19 din orașul Wuhan care a dezvoltat mielită transversă manifestată prin

slăbiciune în membrele inferioare, evoluție treptat, incontinență urinară și intestinală. Tratamentul cu IgIV, antibiotice și preparatele antivirale au arătat un indice de recuperare destul de pozitiv. Un alt caz a unui bărbat de 41 de ani care prezenta slăbiciune în toate membrele, retenție urinară și dispnee. La imagistica coloanei vertebrale s-a înregistrat mielită la nivelul cordonului medular cervical. Mielita transversă este o complicație severă, însă spre fericire una destul de rar întâlnită în contextul infecției Covid-19 [26].

Afectarea sistemului nervos periferic post-Covid-19 se poate manifesta prin anosmia sau hiposmie, ageuzia sau hipogeuzia și sindromul Guillain-Barre. Afectarea părții superioare a tractului respirator are loc prin invazia virală directă cu implicarea epiteliului olfactiv. Infecția Covid-19 are afinitate și tropism pentru afectarea receptorilor la nivelul epiteliului olfactiv datorită concentrației mari de angiotensină II ceea ce determină distrugerea celulelor stem neuronale prin apoptoză, cu inducerea anosmiei, hipoosmiei, ageuziei sau hipogeuzia. Pierdere mirosului s-a atestat în 68% din cazuri la pacienții confirmați Covid-19, iar pierderea gustului a fost constată până la 71% [9].

Sindromul Guillain-Barre a fost raportat la pacienții care au suportat infecția COVID 19 [27]. La nivel global fiind cea mai frecventă cauză de paralizie flască instalată acut [28]. Manifestările neurologice pot evolua subacut, de la câteva zile până la câteva săptămâni fiind reprezentate prin paralizie ascendentă rapidă care asociază slăbiciune proximală a membrelor, tulburări de echilibru sau coordonare deficitară a mișcărilor în timpul mersului, parestezii distale la nivelul degetelor membrelor superioare și a celor inferioare, durere accentuată prezentă la majoritatea pacienților cu SGB, hipo sau areflexia, paralizia nervilor cranieni III-VII, IX-XII și disfuncții vegetative reprezentate de: tulburări de ritm cardiac, hipertensiune sau hipotensiune posturală, hipersalivație, anhidroza sau hipersudorație, dereglări ale musculaturii sfincteriene urinare, și constipație [27].

S-au înregistrat 8 cazuri de Covid-19 asociate cu sindromul Guillain-Barre (SGB), raportate în China, Iran și Italia. Primul caz de SGB a fost raportată la un bărbat de 61 de ani din orașul Wuhan, China internat cu slăbiciune acută în picioare și oboseală. Studii de conducere nervoasă și electromiografie au prezentat inflamația rădăcinii nervoase și a nervilor periferici sugerând polineuropatia demielinizantă. Pacientul a fost testat la COVID-19-pozitiv, iar după ce a fost acordat tratamentul, pacientul a prezentat o bună recuperare motorie [29].

Tulburările psihologice și cognitive. Au fost raportate consecințe funcționale Covid-19, din

care fac parte tulburare de stres post-traumatic, anxietatea, insomnia și depresia. Din 402 pacienți, 300 spitalizați și 100 ambulator, 28% au prezentat tulburări de stres post-traumatic, 31% stări depresive, 42% anxietate, 40% insomnie și 20% simptome obsesiv-compulsive[30]. Impactul psiho-emoțional în contextul anxietății de durată de a dezvolta o formă gravă de Covid-19 a invalidizat psihologic populația la nivel mondial [30]. Se constată o frecvență crescută de dezvoltare a tulburărilor cognitive în perioada variantei delta de Covid-19. Tulburările cognitive se manifestă prin tulburări de vorbire-cu scăderea fluenței verbale, tulburări de memorie și de atenție [31]. Este important să fim vigilenți și pregătiți pentru oferirea ajutorului medical complex cu evaluare cognitivă și psihologică la majoritatea pacienților care au suportat infecția Covid-19 [32].

Concluzii.

Pandemia Covid-19 a generat o multitudine de complicații neurologice, unele instalate timpuriu, altele mai tardiv, fiind cu un pronostic nefavorabil în deosebi la pacienții cu maladii somatice concomitente. Cefaleea este cel mai frecvent raportat simptom în timpul și după suportarea infecției Covid-19. Implicare SNP prin apariția anosmiei, hiposmiei, ageuziei sau hipogeuzia este la fel de frecvent raportată. Pierdere mirosului s-a atestat în 68% din cazuri la pacienții confirmați Covid-19, iar pierderea gustului a fost constată până la 71%. Tulburările de atenție, memorie și concentrare au debutat cu predilecție la pacienții cu maladii neurodegenerative preexistente, sau la cei cu dezvoltarea complicațiilor vasculare cerebrale. Dezvoltarea strategiilor de tratament pentru complicațiile post-COVID-19 este un subiect foarte important. Printre multitudine de simptome pe care le poate prezenta un supraviețuitor COVID-19, oboseala și dispneea sunt probabil cele mai deranjante. Recuperarea fizică și psiho-emoțională are un rol esențial.

Bibliografie.

1. E. Beghi *et al.*, "Approaches to Understanding COVID-19 and its Neurological Associations," *Ann Neurol*, vol. 89, no. 6, 2021, doi: 10.1002/ana.26076.
2. R. Helbok *et al.*, "NeuroCOVID: it's time to join forces globally," 2020. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30322-7.
3. K. Keyhanian, R. P. Umeton, B. Mohit, V. Davoudi, F. Hajighasemi, and M. Ghasemi, "SARS-CoV-2 and nervous system: From pathogenesis to clinical manifestation," 2021. doi: 10.1016/j.jneuroim.2020.577436.
4. S. Singh, N. Meher, A. Mohammed, M. K. A. A. Razab, L. V. K. S. Bhaskar, and N. M. Nawari, "Neurological infection and complications of SARS-CoV-2: A review," Feb. 03, 2023, *Ediciones Doyma, S.L.* doi: 10.1097/MD.00000000000030284.
5. Y. Leven and J. Bösel, "Neurological manifestations of COVID-19 – an approach to categories of pathology," *Neurol Res Pract*, vol. 3, no. 1, 2021, doi: 10.1186/s42466-021-00138-9.
6. A. Yassin *et al.*, "Neurological manifestations and complications of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis," *BMC Neurol*, vol. 21, no. 1, 2021, doi: 10.1186/s12883-021-02161-4.
7. G. Nepal *et al.*, "Neurological manifestations of COVID-19: A systematic review," *Crit Care*, vol. 24, no. 1, 2020, doi: 10.1186/s13054-020-03121-z.
8. S. H. Y. Chou *et al.*, "Global Incidence of Neurological Manifestations among Patients Hospitalized with COVID-19 - A Report for the GCS-NeuroCOVID Consortium and the ENERGY Consortium," *JAMA Netw Open*, 2021, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.12131.
9. E. Beghi *et al.*, "Short- and long-term outcome and predictors in an international cohort of patients with neuro-COVID-19," *Eur J Neurol*, vol. 29, no. 6, 2022, doi: 10.1111/ene.15293.
10. C. Fernández-de-las-Peñas *et al.*, "The presence of headache at onset in SARS-CoV-2 infection is associated with long-term post-COVID headache and fatigue: A case-control study," *Cephalalgia*, vol. 41, no. 13, pp. 1332–1341, Nov. 2021, doi: 10.1177/03331024211020404.
11. B. F. Guedes, "NeuroCOVID-19: a critical review," May 01, 2022, *Associação Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. doi: 10.1590/0004-282X-ANP-2022-S136.
12. J. González-Menacho, M. Villas-Roca, H. Castañé, J. Joven, J. Camps, and S. Iftimie, "Can COVID-19 vaccines relieve severe tension-type headache and migraine?," *Med Hypotheses*, vol. 161, Apr. 2022, doi: 10.1016/j.mehy.2022.110812.
13. E. Cebotari, O. Grosu, S. Odobescu, L. Rotaru, G. Corcea, and I. Moldovanu, "Medication overuse in patients with headache during the COVID-19 pandemic," vol. 64, no. September, p. 80009, 2021.
14. O. Grosu, "Consumul medicamentos la pacienții cu cefalee în perioada post COVID," *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, pp. 164–169, 2021.
15. E. Beghi *et al.*, "The European Academy of Neurology COVID-19 registry (ENERGY): an international instrument for surveillance of neurological complications in patients with COVID-19," *Eur J Neurol*, vol. 28, no. 10, 2021, doi: 10.1111/ene.14652.
16. S. Dewanjee, J. Vallamkondu, R. S. Kalra, N. Puuvada, R. Kandimalla, and P. H. Reddy, "Emerging COVID-19 Neurological Manifestations: Present Outlook and Potential Neurological Challenges in COVID-19 Pandemic," 2021. doi: 10.1007/s12035-021-02450-6.
17. O. Grosu, G. Zolotco, and G. Corcea, "Subarachnoid hemorrhage associated with COVID-19 infection," *International Journal of Stroke*, vol. 16, no. 2

- SUPPL, p. 162, 2021, [Online]. Available: papers3://publication/uuid/4C588966-D49E-4B6C-A928-6BD0CECD2FBD
18. V. Popa, O. Grosu, A. Manvelov, and E. Cebotari, "Neurological complications in patients with COVID 19 infections: results of the ENERGY study in Republic of Moldova," no. 1, p. 207, 2021.
 19. O. Grosu, V. Popa, A. Manvelov, and E. Cebotari, "STROKE AS THE MAIN PRESENTATION IN THE MOLDOVAN COHORT OF PATIENTS WITH COVID AND NEUROLOGICAL MANIFESTATION," *International Journal of Stroke*, vol. 16, no. 2, p. 849, 2021.
 20. V. Popa *et al.*, "Preliminary results of the ENERGY study (Ean NEuro-covid ReGistrY) in the Republic of Moldova," vol. 64, no. September, p. 2021, 2021.
 21. C. Cazacu *et al.*, "Cerebral venous thrombosis after COVID-9 infection : case report," *Moldovan medical Journal*, vol. 64, no. September, p. 2021, 2021.
 22. S. Jarius, N. Bieber, J. Haas, and B. Wildemann, "MOG encephalomyelitis after vaccination against severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 (SARS-CoV-2): case report and comprehensive review of the literature," *J Neurol*, 2022, doi: 10.1007/s00415-022-11194-9.
 23. A. Chatterjee and A. Chakravarty, "Neurological Complications Following COVID-19 Vaccination," Jan. 01, 2023, *Springer*. doi: 10.1007/s11910-022-01247-x.
 24. B. S. Srichawla, T. Fang, V. Kipkorir, and M. A. Garcia-Dominguez, "Reversible cerebral vasoconstriction syndrome and posterior reversible encephalopathy syndrome following vaccination: analysis of the VAERS database and systematic review," *Annals of Medicine & Surgery*, vol. 86, no. 3, pp. 1251–1260, Mar. 2024, doi: 10.1097/ms9.0000000000001407.
 25. M. A. Islam, C. Cavestro, S. S. Alam, S. Kundu, M. A. Kamal, and F. Reza, "Encephalitis in Patients with COVID-19: A Systematic Evidence-Based Analysis," Aug. 01, 2022, *MDPI*. doi: 10.3390/cells11162575.
 26. N. Gulati, S. Kapila, L. Bhalla Sehgal, V. Sehgal, and P. LNU, "Myelitis Following COVID-19 Illness," *Cureus*, Aug. 2022, doi: 10.7759/cureus.28134.
 27. M. Yu, S. Nie, Y. Qiao, and Y. Ma, "Guillain-Barre syndrome following COVID-19 vaccines: A review of literature," 2023, *Frontiers Media S.A.* doi: 10.3389/fimmu.2023.1078197.
 28. M. T. Abuawwad *et al.*, "Guillain-Barré syndrome after COVID-19 vaccination: A systematic review and analysis of case reports," Mar. 01, 2024, *Elsevier B.V.* doi: 10.1016/j.clineuro.2024.108183.
 29. B. N. Harapan and H. J. Yoo, "Neurological symptoms, manifestations, and complications associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19)," 2021. doi: 10.1007/s00415-021-10406-y.
 30. S. Zhao, S. Toniolo, A. Hampshire, and M. Husain, "Effects of COVID-19 on cognition and brain health," Nov. 01, 2023, *Elsevier Ltd.* doi: 10.1016/j.tics.2023.08.008.
 31. C. M. Marra, C. Jose, T. Rudroo, and L. Chamard-Witkowski, "OPEN ACCESS EDITED AND REVIEWED BY Editorial: The NeuroCOVID-syndrome: cognitive and psychological profiles, physiopathology, and impact on neurologically vulnerable populations," 2024, doi: 10.1001/jamaneurol.
 32. B. F. Guedes, "NeuroCOVID-19: a critical review," May 01, 2022, *Associacao Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. doi: 10.1590/0004-282X-ANP-2022-S136.

C.Z.U.: 614.253:34.08:316.614

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.3-80.11>

ATITUDINEA MEDICILOR FAȚĂ DE ERORILE MEDICALE: MĂSURI DE SUPT PENTRU MEDICI ȘI PREVENIREA ERORILOR

¹Doina RUSU, dr. în șt. med., conf. univ.,²Constantin PISARENCO, dr. în drept, conf. univ.,¹Mihaela MANEA, m.m.s.p.,¹Serghei PISARENCO, dr. hab. în șt. med., conf. univ.,¹Aliona DAVID, dr. în șt. med.,

Victoria NICOLAEV, ftiziopneumolog,

¹Irina VOLOȘCIUC, ftiziopneumolog,¹Eugenia CHEIANU, ftiziopneumolog¹IMSP Institutul de Ftiziopneumologie “Chiril Draganuic”, Chișinău, Republica Moldova²IP Universitatea Liberă Internațională din Moldova, Chișinău, Republica Moldovae-mail: dr.doina.rusu@gmail.com

Rezumat.

Articolul analizează atitudinea medicilor față de erorile medicale și măsurile de prevenire a acestora. Cercetarea examinează impactul erorilor asupra activității profesionale și explorează măsuri de susținere pentru reducerea riscurilor. Un sondaj efectuat pe 60 de medici a evidențiat stresul și vinovăția ca principale consecințe. Părerile despre eficiența măsurilor de susținere sunt împărțite. Rezultatele subliniază necesitatea unor strategii eficiente de formare și a unui mediu care să permită discuții deschise despre erori.

Cuvinte cheie: erori medicale, calitatea asistenței, susținere, prevenire, drept medical.

Summary. Doctors' Attitudes Toward Medical Errors: Support Measures for Doctors and Error Prevention.

The article analyzes doctors' attitudes toward medical errors and prevention measures. It focuses on the consequences of errors for professional activity and identifies support measures to reduce risks. A survey of 60 doctors revealed stress and guilt as the main consequences of errors. Opinions on the effectiveness of support systems were divided. The findings highlight the need for effective training strategies and a supportive environment for open discussions about errors.

Keywords: medical errors, healthcare quality, support, prevention, medical law.

Резюме. Отношение врачей к медицинским ошибкам: меры поддержки врачей и предотвращение ошибок.

Статья посвящена анализу отношения врачей к медицинским ошибкам и мерам их предотвращения. Основное внимание уделено изучению последствий ошибок для профессиональной деятельности врачей и выявлению мер поддержки, способствующих снижению их риска. На основе опроса 60 врачей выявлены основные последствия ошибок – стресс и чувство вины. Также изучены мнения о мерах поддержки, которые оказались неоднозначными. Результаты подчеркивают необходимость внедрения эффективных стратегий обучения и создания среды для открытого обсуждения ошибок.

Ключевые слова: медицинские ошибки, качество помощи, меры поддержки, профилактика, медицинское право.

Introducere.

Eroarea medicală ca fenomen medical și juridic cuprinde o gamă largă de acțiuni sau inacțiuni din partea personalului medical, care duc la consecințe nedorite pentru sănătatea pacientului. Acest fenomen complex ocupă un loc important în practica clinică, dreptul medical și medicina legală, jucând un rol cheie în dezvoltarea standardelor de calitate ale îngrijirilor medicale, precum și în asigurarea protecției legale atât a pacienților, cât și a personalului medical.

Într-o lume în care știința medicală și tehnologiile se dezvoltă cu o viteză incredibilă, erorile medicale

rămân o sursă semnificativă de îngrijorare atât pentru lucrătorii medicali, cât și pentru pacienți. Acestea pot varia de la complicații minore până la consecințe grave, uneori fatale, subminând încrederea în sistemul medical și cauzând consecințe emoționale, fizice și financiare semnificative. În acest context, înțelegerea naturii erorilor medicale, a factorilor care contribuie la apariția lor și a strategiilor de prevenire devin aspecte vitale ale îngrijirii moderne de sănătate. Medicii care se confruntă cu consecințele propriilor erori traiesc experiența unui stres psihologic profund și sentimente de vinovăție. Aceste emoții îi fac „a doua victimă” a

situației, în timp ce suferințele lor rămân mai puțin vizibile pentru societate în comparație cu victimele directe – pacienții.

Prezentul eseu se bazează pe un sondaj care oferă o perspectivă unică asupra erorilor medicale din punctul de vedere al lucrătorilor medicali, asupra impactului erorilor în viața profesională, precum și a măsurilor de sprijin și a strategiilor care pot reduce frecvența și gravitatea erorilor.

Scopul cercetării a fost analiza atitudinii și cunoștințelor medicilor față de erorile medicale și identificarea măsurilor de sprijin al medicilor pentru prevenirea acestor erori.

Material și metode.

Studiul s-a bazat pe chestionarea anonimă a 60 de medici. Chestionarul a inclus întrebări generale și legate de experiența personală privind erorile medicale, impactul acestora asupra activității profesionale, sentimentele de vinovăție și stres, precum și despre măsurile de sprijin și strategiile existente pentru prevenirea erorilor. După colectarea datelor, chestionarele au fost analizate pentru obținerea de rezultate cantitative, inclusiv date estimative despre frecvența apariției erorilor, factorii principali care le influențează și sugestiile pentru îmbunătățirea sistemului și practicii medicale.

Rezultate și discuți.

În practica clinică, eroarea medicală este printre cei mai importanți factori care influențează calitatea și siguranța îngrijirii medicale. Eroarea poate apărea la orice etapă a procesului diagnostic și terapeutic: de la stabilirea diagnosticului până la prescrierea și implementarea tratamentului. Conștientizarea posibilității de erori și aplicarea activă a principiilor de gestionare a riscurilor și a calității îngrijirii medicale sunt orientate spre minimizarea impactului acestora asupra pacientului. Minimizarea impactului include elaborarea și respectarea protocoalelor clinice, formarea continuă a personalului medical și crearea unei culturi a deschiderii și siguranței, în care fiecare angajat poate discuta despre riscurile și posibilele erori fără frică de pedeapsă.

Din punct de vedere legal, eroarea medicală este interpretată prin prisma responsabilității juridice pentru prejudiciul cauzat pacientului. Dreptul medical reglementează condițiile și circumstanțele în care acțiunea sau inacțiunea personalului medical poate fi considerată drept neglijență profesională sau culpă. Acesta acoperă aspecte precum nivelul adecvat al furnizării de îngrijiri medicale, consimțământul informat și dreptul pacientului la primirea de îngrijire medicală de calitate. De asemenea, dreptul medical prevede mecanisme de protecție a drepturilor pacienților, inclusiv reglementarea sistemului de

asigurări medicale, stabilirea condițiilor de protecție juridică și acordarea compensațiilor pentru prejudiciul cauzat.

Subiectul erorii medicale este unul sensibil și tot mai frecvent abordat în ultimul timp. Tot mai des pacienții au îndoieli legate de diagnosticul stabilit de medic, precum și de tratamentul indicat.

Tema erorilor medicale este foarte complexă și depinde de o multitudine de factori, inclusiv cadrul legislativ al țării, standardele medicale și normele eticii profesionale: ca eroarea de bună-credință manifestată prin greșeli neintenționate, determinate de limitele artei medicale și de unicitatea pacientului, dar mereu ghidate de principiul hipocratic de a nu face rău [5] și ca activitatea sau inactivitatea conștientă a prestatorului de servicii de sănătate, soldată cu moartea sau dauna cauzată sănătății pacientului din imprudență, neglijență sau lipsă de profesionalism [2].

Eroarea de bună-credință în contextul erorii medicale subînțelege că medicul, acționând în limitele cunoștințelor și experienței sale profesionale, ia o decizie care ulterior se dovedește a fi incorectă, însă nu au existat motive ca el să se îndoiască de adecvarea acesteia în momentul luării deciziei. Acest lucru poate să se întâmple, de exemplu, din cauza ambiguității tabloului clinic sau din cauza insuficienței cunoștințelor științifice despre boala dată la momentul tratamentului. În astfel de cazuri, medicul nu poartă responsabilitate morală sau legală, cu condiția că toate standardele profesionale și protocoalele de tratament au fost respectate.

Încălcarea din neglijență de către medic sau de către un alt lucrător medical a regulilor sau metodelor de acordare a asistenței medicale implică o atitudine neglijentă sau neadecvată față de îndeplinirea obligațiilor profesionale, ceea ce duce la eroare. În acest context, eroare medicală este „activitatea sau inactivitatea conștientă a prestatorului de servicii de sănătate, soldată cu moartea sau dauna cauzată sănătății pacientului din imprudență, neglijență sau lipsă de profesionalism” [2]. Această definiție subliniază faptul că neglijența medicală nu este o acțiune inconștientă a medicului, ci dimpotrivă, este o activitate conștientă, care intră sub incidența legislației penale. În acest caz, eroarea medicală devine rezultatul ignorării standardelor cunoscute și recomandate de îngrijire, investigare insuficientă a pacientului, interpretare greșită a datelor medicale sau neglijarea informațiilor importante despre starea de sănătate a pacientului.

În cazurile în care este demonstrată neglijența, medicul poate fi tras atât la răspundere legală, cât și profesională, inclusiv cu posibilitate de urmărire penală, sancțiuni administrative și pierderea licenței

de practică medicală [4, 8]. Conform art. 213 din Codul penal al Republicii Moldova nr. 985 din 18 aprilie 2002, „Încălcarea din neglijență de către medic sau de către un alt lucrător medical a regulilor sau metodelor de acordare a asistenței medicale, dacă aceasta a cauzat: a) vătămarea gravă a integrității corporale sau a sănătății; b) decesul pacientului – se pedepsește cu închisoare de până la 3 ani cu (sau fără) privarea de dreptul de a ocupa anumite funcții sau de a exercita o anumită activitate pe un termen de la 2 la 5 ani.” [1].

Potrivit art. 162 al aceluiași cod, (1) Neacordarea de ajutor, fără motive întemeiate, unui bolnav de către o persoană care, în virtutea legii sau a regulilor speciale, era obligată să îl acorde, se pedepsește cu amendă în mărime de la 550 la 850 unități convenționale sau cu muncă neremunerată în folosul comunității de la 100 la 240 de ore. (1¹) Aceeași faptă săvârșită din motive de prejudecată se pedepsește cu amendă în mărime de la 600 la 900 unități convenționale sau cu muncă neremunerată în folosul comunității de la 150 la 240 de ore. (2) Aceeași faptă care a provocat din imprudență: a) o vătămare gravă a integrității corporale sau a sănătății; b) decesul bolnavului - se pedepsește cu închisoare de până la 5 ani cu privarea de dreptul de a ocupa anumite funcții sau de a exercita o anumită activitate pe un termen de până la 3 ani.”

Determinarea, dacă o anumită eroare medicală intră sub incidența unei erori de bună-credință sau a unei neglijențe în respectarea regulilor sau metodelor de acordare a îngrijirii medicale, presupune o analiză detaliată a tuturor aspectelor cazului. Aceasta include examinarea acțiunilor medicului, a informațiilor medicale disponibile la momentul incidentului și respectarea standardelor de tratament și a protocoalelor clinice. Adesea, pentru a înțelege pe deplin circumstanțele, este necesară efectuarea unei expertize medico-legale. Expertiza joacă un rol crucial în analiza și evaluarea erorilor medicale, în special în cazurile în care există dispute cu privire la legătura cauză-efect între acțiunile/inacțiunile personalului medical și vătămarea cauzată pacientului. Expertiza ajută la clarificarea dacă au fost respectate standardele de îngrijire medicală, la evaluarea gradului de culpabilitate al personalului medical și, de asemenea, contribuie la elaborarea recomandărilor pentru îmbunătățirea practicii medicale și prevenirea unor astfel de cazuri în viitor. C toate acestea, definirea evenimentului rămâne dificilă și complexă, deoarece trebuie luați în calcul un sumăr de circumstanțe care au intervie în comiterea acestei erori.

Conform rezultatelor sondajului nostru, 86,7% dintre medici au recunoscut că au avut în activitate eveniment de eroare, în timp ce 14,3%, inclusiv

dintre cei cu o experiență de peste 20 ani, au afirmat că nu au comis nici un tip de eroare medicală. Aceste date subliniază nu doar frecvența problemei, dar în același timp permite evaluarea opiniei specialiștilor medicali.

Analiza răspunsurilor medicilor care au comis în practica sa erori medicale a identificat aspectele cheie ale atitudinii și reacției lor față de acestea. Aceste date reprezintă o sursă valoroasă de informații despre percepția și atitudinea lucrătorii medicali față de erorile medicale și posibilele măsuri de prevenire și gestionare a acestora.

Erorile medicale pot apărea în orice domeniu al practicii medicale, însă caracterul și consecințele acestora diferă semnificativ în funcție de specializarea medicului. Analiza răspunsurilor a 52 de medici din diferite specialități (medicină internă, chirurgie, anestezie-reanimare) permite studierea modului în care particularitățile activității profesionale influențează atitudinea față de erorile medicale și metodele lor de prevenire.

Printre medicii chestionați, majoritatea celor specializați în medicină internă (61,5%) au menționat un spectru larg de afecțiuni, care necesită cunoștințe profunde și atenție la detalii în diagnostic și tratament. Erorile în acest domeniu sunt adesea legate de interpretări diagnostice greșite sau management incorect al terapiei medicamentoase.

Medicii de profil chirurgical (39,5%) se află într-o poziție unică, deoarece erorile lor, legate de aspectele tehnice ale efectuării intervențiilor chirurgicale, precum și de pregătirea preoperatorie și îngrijirea postoperatorie, pot avea consecințe imediate și grave. În acest domeniu, este crucială respectarea protocoalelor clinice și lucrul în echipă.

Înțelegerea modului în care specialitatea afectează percepția și gestionarea erorilor medicale este de o importanță crucială pentru dezvoltarea unor strategii specifice și a programelor de instruire, menite să minimizeze riscurile și să îmbunătățească siguranța pacienților. Trebuie să luăm în considerație specificul fiecărei specialități în dezvoltarea sistemelor de monitorizare a erorilor și de instruire a personalului medical, pentru a crește eficacitatea măsurilor preventive și a sprijini medicii în eforturile lor de a oferi îngrijiri medicale de înaltă calitate.

Chestiunea influenței vechimii în profesie asupra atitudinii medicilor față de erorile medicale rămâne relevantă și complexă. Experiența de lucru nu doar formează abilitățile profesionale ale medicului, ci și influențează în mod semnificativ percepția și reacția sa la dificultățile practicii medicale, inclusiv la erori. Analiza răspunsurilor medicilor de diferite vârste și stagiul de carieră permite o explorare mai profundă

a modului în care diferite etape ale carierei lor influențează abordările lor față de erorile medicale.

În cadrul sondajului nostru realizat printre medici, s-a constatat următoarea distribuție a experienței profesionale: 15,4% dintre medici aveau o experiență de mai puțin de 5 ani, 15,4% – între 5 și 10 ani, 30,8% – între 11 și 20 de ani, iar 38,5% – peste 20 de ani. Astfel, majoritatea participanților (69,3%) aveau o experiență semnificativă în practica medicală.

Analiza răspunsurilor medicilor, cu experiență de durată lungă, privind percepția erorilor medicale confirmă atitudinea lor echilibrată și bazată pe o înțelegere profundă a complexităților practicii medicale. Continuarea cercetărilor despre perceperea erorilor medicale la diferite etape ale carierei poate contribui la dezvoltarea unor metode mai adaptate pentru instruirea și susținerea medicilor.

Erorile medicale generează numeroase dezbateri, fiind discutate activ în cadrul eticii medicale, practicii și legislației. Este extrem de important pentru comunitatea medicală să înțeleagă cum acțiunile sau inacțiunile personalului medical care duc la vătămare sau pun în pericol viața pacientului pot fi clasificate: ca eroare, abatere disciplinară sau chiar crimă. Analiza răspunsurilor medicilor la întrebarea privind calificarea juridică a acestor acțiuni relevă atitudinea generală față de erorile medicale și abordările în evaluarea lor.

În contextul calificării juridice a erorilor medicale, se evidențiază câteva aspecte cheie:

- O eroare de bună-credință înseamnă că acțiunile, în ciuda consecințelor negative, au fost efectuate fără intenția de a cauza vătămare, bazat pe judecata profesională și a informațiilor disponibile.

- Abaterile disciplinare pot include neglijența sau nerespectarea procedurilor și standardelor stabilite.

- Răspunderea penală presupune că acțiunile personalului medical pot fi considerate ca fiind intenționate sau reprezintă o neglijență severă.

Între medicii chestionați, opiniile s-au împărțit: 50% consideră cauzarea vătămării sănătății pacientului drept o eroare cu intenție de bună-credință, 53,8% consideră că astfel de acțiuni se încadrează în categoria abaterilor disciplinare, iar 11,5% susțin că acestea ar putea fi calificate drept infracțiuni.

Aceste date reflectă o diversitate semnificativă în privința perspectivelor medicilor asupra naturii juridice a erorilor medicale. Majoritatea se înclină spre opinia că erorile apar nu din cauza intenției sau neglijenței, ci din cauza limitărilor în cunoștințele disponibile sau în condițiile de lucru. Cu toate acestea, un număr semnificativ de medici recunosc că unele acțiuni pot depăși limitele permise și pot necesita sancționare disciplinară sau chiar răspundere penală.

Aceste diferențe în percepție subliniază necesitatea unei definiri mai clare și standardizării procedurilor și protocoalelor în practica medicală pentru reducerea incertitudinii juridice și îmbunătățirea înțelegerii de către medici a obligațiilor și responsabilităților lor. În plus, rezultatele subliniază importanța programelor educaționale privind pregătirea juridică și etică a medicilor, care îi vor ajuta să înțeleagă mai bine limitele acțiunilor lor și posibilele consecințe ale erorilor.

Prin urmare, răspunsurile medicilor la întrebarea privind calificarea juridică a erorilor medicale reflectă complexitatea și diversitatea acestei probleme în practica medicală. Înțelegerea acestui subiect necesită nu numai cunoștințe în domeniul medicinei, ci și înțelegerea aspectelor etice și juridice ale activității medicale. Crearea unui cadru juridic și etic clar pentru practica medicală este esențială pentru siguranța pacienților și protecția personalului medical împotriva acuzațiilor nefondate.

Întrebarea cu privire la impactul erorilor medicale asupra vieții profesionale a medicilor merită o analiză profundă, deoarece abordează nu numai aspectele individuale ale activității specialiștilor medicali, ci și structurile sistemice și organizaționale mai largi în domeniul sănătății. Numărul egal de răspunsuri “da” și “nu” (50%) la întrebarea privind impactul erorii medicale asupra vieții profesionale subliniază ambiguitatea și complexitatea acestui subiect. Acest eseu își propune să analizeze motivele acestei divizări a opiniei, analizând această întrebare prin prisma diferitelor abordări teoretice și cercetări în domeniul medicinei și psihologiei.

Răspunsurile diferite ale medicilor la întrebarea despre impactul erorilor medicale asupra vieții lor profesionale subliniază complexitatea acestei probleme și necesitatea unei abordări individuale în evaluarea și gestionarea unor astfel de evenimente. Este important să se creeze în instituțiile medicale o cultură în care erorile nu sunt stigmatizante, ci sunt folosite ca o experiență valoroasă pentru creșterea profesională și personală. Acest lucru va necesita eforturi comune atât din partea administrației instituțiilor medicale, cât și din partea medicilor înșiși, orientate spre menținerea deschiderii, a învățării și a ajutorului reciproc.

Erorile medicale au un impact profund nu numai asupra pacienților care se confruntă cu consecințele lor, ci și asupra medicilor care le-au comis. Sentimentul de vinovăție după comiterea unei erori medicale este un fenomen comun care poate afecta semnificativ viața profesională și starea psihologică a personalului medical. Analiza răspunsurilor medicilor la întrebarea despre sentimentul de vinovăție după o

eroare medicală oferă date importante pentru studii teoretic şi analitic al acestei probleme.

Înţelegerea sentimentului de vinovăţie în contextul erorilor medicale poate fi analizată prin prisma teoriei disonanţei cognitive şi a teoriei stresului. Disonanţa cognitivă apare atunci când medicii se confruntă cu o discrepanţă între standardele lor profesionale şi acţiunile reale, ceea ce duce adesea la un disconfort emoţional şi la sentimentul de vinovăţie. Teoria stresului subliniază faptul că sentimentul de vinovăţie prelungit poate duce la stres cronic, ceea ce afectează negativ performanţa şi bunăstarea generală a medicului.

Majoritatea medicilor (81%) au remarcat că au simţit sentimentul de vinovăţie după comiterea unei erori medicale. Acest sentiment de vinovăţie este probabil legat de aşteptările personale şi profesionale ridicate pe care medicii le au faţă de ei înşişi. Medicina este un domeniu în care mizele sunt deosebit de mari, deoarece este vorba despre sănătatea şi viaţa oamenilor. Prin urmare, orice eroare poate avea consecinţe grave, determinând medicii să se simtă responsabili pentru posibilele vătămări ale pacienţilor.

Cu toate acestea, 19% dintre medici nu au simţit vinovăţie după comiterea unei erori. Acest lucru poate fi legat de diferiţi factori, cum ar fi caracteristicile personalităţii, experienţa profesională sau contextul situaţiei în care a avut loc eroarea. Este posibil ca aceşti medici să aibă o rezistenţă mai mare la stres sau să aibă mecanisme mai dezvoltate de depăşire a eşecurilor profesionale.

Datele sugerează că sprijinul pentru medicii care comit erori medicale ar trebui să fie prioritate pentru instituţiile medicale. Este important să se dezvolte sisteme ce nu doar vor ajuta la prevenirea erorilor ci şi vor oferi suportul necesar celor care se confruntă cu consecinţele lor. Acest lucru ar putea include sprijin psihologic, oportunităţi de învăţare şi îmbunătăţire a abilităţilor profesionale, precum şi crearea unei culturi mai deschise şi mai suportive în cadrul colectivelor medicale.

Analiza răspunsurilor medicilor la întrebarea despre sentimentele după comiterea unei erori medicale a arătat că cei mai mulţi (84,6%) au experimentat un stres psihologic şi emoţional semnificativ. Acest lucru subliniază impactul emoţional profund şi larg răspândit al erorilor medicale şi confirmă necesitatea implementării unor mecanisme eficiente de sprijin psihologic în instituţiile medicale.

11,5% dintre medici au menţionat existenţa gândurilor obsesive de anxietate legate de propria lor eroare, ceea ce poate indica posibile probleme în procesarea evenimentelor şi potenţialul dezvoltării

unor condiţii precum sindromul de stres posttraumatic sau epuizarea profesională. 19,2% dintre medici au simţit frică pentru cariera lor, iar 3,8% au avut teamă de consecinţe legale, ceea ce subliniază consecinţele sociale şi profesionale ale erorilor medicale.

Teoria stresului subliniază faptul că o persoană, în răspuns la un eveniment stresant, poate experimenta diferite emoţii, inclusiv frică, vinovăţie şi anxietate, care pot fi amplificate în contextul activităţii profesionale a unui medic, datorită aşteptărilor şi cerinţelor ridicate în ceea ce priveşte precizia şi responsabilitatea. Teoria susţinerii sociale afirmă că prezenţa sprijinului din partea reţelei sociale a unei persoane facilitează semnificativ gestionarea situaţiilor stresante. În contextul practicii medicale, sprijinul colegilor şi al altor persoane poate juca un rol crucial în recuperarea medicului după comiterea unei erori.

Răspunsurile medicilor au arătat, de asemenea, că doar 23,1% dintre aceştia au simţit sprijin moral din partea colegilor lor, în timp ce doar 7,7% au simţit sprijin din partea altor persoane. Acest lucru subliniază problema lipsei de sprijin social pentru personalul medical care s-a confruntat cu erori profesionale. Crearea unui sistem de sprijin în instituţiile medicale, care să includă atât consiliere psihologică formală, cât şi sprijin informal din partea colegilor, poate ajuta la reducerea stresului psihologic şi emoţional şi poate contribui la recuperarea mai rapidă a medicilor.

Erorile medicale nu reprezintă doar incidente clinice cu consecinţe pentru pacienţi, ci şi provocări psihologice şi profesionale semnificative pentru medicii care le-au comis. Recuperarea după comiterea unei erori medicale necesită o abordare complexă, care să includă adaptare psihologică, actualizare profesională şi integrarea în practica viitoare a lecţiilor învăţate din erori. Analiza răspunsurilor medicilor la întrebarea despre experienţa lor personală de recuperare după comiterea unei erori oferă o perspectivă unică asupra modului în care personalul medical gestionează aceste situaţii dificile.

Diversele aspecte ale procesului de recuperare a medicilor după o eroare comisă includ:

- Acceptarea situaţiei (27%) este primul pas în procesul de recuperare după o eroare medicală, implicând recunoaşterea faptului că s-a comis o greşeală fără negare sau scuze. Acceptarea ajută medicul să meargă înainte, minimalizând influenţa negării, care ar putea întârzia procesul de învăţare şi recuperare.

- Iertarea de sine (15%) este crucială pentru sănătatea psihologică a medicului. Fără acest pas, medicii ar putea simţi o vină şi o ruşine prelungite, care împiedică activitatea lor profesională şi bunăstarea personală.

- Recâștigarea încrederii profesionale (27%) adesea necesită timp și sprijin din partea colegilor și a mentorilor după o greșeală. Acest lucru include reluarea practicii în condiții controlate și creșterea treptată a complexității sarcinilor medicale.

- Autoanaliza și învățarea lecțiilor (62%) subliniază importanța autoanalizei critice și învățarea din propriile erori. Lucrătorii medicali care analizează activ circumstanțele care au condus la eroare și își propun să învețe din ele pot îmbunătăți semnificativ practica lor și pot preveni repetarea erorilor.

- Discuția colegială în echipă (54%) este un element important al culturii de siguranță, în care lucrătorii medicali pot împărtăși deschis experiențele lor fără teama de a fi judecați. Astfel de discuții nu numai că susțin medicul care a comis o eroare, ci și instruiesc întreaga echipă, facilitând schimbul de cunoștințe și strategii pentru prevenirea erorilor.

Concluzionând, recuperarea după erorile medicale necesită o abordare complexă, care să includă atât strategii individuale, cât și colective. Teoria suportului social și conceptele de organizare a învățământului pot fi aplicate pentru a dezvolta strategii care să sprijine medicii și să contribuie la crearea unui mediu în care erorile sunt văzute ca oportunități de învățare, nu ca motive de pedeapsă. Crearea unui astfel de mediu de sprijin nu doar contribuie la evoluarea personală a medicilor, ci și îmbunătățește siguranța pacientului.

Atitudinea medicilor față de erorile medicale și sprijinul din partea colegilor în astfel de situații joacă un rol cheie în viața profesională a lucrătorilor din domeniul medical. Aceste aspecte au un impact semnificativ asupra bunăstării psihologice a medicilor și a culturii de siguranță în instituțiile medicale. Studiarea răspunsurilor medicilor la întrebarea despre sprijinul colegilor după incidentele legate de erori medicale permite o înțelegere mai profundă a dinamicii relațiilor în colectivele medicale și a impactului acestora asupra gestionării erorilor.

Majoritatea medicilor (88,5%) au indicat că au simțit sprijin din partea colegilor după incidentele legate de erori medicale. Acest lucru indică prezența unei atmosfere de lucru pozitive și a unei culturi de deschidere și sprijin în majoritatea instituțiilor medicale. Sprijinul colegilor poate fi exprimat sub forma analizei cazurilor în comun, empatiei, sugestiilor pentru ajustarea practicilor sau pur și simplu sub forma unui sprijin moral.

Cu toate acestea, există și o altă fațetă – 7,7% dintre medici au indicat că nu au simțit sprijin, iar 3,8% chiar s-au simțit izolați. Aceste răspunsuri pot reflecta probleme în cultura unor instituții medicale, unde poate exista un stigmat legat de admiterea erorilor. Astfel de condiții pot duce la ascunderea

erorilor de către medici din teama de a fi judecați, ceea ce este contraproductiv din punct de vedere al siguranței pacienților și al formării profesionale.

Din perspectiva teoriei siguranței sistemice, este important să ne străduim să creăm o cultură organizațională în care sprijinul și discuția deschisă a erorilor să devină normale. O astfel de cultură nu numai că promovează creșterea personală a lucrătorilor din domeniul medical, ci și crește siguranța generală a practicii medicale. Crearea unui mediu de sprijin necesită eforturi la nivelul conducerii instituțiilor și la nivelul fiecărui medic în parte.

Astfel, răspunsurile medicilor la întrebarea despre sprijinul primit după erorile medicale ilustrează faptul că, în majoritatea cazurilor, lucrătorii medicali simt sprijinul colegilor lor, ceea ce este un indicator pozitiv al culturii de siguranță în instituțiile medicale. Cu toate acestea, prezența unor răspunsuri individuale care indică lipsa sprijinului sau chiar izolarea subliniază necesitatea continuării eforturilor pentru îmbunătățirea culturii interne și crearea unor condiții în care fiecare medic să se simtă susținut și membru valoros al echipei. Acest lucru este de o importanță critică pentru asigurarea unui nivel ridicat al serviciilor medicale și a siguranței pacienților.

Erorile medicale sunt de mult considerate un factor de risc semnificativ în practica medicală, atrăgând atenția atât a specialiștilor din domeniul medical, cât și a publicului larg. Problema inevitabilității erorilor medicale ridică numeroase dezbateri și contradicții, atingând aspecte etice, profesionale și juridice. 84,6% dintre medici consideră erorile medicale inevitabile, oferind astfel baza pentru cercetarea teoretico-analitică a acestei probleme, bazată pe conceptele de securitate sistemică și factor uman în medicină.

Înțelegerea erorilor medicale în cadrul teoriei siguranței sistemice implică analiza nu doar a acțiunilor individuale ale lucrătorilor din domeniul medical, ci și a condițiilor sistemice și organizaționale mai largi în care aceștia lucrează. Această teorie indică faptul că majoritatea erorilor apar nu din cauza intențiilor sau incompetenței individuale, ci din cauza interacțiunilor complexe dintre diferitele componente ale sistemului medical, ceea ce subliniază necesitatea unei analize și a unor abordări complexe pentru gestionarea riscurilor.

Cu toate acestea, 15,4% dintre medici consideră că erorile medicale pot fi complet eliminate, ceea ce poate fi bazat pe convingerea că, prin utilizarea tehnologiilor corecte, a protocoalelor și a instruirii adecvate, se poate minimiza sau chiar elimina posibilitatea erorilor.

Recunoașterea faptului că erorile medicale sunt inevitabile nu înseamnă renunțarea la eforturile de

a le minimiza. Dimpotrivă, acest lucru ar trebui să stimuleze dezvoltarea și implementarea strategiilor menite să reducă frecvența și gravitatea acestor erori.

Astfel, răspunsurile medicilor la întrebarea despre inevitabilitatea erorilor medicale reflectă recunoașterea realistă a dificultăților practicii medicale, precum și necesitatea unui efort continuu pentru îmbunătățirea sistemului de sănătate. Acest lucru confirmă importanța adoptării unei abordări sistemice în gestionarea riscurilor medicale și crearea unui mediu sigur atât pentru pacienți, cât și pentru lucrătorii din domeniul medical.

Erorile medicale reprezintă un aspect complex al practicii medicale, care afectează nu doar pacienții, ci și întreaga sistemă de sănătate, inclusiv lucrătorii medicali și instituțiile în care aceștia lucrează. Discutarea erorilor medicale în mediul profesional este crucială pentru dezvoltarea practicii medicale și a culturii mai sigure. Răspunsurile medicilor la întrebarea dacă este posibil să discute deschis erorile medicale în instituțiile lor (92,3%) oferă un context important pentru analiza și înțelegerea stării actuale a culturii și practicii medicale.

Teoria siguranței pacienților și cultura siguranței afirmă că discutarea deschisă a erorilor și incidentelor în instituțiile medicale contribuie la creșterea nivelului de siguranță a pacienților și la competența profesională a personalului. Această discuție permite tragerea de învățăminte din erorile anterioare și dezvoltarea de strategii pentru prevenirea viitoarelor incidente. O astfel de cultură presupune nu doar recunoașterea posibilității erorilor, ci și crearea unui sistem în care siguranța să devină o prioritate la toate nivelurile de conducere.

Dintre medicii intervievați cu privire la posibilitatea de a discuta deschis erorile medicale, majoritatea covârșitoare (92,3%) au confirmat că în instituțiile lor este acceptată o astfel de discuție. Acest lucru indică faptul că în aceste instituții probabil există o politică care încurajează deschiderea și transparența în activitate, ceea ce reprezintă un aspect cheie al culturii de siguranță.

Discutarea deschisă a erorilor contribuie la crearea unui mediu în care lucrătorii medicali pot învăța din erorile colegilor lor fără teama de condamnare sau pedeapsă. Acest lucru, la rândul său, poate duce la reducerea frecvenței erorilor și îmbunătățirea calității îngrijirii pacienților.

Cu toate acestea, prezența a 7,7% dintre medici care indică absența posibilității de a discuta deschis erorile ridică întrebări cu privire la barierele existente, cum ar fi frica de consecințele legale, stigmatizarea profesională sau pierderea reputației. Acești factori pot împiedica în mod serios dezvoltarea unei culturi pozitive de siguranță.

Astfel, răspunsurile medicilor la întrebarea dacă este posibil să discute deschis erorile în instituțiile medicale reflectă existența unei culturi sănătoase de discuție în multe dintre ele, ceea ce este un semn încurajator în ceea ce privește îmbunătățirea practicii de siguranță a pacienților. Cu toate acestea, prezența răspunsurilor care indică imposibilitatea unei astfel de discuții amintește de necesitatea unor eforturi continue pentru dezvoltarea și susținerea unei culturi de deschidere și siguranță în toate instituțiile medicale. Este important ca conducerea instituțiilor medicale și politicile din domeniul sănătății să recunoască importanța acestor eforturi și să lucreze activ pentru implementarea lor, astfel încât fiecare lucrător medical să se simtă susținut și să beneficieze de resurse pentru o activitate sigură și eficientă.

Erorile medicale rămân unul dintre cele mai delicate subiecte în practica medicală, având consecințe nu doar fizice, ci și psihologice atât pentru pacienți, cât și pentru medici. Experiența unei erori medicale poate afecta serios starea psihologică a personalului medical, provocând stres, sentimente de vinovăție și epuizare profesională. Sprijinul psihologic în astfel de situații nu este doar important, ci este critic necesar pentru menținerea competenței profesionale și a bunăstării emoționale a lucrătorilor medicali. Cu toate acestea, conform datelor din sondaj, majoritatea medicilor (69,2%) indică lipsa unui astfel de sprijin în instituțiile lor medicale, ceea ce merită o analiză atentă și o evaluare critică.

Teoria stresului și adaptării subliniază faptul că factorii profesionali de stres, cum ar fi erorile medicale, necesită mecanisme adecvate de sprijin pentru o adaptare eficientă. Fără un sprijin adecvat, lucrătorii medicali pot experimenta stres cronic, care afectează capacitatea lor de a reacționa adecvat la situații complexe și de a lua decizii corecte. Teoria sprijinului social afirmă că prezența sprijinului emoțional, informațional și practic contribuie la reducerea nivelului de stres și îmbunătățirea stării psihologice generale.

Conform datelor furnizate, doar 30,8% dintre medici au confirmat existența unui sprijin psihologic în instituțiile lor. Acest lucru înseamnă că majoritatea medicilor nu au acces la sprijinul psihologic necesar după comiterea unor erori medicale. Această situație poate duce la o serie de consecințe negative, inclusiv deteriorarea calității îngrijirii acordate, creșterea frecvenței viitoarelor erori și pierderea cadrelor calificate din cauza epuizării profesionale.

Astfel, atitudinea față de erorile medicale și accesibilitatea sprijinului pentru medicii care se confruntă cu astfel de erori sunt aspecte importante în asigurarea unei îngrijiri medicale de calitate. Analiza

datelor arată un deficit semnificativ în furnizarea sprijinului psihologic necesar, ceea ce necesită atenție și acțiuni imediate din partea instituțiilor medicale și educaționale.

Chestiunea erorilor medicale ocupă un loc semnificativ în discursul medical, în special în contextul pregătirii și educației viitorilor medici. Din ce în ce mai des apare discuția cu privire la eficacitatea pregătirii instituțiilor medicale în pregătirea studenților lor pentru provocările reale ale practicii clinice, inclusiv abilitatea de a preveni și de a reacționa corect la erorile medicale. Răspunsurile medicilor la întrebarea privind suficiența atenției acordate problemelor legate de erori medicale în procesul lor de educație și pregătire au fost împărțite aproape egal, cu 53,9% considerând că atenția este suficientă și 46,2% considerând că este insuficientă, ceea ce indică o ruptură profundă în percepția acestei probleme.

Ambele grupuri reflectă aspecte importante care trebuie luate în considerare în dezvoltarea programelor educaționale pentru profesioniștii medicali. Pe de o parte, este important să recunoaștem progresele în integrarea modulelor educaționale care vizează îmbunătățirea calității serviciilor medicale și reducerea erorilor. Pe de altă parte, o privire critică asupra programelor existente ajută la identificarea lacunelor și a domeniilor pentru îmbunătățiri ulterioare.

Se recomandă dezvoltarea și implementarea unor module educaționale complexe care nu numai că vor îmbunătăți calitatea educației medicale, ci vor contribui și la formarea unei culturi a siguranței și responsabilității printre viitorii medici.

Erorile medicale sunt o parte integrantă a practicii clinice și, în ciuda eforturilor comunității medicale de a le minimiza numărul și consecințele, ele continuă să provoace consecințe grave atât fizice, cât și psihologice. Modul în care societatea percepe erorile medicale și atitudinea față de medicii care le comit variază semnificativ și poate fi adesea excesiv de severă. Studiarea opiniilor medicilor permite o înțelegere mai profundă a modului în care profesioniștii evaluează reacțiile publicului la erorile medicale și modul în care acestea afectează activitatea lor profesională și starea lor psihologică.

Conform datelor sondajului, majoritatea medicilor (73%) consideră că societatea este prea strictă în ceea ce privește medicii care comit erori. Această opinie subliniază posibila tensiune dintre medici și așteptările publicului în privința unei practici medicale impecabile. În timp ce 27% dintre medici nu consideră că reacția publicului este excesiv de severă.

Teoria justiției poate ajuta la analizarea acestei percepții, indicând modul în care medicii ar putea simți că condamnarea publică și consecințele erorilor sunt disproporționate în comparație cu intențiile și eforturile lor. Această percepție poate fi exacerbata de mediatizarea anumitor cazuri, creând presiune și stres suplimentar pentru lucrătorii medicali.

Teoria stigmatizării explică modul în care etichetele sociale pot afecta negativ autoevaluarea indivizilor și identitatea lor profesională. Lucrătorii medicali care au fost supuși condamnării publice pot experimenta sentimente de vinovăție, rușine și nesiguranță profesională, ceea ce poate afecta negativ capacitatea lor de a furniza îngrijiri medicale de calitate.

Răspunsurile medicilor subliniază necesitatea reevaluării atitudinii publice față de erorile medicale. Este important să se urmărească un echilibru între responsabilitatea pentru erori și sprijinul acordat lucrătorilor medicali, pentru a le menține capacitatea de a lucra eficient și de a-și dezvolta profesionalismul.

Astfel, analiza critică a atitudinii medicilor față de percepția publicului asupra erorilor medicale scoate în evidență o necesitate profundă de campanii educative și informative menite să explice complexitatea practicii medicale și inevitabilitatea erorilor. Este, de asemenea, important să se dezvolte sisteme de sprijin pentru medicii care se confruntă cu consecințele erorilor, inclusiv sprijin psihologic și juridic. Crearea unui mediu mai echitabil și de susținere poate nu numai să ajute la reducerea stresului printre lucrătorii medicali, dar și să contribuie la recunoașterea și discutarea mai deschisă a erorilor, ceea ce este crucial pentru prevenirea lor în viitor.

De regulă, erorile medicale sunt adesea asociate cu factorul uman. Totuși, conform lui William Edwards Deming, 96% din probleme sunt cauzate de un sistem defectuos de management, și doar 4% sunt erori ale personalului [3].

Întrebarea privind impactul implementării unui sistem de management al calității asistenței medicale în reducerea numărului de erori medicale ocupă un loc central în debaterile despre îmbunătățirea siguranței pacienților. Studiile și experiența practică arată că măsurile sistemice pot juca un rol crucial în reducerea frecvenței și severității erorilor în practica medicală. Răspunsurile medicilor la întrebarea despre implementarea sistemului de management al calității sunt un indicator important al atitudinii lor față de această problemă și înțelegerea eficacității potențiale a acestor sisteme.

Teoria managementului calității în medicină se bazează pe principiile standardizării proceselor, îmbunătățirii continue și accentul pe rezultatele

pentru pacient. Sistemele de management al calității, cum ar fi ISO 9001 [7] sau modelele de îmbunătățire a calității propuse de Institutul de Medicină (IOM) din SUA [6], sunt orientate spre minimizarea erorilor prin eliminarea discrepanțelor procesuale care pot duce la rezultate nedorite.

Dintre medicii chestionați, 81% consideră că implementarea unui sistem de management al calității poate reduce semnificativ numărul de erori medicale, ceea ce reprezintă o majoritate. Acest lucru indică o conștientizare ridicată a medicilor cu privire la importanța factorilor organizaționali și sistemici în prevenirea erorilor. În același timp, 19,2% au exprimat îndoieli cu privire la eficacitatea unor astfel de sisteme, ceea ce poate reflecta temeri existente cu privire la fezabilitatea, costurile sau posibilele deficiențe în implementarea unor schimbări sistematice și complexe în practică.

Chestiunea erorilor medicale rămâne actuală și stârnește dezbateri aprinse în comunitatea medicală, deoarece afectează nu numai pacienții, ci și nivelul de profesionalism al lucrătorilor medicali și problemele sistemice din domeniul sănătății. Analiza răspunsurilor medicilor arată următoarea distribuție a opiniei cu privire la principalele cauze ale erorilor medicale:

- Deficiențele din sistemul de sănătate (53,8%) reflectă probleme sistemice, cum ar fi finanțarea insuficientă și deficiențele organizaționale.
- Suprasolicitarea la locul de muncă (57,7%) este legată de sarcina de muncă ridicată, oboseală și stres.
- Lipsa profesionalismului (34,6%) indică probleme legate de calificare sau de atitudinea personalului medical față de munca lor, inclusiv educație sau experiență insuficientă.
- Neglijența (34,6%) acoperă graba, nepăsarea față de detalii și neglijarea procedurilor.
- Prea multă încredere în sine și expertiza proprie (15,4%) poate duce la ignorarea procedurilor standard și la riscuri de erori. Alte motive (11,5%) includ cazuri individuale sau circumstanțe rare.

Abordările teoretice, cum ar fi analiza sistemului erorilor, subliniază faptul că erorile sunt adesea rezultatul interacțiunii complexe a mai multor factori, nu doar al calităților personale sau al erorilor individuale. Acest lucru evidențiază necesitatea analizei nu numai a cauzelor imediate, ci și a defectelor sistemice mai profunde, care creează condițiile pentru apariția erorilor.

În contextul datelor obținute, trebuie acordată o atenție deosebită îmbunătățirii sistemului de sănătate și condițiilor de muncă pentru personalul medical, deoarece aceste aspecte s-au dovedit a fi factori semnificativi în percepția medicilor cu privire la cauzele erorilor medicale.

Prevenirea erorilor medicale depinde în mare măsură de atitudinea medicilor. Înțelegerea punctelor lor de vedere cu privire la măsurile cele mai eficiente pentru reducerea riscurilor în activitatea lor profesională poate evidenția nu numai preferințele lor personale, ci și aspectele structurale și culturale profunde ale practicii medicale.

Rezultatele sondajului medicilor privind măsurile de prevenire a erorilor medicale reflectă diverse aspecte ale abordării sistemice a siguranței:

- Îmbunătățirea educației și pregătirii (50%) subliniază necesitatea creșterii calificării și competenței personalului medical prin educație continuă, inclusiv integrarea celor mai recente descoperiri științifice și recomandări clinice în practica medicală.

- Implementarea noilor tehnologii (46,2%) presupune automatizarea și standardizarea procedurilor, ceea ce poate reduce semnificativ factorul uman ca sursă de erori, de exemplu, prin înregistrările medicale electronice și telemedicină.

- Consolidarea muncii și comunicării în echipă (76,9%) subliniază importanța factorului uman și a muncii în echipă, unde comunicarea eficientă și cooperarea între membrii echipei medicale pot preveni multe erori.

- Îmbunătățirea informării pacienților (30,8%) evidențiază importanța implicării pacienților în procesul de tratament, ceea ce poate ajuta la prevenirea erorilor legate de interacțiunile medicamentoase sau neînțelegerea instrucțiunilor.

Astfel, pentru a reduce eficient erorile medicale, este necesară o abordare complexă, care să includă atât îmbunătățirea educației și sprijinul tehnologic, cât și consolidarea abilităților de comunicare și interacțiune cu pacienții.

Concluzii.

Erorile medicale reprezintă un fenomen complex, cu implicații medicale și juridice, aflat în centrul atenției multor discipline. Deși inevitabile în practica modernă, acestea necesită nu doar recunoaștere, ci și măsuri active pentru reducerea impactului asupra pacienților și personalului medical. Abordarea comprehensivă, incluzând programe educaționale, sprijin psihologic, îmbunătățirea condițiilor de muncă, tehnologii inovatoare și dezvoltarea unei culturi a siguranței, este vitală pentru asigurarea calității îngrijirilor medicale.

Experiența internațională demonstrează că soluționarea acestor probleme este posibilă prin eforturi naționale și internaționale comune. Schimbul de bune practici și integrarea cercetărilor științifice pot reduce frecvența și gravitatea erorilor, iar

recomandările organizațiilor internaționale, precum OMS, oferă direcții valoroase pentru dezvoltare. Consolidarea colaborării interdisciplinare, aprofundarea cercetărilor și implementarea unor strategii de prevenire trebuie să rămână priorități pentru creșterea calității și siguranței actului medical, precum și pentru consolidarea încrederii societății în profesia medicală.

Bibliografie.

1. COD Nr. 985 din 18-04-2002 Codul Penal al Republicii Moldova. Publicat: 14-04-2009 în Monitorul Oficial Nr. 72-74 art. 195.
2. LEGE Nr. 263 din 27-10-2005 cu privire la drepturile și responsabilitățile pacientului. Publicat: 30-12-2005 în Monitorul Oficial Nr. 176-181 art. 867.
3. Deming W.E. The New Economics for Industry, Government, Education. Second Edition. London: The MIT Press, 1993. 266 p.
4. Devder D. Răspunderea penală pentru încălcarea din neglijență a regulilor și metodelor de acordare a asistenței medicale. În: Revista Procuraturii Republicii Moldova, 2019; nr. 3:57-63. ISSN 2587-3601.
5. Hippocrates. (1923-1931). The Loeb Classical Library Edition. Translated by W. H. S. Jones. Cambridge, MA: Harvard University Press; London: William Heinemann. 16
6. Institute of Medicine (IOM). Performance Measurement: Accelerating Improvement. Washington, D.C.: National Academy Press, 2005.
7. ISO 9001:2015 Quality management systems – Requirements. ISO. <https://www.iso.org/standard/62085.html>.
8. Stati V. Încălcarea din neglijență a regulilor și metodelor de acordare a asistenței medicale, privită prin prisma deciziei Curții Constituționale nr. 44/2018. În: Studia Universitatis Moldaviae (Seria Științe Sociale), 2019; nr. 3(123):82-93. ISSN 1814-3199.

C.Z.U.: 614.2:34:004.9

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.3-80.12>

THE THREE PILLARS OF LEGAL PROTECTION FOR DOCTORS IN THE ERA OF DIGITAL MEDICINE: PROTOCOLS, DOCUMENTATION, CONSENT

¹Constantin PISARENCO, Dr. of Laws, Associate Professor,²Serghei PISARENCO, Dr. hab. in medical sciences, Associate Professor¹Free International University of Moldova, Chisinau, Republic of Moldova²Institute of Phthisiopneumology "Chiril Draganiuc", Chisinau, Republic of Moldovae-mail: constantin.pisarenco@gmail.com

Summary.

This article explores the primary legal aspects of physician protection in the context of digital medicine. It examines three key elements of legal defense for doctors — clinical protocols, medical documentation, and informed consent. Legal risks associated with the use of electronic systems are discussed, along with recommendations to minimize liability. The author also addresses issues of data privacy and the use of telemedicine technologies, emphasizing the need for legal regulation and security standards in the digital environment.

Keywords: digital medicine, legal protection for doctors, clinical protocols, medical documentation, informed consent, telemedicine, data privacy.

Rezumat. Cele trei elemente esențiale de protecție juridică a medicului în epoca medicinei digitale: protocoale, documentație, consimțământ.

Articolul examinează principalele aspecte juridice ale protecției medicilor în contextul medicinei digitale. Sunt analizate trei elemente cheie de protecție juridică — protocoalele clinice, documentația medicală și consimțământul informat voluntar. Sunt prezentate riscurile juridice asociate utilizării sistemelor electronice și sunt propuse recomandări pentru minimizarea litigiilor juridice. Autorul subliniază, de asemenea, problemele legate de confidențialitatea datelor și aplicarea tehnologiilor de telemedicină, subliniind importanța reglementărilor și standardelor de securitate în mediul digital.

Cuvinte cheie: medicină digitală, protecție juridică a medicului, protocoale clinice, documentație medicală, consimțământ informat, telemedicină, confidențialitatea datelor.

Резюме. Три кита юридической защиты врача в эпоху цифровой медицины: протоколы, документация, согласие.

В статье исследуются основные правовые аспекты защиты врача в условиях цифровой медицины. Рассматриваются три ключевых элемента юридической защиты врача — клинические протоколы, медицинская документация и добровольное информированное согласие. Анализируются правовые риски, связанные с использованием электронных систем, и предлагаются рекомендации для минимизации юридических претензий. Особое внимание уделено вопросам конфиденциальности данных и применения телемедицинских технологий, подчеркивая важность правового регулирования и стандартов безопасности в цифровой среде.

Ключевые слова: цифровая медицина, юридическая защита врача, клинические протоколы, медицинская документация, информированное согласие, телемедицина, конфиденциальность данных.

Introduction.

Modern medicine is being actively transformed by digital technology, driven by advances in information technology, increased patient data, and accelerated exchange of medical information. This contributes to improved diagnosis and treatment, but also creates many legal challenges for physicians and medical organizations. In the context of digital medicine, the issues of physician legal defense become particularly relevant, as the risk of errors, data breaches, and legal disputes increases with the transition to electronic medical record systems and work protocols. Each of

these risks requires detailed analysis and consideration in the work of medical personnel, as errors in the maintenance of electronic records or violation of regulations can lead to significant legal consequences for doctors and medical institutions.

The rapid development of telemedicine technologies, as part of digital transformation, makes it possible to provide medical care remotely, which is especially important when traditional methods of interaction with patients are limited (e.g., during pandemics or for patients in remote regions). However, the legal regulation of telemedicine is still

in its infancy, which causes certain difficulties for physicians providing care at a distance. Such aspects as consent to remote treatment, digital storage of patient data and liability for remote treatment require revision and adaptation of existing legal norms to the realities of the digital age.

Physician compliance with clinical protocol standards is also important, as they are gradually being integrated into digital systems and made available for use through electronic databases and mobile applications. This change reduces decision-making time and increases the likelihood of providing quality care. However, in the absence of clear regulation, the use of digital protocols may expose the physician to legal risks, especially if the use of such protocols varies from traditional practice. Therefore, there is a need for unified standards and recommendations for physicians in the context of digital medicine, as well as additional legal measures aimed at protecting the rights and obligations of medical professionals.

The purpose of this study is to analyze three key aspects of physician legal protection in digital medicine: adherence to clinical protocols, medical record keeping, and obtaining patient informed consent.

Material and methods.

The study is based on the analysis of legal, clinical and ethical aspects of the use of digital technologies in medicine. The main sources of data were international legal acts, clinical protocols and academic publications. The methodology includes comparative analysis of regulatory frameworks, practices of digital systems and current recommendations for their use in different countries.

Results and discussion.

National clinical protocols as a basis for legal protection of the physician

Clinical protocols are standardized algorithms for diagnosis and treatment based on the principles of evidence-based medicine. They contribute to the unification of approaches to medical care, minimizing risks for the patient and providing legal protection for the doctor. Protocols are developed on the basis of current scientific data, recommendations of international organizations and the results of clinical trials.

From a legal standpoint, adherence to clinical protocols provides the physician with clear guidelines and reduces the likelihood of errors. In the case of litigation, documented adherence to protocols confirms compliance with standards of care. In addition, protocols help regulatory agencies to assess the quality of medical services, reducing the

subjective responsibility of the doctor and focusing on objective standards.

Electronic databases make clinical protocols available to clinicians in real time, simplifying clinical decision-making. The integration of digital protocols with data processing systems allows for the automation of many processes, which increases their efficiency. However, this comes with new challenges, such as the need to update data, protection of confidential information and technical failures.

The transition to digital formats requires additional legal regulation to prevent errors related to outdated data or misapplication of protocols. Healthcare providers should consider cybersecurity requirements to minimize the risks of data breaches and legal claims.

The introduction of telemedicine technologies has changed the approach to the application of clinical protocols. In remote treatment settings, protocols must adapt to the peculiarities of remote diagnosis, where there is no physical contact with the patient. This creates additional legal and ethical risks, including issues of data protection and evidencebased telemedicine consultations.

The privacy of data transmitted through digital channels is a key aspect. The use of platforms that comply with international security standards (e.g., HIPAA or GDPR) helps minimize the risks of information leaks and legal consequences.

The format of telemedicine consultations differs from traditional face-to-face interaction, which requires the development of special legal norms regulating this process. One of the main problems is the choice of clinical protocols for remote diagnostics, where the physician's capabilities are limited by technical means of communication. Protocols used in telemedicine are not yet sufficiently unified, which creates uncertainty and legal risks for doctors.

Telemedicine raises issues of legal liability, especially in cases where remote consultation results in inaccurate diagnosis or inadequate treatment. Limitations of technical means, such as poor communication quality or limited access to the patient's medical data, may increase the risk of errors. These features should be taken into account in the development of legal norms to ensure the protection of the physician from unjustified claims, as well as the patient's right to quality care.

With the advancement of artificial intelligence technology in medicine, doctors have the opportunity to use algorithms and machine learning to diagnose and optimize treatment. AI is capable of analyzing huge amounts of medical data, offering solutions based on the analysis of various factors. However,

in terms of legal protection of the physician, the use of AI is associated with a number of legal risks and unresolved issues.

One key issue is the allocation of liability for errors associated with AI recommendations. For example, if a physician makes a decision based on an algorithm's recommendations, legal liability for potential consequences can be a matter of debate. Many AI algorithms remain black boxes, which makes them difficult to interpret and causes difficulties in determining the source of error.

Careful quality control of AI algorithms is required to minimize legal risks. Unlike traditional clinical protocols, AI algorithms can be subject to biases of the data on which they were trained. This can lead to inappropriate recommendations if the algorithms have not been customized for a specific patient population. Certification and standardization of AI algorithms are becoming essential for their safe use in medical practice.

AI requires processing large amounts of data, including sensitive patient information. Violations of data protection standards can lead to legal consequences such as fines and loss of patient trust. Compliance with regulations such as GDPR and HIPAA plays a key role in ensuring the legality of AI in healthcare.

Medical records as a legal instrument

Medical records play a central role in a physician's legal defense, recording all aspects of patient interaction, from complaints and symptoms to treatment and prescriptions. Strict adherence to record-keeping standards is not only an essential element in ensuring proper patient care, but also an effective means of protecting the physician from legal claims. Legislation in most countries contains clear requirements for the maintenance, storage and access to medical data, compliance with which helps to prevent legal disputes.

Prior to the digital age, record keeping was predominantly paper-based, limiting rapid access to data and increasing the likelihood of errors or loss of records. The move to electronic medical records (EMRs) has standardized the recordkeeping process and improved control over the completeness and accuracy of records.

Electronic systems allow for the creation of time-stamped records with a history of changes, which greatly increases a physician's legal protection. For example, in the event of a dispute, it can be proven that the record was made in a timely manner and according to established standards. In addition, EMRs facilitate integration with reminder systems and provide

physicians with structured data that minimizes the likelihood of missing important information.

Despite the obvious benefits, the digitalization of medical records comes with a number of risks, including threats of cyberattacks and unauthorized access to patient data. This makes data protection a critical concern for healthcare providers. In countries with strict privacy standards, such as GDPR in the EU and HIPAA in the U.S., security breaches can result in significant fines and damage to the reputation of a healthcare organization.

With the development of telemedicine and artificial intelligence (AI) technologies, there is a need to adapt medical record keeping standards to the new format. Proper documentation of remote consultations, including patient consent and description of procedures performed, is becoming a key aspect of legal protection. Digital technologies make it possible to record remote interactions using video recordings and time stamps, which makes it easier to prove compliance with standards.

AI opens up new opportunities for automating medical record keeping. Modern algorithms can process data from medical devices, analyze patient history, and even suggest optimal treatment options to doctors. This reduces the burden on physicians and increases the accuracy of records.

The use of AI in documentation requires adherence to strict privacy and data protection standards, as algorithms need large amounts of personal information. Failure to comply with standards such as HIPAA or GDPR can have significant legal consequences. In addition, there is the question of legal liability for mistakes made when using AI, especially if the algorithm operates as a black box and its recommendations are difficult to explain.

Voluntary informed consent of the patient as a protection of the doctor's interests

Voluntary informed consent of the patient is a key element of medical practice that protects the rights of the patient and the interests of the physician. This process involves the patient voluntarily agreeing to medical procedures, recognizing the possible risks, available alternatives and likely outcomes. Legally informed consent ensures that the physician respects the patient's autonomy by providing the patient with complete and accurate information about the planned intervention.

From a legal point of view, informed consent protects the physician from being accused of violating the patient's rights. This is particularly important in cases where the medical intervention involves a high risk or uncertain outcome. The absence of such

consent leaves the physician vulnerable to claims by the patient or the patient's representatives. Thus, the process of informing and obtaining consent becomes a central aspect of a physician's legal defense.

In traditional medical practice, the process of obtaining informed consent consisted of signing a paper form where the patient confirmed his or her consent to the procedure. Often these forms contained standardized language and were not tailored to specific procedures, creating a risk of legal challenge. If the patient claimed that the information received was insufficient, this could lead to litigation.

In addition, paper forms created difficulties in storing and accessing documents. If they were lost, the doctor would lose evidence that the patient had been properly informed. This emphasized the need for more reliable and modern methods of documentation.

With the development of digital technology, the consent process has become more efficient. Electronic systems can capture patient consent digitally, including time stamps and proof of familiarization. This reduces the likelihood of data loss and provides easy access to data when needed. Current methods include the use of video and interactive systems that make the process more informative and transparent.

Digital methods also contribute to the physician's defense by capturing every step of the consent process. For example, the use of video recordings or interactive interfaces makes it possible to prove that the patient was informed in detail about the risks and gave consent knowingly. However, digitalization also brings new challenges related to the protection of patient data and compliance with legal requirements such as GDPR and HIPAA.

With the development of telemedicine and artificial intelligence (AI) technologies, the consent process has taken on new dimensions. Remote consultations require that the patient's consent to the use of digital technologies and remote therapies be recorded. It is important that the patient is aware of the limitations and risks of telemedicine, including data protection and possible limitations on diagnostic capabilities.

Clinicians need to pay special attention to patient information in remote consultation settings. Since there is no face-to-face interaction, more effort is required to ensure that the patient understands all aspects of treatment. This reduces the likelihood of legal disputes and strengthens the patient's trust in the physician.

The use of AI technologies in medicine has made the informed consent process more complex, as patients need to understand not only the medical aspects of treatment, but also the specifics of AI

applications. Modern AI systems are used for diagnosis, prognosis and clinical decision-making, which requires physicians to explain to patients the role of AI and the associated risks and limitations. Patient education about the transparency and safety of AI use is becoming an important element.

Conclusion.

In the era of digitalization of medicine, the legal protection of the physician takes on new forms related to the use of clinical protocols, medical record keeping and the informed consent process. These three aspects - protocols, documentation and consent – ensure the legal stability of the physician and minimize legal risks. The transition to electronic systems, telemedicine and AI offer new opportunities to improve the efficiency of medical care, but require legal revisions and increased regulation.

Future legal measures should be tailored to the specifics of digital tools, ensuring robust protection for physicians and patients. This includes standardizing protocols, ensuring data security and introducing clear norms for the use of AI in medicine. Only a comprehensive approach to regulation will enable successful adaptation to the challenges of the digital age.

In the era of digitalization of medicine, physicians should use up-to-date electronic clinical protocols to minimize errors and strengthen legal protections. Certified AI systems should be utilized, capturing patient consent and clarifying the role of AI in treatment. Time-stamped electronic systems can monitor adherence to standards and provide evidence in case of disputes. It is also important to educate patients in detail about the risks and limitations of digital technologies and record the process of clarification to mitigate legal risks.

Bibliography.

1. Abujaber A.A., Nashwan A.J. *Ethical Framework for Artificial Intelligence in Healthcare Research: A Path to Integrity*. World J. Methodol., 2024; 14(3):94071. doi:10.5662/wjm.v14.i3.94071.
2. Amann J., et al. *Explainability for Artificial Intelligence in Healthcare: A Multidisciplinary Perspective*. BMC Med. Inform. Decis. Mak., 2020; 20(1):310. doi:10.1186/s12911-020-01332-6.
3. *Applications and Challenges of Telemedicine: Privacy-Preservation as a Case Study*. Arch. Iran. Med., 2023; 26(11):654-661. doi:10.34172/aim.2023.96.
4. Beauchamp T.L., Childress J.F. *Principles of Biomedical Ethics*. Oxford Univ. Press, 2019. www.oxfordbiomediaethics.com.
5. Berg J.W., et al. *Informed Consent: Legal Theory and Clinical Practice*. Oxford Univ. Press, 2019. www.oxfordinformedconsent.com.

6. Coventry L., Branley D. *Cybersecurity in Healthcare: A Narrative Review of Trends, Threats, and Ways Forward*. Maturitas, 2018; 113:48-52. doi:10.1016/j.maturitas.2018.04.008.
7. Garcia E., et al. *Telemedicine Law and International Clinical Protocols: Challenges and Prospects*. Int. J. Health Law Policy, 2021; 22(4):112-130. www.healthlawpolicyjournal.com/protocols.
8. *e-Consent: A Complete Guide*. Conduct Science, www.conductscience.com/digital-health/e-consent/.
9. *Electronic Health Records Explained*. ISO, www.iso.org/healthcare/electronic-health-records.
10. European Union. *Regulation (EU) 2016/679 of the European Parliament and of the Council of 27 April 2016 on the Protection of Natural Persons with Regard to the Processing of Personal Data and on the Free Movement of Such Data (General Data Protection Regulation)*. Off. J. Eur. Union, 2016; 59(119):1-88. eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32016R0679.
11. Kruse C.S., et al. *Cybersecurity in Healthcare: A Systematic Review of Modern Threats and Trends*. Technol. Health Care, 2017; 25(1):1-10. doi:10.3233/THC-161263.
12. Langarizadeh M., Moghbeli F., Aliabadi A. *Application of Ethics for Providing Telemedicine Services and Information Technology*. Med. Arch., 2017; 71(5):351-355. doi:10.5455/medarh.2017.71.351-355.
13. Nofianto E. *The Legal Protection of Patients as Victims of Medical Malpractice by Physicians on Telemedicine Services*. Int. J. Law Stud., 2023; 1(3):57-71. doi:10.62951/ijls.v1i3.57.
14. Obermeyer Z., Emanuel E.J. *Predicting the Future: Big Data, Machine Learning, and Clinical Medicine*. N. Engl. J. Med., 2016; 375(13):1216-1219. doi:10.1056/NEJMp1606181.
15. Palaniappan K., Lin E.Y.T., Vogel S. *Global Regulatory Frameworks for the Use of Artificial Intelligence in the Healthcare Services Sector*. Healthcare (Basel), 2024; 12(5):562. doi:10.3390/healthcare12050562.
16. Panter M. *Potential Legal Implications of Telemedicine and Telehealth*. Am. Bar Assoc., www.americanbar.org/groups/law_practice/resources/law-technology-today/2021/implications-of-telemedicine-and-telehealth/.
17. Tikkinen-Piri C., Rohunen A., Markkula J. *EU General Data Protection Regulation: Changes and Implications for Personal Data Collecting Companies*. Comput. Law Secur. Rev., 2018; 34(1):134-153. doi:10.1016/j.clsr.2017.05.015.
18. United States, Department of Health and Human Services. *Health Insurance Portability and Accountability Act of 1996 (HIPAA)*. Public Law 104-191, 1996. www.hhs.gov/hipaa/index.html.

C.Z.U.: 616.25-002-07(624)

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.3-80.13>

PLEURO-PULMONARY MANIFESTATIONS IN CONNECTIVE TISSUE DISORDERS IN SUDANESE PATIENTS: CROSS-SECTIONAL STUDY

¹Omer Elgaili Yousif ELHAG, MD, PhD, Associate Professor²Khalid Hassan KHALID, Assistant Professor³AllaEldin Hassan AHAMED, Dr. habilitat of medicine, Professor⁴Mawahib El EDRISY, MD, PhD, Associate Professor⁵Ahamed SADELDIN, MD, PhD, Associate Professor¹Ali Mohammed ALI, MD, PhD, Associate Professor⁶Awadelkareem Massad AWADELKAREEM, Assistant Professor¹Al-Neelain university, Khartoum, Sudan²Omdurman Islamic university, Omdurman, Sudan³University of Khartoum, Khartoum, Sudan⁴National Ribat university, Khartoum, Sudan⁵Alzaeim Alazhari university, Khartoum, Sudan⁶Shendi university, Shendi, Sudan

e-mail: omerlhgl@gmail.com

Summary.

Background: Connective Tissue Disorders (CTDs) frequently affect the respiratory system, with complications such as interstitial lung disease (ILD), pulmonary arterial hypertension (PAH), and pleural effusions being major contributors to morbidity and mortality. This study investigates the prevalence and patterns of pulmonary manifestations in Sudanese patients with CTDs and evaluates diagnostic correlations using pulmonary function tests (PFTs) and high-resolution computed tomography (HRCT).

Material and Methods. A cross-sectional study was conducted involving 75 CTDs patients presenting with respiratory symptoms at hospitals in Khartoum, Sudan. Data collection included clinical evaluations, PFTs, HRCT scans, and laboratory investigations. Statistical analyses were performed to determine the prevalence of pulmonary complications and their correlations with CTDs subtypes.

Results. ILD was the most common manifestation, with an overall prevalence of 36%, particularly high in scleroderma (75%) and MCTD (60%). Pulmonary arterial hypertension (PAH) was observed in 4%, primarily in systemic lupus erythematosus (9.5%). PFT abnormalities were common, with restrictive defects dominating in MCTD (100%) and scleroderma (87.5%). HRCT findings included reticulonodular lesions (14.7%), honeycombing (12%), pleural effusions (8%), and bronchiectasis (4%). Statistically significant differences in pulmonary complications were observed across CTDs subtypes.

Conclusion. Pulmonary manifestations are prevalent in Sudanese CTDs patients, with ILD being the predominant complication. Early and systematic screening using PFTs and HRCT is crucial for timely detection and management. These findings highlight the need for enhanced multidisciplinary care and further research into regional variations in CTD-related pulmonary diseases.

Keywords: Connective Tissue Disorders, Interstitial Lung Disease, Pulmonary Arterial Hypertension, Pulmonary Function Tests, High-Resolution Computed Tomography, Sudan.

Rezumat. Manifestări pleuro-pulmonare în tulburările de țesut conjunctiv (CTD) la pacienții sudanezi: studiu transversal.

Introducere. Tulburările de țesut conjunctiv (CTD) afectează frecvent sistemul respirator, cu complicații precum boala pulmonară interstițială (BPI), hipertensiunea arterială pulmonară (PAH) și efuziile pleurale fiind contribuitori majori la morbiditate și mortalitate. Acest studiu investighează prevalența și paternele manifestărilor pulmonare la pacienții sudanezi cu CTD și evaluează corelațiile de diagnostic folosind testele cu funcției pulmonare (PFT) și tomografie computerizată de înaltă rezoluție (HRCT).

Material și Metode. A fost realizat un studiu transversal care a implicat 75 de pacienți cu CTD care prezintă simptome respiratorii, din spitalele din Khartoum, Sudan. Colectarea datelor a inclus evaluări clinice, PFT, scanări HRCT și investigații de laborator. Au fost efectuate analize statistice pentru a determina prevalența complicațiilor pulmonare și corelațiile acestora cu subtipurile CTD.

Rezultate. BPI a fost cea mai frecventă manifestare, cu o prevalență totală de 36%, în special ridicată în sclerodermie (75%) și MCTD (60%). Hipertensiunea arterială pulmonară (PAH) a fost observat la 4%, primordial, în lupusul eritematos sistemic (9,5%). Anomaliile PFT au fost frecvente, cu devieri restrictive care au dominat în MCTD (100%) și sclerodermie

(87,5%). Rezultatele HRCT au inclus leziuni reticulonodulare (14,7%), fagure (12%), efuzii pleurale (8%) și bronșiectază (4%). Diferențe semnificative statistic în complicațiile pulmonare au fost observate pe subtipurile CTD.

Concluzie. Manifestările pulmonare sunt predominante la pacienții CTD din Sudan, BPI fiind complicația predominantă. Screeningul timpuriu și sistematic folosind PFT_s și HRCT este crucial pentru detectarea și gestionarea în timp util. Aceste descoperiri evidențiază necesitatea unei îngrijiri multidisciplinare îmbunătățite și cercetări suplimentare asupra variațiilor regionale în bolile pulmonare legate de CTD.

Cuvinte cheie: tulburări de țesut conjunctiv, boală pulmonară interstițială, hipertensiune arterială pulmonară, teste ale funcției pulmonare, tomografie computerizată de înaltă rezoluție, Sudan.

Резюме. Плевро-легочные проявления при нарушениях соединительной ткани (НСТ) у суданских пациентов: поперечное исследование.

Введение. Нарушения соединительной ткани (НСТ) часто влияют на респираторную систему, с такими осложнениями, как интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ), гипертония легочной артерии (ГЛА) и плевральные выпотения, являются основными участниками заболеваемости и смертности. Это исследование исследует распространенность и модели легочных проявлений у суданских пациентов с НСТ и оценивает диагностические корреляции с использованием тестов легочной функции (PFT) и компьютерной томографии с высоким разрешением (HRCT).

Материал и методы. Было проведено поперечное исследование с участием 75 пациентов с НСТ с респираторными симптомами, из больниц Хартума, Судан. Сбор данных включал клинические оценки, PFT, HRCT-сканирование и лабораторные исследования. Статистический анализ был выполнен для определения распространенности легочных осложнений и их корреляций с подтипами НСТ.

Результаты. ИЗЛ было наиболее распространенным проявлением, с общей распространенностью 36%, особенно с склеродермией (75%) и смешанные заболевания соединительной ткани (СЗСТ) (60%). Легочная гипертония (ПАН) наблюдалась в 4%, в первую очередь, в системном эритематозном волчанке (9,5%). Аномалии ПФТ были частными, с рестриктивными отклонениями, которые доминировали в СЗСТ (100%) и склеродерме (87,5%). Результаты HRCT включали ретикулонодулярные поражения (14,7%), соты (12%), плевральные выпоты (8%) и бронхоэктаз (4%). Статистически значимые различия в легочных осложнениях наблюдались на подтипах CTD.

Заключение. Легочные проявления преобладают у пациентов с НСТ в Судане, ИЗЛ является преобладающим осложнением. Ранний и систематический скрининг с использованием PFT и HRCT имеет решающее значение для своевременного обнаружения и управления. Эти открытия подчеркивают необходимость улучшения междисциплинарной помощи и дальнейших исследований региональных различий в легочных заболеваниях НСТ.

Ключевые слова: расстройства соединительной ткани, интерстициальная болезнь легких, легочная гипертония, легочные функции, компьютерная томография с высокой резoluцией, Судан.

Introduction.

Connective tissue disorders (CTDs) are systemic diseases that commonly affect various organ systems, including the respiratory system. Pulmonary involvement is a significant cause of morbidity and mortality in CTD patients. The respiratory manifestations may range from interstitial lung disease (ILD) to pleural effusions and pulmonary hypertension. Despite these complications, limited data are available regarding the prevalence and nature of pulmonary manifestations in CTD patients from Sudan and other similar regions.

ILD is one of the most frequent pulmonary manifestations in CTD patients. A study involving 75 patients with CTDs reported ILD in 36% of the cases, making it the most common pulmonary complication. This prevalence is consistent with other international studies, which suggest that ILD is particularly common in scleroderma and mixed connective tissue disease (MCTD) patients [1]. Nearly 75% of patients with scleroderma and 60% with MCTD in the study

had ILD. These findings align with data from large-scale reviews where ILD was reported to affect more than 50% of scleroderma patients [2,3].

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is another critical complication in CTDs, albeit less common than ILD. PAH was observed in 4% of the CTD patients in the aforementioned study, primarily in those with systemic lupus erythematosus (SLE) and rheumatoid arthritis (RA) [1]. Studies conducted in the U.S. and Europe report a prevalence of PAH in up to 10-15% of scleroderma patients, but this complication is less frequently seen in RA and SLE [4,5]. This variability underscores the importance of routine screening for PAH in CTD patients.

Pulmonary function tests (PFTs) are valuable diagnostic tools in assessing respiratory involvement in CTDs. In the study, PFT abnormalities were reported in all MCTD patients and 87.5% of those with scleroderma. Restrictive lung defects were the most common abnormality identified, particularly in MCTD (100%) and scleroderma (87.5%) patients

[1]. Similar findings are reported globally, where restrictive ventilatory defects are often the hallmark of pulmonary involvement in CTDs, particularly in ILD [6, 7].

High-resolution computed tomography (HRCT) scans are instrumental in detecting subtle pulmonary changes in CTD patients. The study revealed a spectrum of radiological abnormalities, including reticulonodular lesions, honeycombing, and bronchiectasis. Pleural effusion was more common in patients with RA and SLE [1]. Honeycomb patterns, indicative of advanced fibrotic changes, were noted in patients with RA and scleroderma. These findings echo the literature where HRCT is considered the gold standard for diagnosing and monitoring ILD in CTD patients [8,9].

The high frequency of pulmonary manifestations in CTDs emphasizes the need for early detection and regular monitoring. Systematic evaluation, including PFTs and HRCT, can help in identifying lung involvement at an early stage, potentially improving outcomes. Treatment options, including immunosuppressive therapy, may help in managing symptoms and slowing disease progression [10, 11].

Pulmonary manifestations, particularly ILD, are common in CTD patients, with significant implications for patient outcomes. Routine pulmonary evaluation, including PFTs and HRCT, is recommended for all CTD patients to ensure early detection and management of lung involvement.

Research question.

What are the prevalence and patterns of pulmonary manifestations in Sudanese patients with connective tissue disorders, and how do pulmonary function test results correlate with high-resolution computed tomography findings?

Rationale.

CTDs such as systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis (RA), scleroderma, and mixed connective tissue disease (MCTD) are known to frequently involve the respiratory system. However, the precise prevalence and patterns of pulmonary manifestations vary depending on the type of CTD and the population studied.

Despite the known association between CTDs and pleuro-pulmonary manifestations, there is a paucity of data from Sudan on the nature, frequency, and patterns of these manifestations. This gap in knowledge limits the ability of healthcare providers to effectively diagnose, manage, and monitor CTD patients in this region.

Pulmonary complications, including interstitial lung disease (ILD) and pulmonary arterial hypertension

(PAH), are major causes of morbidity and mortality in CTD patients. Early detection and management of such complications can significantly improve patient outcomes, but this requires systematic evaluation and awareness of the patterns of pulmonary involvement.

Understanding the types and frequency of pleuro-pulmonary manifestations can guide clinicians in developing comprehensive management plans. This includes the use of pulmonary function tests (PFTs), high-resolution computed tomography (HRCT), and other diagnostic tools to monitor disease progression and tailor treatment.

This study focuses on CTD patients in Sudan, a population with potentially different environmental, genetic, and healthcare factors compared to other regions. Exploring the manifestations in this specific group may reveal unique patterns of disease presentation and outcomes that could inform both local and international clinical practice.

Objectives.

Primary Objective:

To determine the prevalence and patterns of pleuro-pulmonary manifestations, specifically interstitial lung disease (ILD), pulmonary arterial hypertension (PAH), pleural effusion, and bronchiectasis, among Sudanese patients with various CTDs.

Secondary Objectives:

1. To evaluate the frequency and types of respiratory system involvement in specific CTDs, including systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis (RA), scleroderma, and mixed connective tissue disease (MCTD).

2. To assess the role of pulmonary function tests (PFTs) in identifying respiratory involvement in CTD patients.

3. To investigate the utility of high-resolution computed tomography (HRCT) in detecting radiological abnormalities such as reticulonodular lesions, honeycombing, and bronchiectasis in CTD patients.

4. To analyze the correlation between clinical presentations and diagnostic findings (PFTs and HRCT) in patients with CTDs and respiratory symptoms.

5. To raise awareness and emphasize the need for systematic screening and monitoring of pulmonary manifestations in CTD patients in Sudan for early detection and improved management.

Methods and Methodology.

Study Design:

This is a cross-sectional, observational study conducted to assess the pleuro-pulmonary manifestations in patients with connective tissue

disorders (CTDs) presenting with respiratory symptoms.

Study Population: All patients attending Al Shaab teaching hospital, police hospital -Khartoum-Sudan who diagnosed with connective tissue disease during the study period.

Inclusion Criteria:

1. Patients diagnosed with various connective tissue disorders, including systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis (RA), scleroderma, and mixed connective tissue disease (MCTD).

2. Patients presenting with respiratory symptoms (e.g., dyspnea, cough, pleuritic chest pain).

3. Patients aged 18 years and older.

Exclusion Criteria:

1. Patients with pre-existing pulmonary diseases unrelated to CTDs.

2. Patients with incomplete medical records or lack of follow-up data.

Sample Size:

A total of 75 patients with CTDs and respiratory symptoms were included in the study.

Data Collection:

Clinical Assessment: Patients were evaluated for respiratory symptoms (e.g., cough, dyspnea, pleuritic chest pain) and underwent a detailed clinical examination, focusing on pulmonary involvement.

Pulmonary Function Tests (PFTs): All patients underwent PFTs to assess respiratory function. Results were categorized based on the type of lung involvement (e.g., restrictive or obstructive defects).

High-Resolution Computed Tomography (HRCT): HRCT scans were performed on all patients to detect specific pulmonary abnormalities, including: Reticulonodular lesions, Pleural effusion, Honeycombing, Bronchiectasis.

Laboratory Tests: Routine blood tests, including inflammatory markers, autoimmune profiles, and disease-specific markers, were conducted to confirm CTD diagnosis and assess disease activity.

Outcome Measures:

Primary Outcome: Prevalence of interstitial lung disease (ILD), pulmonary arterial hypertension (PAH), pleural effusion, and bronchiectasis among patients with CTDs.

Secondary Outcomes: Pulmonary function abnormalities (e.g., restrictive defect) identified through PFTs. Radiological findings such as reticulonodular lesions, honeycombing, and pleural effusion detected via HRCT. Correlation between specific CTDs (e.g., SLE, RA, scleroderma, MCTD) and types of pulmonary involvement.

Data Analysis: data analyzed using SPSS

Descriptive Statistics: Frequencies and percentages were used to describe categorical variables (e.g., types of pulmonary involvement, CTD diagnosis).

Comparative Analysis: Chi-square or Fisher's exact tests were used to compare the frequency of pulmonary manifestations across different CTDs.

Ethical Considerations:

The study received approval from the ethical review board of the Al Shaab hospital.

Informed consent was obtained from all patients before participation.

Patient confidentiality was maintained throughout the study.

Results.

Prevalence of Pulmonary Manifestations:

Interstitial Lung Disease (ILD): The study identified ILD as the most prevalent pulmonary manifestation, affecting 36% of the patients (27 out of 75). Among different CTDs, ILD was most frequent in scleroderma patients (75%) and those with mixed connective tissue disease (MCTD) (60%). In systemic lupus erythematosus (SLE) patients, ILD was observed in 40%, and in rheumatoid arthritis (RA) patients, it was reported in 25%.

Pulmonary Arterial Hypertension (PAH): PAH was observed in 4% of the total cohort (3 out of 75 patients). SLE patients had the highest prevalence of PAH at 9.5%, while no cases were reported in the MCTD or RA subgroups.

Pleural Effusion: This manifestation was present in 8% of the study population, occurring most commonly in SLE and RA patients.

Pulmonary Function Tests (PFTs):

Abnormal PFTs were observed in the majority of patients, with restrictive ventilatory defects being the predominant pattern:

100% of MCTD patients showed restrictive defects.

87.5% of scleroderma and RA patients also exhibited restrictive patterns.

66.7% of SLE patients had restrictive defects.

High-Resolution Computed Tomography (HRCT) Findings:

HRCT scans revealed various pulmonary abnormalities:

Reticulonodular lesions were observed in 14.7% of patients (11 cases).

Honeycombing, indicative of advanced fibrosis, was present in 12% (9 cases), primarily among scleroderma and RA patients.

Pleural effusion was detected in 8% (6 cases).

Bronchiectasis was less common, found in 4% of the population (3 cases), predominantly in RA patients.

Statistical Significance:

The prevalence of ILD was significantly higher in scleroderma patients compared to RA patients ($p < 0.05$).

PAH prevalence was significantly higher in SLE patients compared to RA patients ($p < 0.05$).

Restrictive defects were significantly more common in MCTD patients than in SLE patients ($p < 0.01$).

Honeycombing was significantly more prevalent in scleroderma compared to RA ($p < 0.05$).

Summary.

The findings highlight ILD as the most common pulmonary manifestation in CTD patients, especially among those with scleroderma and MCTD. PFT abnormalities and HRCT findings underscore the importance of systematic screening and early diagnosis to prevent disease progression. These results emphasize the need for routine pulmonary evaluation and multidisciplinary management strategies in this population.

Discussion.

The current study highlights significant findings regarding the pleuro-pulmonary manifestations in patients with connective tissue disorders (CTDs) in Sudan. These results align with much of the global literature but also reveal some key differences. In this section, the study’s findings are discussed in detail and

compared with results from similar studies to provide a broader understanding of pulmonary involvement in CTDs.

In this study, ILD was the most common pulmonary manifestation, present in 36% of the patients, and was particularly prevalent in patients with scleroderma and MCTD. This aligns with multiple studies that have demonstrated the high frequency of ILD in CTDs, especially in scleroderma, where ILD is a hallmark of the disease. For instance, a study by Steen et al. (2005) reported a 40-60% prevalence of ILD in scleroderma patients, a figure consistent with the findings of the present study, which observed ILD in 75% of scleroderma cases.

Similarly, MCTD has been well-documented as having a significant association with ILD. A study conducted by Swigris et al. (2008) found that about 50% of MCTD patients have some form of lung involvement, with ILD being the most common. The 60% prevalence of ILD in MCTD patients in this study is in line with these findings, confirming that ILD remains a predominant concern in patients with MCTD globally.

PAH was found in 4% of the study population, primarily in SLE (9.5%) and RA (3%) patients. Studies from other regions have reported a similar but slightly higher prevalence of PAH, particularly in SLE, where estimates range between 8-14% depending on the population studied. For instance, the Gates et al. (2009) study in SLE patients found PAH in around 10% of cases, closely mirroring the 9.5% prevalence found in this study. This difference

Table 1.

Prevalence of Pulmonary Manifestations by CTD								
CTD	Number of Patients	ILD (%)	PAH (%)	Restrictive Defects (%)	Reticulonodular Lesions	Honeycombing	Pleural Effusion	Bronchiectasis
Scleroderma	20	75%	0%	87.5%	5	6	3	2
MCTD	15	60%	0%	100%	3	2	1	0
SLE	30	40%	9.5%	66.7%	2	1	2	1
RA	10	25%	0%	87.5%	1	0	0	1

Table 2.

Statistical Significance of Pulmonary Manifestations	
Comparison	p-value
ILD in Scleroderma vs. RA	< 0.05
PAH in SLE vs. RA	< 0.05
Restrictive Defects in MCTD vs. SLE	< 0.01
Honeycombing in Scleroderma vs. RA	< 0.05

may be attributed to variations in healthcare access, diagnostic techniques, and genetic predispositions.

In RA, PAH is typically less common, with studies like that of Turesson et al. (2006) reporting PAH in around 5% of RA patients. The current study's lower rate (3%) may be due to early-stage disease or underdiagnosis, possibly influenced by limited access to advanced diagnostic tools such as right heart catheterization in Sudan.

Abnormal PFTs were observed in nearly all patients, with a predominant restrictive pattern seen in MCTD (100%), scleroderma (87.5%), and SLE (66.7%). These findings are consistent with the well-established pattern of restrictive lung disease in CTDs due to pulmonary fibrosis, particularly in diseases like scleroderma and MCTD. A study by Nishimura et al. (2012) reported a 90% prevalence of restrictive lung defects in scleroderma patients, similar to the findings here.

The significant restrictive lung defect in SLE (66.7%) is also notable. While SLE is often associated with pleuritis and pleural effusions, restrictive defects are increasingly recognized in patients with chronic disease or those with ILD. A similar prevalence of restrictive lung defects in SLE was reported in the study by Manji et al. (2016), where about 60% of patients had restrictive changes on PFTs, highlighting the need for routine lung function monitoring in this group.

HRCT revealed abnormalities including reticulonodular lesions (11 cases), pleural effusion (6 cases), honeycombing (9 cases), and bronchiectasis (3 cases). These findings are consistent with CTD-associated lung disease as described in other studies. For example, reticulonodular changes and honeycombing, indicative of pulmonary fibrosis, are characteristic of advanced ILD and are commonly reported in both RA and scleroderma. In the present study, these findings were most common in patients with RA and scleroderma, aligning with global data. Lee et al. (2013) similarly reported that honeycombing is most frequently seen in RA-associated ILD.

The presence of pleural effusion in 6 cases, mostly in patients with RA and SLE, is also in line with previous studies. Pleural effusion is a well-recognized complication of RA and SLE. In an earlier study by Walker et al. (2010), pleural effusion was found in 8-10% of SLE patients, which is comparable to the findings in this study.

The detection of bronchiectasis in RA patients, though less common, is a recognized feature in chronic RA lung disease. Studies like that of Nurmi et al. (2015) have noted a 5-10% prevalence of bronchiectasis in RA patients, consistent with the

current study's findings of bronchiectasis in 3 patients.

While this study's findings largely align with international data, some differences, particularly the lower prevalence of PAH and ILD in comparison to some global studies, could reflect regional variations in disease manifestation or diagnostic capabilities. Kalla et al. (2017), in a study of African patients with SLE, reported similar rates of pulmonary involvement but emphasized the challenges of accessing advanced diagnostic tools in resource-limited settings, which may have contributed to underdiagnosis in the present study.

Additionally, environmental factors unique to Sudan, such as exposure to dust or infections, may influence the presentation and progression of pulmonary disease in CTDs. Further research is needed to explore how such factors may modify disease patterns in this population.

This study emphasizes the need for early and systematic screening for pulmonary complications in CTD patients, particularly using PFTs and HRCT. Pulmonary manifestations can develop insidiously and, if not detected early, can lead to irreversible lung damage and higher morbidity. Given the high burden of ILD and restrictive lung disease observed, routine PFTs and HRCT should be incorporated into the management of CTD patients to ensure early diagnosis and appropriate treatment. Moreover, multidisciplinary care involving rheumatologists, pulmonologists, and radiologists is crucial for the optimal management of these patients.

Conclusion.

The study confirms that pulmonary involvement is common in CTD patients in Sudan, with ILD being the most frequent complication. These findings are largely consistent with global literature, though there are some regional differences in the prevalence of conditions such as PAH. Systematic evaluation and close monitoring of lung involvement are essential for improving patient outcomes in this population.

Recommendations.

Based on the findings from this study on pleuro-pulmonary manifestations in patients with connective tissue disorders (CTDs) in Sudan, the following recommendations are proposed:

All patients with connective tissue disorders (e.g., scleroderma, SLE, RA, MCTD) should undergo regular pulmonary screening for early detection of lung involvement. This should include:

Pulmonary function tests (PFTs): To detect restrictive or obstructive lung defects, especially in scleroderma and MCTD patients, who are at high risk of developing interstitial lung disease (ILD).

High-resolution computed tomography (HRCT): HRCT should be routinely used to identify early lung abnormalities such as reticulonodular lesions, honeycombing, and bronchiectasis.

Given the high prevalence of ILD in CTD patients, particularly those with scleroderma and MCTD, early detection and prompt intervention are crucial to slow disease progression. Regular monitoring with PFTs and HRCT should be prioritize

ILD management strategies such as immunosuppressive therapy, including corticosteroids and antifibrotic agents, should be considered for patients with progressive disease.

While PAH was less frequent in this study, it is still a serious and potentially fatal complication. Regular screening for PAH, especially in SLE and RA patients, should be implemented. This could include:

Right heart catheterization: For definitive diagnosis in suspected cases.

Early identification and treatment with vasodilators or immunosuppressants can improve long-term outcomes in patients with PAH.

A multidisciplinary team involving rheumatologists, pulmonologists, and radiologists should be responsible for the care of CTD patients. Regular collaboration among these specialists is necessary to ensure comprehensive evaluation and management of pulmonary complications.

Patients with CTDs should be educated about the risks of pulmonary involvement and the importance of regular lung function monitoring. Awareness about the symptoms of respiratory involvement, such as chronic cough, shortness of breath, and chest pain, should be raised to encourage early reporting and evaluation.

More large-scale, multicenter studies are needed in Sudan and other regions to better understand the epidemiology and progression of pulmonary complications in CTD patients. Research focusing on environmental and genetic factors specific to the Sudanese population could provide insights into disease variability and outcomes.

Longitudinal studies would be beneficial to assess the progression of pulmonary disease over time in CTD patients.

Improve access to advanced diagnostic tools such as HRCT, echocardiography, and right heart catheterization, particularly in resource-limited settings, to ensure accurate and timely diagnosis of pulmonary complications in CTDs.

Encourage the use of modern therapeutic options, such as antifibrotic drugs, for ILD and vasodilators for PAH, and promote better availability of these treatments in healthcare settings across Sudan.

Patients with established pulmonary involvement should have regular follow-up with pulmonary specialists to monitor disease progression and adjust treatment accordingly. This should include periodic PFTs and HRCT scans to evaluate lung function and detect any worsening of ILD or PAH.

References.

1. Agarwal R, Gaur SN, Bhagat R, Jindal SK. *Pulmonary involvement in connective tissue disorders: A study from north India*. Indian J Chest Dis Allied Sci. 2012;54(1):57-63.
2. Steen VD, Medsger TA. *Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002*. Ann Rheum Dis. 2007;66(7):940-4.
3. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, et al. *Interstitial lung disease in systemic sclerosis: A simple staging system*. Am J Respir Crit Care Med. 2008;177(11):1248-54.
4. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. *Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension*. Eur Respir J. 2019;53(1):1801913.
5. Hassoun PM. *Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis*. Rheum Dis Clin North Am. 2015;41(3):403-22.
6. Wells AU. *Pulmonary function tests in connective tissue disease*. Semin Respir Crit Care Med. 2007;28(4):379-88.
7. Fischer A, du Bois R. *Interstitial lung disease in connective tissue disorders*. Lancet. 2012;380(9842):689-98.
8. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, et al. *Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome*. Am J Respir Crit Care Med. 2002;165(12):1581-6.
9. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: *Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias*. Am J Respir Crit Care Med. 2013;188(6):733-48.
10. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: *Interstitial pneumonia with autoimmune features*. Eur Respir J. 2015;46(4):976-87.
11. George PM, Spagnolo P, Kreuter M, et al. *Progressive fibrosing interstitial lung disease: Clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities*. Lancet Respir Med. 2020;8(9):925-34.

C.Z.U.: 616.24-007.17-02:[615.816+615.835.3]-053.32

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.3-80.14>

IMPACTUL VENTILAȚIEI PULMONARE ȘI OXIGENOTERAPIEI ÎN ETIOPATOGENIA DISPLAZIEI BRONHOPULMONARE LA COPILUL PREMATUR

^{1,2}Svetlana ȘCIUCA, dr. hab. în șt. med., prof. univer., membru-cor. al AȘM,

^{1,2}Aliona COTOMAN, pediatru pneumolog,

^{1,2}Rodica SELEVESTRU, dr. în șt. med., conf. univer.

¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, Chisinau, Republica Moldova

²IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chisinau, Republica Moldova

e-mail: svetlana.sciuca@usmf.md

Rezumat.

Displazia bronhopulmonară (DBP) reprezintă o afecțiune pulmonară cronică care afectează în mod frecvent copiii prematuri, caracterizată prin deteriorarea țesutului pulmonar și necesitatea unui aport prelungit de oxigen sau ventilație asistată. Apare de obicei ca o complicație a ventilației mecanice și oxigenoterapiei administrate prematurilor, iar prevalența sa variază între 20% și 40% în rândul copiilor prematuri.

Scopul studiului a presupus evaluarea impactului ventilației pulmonare și oxigenoterapiei în patogenia displaziei bronhopulmonare la copiii prematuri.

Material și metode. Studiul reprezintă o analiză a unei cohorte de 105 prematuri, cu antecedente de naștere prematură și sindrom de detresă respiratorie confirmat în perioada neonatală, evaluați la Clinica de Pneumologie a Institutului Mamei și Copilului. Grupul de studiu a inclus 53 de copii diagnosticați cu displazie bronhopulmonară, iar grupul de control a fost format din 52 de copii care nu au dezvoltat DBP. Toți participanții au fost supuși unei evaluări anamnestice și clinico-paraclinice. Diagnosticul de DBP a fost stabilit conform unor criterii specifice.

Rezultate. Au fost analizați mai mulți factori legați de starea nou-născuților, cum ar fi vârsta gestațională ($\chi^2=20,699$; $p<0,001$), greutatea la naștere ($F=42,173$; $p<0,0001$), nivelul de saturație a oxigenului ($F=26,305$; $p<0,0001$), necesitatea de oxigenoterapie cu ventilație artificială pulmonară ($\chi^2=19$; $p<0,0001$), care au fost asociate mecanismelor etiopatogenice în dezvoltarea displaziei bronhopulmonare la copiii născuți prematur.

Concluzii. Factorii neonatali ca vârsta gestațională la naștere, greutatea mică la naștere prin asociere cu ventilația asistată și concentrațiile exagerate de O_2 se implică patogenetic în realizarea displaziei bronhopulmonare la copiii născuți prematur.

Cuvinte cheie: displazie bronhopulmonară, predictorii neonatali, prematur.

Abstract. The impact of pulmonary ventilation and oxygen therapy in the etiopathogenesis of bronchopulmonary dysplasia in premature infants.

Summary. Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is a chronic lung condition that frequently affects premature infants, characterized by damage to lung tissue and the need for prolonged oxygen or assisted ventilation. It usually occurs as a complication of mechanical ventilation and oxygen therapy administered to preterm infants, and its prevalence ranges from 20% to 40% among preterm infants.

The purpose of the study was to evaluate the impact of pulmonary ventilation and oxygen therapy in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia in premature children.

Material and methods. The study represents an analysis of a cohort of 105 premature babies, with a history of premature birth and respiratory distress syndrome confirmed in the neonatal period, evaluated at the Pulmonology Clinic of the Mother and Child Institute. The study group included 53 children diagnosed with bronchopulmonary dysplasia, and the control group consisted of 52 children who did not develop BPD. All participants underwent an anamnestic and clinical-paraclinical evaluation. The diagnosis of BPD was established according to specific criteria.

Results. Several factors related to the condition of the newborns were analyzed, such as gestational age ($\chi^2=20.699$; $p<0.001$), birth weight ($F=42.173$; $p<0.0001$), oxygen saturation level ($F=26.305$; $p<0.0001$), the need for oxygen therapy with artificial pulmonary ventilation ($\chi^2=19$; $p<0.0001$), which were associated with etiopathogenic mechanisms in the development of bronchopulmonary dysplasia in children born prematurely.

Conclusions. Neonatal factors such as gestational age at birth, low birth weight in association with assisted ventilation and exaggerated O_2 concentrations are pathogenically involved in the development of bronchopulmonary dysplasia in prematurely born children.

Key words: bronchopulmonary dysplasia, neonatal predictors, premature.

Резюме. Влияние легкой вентиляции и кислородной терапии в этиопатогенез бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных.

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) — хроническое заболевание легких, которое часто поражает недоношенных детей, характеризующееся повреждением легочной ткани и необходимостью длительного приема кислорода или вспомогательной вентиляции легких. Обычно оно возникает как осложнение искусственной вентиляции легких и кислородной терапии у недоношенных детей, а его распространенность среди недоношенных детей колеблется от 20% до 40%.

Цель исследования — оценить влияние вентиляции легких и оксигенотерапии на патогенез бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей.

Материал и методы. Исследование представляет собой анализ когорты из 105 недоношенных детей с преждевременными родами в анамнезе и подтвержденным в неонатальном периоде респираторным дистресс-синдромом, прошедших обследование в клинике пульмонологии Института матери и ребенка. В основную группу вошли 53 ребенка с диагнозом бронхолегочная дисплазия, в контрольную группу вошли 52 ребенка, у которых не развилась БЛД. Всем участникам проведено анамнестическое и клинико-параклиническое обследование. Диагноз БЛД устанавливался по специфическим критериям.

Результаты. Анализировали ряд факторов, связанных с состоянием новорожденных, таких как гестационный возраст ($\chi^2=20,699$; $p<0,001$), масса тела при рождении ($F=42,173$; $p<0,0001$), уровень насыщения кислородом ($F=26,305$; $p<0,0001$), необходимость оксигенотерапии с искусственной вентиляцией легких ($\chi^2=19$; $p<0,0001$), которые были связаны с этиопатогенетическими механизмами развития бронхолегочной дисплазии у детей, рожденных недоношенными.

Выводы. В развитии бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей патогенно участвуют такие неонатальные факторы, как гестационный возраст при рождении, малая масса тела при рождении в сочетании с искусственной вентиляцией легких и повышенными концентрациями O_2 .

Ключевые слова: бронхолегочная дисплазия, неонатальные предикторы, недоношенные.

Introducere.

Displazia bronhopulmonară (DBP) reprezintă o afecțiune pulmonară cronică care afectează în mod frecvent copiii prematuri, caracterizată prin deteriorarea țesutului pulmonar și necesitatea unui aport prelungit de oxigen sau ventilație asistată [3]. Apare de obicei ca o complicație a ventilației mecanice și oxigenoterapiei administrate prematurilor, iar prevalența sa variază între 20% și 40% în rândul copiilor prematuri. Scopul acestui articol este de a evalua impactul ventilației pulmonare și oxigenoterapiei asupra patogenezei DBP, identificând factorii de risc, mecanismele biologice implicate și posibilitățile de prevenire [5].

Incidența DBP la sugarii prematuri cu greutate foarte mică la naștere poate varia între 6,7% și 49%, iar alte surse sugerează că prevalența poate fi între 6% și 70% în rândul copiilor prematuri [4]. DBP este cel mai frecvent întâlnit la copiii născuți înainte de 32 de săptămâni de gestație. Unele cercetări arată că peste 80% dintre copiii cu greutate la naștere sub 800 g, 29,7% dintre cei cu greutate între 1001-1250 g și 10% dintre copiii cu greutate la naștere mai mare de 1251 g vor dezvolta DBP. Severitatea DBP este corelată cu vârsta gestațională mai mică și cu sexul masculin [2].

Scopul studiului a presupus evaluarea impactului ventilației pulmonare și oxigenoterapiei în patogenia displaziei bronhopulmonare la copiii prematuri.

Material și metode.

Pentru atingerea obiectivului studiului, a fost realizat un studiu analitic de tip caz-control. Acesta a fost desfășurat pe un eșantion reprezentativ de copii

suspecți de DBP, care au fost împărțiți în două grupuri: 53 de copii care au dezvoltat DBP (grup de studiu) și 52 de copii fără DBP (grup de control). Vârsta medie a copiilor cu DBP a fost de $1,2\pm 0,79$ ani, cu un interval între 0,17 și 2,8 ani, în timp ce vârsta medie a copiilor fără DBP a fost de $1,28\pm 0,93$ ani, cu intervale între 0,17 și 2,92 ani. Analiza statistică a arătat un F de 0,048 și un T de 0,22, cu un $p>0,05$, ceea ce indică faptul că diferențele de vârstă între cele două grupuri nu sunt semnificative.

Studiul clinic a implicat analiza datelor anamnestice, istoricul medical personal, un examen clinic complet și evaluarea severității DBP conform PCN [1,6]. Baza de date a fost procesată statistic folosind tehnici de evaluare electronică a relațiilor între parametrii de sănătate din cele două grupuri, folosind programele Microsoft Excel, Epi Info 3.5 și SPSS.

Rezultate și discuții.

În cazul prematurilor cu DBP, băieții au reprezentat 62,3% din cazuri, iar fetele 37,7%, în timp ce în grupul prematurilor fără DBP, băieții au constituit 51,9%, iar fetele 48,1%. Nu s-au observat diferențe statistice semnificative între cele două grupuri ($\chi^2=1,146$; $p=0,284$), dar cu o tendință de predominare a băieților în grupul copiilor cu DBP.

Distribuția vârstei medii de gestație la momentul nașterii în rândul copiilor prematuri cu DBP a fost de $27,28\pm 2,24$ săptămâni (Î 95%: 26,67-27,90), cu valori ce variau între 23 și 31 de săptămâni. În schimb, vârsta de gestație la naștere pentru copiii prematuri fără DBP a fost semnificativ mai mare, cu o medie de $29,78\pm 2,71$ săptămâni (Î 95%: 28,76-30,27) și

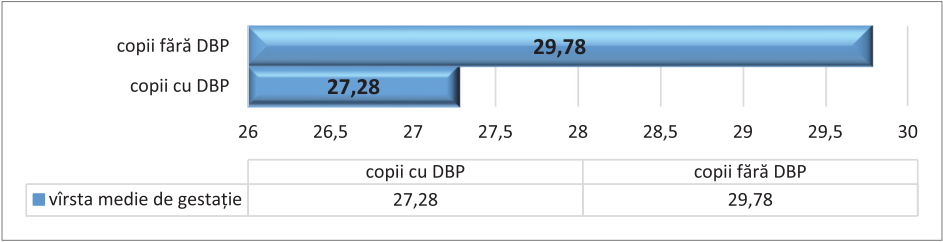


Figura 1. Vârsta medie de gestație la naștere a copiilor cu displazie bronhopulmonară

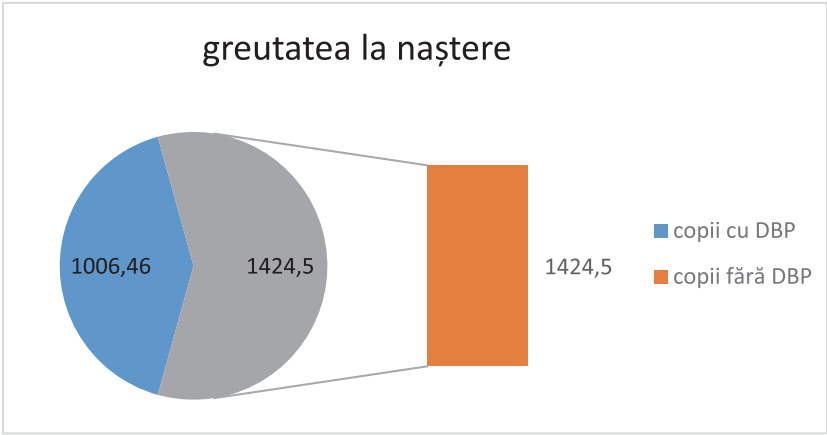


Figura 2. Greutatea la naștere a copiilor cu displazie bronhopulmonară

Tabelul 1.

Nivelul de SaO₂ evaluat prin pulsioximetrie la copiii studiați (%)

Lot de studiu	N	Media	DS	95% CI	Minim	Maxim
Copii cu BPD	53	93.02	1.45	92,62-93,42	90	96
Copii fără DBP	52	97,40	0,83	97,17-97,63	95	99
Total	105	94,81	2,83	94,25-95,37	90	99
F=26,305; p<0,0001						

Tabelul 2.

Durata perioadei la VAP în perioada neonatală, nr. de zile

Indici statistici	Copii cu DBP (n=53)	Copii fără DBP (n=52)	p
Medie (%)	25,31	8,11	F=9,034; P=0,004
DS	29.15	7.25	
Median	13.50	7.00	
percentila 25	3	3	
75-a percentila	39	8	

Tabelul 3.

Concentrația de O₂ la VAP în perioada neonatală, %

Indici statistici	Copii cu DBP (n=53)	Copii fără DBP (n=52)	p
Media	40.08	42,37	F=0,323 ; p = 0,572
DS	18.50	12.92	
Median	40.00	45.00	
percentila 25	21	30	
75-a percentila	60	50	

valori între 24 și 35 de săptămâni. Diferența între cele două grupuri a fost statistic semnificativă ($F=25,21$; $p<0,0001$) (figura 1).

Greutatea la naștere reprezintă un factor esențial în perinatologie, fiind un indicator important al evoluției sarcinii și al posibilelor complicații. În cazul prematurilor cu DBP, greutatea medie la naștere a fost foarte scăzută, de $1006,46 \pm 239,51$ g (interval de încredere 95% [940,47-1072,51]), cu valori cuprinse între 457g și 1650 g, iar mediana a fost de 1006,49 g. În contrast, prematurii fără DBP aveau o greutate medie de $1424 \pm 401,42$ g (interval de încredere 95% [1312,74-1536,26]), cu valori între 640 g și 2100 g, iar mediana a fost de 1424,50 g. Analiza statistică a evidențiat o diferență semnificativă între cele două grupuri în ceea ce privește greutatea la naștere ($F=42,173$; $p<0,0001$), fiind semnificativ mai mică la prematurii care au dezvoltat DBP (figura 2).

Pulsoximetria este utilizată pentru a identifica hipoxemia, iar odată ce aceasta este confirmată, administrarea de oxigen devine necesară pentru a asigura o respirație eficientă la copiii care prezintă semne de insuficiență respiratorie. Este considerată un indicator valoros al eficienței respiratorii. În acest context, au fost efectuate analize statistice ale valorilor de saturație a oxigenului (SaO_2) determinate prin pulsoximetrie (tabelul 1). Pentru a evalua insuficiența respiratorie, SaO_2 a fost măsurată la copiii cu DBP, iar valorile obținute au fost semnificativ mai scăzute. În grupul de studiu, saturația în oxigen a fost între 92,62% și 93,42%, în timp ce în grupul martor aceasta a variat între 97,17% și 95,37%, diferențele fiind statistic semnificative ($F=26,305$; $p<0,0001$).

Aceste rezultate subliniază importanța monitorizării saturației cu oxigen la prematuri, în special la cei cu DBP, pentru a detecta rapid hipoxemia și a interveni adecvat cu oxigenoterapie, astfel încât să se mențină o oxigenare corespunzătoare și să se prevină complicațiile respiratorii. În ceea ce privește necesitatea de ventilație asistată (VAP), 90,6% dintre cei cu DBP au avut nevoie de VAP, comparativ cu doar 51,9% în grupul fără DBP, diferența fiind semnificativă din punct de vedere statistic ($\chi^2=19,206$; $gl=1$; $p<0,0001$). Durata medie a oxigenoterapiei în grupul copiilor cu DBP a fost de $25,31 \pm 29,15$ zile, cu valori variind între o zi și 130 zile, iar în grupul martor a fost de $8,11 \pm 7,25$ zile, cu un interval între o zi și 31 zile, cu o diferență semnificativă între loturile de studiu ($F=9,034$; $p=0,004$) (tabelul 2).

Concentrația de oxigen administrată prin VAP în grupul de copii cu DBP a fost de $40,08 \pm 18,50\%$, în timp ce în grupul de copii fără DBP a fost de $42,37 \pm 12,92\%$, fără a exista diferențe semnificative din punct de vedere statistic între cele două grupuri ($F=0,323$; $p=0,572$), conform datelor prezentate în tabelul 3.

Displazia bronhopulmonară apare în principal ca urmare a expunerii prelungite la ventilație mecanică și oxigen suplimentar în perioada neonatală. Aceste intervenții pot duce la traume directe ale plămânilor, prin barotrauma (traumatisme cauzate de presiunea aerului) și volu-trauma (deteriorarea țesutului pulmonar cauzată de volumul excesiv de aer), dar și prin efectele toxice ale oxigenului administrat la concentrații mari [7]. Astfel, DBP se caracterizează prin inflamație cronică a căilor respiratorii, modificări structurale ale alveolelor și fibroza pulmonară, care pot compromite capacitatea respiratorie pe termen lung.

Progresele în îngrijirea neonatală, inclusiv utilizarea surfactantului pulmonar și tehnicile de ventilație protectivă, au dus la îmbunătățiri semnificative ale ratei de supraviețuire pentru copiii extrem de prematuri și cu greutate foarte mică la naștere. Aproape 42% dintre copiii cu greutate sub 750 de grame și 4% dintre cei cu greutate între 1251 și 1500 de grame dezvoltă DBP.

Concluzii.

Studiul a evidențiat, că vârsta gestațională, greutatea la naștere, valorile reduse de SpO_2 și barotraumele asociate ventilației artificiale pulmonare cu oxigenoterapie reprezintă factori de risc semnificativi pentru dezvoltarea displaziei bronhopulmonare la prematur. Acești factorii cauzali neonatali se implică patogenetic în realizarea displaziei bronhopulmonare la copiii născuți prematur.

Bibliografie.

1. Sciuca S., Cotoman A., Selevestru R., Filimin M., Curteanu A. Ministerul sănătății, muncii și protecției sociale al republicii moldova *Displazia bronhopulmonară la copii Protocol clinic național*. 2021.
2. Curley, G. F., Laffey, J. G., Zhang, H., & Slutsky, A. S. (2016). *Biotrauma and Ventilator-Induced Lung Injury: Clinical Implications*. *Chest*, 150(5). <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.07.019>
3. Eric C Eichenwald., MD Ann R Stark. (2020). *Bronchopulmonary dysplasia: Definition, pathogenesis, and clinical features*. Jan 07, 2020.
4. Ma J., Gao Q., Liu G., Han M., Tian X., & Zheng J. (2021). *Incidence and risk factors of retinopathy of prematurity in extremely preterm infants*. *Chinese Journal of Ocular Fundus Diseases*, 37(1). <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn511434-20191011-00325>
5. Vasques F., Duscio E., Cipulli F., Romitti F., Quintel M., & Gattinoni, L. (2018). *Determinants and Prevention of Ventilator-Induced Lung Injury*. In *Critical Care Clinics* (Vol. 34, Issue 3). <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2018.03.004>
6. Sciuca S., Ceahlau M., Selevestru R., Cotoman A. *The impact of perinatal antecedents in the achievement of bronchopulmonary dysplasia in premature children*. Bulletin of the Academy of Sciences of Moldova. Medical Sciences (2023) 76(2) 56-62.
7. Sumandari A. *Barotrauma Telinga Tengah (Middle Ear Barotrauma)*. Jurnal Syntax Fusion (2022) 2(01).

C.Z.U.: 616-002.5-07

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.3-80.15>

CHIRURGIA ENDOSCOPICĂ COMBINATĂ CU RADIOTERAPIA ADJUVANTĂ ÎN TRATAMENTUL CANCERULUI GLOTIC T2

Petru GURĂU, dr. în șt. med., asist. univer.,

Oleg ARNAUT, dr. hab. în șt. med., conf. univer.,

Eusebiu SENCU, dr. în șt. med., conf. univer.,

Dumitru SOFRONI, dr. hab. în șt. med., prof. univer., membru-cor. al AȘM,

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

e-mail: pgurau@gmail.com

Rezumat.

Criteriilor de eligibilitate pentru studiu au corespuns 39 pacienți cu cancer glotic T2a care au fost observați timp de 5 ani după intervenția chirurgicală endoscopică. Din lotul examinat, 19 pacienți au fost supuși doar chirurgiei prin endoscopie flexibilă laser (CEFL), iar 20 pacienți au suportat și radioterapia (RT) postoperatorie. CEFL în cancerul glotic T2 demonstrează rezultate oncologice comparabile cu RT și microchirurgia laser transorală. Rezultatele obținute nu confirmă avantajul presupus al RT adjuvante în tratamentul endoscopic al cancerului glotic T2.

Cuvinte-cheie: chirurgie endoscopică, radioterapie, cancer glotic.

Summary. Endoscopic surgery combined with adjuvant radiotherapy in the treatment of T2 glottic carcinoma.

Thirty-nine patients with T2a glottic carcinoma who were followed up for 5 years after endoscopic surgical intervention met the study's eligibility criteria. Nineteen patients from the examined cohort underwent only flexible endoscopic laser surgery (FELS), and 20 underwent postoperative radiotherapy (RT). FELS for T2 glottic carcinoma demonstrates comparable oncological results to RT and transoral laser microsurgery. The obtained results do not confirm the supposed advantage of adjuvant RT in the endoscopic treatment of T2 glottic carcinoma.

Keywords: endoscopic surgery, radiotherapy, glottic carcinoma.

Резюме. Эндоскопическая хирургия в комбинации с адьювантной радиотерапией в лечении рака среднего отдела гортани T2.

Критериям отбора для исследования соответствовали 39 пациентов с раком среднего отдела гортант T2a, которые были прослежены в течение 5 лет после эндоскопического хирургического вмешательства. Из исследуемой группы 19 пациентов подверглись только гибкой эндоскопической лазерной хирургии (ГЭЛХ), в то время как 20 пациентам была проведена послеоперационная радиотерапия (РТ). ГЭЛХ демонстрирует онкологические результаты, сравнимые с РТ и трансоральной лазерной микрохирургией, в лечении рака среднего отдела гортани T2. Полученные данные не подтверждают предположенного преимущества адьювантной РТ в эндоскопическом лечении рака среднего отдела гортани T2.

Ключевые слова: эндоскопическая хирургия, радиотерапия, рак среднего отдела гортани.

Introducere.

Cancerul glotic T2 fără limitarea mobilității corzii vocale (T2a) face parte din cancerul glotic precoce [1-3], însă rezultatele tratamentului sunt mai inferioare celor obținute în cancerul glotic T1. Metodele de tratament al cancerului glotic T2 sunt chirurgia deschisă, radioterapia (RT) și chirurgia endoscopică laser. Chirurgia laringiană deschisă în ultimii ani cedează pozițiile și este utilizată tot mai rar, în special din cauza traumatismului excesiv și morbidității postoperatorii sporite [4-6], chirurgia endoscopică laser fiind la moment standardul de aur în managementul chirurgical al cancerului glotic precoce [3,7,8]. Combinarea metodelor minim invazive (chirurgia endoscopică laser și RT) ar putea, ipotetic, îmbunătăți rezultatele tratamentului acestei categorii de pacienți.

Scop.

Obiectivul studiului a fost evaluarea eficienței de lungă durată (5 ani) a chirurgiei prin endoscopie flexibilă laser în combinație cu RT adjuvantă în tratamentul cancerului glotic T2.

Material și metode.

Chirurgia laringiană prin endoscopie flexibilă (CLEF) a fost efectuată la 56 pacienți cu cancer glotic T2a în perioada 1993-2023. Radioterapia adjuvantă a fost aplicată la 29 pacienți, iar 27 pacienți au fost supuși doar tratamentului chirurgical endoscopic. În studiu au fost incluși pacienții (n=49) care au putut fi observați cel puțin 5 ani după intervenția chirurgicală. Au fost excluși din studiu pacienții care în perioada până la 5 ani după intervenție au decedat din cauze neasociate cu boala principală (n=8) și pacienții care au dispărut din câmpul de observație (n=2).

Chirurgia prin endoscopie flexibilă laser (CEFL) a fost efectuată utilizând un bronhoscop flexibil therapeutic, laserul Nd:YAG (lungimea de undă – 1064 nm), ansă diatermică și forceps pentru biopsie.

Următoarele criterii au fost analizate pentru aprecierea eficienței oncologice de lungă durată (5 ani): control definitiv al bolii (CDB); supraviețuire generală (SG); control local (CL): dispariția tumorii primare și metastazelor în limfonodulii regionali fără recidivă locoregională; supraviețuire fără recidivă (SFRc); control definitiv al bolii doar cu CLEF (CDB CLEF); vindecare cu păstrarea laringelui (VPL); deces în urma bolii de bază (DB); recidivă locală (RcL): RcL include tumori recidivante și tumori restante/persistente.

Rezultate.

Criteriilor de eligibilitate pentru studiu au corespuns 39 pacienți cu cancer glotic T2 (bărbați - 34, femei – 5, cu vârsta între 40 și 83 ani), dintre care 35 pacienți s-au prezentat cu cancer primar, iar 4- cu tumoră restantă sau recidivantă după RT. Din lotul examinat, 19 pacienți au fost supuși doar chirurgiei endoscopice, iar 20 pacienți au suportat și RT postoperatorie în doza de 22Gy (1 pacient cu tumoră restantă după RT cu doza de 40Gy), 40 Gy (13 pacienți cu cancer primar), 46 Gy (1 pacient cu cancer primar), și 60 Gy (5 pacienți cu cancer primar). Rezultatele comparative sunt sistematizate în tabelul 1.

Tabelul 1.

Rezultatele tratamentului cancerului glotic T2 în funcție de metoda de tratament

Rezultate	Doar CEFL (n=19)	CEFL și RT adjuvantă (n=20)	În total (n=39)
CDB/SG	17/19 (89.5%)	15/20 (75.0%)	32/39 (82.1%)
CL/SFRc	15/19 (78.9%)	14/20 (70.0%)	29/39 (74.4%)
CDB CLEF	15/19 (78.9%)	15/20 (75.0%)	30/39 (76.9%)
VPL	16/19 (84.2%)	15/20 (75.0%)	31/39 (79.5%)
DB	2/19 (10.5%)	5/20 (25.0%)	7/39 (17.9%)
RcL	3/19 (15.8%)	5/20 (25.0%)	8/39 (20.5%)

Așteptările noastre privind RT postoperatorie în tumorile glotice T2 au fost asociate cu îmbunătățirea rezultatelor oncologice, însă rezultatele obținute nu demonstrează avantajul tratamentului combinat (CEFL urmată de RT postoperatorie) în comparație cu chirurgia endoscopică fără tratament adjuvant după nici un criteriu de evaluare (tab. 1).

Discuții.

În prezent, în selectarea metodei de tratament al cancerului glotic T2 nu există consens. Rata metastazării regionale în cancerul glotic precoce este sub 10%, prin urmare tratamentul profilactic al gâtului nu este necesar, dacă tumora este clasificată radiologic ca N0 [5]. Factorii care determină alegerea strategiei de tratament includ condiția generală a pacientului, costurile tratamentului, durata tratamentului, rezultatele funcționale, păstrarea opțiunilor terapeutice în viitor și preferințele pacienților [9,10]. Laringectomia parțială pentru cancerul glotic T2 rezultă în control local în 84-86% din cazuri [1], însă, din cauza traumatismului chirurgical major și morbidității postoperatorii sporite, aceasta metodă în prezent pierde din poziții și este utilizată tot mai rar ca metoda de tratament de prima linie [4-6]. Terapia radiantă este utilizată ca tratament inițial al cancerului glotic T2, controlul local oscilând în diferite publicații între 18% și 77% [6,11-16]. Printre dezavantajele majore ale RT e de menționat existența tumorilor radiorezistente și imposibilitatea reaplicării tratamentului în caz de tumoră recidivantă. Eșecul RT e asociat cu rata mare (75%) de laringectomie totală [17]. Microchirurgia laser CO2 transorală este considerată drept standardul de aur în managementul chirurgical al cancerului glotic precoce, demonstrând control local în stadiul T2, după datele diferitor cercetători, între 59% și 77% [3,6,16,18,19]. Traumatismul chirurgical minim, durata scurtă a tratamentului și păstrarea tuturor opțiunilor terapeutice pe viitor avantajează aceasta metodă, care demonstrează superioritate față de RT referitor la rata de păstrare a organului [3,4,20], fiind preferată și de majoritatea pacienților dacă li se oferă aceasta opțiune [21]. Chirurgia laser transorală are limite: (1) expunerea leziunii nu este posibilă în unele cazuri din cauza particularităților anatomice; (2) posibilitatea lezării dentare în caz de mobilitate a dintelui sau protezare dentară în regiunea maxilară anterioară; (3) pacienți cu boala cardiovasculară ischemică nu pot tolera suspensia laringoscopică prolongată care stimulează nervul vagus și poate produce aritmia cardiacă sau infarct miocardic silențios; (4) riscuri ale anesteziei generale cu miorelaxare, asociate cu comorbiditățile pacientului [1,3,5,22-25].

Chirurgia laringiană prin endoscopia flexibilă poate depăși unele limite ale chirurgiei laser transorale, incluzând evitarea riscurilor anesteziei generale cu miorelaxare, evitarea suspensiei laringiene, economia de timp și eficiența economică, și demonstrează rezultate oncologice comparabile cu RT și microlaringoscoopia laser transorală.

Există publicații în care se menționează aplicarea RT adjuvante în doză totală de 45-60 Gy după microchirurgia laser transorală [26-30]. Ca indicații pentru RT postoperatorie se menționează: rezultat histologic postoperator neavorabil (marginii de rezecție pozitive, incerte, sau apropiate de tumoră (1mm)); metastaze în limfonoduli regionali după disecție cervicală; extinderea tumorii în spațiul subglotic peste 1 cm; afectarea comisurii anterioare; preferința pacientului [26-30].

În observațiile noastre, motivele pentru propunere a RT postoperatorii pentru o parte din pacienți cu cancer glotic T2 au fost următoarele: (1) tumoră infiltrativă voluminoasă cu extindere pe comisura anterioară; (2) nesiguranta chirurgului în radicalismul oncologic al ablației efectuate; (3) aspect histopatologic advers în fragmentele tisulare prelevate prin biopsie din loja tumorii eradicată. Rezultatele obținute în baza loturilor examinate nu au confirmat superioritatea tratamentului combinat comparativ cu doar tratamentul endoscopic. Dimpotrivă, rezultatele obținute în grupul pacienților supuși tratamentului combinat au fost mai inferioare, decât în grupul pacienților supuși doar chirurgiei endoscopice laser, în special după criteriile CDB/SG (75% vs 89.5%) și DB (25% vs 10.5%). Datele noastre susțin datele publicate de Djuckic V, et al. (2019)[29], care menționează supraviețuire generală și supraviețuire în asocieră cu boala mai inferioare în grupul pacienților care au suportat RT postoperatorie în comparație cu pacienții care au fost supuși doar tratamentului endoscopic chirurgical.

Concluzii.

Chirurgia prin endoscopie flexibilă laser în cancerul glotic T2 demonstrează rezultate oncologice comparabile cu RT și microchirurgia laser transorală. Rezultatele obținute nu confirmă avantajul presupus al RT adjuvante în tratamentul endoscopic al cancerului glotic T2. Studii suplimentare pe material clinic mai mare sunt necesare pentru afirmații categorice.

Bibliografie.

- Pradhan S.A., Pai P.S., Neeli S.I., D'Cruz A.K. *Transoral laser surgery for early glottic cancers*. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2003; 129(6):623-5.
- Peretti G., Nicolai P., Redaelli De Zinis L.O., Berlucchi M., Bazzana T., Bertoni F., Antonelli A.R. *Endoscopic CO2 laser excision for Tis, T1, and T2 glottic carcinomas: cure rate and prognostic factors*. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2000; 123(1 Pt 1):124-31.
- Sjögren E.V. *Transoral laser microsurgery in early glottic lesions*. Curr. Otorhinolaryngol. Rep. 2017; 5(1):56-68.
- Vaculik M.F., MacKay C.A., Taylor S.M., Trites J.R.B., Hart R.D., Rigby M.H. *Systematic review and meta-analysis of T1 glottic cancer outcomes comparing CO2 transoral laser microsurgery and radiotherapy*. J. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2019; 48(1):44. <https://doi.org/10.1186/s40463-019-0367-2>.
- Hartl D.M., Brasnu D.F. *Contemporary Surgical Management of Early Glottic Cancer*. Otolaryngol. Clin. North. Am. 2015; 48(4):611-25.
- Campo F., Zocchi J., Ralli M., De Seta D., Russo F.Y., Angeletti D., Minni A., Greco A., Pellini R., de Vincentiis M. *Laser Microsurgery Versus Radiotherapy Versus Open Partial Laryngectomy for T2 Laryngeal Carcinoma: A Systematic Review of Oncological Outcomes*. Ear Nose Throat J. 2021; 100(1_suppl):51S-58S.
- Strieth S., Ernst B.P., Both I., Hirth D., Pfisterer L.N., Künzel J., Eder K. *Randomized controlled single-blinded clinical trial of functional voice outcome after vascular targeting KTP laser microsurgery of early laryngeal cancer*. Head Neck. 2019; 41(4):899-907.
- Karkos P.D., Koskinas I., Stavrakas M., Triaridis S., Constantinidis J. *Diode Laser for Laryngeal Cancer: "980 nm" and Beyond the Classic CO2*. Ear Nose Throat J. 2021; 100(1_suppl):19S-23S.
- Bertino G., Degiorgi G., Tinelli C., Cacciola S., Occhini A., Benazzo M. *CO2 laser cordectomy for T1-T2 glottic cancer: oncological and functional long-term results*. Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 2015; 272(9):2389-95.
- Zeitels S.M., Burns J.A. *Oncologic efficacy of angiolytic KTP laser treatment of early glottic cancer*. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 2014; 123(12):840-6.
- Motta G., Esposito E., Motta S., Tartaro G., Testa D. *CO2 laser surgery in the treatment of glottic cancer*. Head Neck. 2005; 27(7):566-73.
- Pellitteri P.K., Kennedy T.L., Vrabec D.P., Beiler D., Hellstrom M. *Radiotherapy: the mainstay in the treatment of early glottic carcinoma*. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 1991; 117(3):297-301.
- Jørgensen K., Godballe C., Hansen O., Bastholt L. *Cancer of the larynx--treatment results after primary radiotherapy with salvage surgery in a series of 1005 patients*. Acta Oncol. 2002; 41(1):69-76.
- Eckel H.E. *Local recurrences following transoral laser surgery for early glottic carcinoma: frequency, management, and outcome*. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 2001; 110(1):7-15.
- de Ridder M., Rijken J.A., Smits H.J.G., Smid E.J., Doornaert P.A.H., de Bree R. *Oncological outcome of vocal cord-only radiotherapy for cT1-T2 glottic laryngeal squamous cell carcinoma*. Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 2023; 280(7):3345-52.
- Warner L., Lee K., Homer J.J. *Transoral laser microsurgery versus radiotherapy for T2 glottic squamous cell carcinoma: a systematic review of local control outcomes*. Clin. Otolaryngol. 2017; 42(3):629-36.
- Brandenburg J.H. *Laser cordotomy versus radiotherapy: an objective cost analysis*. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 2001; 110(4):312-8.
- Lee H.S., Chun B.G., Kim S.W., Kim S.T., Oh J.H., Hong J.C., Lee K.D. *Transoral laser microsurgery for early glottic cancer as one-stage single-modality therapy*. Laryngoscope. 2013; 123(11):2670-4.

19. Peretti G., Piazza C., Del Bon F., Mora R., Grazioli P., Barbieri D., Mangili S., Nicolai P. *Function preservation using transoral laser surgery for T2-T3 glottic cancer: oncologic, vocal, and swallowing outcomes*. Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 2013;270(8):2275-81.
20. Hendriksma M., Heijnen B.J., Sjögren E.V. *Oncologic and functional outcomes of patients treated with transoral CO2 laser microsurgery or radiotherapy for T2 glottic carcinoma: a systematic review of the literature*. Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2018;26(2):84-93.
21. van Loon Y., Hendriksma M., Langeveld T.P.M., de Jong M.A., Baatenburg de Jong R.J., Sjögren E.V. *Treatment Preferences in Patients With Early Glottic Cancer*. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 2018;127(3):139-45.
22. Quer M., León X., Orús C., Venegas P., López M., Burgués J. *Endoscopic laser surgery in the treatment of radiation failure of early laryngeal carcinoma*. Head Neck. 2000;22(5):520-3.
23. Guimarães A.V., Dedivitis R.A., Matos L.L., Aires F.T., Cernea C.R. *Comparison between transoral laser surgery and radiotherapy in the treatment of early glottic cancer: A systematic review and meta-analysis*. Sci. Rep. 2018;8(1):11900.
24. Thomas J.V., Olsen K.D., Neel H.B. 3rd, DeSanto L.W., Suman V.J. *Recurrences after endoscopic management of early (T1) glottic carcinoma*. Laryngoscope. 1994; 104(9):1099-104.
25. Remijn E.E., Marres H.A., van den Hoogen F.J. *Endoscopic laser treatment in pre-malignant and malignant vocal fold epithelial lesions*. J. Laryngol. Otol. 2002;116(12):1019-24.
26. Shvero J., Koren R., Zohar L., Hadar T., Marshak G., Gal R., Feinmesser R., Segal K. *Laser surgery for the treatment of glottic carcinomas*. Am. J. Otolaryngol. 2003;24(1):28-33.
27. Chiesa Estomba C.M., Reinoso F.A., Velasquez A.O., Fernandez J.L., Conde J.L., Hidalgo C.S. *Transoral CO2 Laser Microsurgery Outcomes for Early Glottic Carcinomas T1-T2*. Int. Arch. Otorhinolaryngol. 2016;20(3):212-7.
28. Chiesa-Estomba C.M., González-García J.A., Larruscain E., Calvo-Henríquez C., Mayo-Yáñez M., Sistiaga-Suarez J.A. *CO2 Transoral Laser Microsurgery in Benign, Premalignant and Malignant (Tis, T1, T2) Lesion of the Glottis. A Literature Review*. Medicines (Basel). 2019;6(3):77. <https://doi.org/10.3390/medicines6030077>.
29. Djukic V., Milovanović J., Jotić A.D., Vukasinovic M., Folic M.M., Ivanov S.Y., Satueva D.B. *Laser transoral microsurgery in treatment of early laryngeal carcinoma*. Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 2019;276(6):1747-55.
30. Stephenson K.A., Fagan J.J. *Transoral laser resection of glottic carcinoma: what is the significance of anterior commissure involvement?* J. Laryngol. Otol. 2017;131(2):168-72.

C.Z.U.: 618.3/4:618.11-006.2

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.3-80.16>

UNELE REZULTATE COMPARATIVE DE DETERMINARE A CORELAȚILOR HORMONALE ALE AMH, T, LH, FSH A PACIENTELOR CU (PCOS) SINDROMUL OVARELOR POLICHISTICE

Victoria VOLOCEAI, dr. în șt. med., asist. univ.,

Hristiana CAPROȘ, dr. în șt. med., conf. univ.,

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,

Chișinău, Republica Moldova

e-mail: victoria.voloceai@usmf.md

Rezumat.

Scopul studiului. Studiere și stabilirea corelației dintre LH, T, FSH, AMH în PCOS și impactul lor asupra tratamentului chirurgical al PCOS.

Material și metode. Au fost analizate 138 de cazuri clinice de pacienți selectați conform criteriilor Rotterdam privind PCOS, care au fost internați în Secția Ginecologie Aseptică nr.1 din Spitalul Clinic Municipal N.1 din orașul Chișinău. Fiecare pacient a avut o investigație hormonală înainte/după tratamentul chirurgical pentru a aprecia impactul intervenției chirurgicale asupra modificării statusului hormonal al pacientului.

Rezultate. Analiza a arătat că există o corelație puternică între LH, T, FSH, AMH în SOP și că intervenția chirurgicală contribuie la modificarea statusului hormonal al pacientului cu SOP.

Concluzie. Nivelul hormonal are un impact asupra impactului intervenției chirurgicale.

Cuvinte cheie: sindromul ovarului polichistic, corelație, LH, T, FSH, AMH.

Summary. Some comparative results of determining the hormonal correlations of AMH, T, LH, FSH in patients with (pcos) polycystic ovary syndrome.

Aim of the study. To study and establish the correlation between LH, T, FSH, AMH in PCOS and their impact on surgical treatment of PCOS.

Material and methods. 138 clinical cases of patients selected according to the Rotterdam criteria regarding PCOS, who were admitted to the Aseptic Gynecology Department No. 1 of the Municipal Clinical Hospital No. 1 in the city of Chisinau, were analyzed. Each patient had a hormonal investigation before/after surgery to assess the impact of surgery on the change in the patient's hormonal status.

Results. The analysis showed that there is a strong correlation between LH, T, FSH, AMH in PCOS and that surgery contributes to changing the hormonal status of the patient with PCOS.

Conclusion. The hormonal level has an impact on the impact of the surgical intervention.

Key words: polycystic ovary syndrome, correlation, LH, T, FSH, AMH.

Резюме. Некоторые сравнительные результаты определения гормональных корреляций АМГ, Т, ЛГ, ФСГ у больных с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ).

Цель исследования. изучить и установить корреляцию между ЛГ, Т, ФСГ, АМГ при СПКЯ и их влияние на хирургическое лечение СПКЯ.

Материал и методы. Проанализировано 138 клинических случаев больных, отобранных по Роттердамским критериям по поводу СПКЯ, поступивших в отделение асептической гинекологии №1 Муниципальной клинической больницы №1 города Кишинева. Каждому пациенту было проведено гормональное исследование до/после операции для оценки влияния операции на изменение гормонального статуса пациента.

Результаты: Анализ показал, что существует сильная корреляция между ЛГ, Т, ФСГ, АМГ при СПКЯ и что операция способствует этому, к изменению гормонального статуса пациентки с СПКЯ.

Заключение: Гормональный уровень оказывает влияние на эффект хирургического вмешательства.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, корреляция, ЛГ, Т, ФСГ, АМГ.

Introducere.

Diagnosticul PCOS implică nu numai semnele clinice caracteristice acestei patologii, ci și o mulțime de teste hormonale utilizate pentru a identifica patogeneza ovariană. Evaluarea se poate face prin testarea nivelului de FSH, LH, T, P, TSH, 17-hidroxiprogesteron și inhibină B și nivelul AMH în ultimii 5 ani.

În momentul de față, AMH este propus ca un test hormonal care apreciază infertilitatea endocrină feminină, considerată un standard de aur în diagnosticul PCOS. Nivelurile hormonale de AMH din probele de sânge sunt foarte informative la femeile cu PCOS și care suferă LOD și, de asemenea, pentru cele care fac FIV.

Nivelul sanguin al AMH nu este afectat de ciclul menstrual și nu se modifică în timpul administrării OC, care este un criteriu de diagnostic al POS.

Scopul studiului.

Aprecieră corelației dintre criteriile AMH și USG și alți hormoni implicați în patologia SOP.

Material și metode.

Toți cei 138 de pacienți care au fost incluși în studiu au corespuns criteriilor Rotterdam de diagnostic POS și au fost tratați prin LOD, fiind examinate nivelurile hormonale ale (FSH, LH, T, E2, P, DHEAS) în a treia zi. a ciclului menstrual, nu numai pentru a pune diagnosticul corect de POS, ci și pentru a aprecia severitatea PCOS. După LOD toți pacienții au fost din nou testați hormonal pentru a stabili impactul tratamentului chirurgical asupra statusului hormonal și, de asemenea, pentru a aprecia dacă există o corelație hormonală între ei.

Rezultate și discuții.

Analizele datelor obținute au arătat că există o corelație puternică între AMH și hormonii care definesc PCOS.

Cercetarea noastră a stabilit că AMH se corelează statistic cu nivelul de LH, deci dacă nivelurile de AMH sunt mai mari, nivelurile de LH vor fi mai mici de 10 UI/l ($r=0,6922$), ceea ce ne permite să apreciem pacienții care nu răspuns la LOD (tab. 1).

Tabelul 1.

Parametrii statistici ai corelației AMH și LH

AMH	LH
Numărul de cupluri	80
Indicele de corelație Pearson	0,6922
Interval de încredere 95%	-0.5937 ÷ -0.7702
P	<0.001
Există o legătură semnificativă? ($\alpha=0,05$)	Da
Coeficient de determinare	47,9%

Cercetarea noastră a stabilit că AMH se corelează statistic cu nivelul de LH, deci dacă nivelurile de AMH sunt mai mari, nivelurile de LH vor fi mai mici de 10 UI/l ($r=0,6922$), ceea ce ne permite să apreciem pacienții care nu răspuns la LOD.

Cercetările au arătat că valoarea AMH are o valoare preoperatorie importantă la pacienții cu SOP, reprezentând un criteriu crucial în selectarea celei mai bune metode de tratament endoscopic (LOD sau rezecție laparoscopică ovarian wedge).

Tabelul 2.

Parametrii statistici ai corelației AMH și FSH

AMH	FSH
Number of couples	80
Coeficient of correlation Pearson	0,5454
Interval of confidence95%	-0.4162 ÷ -0.6530
P	<0.001
Is a significant correlation? ($\alpha=0.05$)	Nu
Determination coefficient	29,7%

Mai mult decât atât, valoarea sa joacă un rol important asupra rezultatul tratamentului chirurgical. Studiul confirmă o corelație puternică între AMH/LH, $p<0,001$ și o corelație puternică între AMH și hiperandrogenismul biochimic sever.

Cercetarea a stabilit că nivelul FSH al pacienților incluși în studiu se modifică după LOD, dar nu semnificativ. Factorul de corelație r - a corespuns cu ($r=0,545$) între AMH și FSH și obținerea unui răspuns de ovulație după LOD (tab. 2).

Valoarea AMH seric este indirect proporțională cu valoarea FSH. Acest fapt este destul de logic deoarece hormonul anti-Mullerian este responsabil pentru inhibarea creșterii foliculare dominante în ovar. De aceea, studiul a stabilit că valoarea AMH $>7,7$ ng/ml este semnificativă în obținerea ovulației și a sarcinii după tratamentul chirurgical și explică necesitatea unei noi metode chirurgicale de tratament. AMH este în strânsă corelație cu nivelul de testosteron. Cercetările noastre au stabilit că există o corelație directă puternică între nivelul AMH și T, iar un succes de perspectivă după LOD ca în cazul LH se diminuează indirect cu aceste 2 valori hormonale. Prezențele unor niveluri ridicate de AMH sunt în strânsă legătură cu stadiul manifestării hiperandrogeniei ca în cazul hormonului LH, dar și în cazul T preoperatorie, și reprezintă criterii de prognostic al eficacității tratamentului chirurgical laparoscopic.

Deci rezultatele obținute de corelație între AMH și T au arătat o legătură semnificativă între AMH și T, de fapt cea mai semnificativă dintre toți hormonii testați ($r=0,73$) (tab. 3).

Cu excepția identificării unei corelații existente între AMH și valorile hormonale care diagnostichează PCOS pe baza criteriilor Rotterdam, scopul studiului a fost și de a identifica dacă există o legătură între nivelurile AMH și criteriile USG (numărul de foliculi).

Tabelul 3.

Parametrii statistici ai corelației AMH și T

AMH	Testosteron
Numărul de cupluri	80
Indicele de corelație Pearson	0,7354
Interval de încredere 95%	0.6479 ÷ 0.8037
P	<0.001
Există o legătură semnificativă? ($\alpha=0,05$)	Da
Coeficient de determinare	54,0%

Cercetarea a stabilit o corelație foarte mare între AMH și numărul de foliculi, ceea ce vine din nou la

ideea că severitatea PCOS poate fi apreciată nu numai prin valorile ridicate ale AMH, ci și prin numărul extrem de mare de foliculi ($r=0,81$).

Concluzii.

Studiul a apreciat o corelație puternică între AMH, LH, T $p<0,001$, indirectă cu FSH, $p<0,001$ ceea ce ne permite să apreciem fenotipul pacienților cu SOP dar și să decidem metoda de tratament chirurgical.

Bibliografie.

1. Carlsen S.M., Vanky E., Fleming R. *Anti – Mullerian hormone concentrations in androgen – suppressed women with polycystic ovary syndrome*. Hum. Reprod 24:1732-1738, 2009.
2. Cook C.L., Siow Y., Taylor S., Fallat ME. *Serum Mullerian inhibiting substance levels during normal menstrual cycles*. Fertil Steril 73:859-861, 2000.
3. El Tabbakh G.H., Azab I., Lotfy I., et al. *Corelation of the ultrasonic appearence of the ovaries in the polycystic ovarian disease and the clinical,hormonal and laparoscopic findings*. Amer. J. Obst. Gynecol. 1986. vol. 154, nr. 4. p . 892- 895.

C.Z.U.: 616.89-008.45/.46-053.9

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.3-80.17>

PARAMETRII DETERMINANȚI AL DEREGLĂRILOR COGNITIVE A POPULAȚIEI VÂRSTNICE

Tudor GREJDEAN, dr. hab. în șt. med., prof. univ.,**Dumitru TINTIUC**, dr. hab. în șt. med., prof. univ.,**Victoria VOLOCEAI**, dr. în șt. med., asist. univ.,**Ludmila GOMA**, dr. în șt. med., conf. univ.,**Nina GLOBA**, dr. în șt. med., asist. univ.,**Raisa PUIA**, dr. în șt. med., conf. univ.IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Chișinău, Republica Moldovae-mail: fiodor.grejdean@usmf.md

Rezumat.

Boala Alzheimer deseori este asociată cu alte patologii, determinând sindromul de polipatologii. Ca simptom precoce a fost identificat pierderea progresivă a memoriei de scurtă durată, la fel și un simptom mai tardiv-pierderea ireversibilă a memoriei de lungă durată, cu asociere de alte tulburări cognitive (afazo-apraxo-agnozie). Dereglările cognitive reprezintă o problemă majoră în evaluarea geriatrică complexă. În baza evaluării geriatrice a 100 de persoane vârstnice din mediul urban și rural, cu vârste cuprinse între 65 și 95 de ani, din diferite localități din Republica Moldova, majoritatea fiind pacienți din secția de Geriatrie a Spitalului Clinic al Ministerului Sănătății. Pacienții au fost evaluați în funcție de nivelul de afectare cognitivă. Din populația generală predomină sexul feminin, cu domiciliu în mediul rural, cu vârsta de peste 75 ani, având un nivel de instruire mediu și activând ca muncitori. La pacienții vârstnici predomină prezența rudelor ce suferă de afecțiuni nervoase, ceea ce denota etiologia ereditară, iar factorii de risc: alcool, nicotina, traume, surmenaj psihic.

Cuvinte-cheie: pierderea progresivă a memoriei, alcool, nicotina, traume, tulburări cognitive.

Summary. Determining parameters of the cognitive disorders of the elderly population.

Alzheimer's disease often is due with different pathologies, defining the syndrome pathologies. As precocious symptom was identified determined losing progress of short-term memory, as one symptom more tardive irreversible loss of long-term memory, with association with combination with other cognitive disorders (aphasia-apraxia-agnosia). Cognitive unsettles represents an increasing problem in geriatric assessment complex. On the basis of geriatric increasing of 100 elderly persons from rural and urban, at the age of 65- 95 years, from different localities of Moldova, the majority of patients being from department of Geriatrics Clinical Hospital of Ministry Health. The patients were evaluated depending on the cognitive level damage. From majority of population prevails female gender from rural, older 75 years, having the average level of training and activating as workers. At elderly patients prevail the presence of relatives that suffers of diseases of the nervous, that denotes hereditary etiology, but risk factors: alcohol, nicotine, injuries, fatigue.

Key words: loss the progressive memory, alcohol, nicotine, injuries, fatigue cognitive disorders.

Резюме. Определение параметров когнитивных расстройств у пожилого населения.

Болезнь Альцгеймера часто ассоциируется с другим заболеванием. Как ранним симптомом была определена прогрессирующую потерю кратковременной памяти, а также поздний симптом необратимого потерю долговременной памяти, совместно с другими когнитивных нарушениями (афазия-апраксия-агнозии). Когнитивные расстройства являются серьезной проблемой в комплексной гериатрической оценки. В исследование включены 100 пожилых людей в городских и сельских районах, в возрасте от 65 до 95 лет, из разных регионов Молдовы, большинство из них больных гериатрического отдела больницы Министерства здравоохранения. Пациенты были оценены по степени когнитивных нарушений. Чаще встречается среди женщин, проживающих в сельской местности, с более чем 75 лет, со средним уровнем образования и в качестве рабочих. У пожилых пациентов преобладают присутствие родственников, страдающих от нервные расстройства, который показывает наследственные этиология и факторы риска: алкоголь, никотин, травма, психическое переутомление.

Ключевые слова: прогрессирующая потеря памяти, алкоголь, никотин, травма когнитивных нарушений.

Introducere.

Când punem în scenă problema demenței, atunci nu vorbim doar de mecanismele apariției maladiei, patofiziologie sau tratament, dar trebuie de menționat și impactul socio-económico acestei epidemii contemporane [4]. Demența reprezintă o degenerescență a creierului, caracterizată prin declinul încet și progresiv al funcției cognitive și comportamentale [6]. Această patologie fiind caracteristică vârstnicilor.

Demența este o boală care apare ca urmare a afectării creierului. Ea se caracterizată printr-un declin progresiv al funcțiilor mintale. Sunt afectate memoria, limbajul, intelectul, abilitățile sociale, reacțiile emoționale, modul de comportare. Pe măsura evoluției bolii se reduce posibilitatea persoanei de a realiza activitățile de fiecare zi. Demența este o boală destul de frecventă la persoanele în vârstă. Ea apare la 1 din 15 persoane de peste 65 de ani și la 1 din 4 persoane de peste 85 de ani.

Profilaxia dereglărilor cognitive, constă în organizarea unui regim rațional de viață în care se asigură o alternanță ritmică optimă între activitate, odihnă și alimentație. Îmbinarea repausului absolut (somnia) cu repausul parțial (plimbare, jocuri sportive, etc.) este cel mai bun mijloc de refacere a energiei și de prevenire a oboselii patologice a sistemului nervos. În combinație cu terapia medicamentoasă specifică, persoanele suferinde de demență ar trebui să beneficieze de servicii medicale integrate, care să le asigure: îngrijirea primară, îngrijirea la domiciliu, servicii speciale de zi, îngrijire specializată în cămin spital, îngrijire intermediară și de recuperare, îngrijire în cadrul spitalelor generale, servicii specializate de sănătate mintală, incluzând echipe comunitare de evaluare a sănătății mintale, servicii de evaluare a memoriei, terapii psihologice și de îngrijire la domiciliu [5, 8, 9].

Scopul lucrării.

Studierea parametrilor determinanți ai dereglărilor cognitive a populației vârstnice și elaborarea unui set de măsuri de prevenire a acestora.

Material și metode.

Pentru efectuarea acestei lucrări au fost folosite următoarele materiale: 100 de chestionare pentru vârstnici, date din fișele de observație a pacienților chestionați, date statistice despre dereglările neurologice la nivel național, surse din literatura de specialitate referitor la tema dată. Studiul a fost proiectat pentru a culege informații dintr-un eșantion eșantionul format din 100 de persoane din mediul urban și rural, cu vârste cuprinse între 65 și 95 de ani, din diferite localități din Republica Moldova,

majoritatea fiind pacienți din secția de Geriatrie a Spitalului Clinic al Ministerului Sănătății. Studiul efectuat și-a propus să descrie tulburările cognitive a populației de peste 65 de ani, din aspect medico-social, factorii de risc neurologici, metodele de profilaxie, terapie psihologică și socială, ce ar contribui la îmbunătățirea calității vieții unui vârstnic suferind de demență.

Rezultate și discuții.

În lucrarea noastră rezultatele generale corespund cu datele internaționale, ce determină o prevalență a dereglărilor cognitive de mai mult de cincizeci la sută la sexul feminin. La fel în cercetarea efectuată, este o pondere la persoanele de sex feminin și constituie 67% (67 pacienți), față de cea a persoanelor de sex masculin, 33% (33 pacienți). În studiu dat demența predomină la persoanele de peste 70 de ani, constituind în total 72%, rezultate, ce sînt în concordanță cu datele din literatura, ce relatează ca atrofia cerebrală este dependentă de procesul de îmbătrânire și odată cu înaintarea vârstei orice bătrîn e predispus sub acțiunea factorilor de risc să devie dement. În cercetarea dată, ponderea cea mai mare a revenit persoanelor cu vârsta de 70-79 ani (40%), urmată de persoanele vârstnice de peste 80 de ani (32%) și, respectiv, de cele de 65-69 de ani (28%). Din totalul persoanelor chestionate, majoritatea vârstnicilor își au domiciliul în mediul rural – 66%, celor domiciliați în mediul urban revenindu-le 34% din total. Conform literaturii pe plan mondial majoritatea vârstnicilor suferinzi de demență locuiesc în mediul rural, unde populația nu este supusă unui lucru psihic încordat. În rezultatul studiului putem confirma că, majoritatea pacienților demenți au un nivel de instruire mediu (42%) și domeniul de activitate ca muncitori (69%), iar cei intelectuali (31%). Ceea ce determină o stimulare cognitivă minimă, reprezentând un factor determinant în degenerescența cerebrală. În studiul nostru am dovedit încă odată, potrivit datelor mondiale, că demența rareori se prezintă ca patologie unică, ba din contra este asociată cu o frecvență de 80% cu alte maladii, ce agravează și mai mult starea vârstnicilor, formând sindromul de polipatologii. Asemenea se prezintă nivelul de afectare somatică generală la vârstnicii: un grad de afectare moderat (68%), ușor (20%) și sever (12%). Printre simptome se enumeră: greutatea în membre, spate, cap, cefalee, mialgii, pierdere de energie, fatigabilitate. Iar conform etiologiei ereditare s-a demonstrat că 63% au confirmat prezența rudelor cu afecțiuni nervoase, iar 37% au negat prezența rudelor cu afecțiuni nervoase. Se constituie o pondere majorată la cei ce se dovedește o transmitere ereditară pe linia părinți,

bunei, determinând o cauză primordială și mai frecvent întâlnită în demențe confirmată atât la nivel național, cât și internațional. Nu au fost observate diferențe semnificative între rezultatele studiului efectuat și concluziile formulate în literatura de specialitate. Din persoanele în vârstă de peste 65 de ani, 58% afirmă că sunt mulțumiți de viața trăită, câte 15% se declară nemulțumiți și dezamăgiți, 6% sunt fericiți, și 5% sunt nefericiți sau au o altă variantă de răspuns 1%. Pacienții cu demență au nevoie de supraveghere și îngrijire permanentă din partea familiei sau a unui îngrijitor specializat, pentru a le ameliora și îmbunătăți cât de cât condițiile, modul de viață și a avea o bătrânețe un pic mai frumoasă.

Concluzii.

1. Simptoamele precoce au identificat pierderea progresivă a memoriei de scurtă durată, la fel și un simptom mai tardiv – pierderea ireversibilă a memoriei de lungă durată, cu asociere de tulburări cognitive (afazo-apraxo-agnozice). În final, pacienții au apreciat viața lor ca fiind una satisfăcătoare.

2. Demența mai frecvent se întâlnește la femei, cu domiciliu în mediul rural, cu vârsta peste 75 ani, iar conform stării sociale, la muncitori și nivel de instruire mediu.

3. Studiul confirmă, că la pacienții vârstnici predomină prezența rudelor ce suferă de afecțiuni a sistemului nervos, ceea ce denota etiologia ereditară,

și factorii de risc: alcoolul, nicotina, traume, surmenaj psihic.

4. Profilaxia dereglărilor cognitive constă în organizarea unui regim rațional de viață în care se asigură o alternanță ritmică optimă între activitate, odihnă și alimentație. Îmbinarea repausului absolut (somm) cu repausul parțial (plimbare, jocuri sportive, etc.) este cel mai bun mijloc de refacere a energiei și de prevenire a oboselii patologice a sistemului nervos.

Bibliografie.

1. Popescu C.D. *Îmbatrânirea creierului și a sistemului său arterial*. Iași, 1997, p.123-145.
2. Mereuță I., *Îngrijirea vârstnicilor la domiciliu*. Chișinău, 2001, p. 230-290.
3. Tibs M., Kingsley J., *Social Work and Dementia*. 2001, p.233-245.
4. Open University press, *Community Mental Health Nursing and Dementia Care*. 2003, p.135-211
5. Gagauz O., *Îmbătrânirea populației: probleme și perspective. Valorificarea rezultatelor științifice – baza dezvoltării a economiei naționale*. Chișinău, 2004. p.261-262.
6. Keady P.B., Cert H., *Alzheimer's Care Quarterly Harris*. 2004, Issue 2, p.111-122.
7. Oprea N., Nacu A., Oprea V. *Psihiatrie*. Chișinău, 2007, p.263-274.
8. Negară A., Blaja-Lisnic N., Maniuc O., *Compendium de geriatrie*. 2012, Chișinău; p.123-189.
9. Prelipceanu D. *Psihiatria clinică*. București, 2013, p. 699-733.

C.Z.U.: 614.2:616.1-053.9(478-22)

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.3-80.18>

MALADIILE CARDIOVASCULARE: PROBLEMĂ DE SĂNĂTATE PUBLICĂ LA VÂRSTNICI DIN MEDIUL RURAL

Tudor GREJDEAN, dr. hab. în șt. med., prof. univ.,

Buga MIRCEA, dr. în șt. med., conf. univ.,

Victoria VOLOCEAI, dr. în șt. med., asist. univ.,

Ludmila GOMA, dr. în șt. med., conf. univ.,

Raisa PUIA, dr. în șt. med., conf. univ.,

Nina GLOBA, dr. în șt. med., asist. univ.

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,

Chișinău, Republica Moldova

e-mail: fiodor.grejdean@usmf.md

Rezumat.

Actualitatea. Potrivit estimărilor, anual se înregistrează circa 17.3 mln de decese prin boli cardiovasculare. Problema abordată în acest articol constă în analiza situației privind morbiditatea și mortalitatea prin maladii cardiovasculare a populației vârstnice din Republica Moldova, identificarea și estimarea impactului factorilor de risc cardiovasculari, precum și elaborarea unor metode și strategii de prevenire și promovare a acestora..

Scopul studiului. Estimarea impactului factorilor de risc cardiovasculari la pacientul vârstnic ținând cont de aspectul medico-social.

Material și metode. În studiu au fost incluși 100 locuitori ai Republicii cu vârsta de peste 60 de ani (vârsta maximă fiind de 94 de ani). Printre ei – 56 de persoane (56%) au constituit grupul I cu vârsta de 60 – 69 de ani, 28 de persoane (28%) – grupul II cu vârsta de 70 – 79 de ani și 16 persoane (16%) – grupul III cu vârsta de peste 80 de ani. S-a completat câte o fișă de evaluare individuală pentru fiecare persoană evaluată în cadrul studiului.

Rezultate. Rezultatele acestei probleme argumentează și analizează situația privind morbiditatea și mortalitatea prin maladii cardiovasculare a populației vârstnice din Republica Moldova în identificarea și estimarea impactului factorilor de risc cardiovasculari, precum și elaborarea unor metode și strategii de prevenire și promovare a acestora în contextul îngrijirii primare și secundare.

Concluzii. Maladiile cardiovasculare unanim sunt considerate ca una din cele mai importante și stringente probleme de aspect medico-social a sec. XXI, fiind responsabile de 17,3 mln. decese anual în întreaga lume.

Cuvinte cheie: Morbiditate, mortalitate, determinanți, stil de viață, prevenire.

Summary. Cardiovascular diseases: a public health problem in elderly in rural environments.

Introduction. According to estimates, approximately 17.3 million deaths from cardiovascular diseases. Estimation of the impact of cardiovascular risk factors in the elderly patient taking into account the medico-social aspect. are registered annually. In the Republic of Moldova, in the general mortality structure of the population, cardiovascular diseases are in first place.

Material and methods. 100 inhabitants of the Republic over 60 years of age (the maximum age being 94 years) were included in the study. Among them – 56 people (56%) constituted group I aged 60-69 years, 28 people (28%) – group II aged 70-79 years and 16 people (16%) – group III aged over 80 years. An individual evaluation sheet was completed for each person evaluated in the study.

Results. The results of the complex and targeted study on this problem consist in the analysis of the situation regarding the morbidity and mortality due to cardiovascular diseases of the elderly population in the Republic of Moldova. identifying and estimating the impact of cardiovascular risk factors, as well as developing methods and strategies for their prevention and promotion in the context of primary and secondary care.

Conclusions. Cardiovascular diseases are unanimously considered as one of the most important and pressing medical-social problems of the century. XXI, being responsible for 17.3 mln. deaths annually worldwide.

Keywords: Morbidity, mortality, determinants, lifestyle, prevention.

Резюме. Сердечно-сосудистые заболевания: проблема здравоохранения пожилых людей в сельской среде.

Введение. По оценкам, ежегодно регистрируется около 17,3 млн смертей от сердечно-сосудистых заболеваний. Проблема рассматривается в этой статье, чтобы проанализировать ситуацию с сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности среди пожилого населения в Молдове, выявления и оценки влияния факторов сердечно-сосудистого риска и разработки методов и стратегий для профилактики.

Цель исследования. Оценка влияния сердечно-сосудистых факторов риска у пациентов пожилого возраста с учетом медико-социального аспекта.

Материал и методы. В исследование были включены 100 жителей республики старше 60 лет (максимальный возраст 94 года). Из них – 56 человек (56%) составили I группу в возрасте 60-69 лет, 28 человек (28%) – II группу в возрасте 70-79 лет и 16 человек (16%) – III группу в возрасте и 16 человек (16%) – III группу в возрасте старше 80 лет. Для каждого человека, оцениваемого в исследовании, был заполнен индивидуальный оценочный лист.

Результаты. Результаты комплексного и целенаправленного исследования по данной проблеме заключаются в анализе ситуации с заболеваемостью и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний пожилого населения в Республике Молдова, выявление и оценка влияния сердечно-сосудистых факторов риска, а также разработка методов.

Выводы. Сердечно-сосудистые заболевания единогласно рассматриваются как одна из важнейших и актуальных медико-социальных проблем века. XXI, на долю которого приходится 17,3 млн. долл. США. смертей ежегодно во всем мире.

Ключевые слова: Заболеваемость, смертность, детерминанты, образ жизни, профилактика.

Introducere.

Din datele statistice anual la nivel global, se înregistrează circa 17.3 mln de decese prin boli cardiovasculare.

Mortalitatea cardiovasculară cea mai crescută se înregistrează în țările Europei de Est, aproximativ 58%, iar cea mai scăzută de 10%, în unele țări din Africa. În țările puternic dezvoltate din punct de vedere economic acest procent ajunge la 38%. Vulnerabilitatea țărilor cu venit mic și mediu pe cap de locuitor, precum este Republica Moldova, depășește considerabil riscul țărilor cu economii avansate.

În Europa BCV este responsabilă de aproximativ ½ din totalul deceselor, cauzând peste 4,35 milioane de decese în fiecare an în cele 53 de state membre ale Organizației Mondiale a Sănătății – BCV reprezintă cauza a 42% dintre decesele înregistrate în rândul populației masculine și respectiv 55% din decesele din rândul femeilor din Uniunea Europeană.

În Republica Moldova, în structura mortalității generale a populației, maladiile cardiovasculare se situează pe primul loc, constituind 57,5% din numărul total de decese pe parcursul ultimilor 10 ani. Mortalitatea cardiovasculară înaltă din Republica Moldova depășește nivelul mediu global aproape de două ori.

În raport cu locul de reședință, mortalitatea generală este semnificativ mai sporită în mediul rural. În raport cu zona geografică, mortalitatea generală este mai sporită în raioanele de Nord.

Incidența și prevalența bolilor cresc odată cu înaintarea în vârstă. În general, circa 70% din vârstnici suferă de boli cronice, cele mai mari rate de prevalență fiind înregistrate pentru bolile aparatului circulator (45,0%) [2]. În localitățile rurale prevalează infarctul miocardic (239,4% față de urban 205,8%), pe când în mediul urban o prevalență mai mare o are hipertensiunea arterială (632,6 cazuri față de 549,9 cazuri la 1000 vârstnici din rural).

Morbiditatea cardiovasculară înaltă în Republica Moldova se asociază cu adresabilitatea redusă pentru

asistență la etapele precoce ale maladiei, ceea ce conduce la depistarea tardivă, pierderea capacității de muncă și apariția frecventă a complicațiilor cu risc vital. La începutul anului 2014 în Republica Moldova locuiau 559,5 mii persoane în vârstă de 60 ani și peste, ce constituie circa 15 la sută din numărul total al populației stabile. Aproximativ două treimi din numărul total al vârstnicilor locuiesc în mediul rural. În funcție de vârstă, se constată că fiecare a treia persoană este în vârstă cuprinsă între 60-64 ani, iar 13,7% sunt persoanele care au mai mult de 80 ani.

La etapa actuală studierea patologiei cu incidență înaltă la vârstnici, precum BCV, este de o însemnătate deosebită având în vedere atât speranța scurtă de viață a populației Republicii Moldova, cât și creșterea demografică a populației vârstnice, ceea ce impune eforturi susținute pentru spitalizarea și îngrijirea acestei categorii cu risc, extrem de vulnerabilă biologic, economic și social.

Factorii de risc: Mecanismele care leagă factorii psihosociali de creșterea riscului pentru BCV includ stilul de viață nesănătos (mai frecvent fumatul, alegeri alimentare nesănătoase și mai puțin efort fizic), creșterea accesărilor serviciilor de îngrijiri pentru sănătate și scăderea aderenței la recomandările de schimbare a stilului de viață sau la medicația cardiacă.

Scopul studiului.

Determinarea impactului factorilor de risc cardiovasculari la pacientul vârstnic ținând cont de aspectul medico-social.

Material și metode.

În studiu au fost incluși 100 locuitori ai Republicii cu vârsta de peste 60 de ani (vârsta maximă fiind de 94 de ani). Printre ei – 56 de persoane (56%) au constituit grupul I cu vârsta de 60 – 69 de ani, 28 de persoane (28%) – grupul II cu vârsta de 70 – 79 de ani și 16 persoane (16%) – grupul III cu vârsta de peste 80 de ani. Persoanele de gen feminin au constituit 47% (47 p.) și respectiv 53% (53 p) de gen masculin, iar conform clasei sociale –29% (29 p.) din cei studiați

au fost muncitori și 67% (67 p.) – țărani, restul fiind reprezentați prin intelectuali 4% (4 p.). La interogarea tuturor persoanelor ce au intrat în studiu precum și conform evaluării medicului cardiolog – 84% (84 p.) din populație prezintă condiții satisfăcătoare de trai, 9% (9 p.) – condiții nesatisfăcătoare și 7% (7 p.) – condiții bune de trai.

Chestionarul pentru aprecierea riscului cardiovascular total a fost elaborat în baza recomandărilor Societății Europene de Cardiologie și Societății Române de cardiologie (modelul HeartSCORE). S-a completat câte o fișă de evaluare individuală pentru fiecare persoană evaluată în cadrul studiului.

Rezultate și discuții.

Conform rezultatelor obținute, din numărul total de 100 persoane *vârstnice* evaluate cu scopul aprecierii riscului CV total și consilierii în vederea modificării modului de viață, au constituit 47 (47%) femei și 53 (53%) de bărbați. În funcție de regiune geografică ponderea cea mai mare a fost în cea de Nord 64 (64%).

Din numărul total de persoane evaluate după riscul SCORE, pentru identificarea pacienților cu factori de risc cardiovascular, după criteriul de vârstă, persoanele examinate au fost distribuite în modul următor: ponderea cea mai mare o dețin persoanele în vârstă 60-69 ani (56%), în vârstă de 70-79 ani (28%), iar persoanele evaluate în vârstă de 80 ani și mai mult (16%).

Rezultatele evaluării factorilor de risc CV denotă, că fiind solicitați să răspundă la întrebarea, dacă fumează – 24% din persoanele evaluate au confirmat că sunt fumători, iar 72% din persoanele evaluate au negat acest fapt. De remarcat este că 4% au relatat că sunt ex-fumători.

Din numărul total de persoane evaluate în cadrul screening-ului CV, pentru identificarea pacienților cu factori de risc cardiovascular, după criteriul valorii tensiunii arteriale sistolice (TAS), persoanele examinate au fost distribuite în modul următor: persoane cu TAS 140-159 mmHg constituie 42%, cu TAS <130 mmHg – 8% și cu TAS 130-139 mmHg sunt 18%. Totodată au fost înregistrate următoarele valori sporite ale TAS: persoane cu TAS 169-179 mmHg au constituit 26% și respectiv cu TAS ≥180 mmHg constituie 6% din totalul persoanelor evaluate.

Conform analizei datelor valorilor tensiunii arteriale diastolice (TAD), persoanele examinate au fost distribuite în modul următor: persoane cu TAD < 85 mmHg constituie 27%, cu TAD 90-99 mmHg – 39%, cu TAD 100-109 mmHg – 16%, cu TAD 85-89 mmHg – 12% și respectiv cu TAD ≥110 mmHg constituie 6% din totalul persoanelor evaluate.

Din numărul total de persoane evaluate în cadrul screening-ului CV, pentru identificarea pacienților cu factori de risc cardiovascular și conform rezultatelor analizei datelor colesterolului prezentate pentru fiecare persoană examinată, rezultă că: 12% din persoane au valoarea colesterolului total < 5,0 mmol/l, 34% au valoarea colesterolului total 5,0-5,9 mmol/l, 21% de persoane – 6,0-6,9 mmol/l, 18% – 7,0-7,9 mmol/l și 15% – ≥ 8,0 mmol/l.

Screening-ul factorilor de risc CV a fost proiectat și desfășurat pentru a identifica mai mulți factori și mai multe ipoteze, cum ar fi: incidența bolii coronariene crește cu vârsta și apare mai devreme și mai frecvent la bărbați; persoanele cu hipertensiune au risc mai mare de a dezvolta boală coronariană decât normotensivii; nivelul crescut al colesterolului seric este asociat cu un risc crescut de boală coronariană; fumatul și consumul habitual de alcool sunt, de asemenea, asociate cu un risc crescut de boală coronariană; activitatea fizică este, dimpotrivă, asociată cu o scădere a apariției bolii coronariene; obezitatea este asociată cu un risc crescut de boală coronariană; și, în sfârșit, boala coronariană apare mai frecvent la indivizii cu diabet zaharat.

Factorii majori de risc evaluați și studiați în cadrul screeningului factorilor de risc CV includ: fumatul, hipertensiunea arterială, nivelul seric crescut de colesterol total.

Concluzii.

1. Conform rezultatelor obținute, din numărul total de persoane vârstnice evaluate cu scopul aprecierii riscului cardiovascular total și consilierii în vederea modificării modului de viață, au constituit 47 (47%) femei și 53 (53%) de bărbați. În funcție de regiune geografică ponderea cea mai mare a fost în cea de Nord 64 (64%).

2. În rezultatul studiului efectuat a screening-ului factorilor de risc cardiovascular, predomină următorii factori: fumatul, hipertensiunea arterială, nivelul seric crescut de colesterol.

Bibliografie.

1. Tratat de cardiologie/ Costin Carp.-București: Național 2003 Vol.2, cap.XCII, p.1161-1173.
2. Biroul Național de Statistică, (<http://www.statistica.md>).
3. Hotărârea de Guvern nr.300 din 24 aprilie 2014 privind Programul Național de prevenire și control al bolilor cardiovasculare pentru anii 2014-2020.
4. Rădulescu S. *Sociologia sănătății și a bolii*. Nemira 2002.
5. Bălăceanu-Stolnici. *Geriatrică practică*. Editura Medicală Amaltea, București, România, 408 p
6. Ghiuru Rodica. *Ghid de Urgențe în Geriatrică*. Editura Junimea, Iași, 2007, 209 p.
7. Ridker PM. *High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease*. Circulation. 2001, Apr 3;103(13):1813-8.

C.Z.U.: 616-001-031.14-089:[614.8:656.1]

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.3-80.19>

ÎMBUNĂȚĂȚIREA ASISTENȚEI MEDICALE ÎN TRAUMATISMUL MULTIPLU ȘI ASOCIAT

^{1,2}Anna KUSTUROVA, dr. în șt. med., conf. univ.,

²Mihai CIOCANU, dr.hab. în șt.med., prof.univ.,

¹Irina PALADII, dr. în șt. med., cercet. științific,

²Liviu VOVC, chirurg,

^{1,2}Vladimir KUSTUROV, dr. hab. în șt. med.

¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Chișinău, Republica Moldova

²IMSP Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova

e-mail: anna.kusturova@usmf.md, irina.paladii@usmf.md

Rezumat.

Introducere. Îmbunătățirea calității tratamentului pacienților traumatizați rămâne o problemă urgentă a medicinei moderne.

Scopul. Evaluarea eficacității asistenței medicale acordate traumatizaților în accidente rutiere (RTA).

Materiale și metode. Analizat tratamentul a 210 pacienți cu traume asociate tratați în IMSP IMU aa.2009-2019.

Rezultate. Implementarea tratamentului chirurgical minim invaziv a permis obținerea succesului în tratamentul accidentaților după accident rutier.

Concluzii. Îndeplinirea standardului de îngrijire de urgență a pacienților traumatizați în accidente rutiere, contribuie la îmbunătățirea calității tratamentului.

Cuvinte-cheie: politraumatism, calitatea asistenței medicale, tratamentul.

Summary. Improvement of the medical care quality for the patients with multiple and associated trauma.

Introduction. Improvement of the treatment quality in polytrauma patients remains an actual problem of modern medicine.

Aim. To assess the effectiveness of providing medical care to victims of road traffic accidents (RTA).

Material and methods. Treatment analysis of 210 patients with multiple and associated trauma who were admitted to the Institute of Emergency Medicine in 2009-2019 was conducted.

Results. The introduction of minimally invasive surgical procedures has made it possible to achieve success in the treatment of victims after antraffacc accident.

Conclusions. Performing of the standards for emergency care in severe patients aftertraffacc road accidents helps to improve the quality of treatment.

Keywords: polytrauma, quality of medical care, treatment outcomes.

Резюме. Повышение качества медицинской помощи пострадавшим с множественной и сочетанной травмой.

Введение. Повышение качества лечения пострадавших остается актуальной проблемой современной медицины.

Цель. Оценить эффективность оказания медицинской помощи пострадавшим при дорожно-транспортных происшествиях (ДТП).

Материалы и методы. Проведен анализ лечения 210 пациентов с сочетанной травмой прошедших курс лечения в IMSP IMU 2009-2019 г.

Результаты. Внедрение малоинвазивных хирургического лечения позволили добиться успехов в лечении пострадавших после ДТП.

Выводы. Выполнение стандарта оказания неотложной помощи пострадавшим при ДТП, способствует повышению качества лечения.

Ключевые слова: политравма, качество медицинской помощи, лечение.

Introducere.

Din arsenalul de cauze ale traumatizării populației, se remarcă accidentele rutiere [2, 4, 5]. Accidentele rutiere cauzează pierderi economice semnificative persoanelor și țării în ansamblu. Aceste daune se datorează costului tratamentului medical și pierderii de productivitate din cauza decesului sau invalidității lucrătorului. Prejudiciul cauzat unei țări ca urmare a accidentelor rutiere atinge 3% din produsul intern brut. Aproximativ trei sferturi (73%) din totalul accidentelor mortale implică bărbați tineri sub vârsta de 29 de ani. Cei mai vulnerabili sunt pietonii, bicicliștii și motocicliștii [2, 4, 5, 7, 10]. Principalele cauze ale accidentelor rutiere sunt lipsa drumurilor sigure pentru circulația mașinilor „de mare viteză” și nerespectarea limitei de viteză în zonele populate. Atunci când viteza crește de la 50 km/oră la 65 km/oră, riscul de rezultat fatal pentru pietoni crește de 4,5 ori. Se înregistrează leziuni grave și amenințătoare de viață ale inelului pelvin și ale altor segmente ale sistemului locomotor. Pondere lor specifică printre fracturile de diferită localizare ajunge la 15%, iar 25-30% dintre accidentați cu fracturi „mari” au leziuni multiple și asociate. Organizarea asistenței medicale pentru accidentații politraumatizați pe „autostradă” și îmbunătățirea calității tratamentului rămân una dintre problemele actuale ale medicinei de urgență [1, 4, 7]. Acest lucru se datorează creșterii imediate a numărului și gravității leziunilor, precum și specificului organizării asistenței medicale de urgență pentru traumatizați. Necătând la iplimentarea tehnologiilor medicale moderne în practică, incidența complicațiilor și mortalității la această categorie de pacienți rămâne ridicată [7]. Schimbarea traumatogenezei leziunilor îi obligă pe medici să îmbunătățească tactica de acordare a primului ajutor medical și ajutorului medical specializat pentru victimele accidentelor rutiere.

Potrivit cercetătorilor americani, în 1972, în SUA, leziunile traumatice cu rezultat fatal au fost înregistrate în 117000 de cazuri, iar 11 500 000 de accidentați au devenit invalizi. Între 250000 și 500000 de dolari au fost cheltuiți pentru tratamentul pacientului politraumatizat. După modificarea legii privind sistemul de asistență medicală de urgență (Legea publică 93-154) și introducerea conceptului de „oră de aur”, propusă de Dr. R.A.Crowley, numărul de rezultate fatale în anii precedenți (până în 1993) a scăzut cu 21,2% [2, 4-8].

S.F.Bagnenko (2009), citează date - în anii 80-90 pe șoselele țării au decedat aproximativ 230.000 persoane, iar după reorganizarea asistenței medicale de urgență și organizarea Centrelor de Traumă specializate pe direcțiile principale ale drumurilor

importante, numărul deceselor în țară a scăzut la 36.000 pe an. Cheltuielile de sănătate/ pacient, în funcție de regiunea țării, sunt de 150.000-250.000 de ruble [10].

Cauză principală a rezultatelor fatale în perioada timpurie a bolii traumatice sunt leziunile multiple a organelor interne al cavității abdominale, toracelui, spațiului retroperitoneal și creierului, sunt depistate la 68% decedați. La 32% dintre accidentați, leziunile dominante sunt fracturile sistemului locomotor, și anume fracturile pelvisului, coloanei vertebrale și femurului, însoțite de pierderi masive de sânge [1,3-8]. Stabilirea unui diagnostic precis și efectuarea unui tratament specializat accidentaților cu politraumatism, complicat cu hemoragii masive, necesită o perioadă scurtă de timp, astfel încât la efectuarea măsurilor de diagnostic este necesar să se mențină un echilibru între volumul de examinare și gravitatea stării generale a pacientului [1,3-10].

Scop.

Evaluarea eficacității asistenței medicale acordate traumatizaților în accidente rutiere.

Materiale și metode.

Analizate rezultatele tratamentului a 210 pacienți din IMU cu traumatism asociat și multiplu în perioada aa.2009-2019. Efectuată analiza retrospectivă a rezultatelor tratamentului 146 pacienți după accidente rutiere cu fracturi pelviene și leziuni multiple, asociate. Lotul de bază a cuprins un studiu prospectiv a 64 fișe medicale, cu predominarea leziunilor multiple și asociate al sistemului locomotor, supuse osteosintezei primare de stabilizare a bazinului și/ sau a femurului în primele ore după accident. Analiza comparativă caracteristicilor demografice, structurii traumatismului asociat - tip fractură bazin și femur, severității leziunilor nu a evidențiat statistic diferențe semnificative între cele două grupuri.

Lotul I de studiu - 71,79% bărbați, 28,2% femei cu vârste cuprinse între 18 și 65 de ani. Lotul II - 78,13% bărbați și 21,87% femei. Predomină pacienți cu vârsta cea mai activă: 18-49 ani - 87,5%. De la 50 la 60 de ani - 7,3%, peste 60 de ani - 5,2%. Cauza principală de traumatism au fost accidentele rutiere cu leziuni ale pasagerilor: coliziuni cu pietoni, bicicliști și motocicliști. Algoritm diagnostic și terapeutic a depins de stabilitatea hemodinamică a pacienților. Examinarea efectuată în conformitate cu conceptul acceptat în clinică și cu recomandarea protocolului ATLS. Severitatea stării pacienților determinată în conformitate cu clasificarea Pape - stabilă, limitrofă și instabilă. În ultimii ani, toți pacienții cu hemodinamica compensată au fost supuși unei tomografii computerizate, ce permite un diagnostic

veridic a leziunilor organelor interne și evidențierea fiecărei formațiuni anatomice a structurilor osoase, în special a bazinului și a coloanei vertebrale.

Rezultate și discuții.

Tratamentul leziunilor care pun viața în pericol este una dintre sarcinile prioritare ale asistenței medicale publice. Succese semnificative în tratamentul pacienților politraumatizați obținute după dezvoltarea și implementarea metodelor contemporane minim invazive de diagnosticare și tratament chirurgical al „fracturilor mari” și dotarea clinicii cu echipamente moderne terapeutice și de diagnosticare [9]. În fiecare an, până la 84 % dintre politraumatizați sunt spitalizați în clinica IMU. Asistența medicală este etapizată, fiecare etapă are propria structură organizatorică. Etapa inițială - prespitalicească a asistenței medicale și, în majoritatea cazurilor, determină rezultatul imediat al politraumei. Această etapă este cea mai scurtă, durând doar câteva ore, și se caracterizează printr-o rată ridicată a mortalității (20-39%) [4]. Medicii de urgență primii se confruntă cu condiții clinice severe ale accidentaților (până la 76% în stare de șoc). Pacienții manifestă o dinamică ridicată a proceselor posttraumatice care au loc în organism, ce necesită un răspuns rapid și clar la modificările stării generale. În majoritatea cazurilor, doar tacticile de prim ajutor de urgență și tactica adecvată a acțiunilor medicului, salvează viața pacientului și permite stabilizarea stării acestuia. Unul dintre momentele esențiale, care vizează calitatea rezultatelor tratamentului, este organizarea fundamental științific a primului ajutor în traumatism grav. Un model de acordare medicală adoptat bine stabilit pentru traumatisme grave, prin evaluarea și stabilizarea stării generale a pacientului, pentru transportul inter-spitalicesc la clinica IMU. Amplasarea favorabilă a IMU (în centrul Republicii) în raport cu orice zonă a țării permite ca majoritatea traumatizaților (până la 86%) să ajungă de la locul accidentului și/sau de la o unitate medicală preventivă în primele ore după accident.

Medicii din brigăzile de ambulanță au o formare specializată și cunosc bine scalele de evaluare a gravității leziunilor AIS, ISS, TRISS, precum și scala de evaluare a sistemelor vitale. În stadiul incipient al acordării ajutorului medical, aceștia evaluează în mod obiectiv gravitatea leziunilor, starea pacientului, cu prognozarea evoluției și modificărilor gravității stării, coordonează aspectele legate de transportul pacientului cu specialiștii principali și cu serviciile de gardă. Echipajele de ambulanță care transportă accidentații politraumatizați sunt echipate cu mijloace de stabilizare a fracturilor pelviene și ale membrelor inferioare cu efect hemostatic

temporar. Există încă multe motive care nu permit reducerea timpului de acordare ajutorului chirurgical specializat accidentaților - sosirea întârziată din cauza drumurilor proaste în unele zone, traumatismul pe timp de noapte, diagnosticarea târzie a catastrofei intraabdominale. Conform datelor internărilor în Clinică în ultimii cinci ani: intervalul de timp de la momentul traumatismului până la internare a fost <1 oră – internați 54% accidentați, 28% internați în perioada de până la 6 ore. În total, 86% dintre pacienți internați la Clinica IMU în prima zi după traumatism.

A II etapă de tratament a acestui grup de pacienți în perioada acută a bolii traumatice este terapia intensivă, pentru majoritatea pacienților a fost de 3-5 zile, iar pentru 18% pacienți cu politraumatism sever această etapă durează 2-3 săptămâni. Clinica bolii traumatice la unii pacienți a fost însoțită de dezvoltarea unui număr complex de simptome ca răspuns la afectarea organelor și țesuturilor, fiind șocul hemoragic, detresa respiratorie datorată leziunilor traumatice sau leziunilor toracice și pulmonare, afectarea funcției de transport a oxigenului din sânge din cauza hipoproteinemiei și anemiei, sindromul de detresă respiratorie a adultului și altele.

Un efect hemodinamic pozitiv observat în majoritatea cazurilor de aplicare a dispozitivului de fixare externă la pacienții politraumatizați, stabilizarea parametrilor hemodinamici cu caracter persistent. Utilizarea dispozitivului de fixare externă pentru stabilizarea inelului pelvian în perioada acută a traumatismului a permis salvarea vieții tuturor pacienților, în plus, poziția stabilă a pelvisului obținută a asigurat menținerea activității motorii în perioada postoperatorie timpurie, cu efect favorabil asupra proceselor reparatorii în focarele de afectare a oaselor bazinului și a structurilor extraspinale. Se acordă importanță principală în terapia de resuscitare a pacienților cu fracturi grave de bazin și femur, aplicării precoce aparatului de fixare externă ca metodă temporară/finală de stabilizarea fracturii, în special la politraumatizați.

Indicațiile pentru stabilizarea inelului pelvin au fost toate leziunile instabile ale inelului pelvin (tip A2.3, B, C conform M.Tile) însoțite de instabilitate hemodinamică, precum și toate leziunile potențial periculoase din cauza acestei complicații. În cazul leziunilor de tip B1.2 există multe opțiuni pentru elementele de fixare în funcție de valoarea diastazei, de suprapunerea oaselor pubiene. În cazul leziunilor tip C, elementele de fixare inserate dorsal în osul iliac pentru stabilizarea ligamentului încrucișat anterior în perioada timpurie a traumatismului, deoarece este o metodă eficientă de a stopa sângerarea intrapelviană în cazul acestor leziuni.

Din secția de terapie intensivă, peste 80% pacienți după 3-5 zile transferați în secțiile clinice specializate. Etapa clinică specializată, conform datelor durează 18-24 de zile. În această etapă, efectuate în principal intervenții de reconstrucție pentru leziunile aparatului locomotor și tratamentul complicațiilor pulmonare, închiderea defectelor cutanate, precum și reabilitarea precoce a pacienților. Departamentele specializate au suficientă experiență în tratarea pacienților cu politraumatisme, traumatisme toracice, abdominale, fracturi ale inelului pelvian și oaselor tubulare lungi. Medicii și angajații departamentelor științifice au acumulat experiență în ceea ce privește tratamentul operativ și gestionarea postoperatorie a acestui grup de pacienți, cu scopul îmbunătățirii calității tratamentului.

În Republica Moldova, Clinica IMSP IMU are cel mai mare număr de cazuri de fracturi pelvine și suficientă experiență în tratamentul chirurgical. Fracturile pelvine tip B, C reprezintă mai mult de jumătate din toate leziunile inelului pelvin și apar la 68% din accidentații politraumatizați, sunt leziuni ce pun viața în pericol, însoțite de hemoragii masive în spațiul retroperitoneal, care pot dura câteva zile atunci când pacientul nu este fixat și se pot relua după repoziționarea pacientului și pot atinge 2,5-3 litri. Stabilizarea inelului pelvin cu dispozitiv de fixare externă, fără a obține juxtapunerea adecvată a fragmentelor în primele ore, zile, este o modalitate eficientă de a opri sângerarea din plexurile venoase ale pelvisului mic și ale osului spongios. După fixarea inelului pelvian și a oaselor membrelor, hemodinamica pacienților s-a stabilizat la un nivel sigur, volumul perfuziilor per pacient, în medie, $1,2 \pm 0,2$ L/zi. Datele obținute din analiza clinică a rezultatelor tratamentului arată în mod convingător că în 96,5% cazuri cu leziuni pelvine instabile s-au obținut rezultate pozitive. Dispozitivul pentru repoziționarea și fixarea oaselor pelviene în varianta cu elemente de fixare tije-spiță cu posibilitatea de compresie dozată și repoziționare prelungită este acceptabil și mai eficientă, deoarece este un dispozitiv cu traumatism redus, practic fără pierderi de sânge și nu este dificil de utilizat. Fixarea stabilă a pelvisului este asigurată pe întreaga perioadă a consolidării osoase și există posibilitatea de a restabili activitatea motorie în perioada postoperatorie precoce, ceea ce are un efect favorabil asupra proceselor reparatorii în focarele de afectare a inelului pelvin și a structurilor extraspinale. Analiza metodelor utilizate de corecție chirurgicală a leziunilor bazinului și femurului efectuate în diferite situații clinice la pacienții politraumatizați, luând în considerare factorii de importanță generală și locală, ne-a permis să determinăm criterii obiective pentru

alegerea schemei de tratament optime și eficiente. Una dintre cerințele principale pentru metoda de tratament chirurgical al leziunilor pacienților politraumatizați este crearea condițiilor optime pentru regenerarea organotipică a țesuturilor lezate în focarul traumatic, este o condiție prealabilă pentru recuperarea structurală și funcțională a pacientului.

Efectuarea osteosintezei tuturor fracturilor consecutive, într-o singură etapă, ajută la reducerea timpului de tratament și la îmbunătățirea rezultatelor traumelor multiple severe ale pelvisului și membrelor inferioare. Problema ordinii osteosintezei pe segmente a fost analizată individual. Am aderat la următoarea schemă: inițial am efectuat osteosinteza închisă a inelului pelvian cu un dispozitiv de repoziționare și fixare a osului pelvian, osteosinteza închisă a oaselor tibiei cu aparatul Ilizarov și apoi am repoziționat fragmentele osoase femurale și am aplicat un aparat cu tijă externă sau am efectuat osteosinteza bloc intramedular. Această schemă tactică de tratament al pacienților cu fracturi multiple a fost utilizată la 43 pacienți și s-a dovedit a fi eficientă. Ea reduce semnificativ timpul general de recuperare a activității motorii și a capacității de muncă. Deși se știe că există propuneri rezonabile pentru stabilizarea inițială a femurului și apoi a pelvisului, tibiei, dar acestea sunt efectuate într-o perioadă îndepărtată de timp și necesită costuri materiale semnificative. Introducerea precoce a osteosintezei blocate închise a oaselor tubulare lungi contribuie, de asemenea, la îmbunătățirea rezultatelor tratamentului. Această metodă minim invazivă poate deveni metoda de elecție pentru tratamentul fracturilor oaselor lungi la pacienții cu politraumatism. În tratamentul profilactic preoperator al emboliei lipidice, în special la pacienții cu traumatism toracic și contuzie pulmonară, metoda devine foarte promițătoare. Ea nu este însoțită de pierderi de sânge, gradul de fixare a fragmentelor este suficient de ridicat, pacienții devin mobili, datorită cărora numărul complicațiilor posttraumatice și postoperatorii scade. Rezultatele imediate ale tratamentului traumatismelor multiple și asociate au fost studiate la 205 pacienți. Postoperator decedați 3 pacienți și 2 după transferul la tratamentul ambulatoriu.

Etapa de reabilitare a tratamentului pentru acest grup de pacienți este cea mai lungă și plină de incertitudini. În această etapă, aproape toți pacienții se află la tratament ambulatoriu, iar obiectivul principal este restabilirea la maximal funcțiilor corpului și capacitatea de muncă. Pacienții mobili merg la clinici ambulatorii, terapie fizică și masaj, în timp ce pacienții nemobili rămân la domiciliu și primesc îngrijiri speciale de reabilitare la domiciliu

și nu primesc prestații speciale de reabilitare. Acest grup de pacienți necesită, de asemenea, o structură organizațională specială cu transport special, spații cu echipament și personal necesar.

Concluzii.

Intervențiile la pacienții cu traumatisme multiple și asociate sunt intervenții, care salvează vieți și sunt efectuate în timpul "orei de aur". Acest lucru se datorează necesității diagnosticării precoce a tuturor leziunilor, transportului rapid la unitate medicală specializată. Munca coerentă și organizată a personalului din toate serviciile de urgență în acordarea asistenței medicale specializată asigură o creștere a calității tratamentului și îmbunătățirea rezultatelor finale. Acest lucru a devenit posibil datorită dotării clinicii cu o cantitate suficientă de echipament modern de diagnosticare, activități prompte și organizate a personalului din toate serviciile care oferă asistență medicală, începând de la locul accidentului până la specialiștii din echipa de gardă a spitalului. Toate unitățile respectă standardul acceptat de acordare specializată de urgență pentru pacienții politraumatizați, continuitatea între medici la toate etapele de îngrijire medicală este dezvoltată și menținută. Leziunile multiple necesită intervenții chirurgicale prelungite, care, de asemenea, epuizează rezerva fiziologică a pacientului.

Gravitatea leziunilor în cazul politraumelor dictează necesitatea de a efectua intervenții consecutive decât simultane. Prin urmare, pe baza multor ani de experiență, susținem că, de preferință, toate intervențiile chirurgicale urgente la pacienții cu politraumatisme grave nu au durat mai mult de 90 - 120 de minute. Întrebările cu privire la admisibilitatea

următoarei intervenții după oprirea sângerării intraabdominale, intrapleurale sunt rezolvate împreună cu anestezistul. Aceste recomandări corespund principiului „damage control orthopedics”, care este recunoscut de specialiști din diferite țări.

Bibliografia selectivă.

1. Berwin JT, Pearce O, Harries L, Kelly M. *Managing polytrauma patients*. Injury. 2020;51(10): 2091-2096.
2. Glass G, et.al. *Proximity to fatal accidents predicts police citation rates on urban and rural roads*. Traffic Inj Prev. 2022;23(sup1):S149-S154.
3. Guerado E, Bertrand ML, Cano JR, Cerván AM, Galán A. *Damage control orthopaedics: State of the art*. World J Orthop. 2019 Jan 18;10(1):1-13.
4. Lang P, et.al. 2014 - *A Retrospective Data Analysis of 2,042 Patients in the German Pelvic Register (DGU)*. Z OrthopUnfall. 2022;160(2):172-182.
5. Leggat P, et.al. *Accidents and repatriation*. Travel MedInfectDis. 2006;4(3-4):135-46.
6. Rondanelli AM, Gómez-Sierra MA, Ossa AA, Hernández RD, Torres M. *Damage control in orthopaedical and traumatology*. ColombMed (Cali). 2021;52(2).
7. Ruatti S, Guillot S, Brun J, Thony F, Bouzat P, Payen JF, Tonetti J. *Which pelvic ring fractures are potentially lethal?* Injury. 2015;46(6):1059-63.
8. Stevens NM, Tejawani NC. *Damage-control orthopedics or early total care: What you need to know*. J Trauma Acute Care Surg. 2024; 96(5):694-701.
9. Wu J, et.al. *Research progress on minimally invasive treatment of anterior pelvic ring fracture*. Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi. 2020;34(4):529-535.
10. Багненко С.Ф. Сочетанная механическая травма. СПб, 2005; 55с.

C.Z.U.: 616.381-002-02

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.3-80.20>

FRECVENȚA ȘI STRUCTURA ETIOLOGICĂ A PERITONITELOR

Irina PALADII, dr. în șt. med., cercet. științific,
Liuba STRELTOV, dr. în șt. med., asist. univer.,
Vladimir KUSTUROV, dr. hab. în șt. med., conf. cercet.,
Sergiu BERLIBA, dr. în șt. med., conf. univer.,
Vitalie LESCOV, asist. univer.

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Chișinău, Republica Moldova
e-mail: irina.paladii@usmf.md

Rezumat.

Introducere. Peritonita rămâne o problemă actuală în chirurgie, care se asociază cu o mortalitate ridicată - 20-30%, în cazuri grave ajungând peste > 70%.

Scopul. Analiza etiologică a peritonitelor în grupul de cercetare.

Material și metode. Analizate 245 fișe medicale a pacienților cu peritonită, tratați în anul 2023, în IMSP Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, R. Moldova.

Rezultate. Peritonită primară în 11(4,48%) cazuri; peritonita secundară în 234 (95,51%), peritonită în prelungire la 9 pacienți. Decedați 57 (23,26%) pacienți.

Concluzii. Cauzele etiologice și frecvența peritonitelor în grupul de cercetare sunt în concordanță cu datele literaturii.

Cuvinte cheie: peritonită, etiologie.

Summary. Frequency and etiologic structure of peritonitis.

Introduction. Peritonitis remains a current problem in surgery, which is associated with high mortality - 20-30%, in severe cases reaching over > 70%.

Aim. Etiologic analysis of peritonitis in the research group.

Material and methods. Examination of 245 medical records of patients with peritonitis, treated in 2023, in Institute of Emergency Medicine, Chisinau.

Results. Primary peritonitis in 11(4,48%) cases; secondary in 234 (95,51%), continuous peritonitis in 9 patients. Death rate - 57 (23,26%) patients.

Conclusions. The frequency and etiologic causes of peritonitis in the research group correspond to the literature data.

Keywords: peritonitis, etiology.

Резюме. Частота и этиологическая структура перитонита.

Введение. Перитонит является актуальной проблемой хирургии, в связи с высокой летальностью, в тяжелых случаях достигающей более >70%.

Цель. Изучить этиологию перитонитов в группе исследования.

Материал и методы. Проведен анализ 245 историй болезни пациентов с перитонитом, пролеченных в 2023 году в Институте скорой медицинской помощи (IMSP IMU), Кишинев, Республика Молдова.

Результаты. Первичный перитонит в 11 (4,48%) случаях; вторичный – 234 (95,51%), продолжающийся перитонит у 9 больных. Летальность – 57 (23,26%) больных.

Выводы. Этиологические причины и частота перитонитов в исследуемой группе соответствуют литературным данным.

Ключевые слова: перитонит, этиология.

Introducere.

Peritonita este o inflamație a peritoneului parietal și visceral, țesutul care acoperă peretele interior al abdomenului și majoritatea organelor interne abdominale. În majoritatea cazurilor, peritonita are o etiologie microbiană, fiind cauzată de bacterii sau ciuperci [1-3, 6, 10, 11]. Conform noțiunii date de academicianul A.N.Bakulev (1963) peritonita acută este și va fi o problemă fără vârstă, stringentă și

permanentă, a chirurgiei abdominale de urgență [9]. Peritonita asociată cu leziuni distructive ale organelor cavității abdominale ocupă unul dintre primele locuri în structura morbidității chirurgicale. În ultimii ani, numărul pacienților cu peritonită generalizată de diferite etiologii a crescut brusc: forme infectate de pancreonecroză, perforații gastrointestinale, diverse leziuni traumatice ale organelor cavității abdominale, etc. Rata mortalității variază de la 19 la 60% cazuri. În

poftida progreselor realizate în medicină, tratamentul peritonitelor rămâne o problemă actuală în chirurgie, care se asociază cu o mortalitate ridicată - 20-30 %, în cazuri grave ajungând peste >70% [4-6, 10, 11], și necesită cercetări ulterioare.

În prezent, există aproximativ 30 de clasificări ale peritonitei. Datele de literatură cunosc multiple clasificări elaborate în a II jumătate a secolului XX: de В.И.Стручков cu autor. (1967), А.М. Карякин (1968), К.С. Симонян (1971), В.Д. Федоров (1974), Б.Д. Савчук (1979), В.К. Гостищев (1992), Е.Г. Григорьев (1996), și clasificarea convenită la Rostov în 2000 В.Д. Федоров, В.С. Савельев et al. (2000) [10, 11]. În literatura străină, clasificarea lui D. Whittmann (1990), se utilizează, de asemenea, clasificarea infecției intraabdominale (IAI) propusă în 2009 de F. Menichetti, G. Sganga [6].

Actualmente, universal recunoscută este clasificarea peritonitei propusă de В.С.Савельев cu colab. și aprobată la Congresul XI al chirurgilor din Rusia în 2011 [11], care include mai multe principii de apreciere a peritonitei:

I. Diagnosticul de bază.

II. Caracterul evoluției: primară, secundară, terțiară.

III. După raspândire: Locală (I-II zone anatomice); delimitată (infilație, abces); nedelimitată; generalizată; difuză (III-V zone anatomice sau un etaj al cavității abdominale); revărsată (>V zone anatomice sau două etaje al cavității abdominale).

IV. După caracterul exudatului: hemoragic; seros; fibrinos, etc. Impurități: conținut intestinal, bilă etc.

V. În funcție de gravitatea afecțiunii, în funcție de severitatea reacției inflamatorii sistemice și a disfuncției multiorganice (determinată în puncte pe baza scării APACHE II, SAPS, MODS, SOFA; APACHE II, SAPS (absența sepsisului, sepsisului sever, șocului septic).

VI. Complicații: intraabdominale (omentită, abcese); din partea peretelui abdominal anterior și țesutului retroperitoneal (flegmon, etc.), extraabdominale (tromboză venoasă profundă, pneumonie, pleurezie, etc.).

Pentru a îmbunătăți rezultatele tratamentului pacienților cu peritonită este necesar să se utilizeze clasificări clinice de aplicare practică. În ciuda numărului mare de clasificări ale peritonitei, cea mai mare valoare prezintă clasificarea clinică ce are aplicare practică, asociată cu tactici terapeutice și chirurgicale. Clasificarea clinică conține: etiologia; raspândirea leziunilor peritoneale; gradul de severitate a manifestărilor clinice și evoluția; caracterizarea complicațiilor [2, 4, 5, 10, 11].

Scopul.

Analiza spectrului și cauzelor etiologice a peritonitelor în grupul de cercetare.

Material si metode.

Efectuată analiza a 245 fișe medicale ale pacienților cu peritonită, tratați în Institutul de Medicină Urgentă (IMSP IMU), Chisinau, în anul 2023. Vârsta medie $52,7 \pm 18,53$ ani. Bărbați 131(53,46%), femei 114(46,53%). Decedați 57(23,26%): bărbați 27 (47,36%), femei 30(52,63%). Spectrul investigațiilor la spitalizare a inclus: examenul clinic, de laborator, USG, radiografia, CT, etc. Tratament chirurgical individualizat, conform tacticilor stabilite în Clinica chirurgiei Institutul de Medicină Urgentă. Pentru a rezuma rezultatele au fost utilizate metode statistice de analiză.

Rezultate și discuții.

Frecvența și structura etiologică a peritonitei rămâne destul de stabilă pentru o lungă perioadă de timp. Conform datelor de literatură: incidența peritonitei la bărbați este mai mare – 60-65%; patologia este prezentată la diferite grupe de vârstă, variind de la 15 la 88 de ani; proporția pacienților cu vârstă peste 60 de ani este de 30-40% [1,10, 11].

Clasificarea unanim acceptată și utilizată a peritonitei se bazează pe trei categorii etiologice: peritonită primară, secundară și terțiară.

Peritonita primară apare la 1-5% pacienți, se dezvoltă ca urmare a infecției hematogene/limfogene a cavității abdominale în absența unei surse intraabdominale sau a transudării infecției specifice din alte organe. În acest caz, se disting: 1) peritonita primară la copii; 2) peritonita primară la adulți după drenarea ascitei în cazul cirozei, etc.; 3) peritonita tuberculoasă, etc.

În spitalul IMU, în anul 2023 cu peritonită primară au fost tratați 11 pacienți. Vârsta medie $53,81 \pm 17,63$ ani. Bărbați 5(45,45%), femei 6(54,54%). Decedați 3(27,27%): bărbați (n=2), femei (n=1).

Peritonita secundară este cea mai frecventă categorie, care îmbină toate formele de inflamație peritoneală dezvoltate ca urmare a lezării sau traumei organelor abdominale: 1) peritonita cauzată de perforarea și lezarea organelor abdominale; 2) peritonita postoperatorie în prelungire; 3) peritonita posttraumatică: datorată traumatismului abdominal închis, leziunilor abdominale penetrante. Peritonita secundară este cea mai frecventă și severă formă de infecție abdominală. Peritonita secundară diferă în ceea ce privește sursele de contaminare bacteriană și stadiile peritonitei. Conform literaturii de specialitate, cauză frecventă a peritonitei este perforarea unui organ cavitat. Pe primul loc se situează apendicita acută (30-50%), după care urmează: ulcerul gastro-

duodenal perforativ (10-27%), colecistita acută (10-11%), perforațiile organelor cavitare posttraumatice (7-11%), peritonita postoperatorie (5%), pancreatita acută (4%), ocluzia intestinală (3%), etc. [10, 11].

Studiul nostru a cuprins 234 fișe medicale al pacienților cu peritonita secundară acută, tratați în IMU în anul 2023. Varsta $51,59 \pm 18,66$ ani. Bărbați 126(53,84%), femei 108(46,15%). Decedați 54(23,07%) pacienți: bărbați 25(46,29%), femei 29(53,7%).

Principalele cauze nozologice ale peritonitei secundare depistate în grupul de cercetare au fost: apendicita acută – 90 (38,46%); ulcerul perforat – 39(16,66%); colecistita acută – 26(11,11%); perforația intestinului gros – 25 (10,68%) și subțire – 16(6,83%) de diverse etiologii; formele infectate al pancreatitei distructive – 12 (5,12%); ischemie intestinală datorată tulburărilor circulației mezenterice – 5 (2,13%), traumatism abdominal – 5 (2,13%); boli inflamatorii ale organelor pelvine – 6 (2,56%); ocluzie intestinală – 4 (1,7%); perforația diverticulozei colonice – 3 (1,28%); dehiscenta anastomozei – 3 (1,28%) cazuri. (tabelul 1).

Dezvoltarea peritonitei secundare a fost cauzată de: traumatism abdominal – 5 (2,13%); patologie oncologică depășită – 4 (1,7%); procese inflamatorii distructive acute: stomac, intestin, vezică biliară, organe pelvine – 217 (92,73%); tromboza vaselor mezenterice – 5 (2,13%); diverse complicații postoperatorii – 3 (1,28%).

Relaparotomia a fost efectuată la 25 de pacienți, laparostomia la 9 pacienți.

Peritonita terțiară se caracterizează printr-o evoluție continuă - persistentă a procesului infecțios după mai mult de 48 de ore de la un tratament chirurgical reușit și adecvat al sursei de peritonită secundară. Patologia se dezvoltă mai frecvent la pacienți imuno-compromiși cu dereglări severe a funcțiilor de secreție și absorbție intestinală, având ca urmare contaminarea cavității abdominale cu floră microbiană saprofită și nosocomială rezistentă [10, 11]. Peritonita terțiară este considerată o incapacitate a sistemului de apărare al pacientului de a forma un răspuns adecvat la procesul infecțios care se dezvoltă în cavitatea abdominală. Mortalitatea prin peritonită terțiară este foarte înaltă și variază între 30 și 64%. Manifestările clinice ale acestei peritonite sunt vagi, caracterizate prin tulburări hiperdinamice ale circulației sanguine, hipertermie moderată, disfuncție multiorganică fără simptome locale clare de infecție intraabdominală. La laparotomie, cauzele peritonitei nu sunt întotdeauna găsite, chiar și în cazul intervențiilor chirurgicale repetate. Această formă de peritonită este cauzată de infecția cu tulpini multirezistente, caracteristică infecției nosocomiale: eșerihiia coli, stafilococi, enterococi, enterobacterii, pseudomonade sau ciuperci Candida spp. [1-8, 10, 11].

Acest tip de peritonită infecțioasă cu o evoluție persistentă a fost constatată în studiu la 9 pacienți, dintre care 5 au decedat.

Studiul efectuat prezintă date, că motivul pentru rezultatele nesatisfăcătoare ale tratamentului peritonitelor sunt complicațiile: peritonită generalizată,

Tabelul 1.

Caracteristica cauzelor peritonitelor secundare în lotul de studiu

Cauza nozologică	Nr.
Apendicita acută	90(38,46%)
Ulcerul perforat	39(16,66%)
Colecistită acută	26(11,11%)
Perforația intestinului gros	25(10,68%)
Perforația intestinului subțire	16(6,83%)
Formele infectate al pancreatitei distructive	12(5,12%)
Traumatism abdominal	5(2,13%)
Ischemie intestinală cauzată tulb. circulației mezenterice	5(2,13%)
Boli inflamatorii ale organelor pelvine	6(2,56%)
Ocluzie intestinală	4(1,7%)
Dehiscentă anastomozei, etc.	3(1,28%)
Perforația diverticulozei colonice	3(1,28%)
Total	234(95,51%)

sepsisul abdominal, insuficiența poliorganică. Aceste date impun căutarea unor noi algoritmi și metode de tratament pentru un diagnostic cât mai precoce, și prevenirea unei evoluții trenante, asociată cu complicații a pacienților cu peritonită.

Concluzie.

Frecvența și cauzele etiologice a peritonitelor în grupul de cercetare sunt concordante cu datele literaturii: peritonita primară a fost constatată în 4,48% cazuri; peritonita secundară în 95,51% cazuri; evoluția persistentă a peritonitei infecțioase a fost constatată la 9 pacienți.

Cauzele etiologice de bază a peritonitelor secundare în grupul de cercetare au fost: apendicita acută – 38,46%; ulcerul perforat – 16,37%; perforația intestinului gros – 10,68% și subțire – 6,83%; forme infectate de pancreatită distructivă – 5,12%, etc.

Cea mai înaltă rată de mortalitate (56%) este caracteristică pacienților cu patologii oncologice, de vârstă înaintată, internați tardiv, imuno-compromiși, care s-au prezentat cu o evoluție persistentă a peritonitelor infecțioase.

Bibliografie.

1. Anastasiu M., Șurlin V., Beuran M. *The management of the open abdomen - A literature review*. Chirurgia (Bucur). 2021;116(6):645-656.
2. Clements T. W., 2021, Tolonen M, Ball CG, Kirkpatrick AW. *Secondary Peritonitis and Intra-Abdominal Sepsis: An Increasingly Global Disease in Search of Better Systemic Therapies*. Scand J Surg. 2021;110(2):139-149.
3. De Simone B, Sartelli M, Coccolini F, etc. *Intraoperative surgical site infection control and prevention: a position paper and future addendum to WSES intra-abdominal infections guidelines*. World J Emerg Surg. 2020, 10;15(1):10.
4. Ghosh PS, Mukherjee R, Sarkar S, Halder SK, Dhar D. *Epidemiology of Secondary Peritonitis: Analysis of 545 Cases*. Int J Sci Stud 2016;3(12):83-88.
5. Ordoñez CA, et.al. *Damage Control Surgery may be a Safe Option for Severe Non-Trauma Peritonitis Management: Proposal of a New Decision-Making Algorithm*. World J Surg. 2021;45(4):1043-1052.
6. Sartelli M., Viale P., Koike K., Pea F., Fabio Tumietto F. et al. Conferința de consens WSES: Guidelines for first-line management of intra-abdominal infections. World J Emerg Surg 2011; 6: 2.
7. Špička P., Chudáček J., Řezáč T., Starý L., Horáček R., Klos D. *Prognostic Significance of Simple Scoring Systems in the Prediction of Diffuse Peritonitis Morbidity and Mortality*. Life (Basel), 2022;12(4):487.
8. Weber DG, Bendinelli C, Balogh ZJ. *Damage control surgery for abdominal emergencies*. Br J Surg. 2014, 101(1): e109-18.
9. Анисимов А.Ю., др. Диагностическая и лечебная тактика у больных с распространенным перитонитом. Журнал „Практическая медицина”, 2007; 2 (21):35-43.
10. Гельфанд Б.Р., et all. Абдоминальная хирургическая инфекция: Российские национальные рекомендации. М. 2018: 168 с.
11. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р. Абдоминальная хирургическая инфекция. Национальные рекомендации. Москва; «Боргес. 2011: 98 с.

REFERATE GENERALE

C.Z.U.: 616.831-005.6:616.98:578.834.1COVID

DOI:

UTILIZAREA CRITERIILOR PENTRU TROMBOZELE INTRACEREBRALE POST- COVID-19: SERIE DE CAZURI

^{1,2}Cornelia ȚURCAN, medic rez.,

¹Oxana GROSU, dr. în șt. med., cercet. șt.,

¹Lilia ROTARU, dr. în șt. med., cercet. șt.,

¹Stela ODOBESCU, dr. hab. în șt. med., conf. cercet.,

¹Ion MOLDOVANU, dr. hab. în șt. med., prof. univ.

¹IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”, Chișinău, Republica Moldova

²IP USMF „Nicolae Testemițanu”

e-mail: oxana.grosu.md@gmail.com

Rezumat.

Diagnosticul trombozei venoase cerebrale (TVC) post-COVID-19 la maturi se efectuează conform criteriilor: (1) vârsta ≥ 18 ani; (2) TVC confirmată imagistic sau la autopsie; (3) COVID-19 confirmat prin test PCR cu 90 zile înainte de diagnosticare TVC sau în timpul internării.

Scopul lucrării: Analiza utilității criteriilor de diagnostic pentru stabilirea diagnosticului de tromboză cerebrală post-COVID-19.

Material și Metode: Au fost evaluate cazurile tuturor pacienților suspecți de TVC, internați în Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman” în anii 2020 – 2023. A fost analizată aplicarea criteriilor diagnostice.

Rezultate și discuții: Au fost identificați 5 pacienți cu vârsta 30-66 ani, diagnosticați cu TVC post-COVID-19 confirmat prin test PCR. Acuze prezentate la internare au fost: cefalee severă instalată brusc, diplopie, dureri retroorbitale, exoftalm, ataxie. Investigații efectuate au fost: angio-tomografie computerizată (CT), imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) cerebrală cu contrast, angiografie cu substracție digitală a capului, angiografie clasică. TVC a fost determinată la nivelul sinusului transvers și cavernos. Timpul mediu de la confirmarea COVID-19 la debut TVC a fost 93 zile. Dintre acești pacienți, unul a prezentat AVC de tip ischemic cu transformare hemoragică în sistemul vertebro-bazilar, utilizator de contraceptive orale, în antecedente cu migrenă cu aură; altul a prezentat meningită secundară bacteriană. A fost inițiat tratament anticoagulant, unor pacienți suplimentar antibiotice.

Concluzii. Tromboza venoasă cerebrală trebuie suspectată în cazurile tuturor pacienților post-COVID-19. Utilizarea criteriilor de diagnostic poate facilita diagnosticul precoce și abordarea terapeutică promptă și corectă a pacienților.

Cuvinte-cheie: Tromboza venoasă cerebrală, COVID-19, criterii de diagnostic, anticoagulante.

Summary. Use of criteria for post-covid-19 intracerebral thrombosis: a case series.

The diagnosis of post-COVID-19 cerebral venous thrombosis (CVT) in adults is made according to the following criteria: (1) age ≥ 18 years; (2) CVT confirmed by imaging or autopsy; (3) COVID-19 confirmed by PCR test 90 days before CVT diagnosis or during hospitalization.

Purpose of the paper: Analysis of the utility of diagnostic criteria for establishing the diagnosis of post-COVID-19 cerebral thrombosis.

Material and Methods: The cases of all patients suspected of CVT, admitted to the Institute of Neurology and Neurosurgery “Diomid Gherman” in 2020 - 2023 were evaluated. The application of diagnostic criteria was analyzed.

Results and discussions: 5 patients aged 30-66 years were identified, diagnosed with post-COVID-19 CVT confirmed by PCR test. Complaints presented upon admission were: sudden onset severe headache, diplopia, retroorbital pain, exophthalmos, ataxia. Investigations performed were: computed tomography (CT) angiography, contrast-enhanced cerebral magnetic resonance imaging (MRI), digital subtraction angiography of the head, classical angiography. CVT was determined at the level of the transverse and cavernous sinus. The average time from confirmation of COVID-19 to the onset of CVT was 93 days. Of these patients, one presented ischemic stroke with hemorrhagic transformation in the vertebrobasilar system, user of oral contraceptives, with a history of migraine with aura; another presented secondary bacterial meningitis. Anticoagulant treatment was initiated, and some patients additionally received antibiotics.

Conclusions. Cerebral venous thrombosis should be suspected in all post-COVID-19 patients. The use of diagnostic criteria can facilitate early diagnosis and prompt and correct therapeutic approach to patients.

Keywords: Cerebral venous thrombosis, COVID-19, diagnostic criteria, anticoagulants.

Резюме. Использование критериев для внутричерепального тромбоза после COVID-19: серия случаев.

Диагноз церебрального венозного тромбоза (ЦВТ) после COVID-19 у взрослых ставится в соответствии со следующими критериями: (1) возраст ≥ 18 лет; (2) ЦВТ, подтвержденный визуализацией или аутопсией; (3) COVID-19, подтвержденный ПЦР-тестом за 90 дней до постановки диагноза ЦВТ или во время госпитализации.

Цель статьи: Анализ полезности диагностических критериев для установления диагноза церебрального тромбоза после COVID-19.

Материалы и методы: Оценены случаи всех пациентов с подозрением на ЦВТ, поступивших в Институт неврологии и нейрохирургии «Диомид Герман» в 2020 - 2023 годах. Проанализировано применение диагностических критериев. Результаты и обсуждения: Выявлено 5 пациентов в возрасте 30-66 лет, у которых диагностирован ЦВТ после COVID-19, подтвержденный ПЦР-тестом. При поступлении предъявлялись жалобы на: внезапную сильную головную боль, диплопию, ретроорбитальную боль, экзофтальм, атаксию. Проводились следующие исследования: компьютерная томография (КТ)-ангиография, контрастная магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, цифровая субтракционная ангиография головы, классическая ангиография. ЦВТ определялся на уровне поперечного и пещеристого синуса. Среднее время от подтверждения COVID-19 до начала ЦВТ составило 93 дня. Из этих пациентов у одного был ишемический инсульт с геморрагической трансформацией в вертебробазиллярной системе, пациент принимал оральные контрацептивы, в анамнезе была мигрень с аурой; у другого был вторичный бактериальный менингит. Было начато лечение антикоагулянтами, а некоторые пациенты дополнительно получали антибиотики.

Выводы. Церебральный венозный тромбоз следует подозревать у всех пациентов после COVID-19. Использование диагностических критериев может способствовать ранней диагностике и быстрому и правильному терапевтическому подходу к пациентам.

Ключевые слова: Церебральный венозный тромбоз, COVID-19, диагностические критерии, антикоагулянты.

Introducere.

Evenimentele cerebrovasculare acute pot fi frecvente la pacienții infectați de COVID-19. Cele mai multe evenimente cerebrovasculare descrise au fost accidente vasculare cerebrale (AVC) ischemice, hemoragia intracerebrală, și tromboza venoasă cerebrală (TVC). Tromboza sinusului venos cerebral este o formă rară de accident vascular cerebral ($<1\%$), cauzată de ocluzia sinusurilor venoase durale și/sau cerebrale [1]. În literatura de specialitate putem observa o serie de cercetări care au analizat cazuri clinice de tromboza post COVID-19 descrise de Anipindi M et al., Cavalcanti DD et al., Nwajei F et al., Takasu S et al., Panichpisal K et al. [38-42]. Incidența reală a bolii în populația generală nu este cunoscută deoarece nu sunt disponibile studii populaționale, dar într-un centru terțiar sunt aproximativ cinci-opt cazuri pe an [2,3]. Vârful de incidență la adulți este în a treia decadă cu un raport bărbați/femei de 1, 5 / 5 pe an [3, 4, 5]. Într-o serie de cazuri descrise de către Abdalkader și colegii săi, majoritatea cazurilor raportate au fost femei în vârstă [7]. Există alte studii care raportează că cele mai multe dintre aceste cazuri sunt la pacienți de vârstă mijlocie, cu un raport mai mic între femei și bărbați [43].

Patogenia CVST în COVID-19 nu a fost încă înțeleasă. Cu toate acestea, au fost propuse mecanisme multiple, inclusiv: procesele sistemice imune, cum

ar fi furtuna de citokine, ce duc la hipervâscozitate a sângelui și trombogeneză în cadrul unei stări de hipercoagulabilitate, afectarea directă a miocardului și endoteliului vascular producând inflamație marcată și creșterea factorilor protrombotici. Datele recente de literatură demonstrează creșterea frecvenței complicațiilor trombotice a sinusurilor și vaselor cerebrale la pacienții care suportă COVID-19 [6, 7, 8, 9]. Virusul poate provoca leziuni microvasculare la nivelul creierului. Mecanismul prin care virusul se răspândește la creier este prin lama cribriformă în zonele din jurul bulbului olfactiv, nervului olfactiv și prin bariera hemato-encefalică [10, 11, 12].

TVC, în special, se poate prezenta cu o mare varietate de semne și simptome neurologice [13, 14]. Diagnosticul este încă frecvent trecut cu vederea sau întârziat datorită spectrului larg de manifestări clinice cu simptome variind de la cefalee, plângeri vizuale sau greață până la deficite focale și a debutului adesea subacut sau lent. Cefaleea este cea mai frecventă manifestare a unei tromboze a sistemului venos cerebral și apare la aproximativ 90% dintre pacienți [15]. Debutul cefaleei poate fi acut ("thunderclap headache" – cefalee în "lovitură de trăsnet") în acest caz diferențierea față de o hemoragie subarahnoidiană fiind practic imposibilă [16]. Femeile pot prezenta cefaleea mai frecvent ca simptom al COVID-19 sau au antecedente de migrenă, ceea ce poate reduce

suspiciunea clinicianului pentru TVC [22]. Astfel, chiar și un simptom la fel de comun ca o cefalee persistentă de novo ar trebui investigată în continuare, deoarece poate reprezenta uneori o urgență medicală. La pacienții cu COVID-19 care prezintă cefalee, deteriorare a stării mentale sau convulsii, TVC trebuie suspectată chiar și în absența deficitelor neurologice focale. Odată cu progresele în metodele de investigații în neuroimagică, diagnosticarea TVC a devenit simplă, cu toate acestea, recunoașterea precoce a TVC este adesea ascunsă din cauza unei game largi de simptome. Alte manifestări clinice ale TVC includ convulsii, scăderea stării de conștiență, slăbiciune a extremităților și dezorientare [44]. Factorii de risc pentru TVC sunt similari cu cei pentru alte forme de tromboembolism venos, inclusiv starea pro-trombotică, administrarea contraceptivelor orale, trauma [17, 18]. Literatura de specialitate confirmă că majoritatea pacienților care prezintă TVC nu au antecedente de tulburări trombotice [28]. TVC este un eveniment tromboembolic rar în cadrul bolii COVID-19, dar complicațiile neurologice pot fi uneori foarte severe dacă nu sunt diagnosticate și tratate la începutul evoluției boli [25, 26]. Studiile recente au sugerat că condițiile protrombotice ereditare și dobândite, factorul V Leiden, mutația genei protrombinei G20210A, malignitatea, utilizarea contraceptivelor orale, sarcina și infecția cresc riscul de TVC în comparație cu populația generală [27].

În general diagnosticul TVC reprezintă o provocare pentru medici, deoarece simptomele sunt foarte nespecifice, prin urmare sunt necesare investigații suplimentare pentru diagnosticul definitiv [46]. Pentru diagnosticarea COVID-19 standardul de referință este testul RT-PCR, care este considerat cea mai fiabilă metodă de testare a cazurilor și a contactilor atât de către Organizația Mondială a Sănătății (OMS), cât și de către Centrul European de Prevenire și Control al Bolilor. Studiile de evaluare clinică a testelor RT-PCR indică o sensibilitate 80-96% și specificitate între 99.81% și 100 % [19]. S-a raportat că severitatea cazurilor de COVID-19 nu este direct corelată cu dezvoltarea TVC, deoarece chiar și în absența simptomelor pulmonare COVID-19, TVC s-a dezvoltat în mai multe cazuri [44]. Diagnosticarea TVC poate fi foarte dificilă din cauza diferențelor de prezentare clinică și constatări imagistice. Angiografia cerebrală "4 vase" s-a impus încă de la dezvoltarea metodei ca standard de aur pentru diagnosticul bolii, dar astăzi imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) și angiografia prin rezonanță magnetică (MRA) sunt considerate a fi cele mai bune metode imagistice pentru diagnosticul și urmărirea trombozei sistemului venos cerebral [20]. Tomografia computerizată

(CT) cerebrală nu este suficientă pentru stabilirea diagnosticului, doar aproximativ 25% dintre pacienții cu TVC pot fi diagnosticați prin CT cerebrală, însă în combinație cu angio-CT-ul poate defini un diagnostic pozitiv.

Măsurile terapeutice actuale utilizate în practica clinică cuprind administrarea de anticoagulante precum heparină administrată intravenos în doze ajustabile sau heparină cu greutate moleculară mică administrată subcutanat în doze ajustate în funcție de greutate, administrarea de warfarină, utilizarea trombolizei și tratamentul simptomatic ce constă inclusiv în tratament pentru controlul crizelor epileptice și al hipertensiunii intracraniene. Folosirea heparinei a reprezentat pentru mult timp un subiect de dezbatere. Cu toate că anticoagulantele sunt eficiente în tratamentul și prevenția trombozelor venoase extracerebrale, rata crescută de hemoragie intracerebrală spontană întâlnită la acești pacienți face ca mulți clinicieni să ezite în a administra heparina din motive de siguranță [21]. Respectiv, anticoagulantul ideal de alegere și durata exactă a tratamentului nu sunt încă cunoscute pentru TVC în cazurile de COVID-19 [46]. Cercetările actuale demonstrează că cazurile pot fi asociate cu rezultate bune dacă sunt diagnosticate și tratate la debutul precoce al bolii.

Una dintre problemele-cheie care afectează eficacitatea controlului acestei boli este necunoașterea criteriilor TVC post-COVID-19. Acest fenomen pune în pericol creșterea mortalității pacienților individuali, cât și sănătatea publică în general. Astfel, în diagnosticul TVC post-COVID-19 la maturi rolul primordial îl dețin criteriile: (1) vârsta ≥ 18 ani; (2) TVC confirmată imagistic sau la autopsie; (3) COVID-19 confirmat prin test PCR cu 90 zile înainte de diagnosticare TVC sau în timpul internării. Având în vedere faptul că TVC este o boală vindecabilă, este esențial ca echipa implicată în managementul TVC să lucreze profesionist și să cunoască importanța utilității criteriilor de diagnostic TVC post-COVID-19 pentru stabilirea precoce a diagnosticului și respectiv a tacticii corecte de tratament.

Scopul cercetării constă în analiza utilității criteriilor de diagnostic pentru stabilirea diagnosticului de tromboză cerebrală post-COVID-19.

Materiale și metode.

Pentru atingerea scopului studiului, au fost evaluate cazurile tuturor pacienților suspecți de tromboză a vaselor cerebrale, internați în Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman” în anii 2020–2023. Au fost identificați 5 pacienți cu vârsta cuprinsă între 30 și 66 ani. Alți parametri clinici au vizat tabloul clinic, evoluția și datele examenului

clinic și paraclinic (imagistică, tratamentul anterior, controlul factorilor de risc, comorbidități etc.). A fost efectuată o analiză sistematizată a datelor de literatură la subiectul dat. De asemenea, au fost studiate sursele științifice în bazele de citare științifică PubMed, Google Scholar, Web of Science, eLibrary.

Rezultate.

Utilizând criteriile de diagnostic pentru TVC post-Covid-19, în studiul dat se prezintă analiza a 5 cazuri de TVC la pacienți tineri, infectați cu SARS- CoV-2, anterior sănătoși și potențial fără simptome cardiopulmonare în antecedente sau febră. Dintre aceștia (4 pacienți) nu au avut comorbidități subiacente și nu administrau nici un medicament prescris înainte de prezentare, 1 pacient cu antecedente de migrenă cu aură (administra tratament antimigrenos și utilizator de contraceptive orale). Acuze prezentate de pacienți la internare au fost: cefalee severă instalată brusc, diplopie, dureri retroorbitale, exoftalm, ataxie. Severitatea simptomelor Covid-19 a fost la unii pacienți usoară, în timp ce la alții moderată.

În acest studiu dintre investigații efectuate conform criteriilor au fost: angio-tomografie computerizată (CT), imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) cerebrală cu contrast, angiografie cu substrație digitală a capului, angiografie clasică. În cazurile descrise de noi, localizarea trombozei a fost determinată la nivelul sinusului transvers și cavernos. Simptomele care sugerează TVC au apărut în mediu la 93 zile după diagnosticul inițial de COVID-19, ce corespunde criteriilor anterior abordate, timpul rezultând la fel ca cel raportat în literatură, evidențiind variabilitatea debutului simptomelor și cronologia prezentării altor evenimente cerebrovasculare la pacienții cu COVID-19 [23]. Întârzierea de săptămâni până la luni între simptomele tipice COVID-19 și dezvoltarea TVC observată în studiul nostru sugerează posibilitatea unei stări persistente de hipercoagulabilitate [24]. Dintre pacienții menționați, unul a prezentat AVC de tip ischemic cu transformare hemoragică în sistemul vertebro-bazilar, utilizator de contraceptive orale cu antecedente de migrenă cu aură; altul a prezentat meningită secundară bacteriană. În grupul studiat factorii de risc prezenți au fost: administrarea de contraceptive orale și infecția.

În cazurile descrise, a fost inițiat tratament anticoagulant: soluție Clexan sau heparină, unor pacienți suplimentar antibiotice. Starea pacienților la externare cu ameliorare cu prescrierea tratamentului anticoagulant de durată.

Această serie de cazuri ilustrează provocările în recunoașterea simptomelor TVC la pacienții cu COVID-19, ceea ce sugerează importanța utilității criteriilor pentru diagnosticul corect al TVC.

Discuții.

Având în vedere că studiile științifice descriu că cel mai frecvent sunt afectate persoanele de vârstă tânără și sex feminin, la fel ca și în cazurile noastre 3 cazuri (60%) au fost femei de 30, 41 și respectiv 51 ani. [13]. Conform datelor din literatură cefaleea este un simptom comun în majoritatea bolilor virale și TVC, prin urmare, și în cazurile analizate cefaleea severă a fost simptomul raportat de toți cei 5 pacienți. În general, contraceptivele orale prezintă risc crescut de tromboze venoase atât cerebrale cât și periferice la aproximativ 15,9% dintre utilizatori, în cazurile noastre descrise: 1 pacient a administrat contraceptive. Conform ultimilor cercetări estrogenul din componența contraceptivelor orale combinate, în terapia de substituție hormonală sau sarcină a fost identificat ca factor de risc la 65% dintre femei. Migrena cu aură este un factor recunoscut pentru accident vascular cerebral iar TVC la pacienții cu migrenă se întâlnește la aproximativ 1,44 – 1,7 / 100 000 de persoane pe an. Factorii de risc potențial pentru TVC în migrenă includ vârsta tânără (deficiența de proteina S a fost raportată în studii de caz ca fiind implicată în accidente vasculare cerebrale ischemice la tineri, în special în tromboze venoase) [29, 30, 31, 32]. O pacientă din raportul actual, a fost o femeie de 30 ani, în antecedente cu migrenă cu aură, utilizatoare de contraceptive orale. Pentru diagnosticul TVC sunt necesare tehnici imagistice mai sensibile, cum ar fi IRM sau modalități de imagistică venografică [44,43]. Conform rezultatelor obținute în urma cercetării, la toți pacienții au fost efectuate metode imagistice sensibile (angio-tomografie computerizată (CT), imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) cerebrală cu contrast, angiografie cu substrație digitală a capului, angiografie clasică) în urma cărora a fost demonstrat diagnosticul de TVC și stabilită localizarea trombozei. Conform datelor din literatură, dintre cazurile de TVC, sinusul sagital superior este localizarea cel mai frecvent observată pentru apariția afecțiunii [7]. Mai mult, au fost raportate din ce în ce mai multe cazuri de TVC cu localizare mutiplă, cu predominanță a sinusului transvers [45]. În cadrul cercetării realizate a fost evidențiată implicarea sinusurilor cavernos și transvers. Literatura de specialitate descrie că tratamentul de obicei pentru TVC include de obicei hidratare intensă și administrarea de anticoagulate, chiar și în prezența hemoragiei cerebrale, pentru a reduce propagarea în continuare a cheagului și a emboliei pulmonare. Cazurile descrise de asemenea au fost asociate cu administrarea de anticoagulate cu rezultat favorabil. Cercetările actuale sugerează continuarea tromboprolifaxiei până la 45 de zile după externare pentru unii pacienți cu COVID-19 [33, 34,

35]. Nu există date din literatură care să ghideze dacă acest principiu de tratament al TVC este valabil la cei cu infecție cu SARS-CoV2, deoarece au fost raportate și complicații hemoragice, inclusiv encefalopatie acută necrozantă hemoragică [36] și rate crescute de hemoragie intracerebrală la pacienții tratați cu anticoagulante [37]. În acest studiu, acelor pacienți anterior descriși la fel a fost indicat continuarea tratamentului anticoagulant după externare, evoluția bolii fiind pozitivă.

Concluzii.

Tromboza venoasă cerebrală trebuie suspectată în cazurile tuturor pacienților post-COVID-19. Având în vedere hipercoagulabilitatea asociată infecției cu SARS-CoV-2, TVC ar trebui luată în considerare în diagnosticul diferențial la pacienții cu COVID-19 cu cefalee, encefalopatie, convulsii sau deficit neurologic focal. Utilizarea criteriilor de diagnostic poate facilita diagnosticul precoce și abordarea terapeutică promptă și corectă a pacienților.

Bibliografie.

- Gameiro J, Ferro JM, Canhao P, Stam J, Barinagarrementeria F, Lindgren A, et al. Prognosis of cerebral vein thrombosis presenting as isolated headache: early vs. late diagnosis. *Cephalalgia: Int J Headache* 2012;32(5):407-412
- Boussier MG, Chiras J, Bories J, Castaigne P. Cerebral venous thrombosis a review of 38 cases. *Stroke* 1985; 16: 199–213
- Einhaupl KM, Villringer A, Haberl RL et al. Clinical spectrum of sinus venous thrombosis. In: Einhaupl K, Kempf O, Baethmann A, eds. *Cerebral Sinus Thrombosis. Experimental and Clinical Aspects*. New York: Plenum Press, 1990: 149–155
- deVeber G, Andrew M, Adams C for the Canadian Pediatric Ischemic Stroke Study Group. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *New England Journal of Medicine* 2001; 345: 417–23
- De Bruijn SFTM, de Haan RJ, Stam J for the Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group. Clinical features and prognostic factors of cerebral venous and sinus thrombosis in a prospective series of 59 patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2001; 70: 105–8
- Cavalcanti DD, Raz E, Shapiro M, Dehkharghani S, Yaghi S, Lillemo K, et al. Cerebral venous thrombosis associated with COVID-19. *Am J Neuroradiol.* (2020) 41:1370–6. doi: 10.3174/ajnr.A6644
- Abdalkader M, Shaikh SP, Siegler JE, Cervantes-Arslanian AM, Tiu C, Radu RA, et al. Cerebral Venous Sinus Thrombosis in COVID-19 Patients: A Multicenter Study and Review of Literature. *J Stroke Cerebrovascular Dis.* (2021) 4:105733. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105733
- Al-Mufti F, Amuluru K, Sahni R, Bekelis K, Karimi R, Ogulnick J, et al. Cerebral venous thrombosis in COVID-19: A New York Metropolitan Cohort Study. *Am J Neuroradiol.* (2021) 42:1196–200. doi: 10.3174/ajnr.A7134
- Dakay K, Cooper J, Bloomfield J, Overby P, Mayer SA, Nuoman R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis in COVID-19 infection: a case series and review of the literature. *J Stroke Cerebrovascular Dis.* (2020) 6:105434. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105434
- Cheng Q, Yang Y, Gao J. Infectivity of human coronavirus in the brain. *EBioMedicine.* (2020) 56:102799. doi: 10.1016/j.ebiom.2020. 102799
- Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host–virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci.* (2020) 11:995–8. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00122
- Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, Franz J, Thomas C, Mothes R, et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID19. *Nat Neurosci.* (2021) 24:168–75. doi: 10.1038/s41593-020-00 758-5
- Canhao P, Ferro JM, Lindgren AG, et al; ISCVT Investigators. Causes and predictors of death in cerebral venous thrombosis. *Stroke* 2005;36:1720–25
- Griot M, Ferro JM, Canhao P, et al; ISCVT Investigators. Predictors of outcome in patients with cerebral venous thrombosis and intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2007;38:337–42
- Ferro JM, Canhao P, Stam J, Boussier MG, Barinagarrementeria F for the ISCVT Investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis. Results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke* 2004; 35: 664–70
- De Bruijn SFTM, Stam J, Kapelle LJ for the Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group. Thunderclap headache as first symptom of cerebral venous sinus thrombosis. *Lancet* 1996; 348: 1623–25
- Porfidi A, Pola R. Venous thromboembolism in COVID19 patients. *J Thromb Haemost: JTH* 2020
- Poillon G, Obadia M, Perrin M, Savatovsky J, Leclerc A. Cerebral venous thrombosis associated with COVID-19 infection: causality or coincidence? *J Neuroradiol.* 2020
- Sensitivity and Specificity of SARS-CoV-2 Rapid Antigen Detection Tests Using Oral, Anterior Nasal, and Nasopharyngeal Swabs: a Diagnostic Accuracy Study, American Society for Microbiology, February 2, 2022, <https://doi.org/10.1128/spectrum.02029-21>
- Masuhr F, Mehraein S, Einhaupl K. Cerebral venous and sinus thrombosis. *Journal of Neurology* 2004; 251: 11–23
- Boussier MG. Cerebral venous thrombosis. Nothing, heparin, or local thrombolysis? *Stroke* 1999; 30: 481–3
- Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Place S, Van Laethem Y, Cabaraux P, Mat Q, et al. Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European

- patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019. *J Intern Med*. 2020;288(3):335-344
23. Li Y, Li M, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol* 2020
 24. Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against C-P-ACSG. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020
 25. Baldini T, Asioli GM, Romoli M, Carvalho Dias M, Schulte EC, Hauer L, et al. Cerebral venous thrombosis and severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infection: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. (2021) 28:3478–90. doi: 10.1111/ene.14727
 26. Abouhashem S, Eldawoody H, Taha MM. Cerebral venous sinus thrombosis in patients with COVID-19 infection. *Interdisciplinary Neurosurgery*. (2021) 24:101091. doi: 10.1016/j.inat.2021.101091
 27. Ageno W, Beyer-Westendorf J, Garcia DA, Lazo-Langner A, McBane RD, Paciaroni M. Guidance for the management of venous thrombosis in unusual sites. *J Thromb Thrombolysis*. (2016) 41:129–43. doi: 10.1007/s11239-015-1308-1
 28. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*. (2020) 191:9–14. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.024
 29. GHIDUL ACADEMIEI Americane de neurologie pe Diagnostic și management in tromboza venoasa cerebrala
 30. Ghidul practic pe sinus tromboza
 31. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection and Ischemic Stroke- Eduard Valdes Valderrama, MD
 32. Kelley Humbert, MD; Aaron Lord, MD; Jennifer Frontera, MD; Shadi Yaghi, MD
 33. Abou-Ismaïl MY, Diamond A, Kapoor S, Arafah Y, Nayak L. The hypercoagulable state in COVID-19: incidence, pathophysiology, and management. *Thromb Res* 2020;194:101-115
 34. Cohoon KP, Mahe G, Tafur AJ, Spyropoulos AC. Emergence of institutional antithrombotic protocols for coronavirus 2019. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4(4):510-517
 35. Spyropoulos AC, Lipardi C, Xu J, Peluso C, Spiro TE, De Sanctis Y, et al. Modified IMPROVE VTE risk score and elevated D-Dimer identify a high venous thromboembolism risk in Acutely Ill medical population for extended thromboprophylaxis. *TH Open* 2020;4(1):e59-e65
 36. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features. *Radiology* 2020:201187
 37. Dogra S, Jain R, Cao M, Bilaloglu S, Zagzag D, Hochman S, et al. Hemorrhagic stroke and anticoagulation in COVID-19. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020;29(8):104984.
 38. Anipindi M, Scott A, Joyce L, Wali S, Morginstein M. Case Report: Cerebral Venous Sinus Thrombosis and COVID-19 Infection. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Oct 15;8:741594. doi: 10.3389/fmed.2021.741594. PMID: 34722579; PMCID: PMC8554241
 39. Cavalcanti DD, Raz E, Shapiro M, Dehkharghani S, Yaghi S, Lillemoe K, Nossek E, Torres J, Jain R, Riina HA, Radmanesh A, Nelson PK. Cerebral Venous Thrombosis Associated with COVID-19. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020 Aug;41(8):1370-1376. doi: 10.3174/ajnr.A6644. Epub 2020 Jun 18. PMID: 32554424; PMCID: PMC7658892
 40. Nwajei F, Anand P, Abdalkader M, Andreu Arasa VC, Aparicio HJ, Behbahani S, Curiale G, Daneshmand A, Dasenbrock H, Mayo T, Mian A, Nguyen T, Ong C, Romero JR, Sakai O, Takahashi C, Cervantes-Arslanian AM. Cerebral Venous Sinus Thromboses in Patients with SARS-CoV-2 Infection: Three Cases and a Review of the Literature. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020 Dec;29(12):105412. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105412. Epub 2020 Oct 19. PMID: 33254367; PMCID: PMC7571902
 41. Takasu S, Ariizumi M, Matsumoto S, Nakagawa H, Iwade K. Cerebral venous sinus thrombosis associated with COVID-19: an autopsy case report. *Forensic Sci Med Pathol*. 2022 Mar;18(1):80-85. doi: 10.1007/s12024-022-00458-5. Epub 2022 Jan 24. PMID: 35067810; PMCID: PMC8784249
 42. Panichpisal K, Ruff I, Singh M, Hamidi M, Salinas PD, Swanson K, Medlin S, Dandapat S, Tepp P, Kuchinsky G, Pesch A, Wolfe T. Cerebral Venous Sinus Thrombosis Associated With Coronavirus Disease 2019: Case Report and Review of the Literature. *Neurologist*. 2022 Sep 1;27(5):253-262. doi: 10.1097/NRL.0000000000000390. PMID: 34855659; PMCID: PMC9439631
 43. B.F. Kurt, K.U. Erman, O. Güven, O. Kaşıkman, A rare effect of covid-19: cerebral venous sinus thrombosis case presentation, *Journal of Emergency Medicine Case Reports* 12 (3) (2021) 91–93
 44. I. Kaur, C. Vyas, M. Mughal, H. Gandhi, D. Du, Cerebral venous sinus thrombosis in COVID-19: an unusual presentation, *Cureus* 13 (3) (2021) 1–3
 45. V.R. Ostovan, R. Foroughi, M. Rostami, M. Almasi-Dooghace, M. Esmaili, A. A. Bidaki, et al., Cerebral venous sinus thrombosis associated with COVID-19: a case series and literature review, *J. Neurol.* 1 (1) (2021) 1–12
 46. A.Q. Qader, O. Nahzat, A.J. Qader, S. Atahi, A case report of cerebral venous infarction due to venous sinus thrombosis as complication in a Covid-19 patient, *Radiology Case Reports* 16 (11) (2021) 3336–3340.

C.Z.U.:616.858-008.6:614.2(478)

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.3-80.22>

CUNOȘTINȚE ALE MEDICILOR REFERITOR LA MANAGEMENTUL BOLII PARKINSON ÎN REPUBLICA MOLDOVA

¹Irina RUSU, medic rezident,^{1,2}Mădălina CEBUC, medic rezident,¹Oxana GROSU, dr. în șt. med., cercet. șt.,¹Galina CORCEA, dr. în șt., med., cercet. șt.,¹Lilia ROTARU, dr. în șt. med., cercet. șt.¹IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Dionisie Gherman”, Chișinău, Republica Moldova²IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”e-mail: madalinacebuc@gmail.com

Rezumat.

Boala Parkinson este a doua maladie neurodegenerativă ca frecvență după maladia Alzheimer, cu un mare impact medical, economic și social în lume, inclusiv în Republica Moldova. Cunoștințe teoretice și practice vaste, actualizate ale medicului sunt strict necesare pentru o abordare cât mai corectă și productivă atât pentru pacient, cât și pentru familia lui. Scopul studiului a fost analiza cunoștințelor medicilor neurologi în managementul pacienților cu boală Parkinson în Republica Moldova.

Materiale și metode. A fost efectuat un studiu observațional care a inclus 105 medici ce au completat un chestionar cu 34 de întrebări, timp de completare 15 minute. Rezultatele acestuia au fost analizate statistic.

Rezultate. Studiul a cuprins 72,4% de femei și 27,6% de bărbați, 82,9% fac parte din mediul urban, iar 17,1%- din rural, 92,4% nu dispun de grad științific, iar 7,6% dispun de grad științific. Din totalul de respondenți, 57,1% au afirmat că cunosc ghiduri/protocoale naționale și/sau internaționale pentru tratamentul bolii Parkinson. 79% au menționat că cunosc că pacienții cu boală Parkinson necesită nu doar tratament medicamentos dar și management non-medicamentos și 56,2% cunosc scale pentru măsurarea severității bolii Parkinson. În ultimii 5 ani 64,8% nu au beneficiat de instruire referitor la managementul bolii Parkinson, iar 35,2% au beneficiat: 11,4 % au participat la curs de perfecționare în țară, 22,9%- curs de perfecționare în străinătate, 12,4% au participat la congres național, 13,3% la congres internațional, 21,9% au participat la lecții organizate de societatea profesională. Totuși, un mare procent de respondenți spun că prezintă cunoștințe insuficiente pentru a lucra eficient cu pacienții cu boală Parkinson în fazele ei precoce (46,7%), cu pacienții cu boală Parkinson care au dezvoltat deja complicații motorii (49,5%), cu pacienții cu boală Parkinson și tulburări cognitive și de comportament (47,6%). Dintre aceștia, 75,2% au răspuns că au nevoie de cunoștințe suplimentare teoretice în managementul pacientului cu boală Parkinson, În același timp, 58,1% consideră o problemă majoră lipsa instruirilor/perfecționărilor în domeniul tulburărilor de mișcare.

Concluzie. Cunoștințele medicilor neurologi din Republica Moldova sunt considerate de majoritatea din ei insuficiente. Este stridentă necesitatea largirii oportunităților de cunoaștere atât la nivel național, cât și internațional.

Cuvinte cheie: Boala Parkinson, cunoștințe, medici neurologi.

Summary. Knowledge of doctors in the management of the patients with Parkinson disease in the Republic of Moldova.

Parkinson's disease is the second most common neurodegenerative disease after Alzheimer's disease with a great medical, economic and social impact in the world, including the Republic of Moldova. Extensive, up-to-date theoretical and practical knowledge of the doctor is strictly necessary for a more accurate and productive approach for both the patient and his family.

Objective of the study. Analysis of the knowledge of neurologists in the management of patients with Parkinson's disease in the Republic of Moldova.

Material and methods. An observational study was conducted where doctors completed a questionnaire with 34 questions for 15 minutes. The results were statistically analyzed.

Results. 105 questionnaires were completed, of which 72,4% are women, 27,6% are men, 82,9% are urban and 17,1% are rural. 92,4% do not have a scientific degree and 7,6% have a scientific degree. Of the total respondents, 57.1% said they know national and/or international guidelines/protocols for the treatment of Parkinson's disease. 79% mentioned that they know that patients with Parkinson's disease require not only drug treatment but also non-drug management, and 56,2% know scales for measuring the severity of Parkinson's disease. In the last 5 years 64,8% did not receive training on Parkinson's disease management, and 35,2% benefited: 11,4% attended the training course in the country, 22,9% - training course abroad, 12,4% attended the national congress, 13,3% at the international congress, 21,9% participated in lessons organized by the professional society. However, a large percentage of respondents say they have insufficient

knowledge to work effectively with patients with Parkinson's disease in its early phase (46,7%), patients with Parkinson's disease who have already developed motor complications (49,5%), patients with Parkinson's disease and cognitive and behavioral disorders (47,6%). Of these, 75,2% responded that they need additional theoretical knowledge in the management of Parkinson's disease patients, while 58,1% consider the lack of training/improvement in the field of movement disorders a major problem.

Conclusions. The knowledge of neurologist doctors in the Republic of Moldova is considered by most of them insufficient. There is a strong need to broaden knowledge opportunities both nationally and internationally.

Keywords: Parkinson disease, knowledge, neurologists.

Резюме. Знания докторов о болезни Паркинсона в Республике Молдова.

Болезнь Паркинсона является вторым по распространенности нейродегенеративным заболеванием после болезни Альцгеймера, имеющим большое медицинское, экономическое и социальное воздействие в мире, в том числе в Республике Молдова. Обширные, современные теоретические и практические знания врача абсолютно необходимы как для пациента, так и для его семьи.

Целью исследования был анализ знаний неврологов в управлении пациентов с болезнью Паркинсона в Республике Молдова.

Материалы и методы: Было проведено наблюдательное исследование, в котором участвовало 105 врачей. Вопросник, состоящий из 34 вопросов, был заполнен за 15 минут. Его результаты были статистически проанализированы.

Результаты. В исследовании приняли участие 72,4 процента женщин и 27,6 процента мужчин, 82,9 процента населения проживает в городских районах, а 17,1 процента - в сельских районах, 92,4 процента не имеют ученой степени и 7,6 процента - научной степени. Из общего числа респондентов 57,1% заявили, что они знают национальные и / или международные руководящие принципы / протоколы лечения болезни Паркинсона. 79% отметили, что они знают, что пациенты с болезнью Паркинсона нуждаются не только в лекарственном лечении, но и не в управлении лекарствами, и 56,2% знают шкалы для измерения тяжести болезни Паркинсона. За последние 5 лет 64,8% не прошли обучение по лечению болезни Паркинсона, а 35,2% - 11,4% прошли обучение в стране, 22,9% - за рубежом, 12,4% - в национальном конгрессе, 13,3% - на международном конгрессе, 21,9% участвовали в уроках, организованных профессиональным обществом. Тем не менее, большой процент респондентов говорит, что они не обладают достаточными знаниями для эффективной работы с пациентами с болезнью Паркинсона на ранних стадиях (46,7%), с пациентами с болезнью Паркинсона, у которых уже развились двигательные осложнения (49,5%) с пациентами с болезнью Паркинсона и когнитивными и поведенческими расстройствами (47,6%). 75,2% из них ответили, что им нужны дополнительные теоретические знания в управлении пациентом с болезнью Паркинсона. В то же время 58,1% считают серьезной проблемой отсутствие подготовки/улучшений в области двигательных расстройств.

Вывод: Большинство врачей считают, что уровень знаний неврологов в Республике Молдова является недостаточным. Существует острая потребность в расширении возможностей для получения знаний как на национальном, так и на международном уровне.

Ключевые слова: Болезнь Паркинсона, знания, неврологи.

Introducere.

Boala Parkinson (BP) este a doua maladie neurodegenerativă ca frecvență după maladia Alzheimer, dar și cauza cea mai frecventă a sindromului parkinsonian și a doua cauză de handicap motor de origine neurologică (după accidentul vascular cerebral) la subiectul vârstnic [1]. Caracterizată prin bradikinezie, tremor, rigiditate, instabilitate posturală, povara bolii mai este îngreunată de natura progresivă și de simptomele non-motorii. Importanța cunoașterii și înțelegerii rezidă în faptul că diagnosticul maladiei este până la urmă unul clinic și se bazează pe un set de criterii internaționale acceptate. În lume, mai mult de 10 milioane de persoane trăiesc cu boala Parkinson, dintre care aproape un milion în SUA. Anual, în SUA se stabilește diagnosticul de boala Parkinson la 90 000 de persoane. Se întâlnește în proporție de 0,3% în populația generală, având o tendință de creștere exponențială cu vârsta: 1,5% în populația cu

vârstă după 65 de ani și 3,5% în populația cu vârstă după 85 de ani [2]. Deși se manifestă, de obicei, în a șasea decadă a vieții, poate avea și debut mai precoce.

În Republica Moldova nu există la moment baze de date și rapoarte statistice privind boala Parkinson. Tratamentul bolii Parkinson a evoluat rapid în ultimii 10 ani odată cu apariția de noi medicamente, noi clase de medicamente și argumentarea bine meritată a interesului pentru tratamentul chirurgical. Însă, din păcate, lipsa de cunoștințe satisfăcătoare în rândul specialiștilor medicali poate prezenta o barieră pentru pacienții cu PD pentru a accesa tratamente adecvate, în special în țările în curs de dezvoltare [3]. Deși Adunarea Medicală Mondială susține și promovează autonomia pacienților și accesul la îngrijiri medicale de bună calitate fără discriminare conform Declarației de la Lisabona privind drepturile pacienților din 1984, există provocări notabile în furnizarea de îngrijiri medicale echitabile, în special în statele în

curs de dezvoltare, dar și în Republica Moldova, unde există multiple bariere – accesul la anumite medicamente antiparkinsoniene este limitat, lipsesc un șir de investigații și metode de tratament, nu există un centru specializat în managementul pacienților cu boala Parkinson, nu există registre de evidență a bolii, etc[4], [5].

Pacientul cu boala Parkinson parcurge o transformare colosală pe parcursul vieții, cu simptome care implică diverse sisteme de organe, fiecare etapă a bolii necesitând o abordare complexă, uneori multidisciplinară, ceea ce face recunoașterea și tratamentul să fie complicate. Respectiv, specialistul care tratează trebuie să fie unul competent, care cunoaște toate subtilitățile, care posedă cunoștințe actualizate. Studiul dat a fost inițiat cu scopul de a aprecia care este gradul de pregătire a medicilor care întâlnesc astfel de pacienți, care sunt barierele la nivel de cunoaștere în gestionarea cazurilor de boală Parkinson. Numai cunoscând situația reală cu care se confruntă specialiștii, dar și gradul lor de pregătire, se poate ajusta conduita la nivel național, se pot corija lacunele existente și se pot satisface necesitățile medicilor, pacienților și îngrijitorilor în abordarea cazului de BP spre binele pacientului, în conformitate cu tendințele țărilor înalt dezvoltate. Astfel, studiul dat furnizează date clare privind unele limitări în cunoștințe ale medicilor, ceea ce subliniază necesitatea perfecționării teoretice, încurajează participarea la conferințe internaționale la subiectul bolii Parkinson, dar și organizarea celor naționale.

La nivel internațional, în Singapore a fost efectuat un studiu cu scopul de a aprecia cunoștințele și practicile în gestionarea pacienților cu boală Parkinson în rândul medicilor generaliști și geriatriilor din instituțiile publice. Studiul a presupus analiza chestionarelor cu întrebări privind nivelul de încredere a medicilor generaliști și geriatri în diagnosticarea și inițierea tratamentului în PD, prescrierea medicamentelor, barierele în tratament, precum și modul de gestionare a pacientului cu boală Parkinson. [6]. Acest studiu a fost urmat de un șir de lecții teoretice și prezentări online cu informații în conformitate cu lacunele depistate în urma studiului.

Un alt studiu CAP multicentru a fost realizat în 2022 în China privind cunoștințele medicilor și asistentelor medicale despre tulburările cognitive și reabilitarea cognitivă în boala Parkinson. Chestionarul a inclus 35 de itemi pentru auto-completare, revizuit de 2 experți în domeniu cu stagiu de peste 20 de ani. A fost completat de 468 de lucrători medicali din 10 spitale diferite. În acest studiu, de asemenea, au fost depistate cunoștințe nesatisfăcătoare, indiferent de

departamentul în care activează, și au fost stabilite prerogative în procesul de educare și formare.

Un studiu CAP a fost deja realizat în Republica Moldova în 2022 privind cunoștințele medicilor neurologi referitor la managementul pacienților cu tulburări cognitive majore. Acesta a fost un studiu asemănător ca structură și obiective și care a elucidat, la fel, insuficiența cunoștințelor teoretice și practice ale medicilor și necesitatea actualizării lor [7]. Astfel, depistarea lacunelor de cunoștințe ar trebui să fie vizate în procesul de predare, formare și educație medicală continuă.

Materiale și metode.

A fost efectuat un studiu observațional pe parcursul anilor 2022-2023. În cercetare au fost incluși 105 medici care fac parte din echipa de management al pacientului cu boala Parkinson (medici de familie, neurologi, psihiatri, psihologi). Metoda de cercetare a fost descriptivă. A fost completat un chestionar cu 34 de întrebări pentru autocompletare, structurat în câteva compartimente, timp de completare 15 minute. Modalitatea de completare a fost atât online, cât și pe suport de hârtie. Chestionarul a inclus întrebări cu compliment simplu și multiplu, precedate de o introducere în care s-a explicat scopul studiului și importanța participării în studiu. Chestionarele au fost pre-testate și validate anterior derulării cercetării.

Etapetele cercetării au inclus:

- chestionarea, cu colectarea datelor și verificarea corectitudinii completării;
- analiza datelor obținute și prezentarea;
- confirmarea rezultatelor obținute prin studiul calitativ.

Rezultatele acestora au fost analizate prin metode statistice- matematice. Analiza datelor a fost efectuată manual și aranjată conform structurii Cunoștințe, Atitudini, Practici cu scopul formării categoriilor de analiză și sinteză ulterioară.

Rezultate.

Studiul a cuprins 72,4% de femei și 27,6% de bărbați, 82,9% fac parte din mediul urban, iar 17,1% rural, 92,4% nu dispun de grad științific, iar 7,6% dispun de grad științific. Conform răspunsurilor, 80% consultă pacienți cu boala Parkinson o dată în lună, 15,2% consultă o dată în săptămână, 2,9% zilnic și 1,9% de câteva ori pe zi.

Privind cunoștințele despre protocoale și criterii internaționale în stabilirea diagnosticului, din totalul de respondenți, 57,1% au afirmat că cunosc ghiduri/ protocoale naționale și/sau internaționale pentru tratamentul bolii Parkinson. Din lotul de respondenți, 81% cunosc care sunt criteriile clinice pentru stabilirea diagnosticului de boală Parkinson, 8,6 % nu cunosc.

La capitolul cunoștințelor teoretice despre boala Parkinson, 23,8% au menționat prezența obligatorie a tremorului de repaos, iar 38,1% – prezența obligatorie a bradikineziei. 47,6% au considerat că toate opțiunile sunt necesare pentru un diagnostic definitiv de boala Parkinson, iar 5,7% au menționat că nici una din acestea nu este necesară pentru un diagnostic definitiv. Studiul a arătat că 20% din respondenți consideră că boala Parkinson apare doar după vârsta de 60 ani, 23,8% cred că fumatul poate crește riscul de BP, iar 10,5% – că utilizarea în exces a cafeinei poate crește riscul de BP. 56,2% din respondenți consideră că hiposmia apare înainte de apariția tremorului și bradikineziei, 33,3% cred că constipațiile apar înainte de apariția tremorului și bradikineziei, 16,2% – că tulburările cognitive apar înainte de apariția tremorului și bradikineziei, iar 20% – că diskineziile apar înainte de apariția tremorului și bradikineziei.

În ceea ce privește cunoștințele despre tratamentul bolii Parkinson, după părerea a 55,2% din respondenți, majoritatea medicamentelor dopaminergice încetinesc evoluția bolii, iar 62,9% consideră că diagnosticul BP poate fi confirmat prin răspunsul pozitiv la administrarea medicamentelor dopaminergice. 79% au menționat că cunosc că pacienții cu boală Parkinson necesită nu doar tratament medicamentos dar și management non-medicamentos și 56,2% cunosc scale pentru măsurarea severității bolii Parkinson.

În ultimii 5 ani 64,8% nu au beneficiat de instruire referitor la managementul bolii Parkinson, iar 35,2% au beneficiat: 11,4% au participat la curs de perfecționare în țară, 22,9% – curs de perfecționare în străinătate, 12,4% au participat la congres național, 13,3% la congres internațional, 21,9% au participat la lecții organizate de societatea profesională. Totuși, un mare procent de respondenți spun că prezintă cunoștințe insuficiente pentru a lucra eficient cu pacienții cu boală Parkinson în fazele ei precoce (46,7%), cu pacienții cu boală Parkinson care au dezvoltat deja complicații motorii (49,5%), cu pacienții cu boală Parkinson și tulburări cognitive și de comportament (47,6%). Dintre aceștia, 75,2% au răspuns că au nevoie de cunoștințe suplimentare teoretice în managementul pacientului cu boală Parkinson. În același timp, 58,1% consideră o problemă majoră lipsa instruirilor/perfecționărilor în domeniul tulburărilor de mișcare.

Discuții.

Un studiu din Singapore privind cunoștințele în managementul pacienților cu boala Parkinson efectuat în 2022 a arătat că cel mai mare impediment îl întâlnesc medicii la capitol de “tipuri și / sau doze de medicamente”, deși numărul de ani de practică

al medicului pare să crească confortul în inițierea medicației [8].

În studiul din Singapore, există un potențial decalaj în formarea medicilor mai tineri în domeniul managementului PD care poate fi depășit cu ani de practică și experiență [6], însă în studiul nostru chiar și medicii mai în vârstă au menționat că posedă insuficiente cunoștințe și necesită perfecționări în domeniul tulburărilor de mișcare. De asemenea, lipsa practicii suficiente a medicilor din Republica Moldova se datorează faptului că, conform studiului nostru, ei consultă pacienți cu boala Parkinson foarte rar – 80% consultă o dată în lună și doar 2,9% zilnic.

Nivelurile mai scăzute de încredere ale medicilor în managementul pacienților cu boala Parkinson s-ar putea datora unei confluente de factori. Unele studii precum cel din Queensland din 2006, atribuie niveluri de încredere scăzute lipsei unei baze de cunoștințe. După ajustarea acestor covariabile, specialitatea medicală și durata practicii s-au dovedit a avea o influență semnificativă asupra familiarității medicului cu tipurile și dozele de medicamente în tratamentul bolii Parkinson, oferind siguranța în luarea deciziilor.

Plouvier et al. a descris într-un studiu rolul medicului de familie ca fiind unul pertinent în stadiile precoce ale bolii cu scop de a ameliora calitatea îngrijirii pacientului cu boala Parkinson. Având în vedere necesitatea unei abordări holistice, studiile internaționale demonstrează importanța modificării designului formării profesionale a medicilor pentru a ameliora nivelul de cunoaștere privind boala Parkinson. În special, materialele educative trebuie să fie focusate pe tipuri de medicație și dozaj, când trebuie inițiat tratamentul, ce întrebări trebuie adresate în timpul colectării anamnezei. Conform studiilor internaționale, trebuie instituite protocoale și ghiduri standardizate, traininguri oficiale, standardizarea măsurilor de management, dar, de asemenea, asigurarea unor canale de comunicare între medici neurologi, specialiști non-neurologi și comunitate pentru a asigura o continuitate a îngrijirii. Conform studiului nostru, în ultimii 5 ani 64,8% din respondenți nu au beneficiat de instruire referitor la managementul bolii Parkinson, ceea ce demonstrează un nivel scăzut de pregătire în fața unui astfel de pacient [9].

Concluzii.

Progresul înțelegerii bolii Parkinson impune o actualizare permanentă a cunoștințelor privind diagnosticul și tratamentul eficient. Identificarea și caracterizarea decalajului de cunoștințe este vitală pentru alocarea resurselor de formare și perfecționare, iar rezultatele descrise constituie baza pentru intervenții educaționale eficiente. În

Republica Moldova, la fel ca și în multe alte state, este importantă cunoașterea adecvată în materie de diagnostic și tratament al bolii Parkinson pentru un management eficient al acestor pacienți. Este de un interes comun largirea orizonturilor de perfecționare al medicilor în contextul în care tratamentul bolii Parkinson este unul complex și înalt individualizat.

Contribuție.

Cercetarea este efectuată în cadrul proiectului instituțional.

Bibliografie.

1. Bloem B. R., Okun M. S., Klein C. Parkinson's disease. 2021, *Elsevier B.V.* doi: 10.1016/S0140-6736(21)00218-X.
2. Parkinson disease A public health approach."
3. Radder D. L. M. *et al.*, Recommendations for the Organization of Multidisciplinary Clinical Care Teams in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*, vol. 10, no. 3, pp. 1087–1098, 2020, doi: 10.3233/JPD-202078.
4. Rotaru L., Grosu O., Groppa S. Current level of knowledge about Parkinson's disease cognitive impairment: review. *The Moldovan Medical Journal*, vol. 66, no. 2, 2023, doi: 10.52418/moldovan-med-j.66-2.23.15.
5. L. Rotaru, O. Grosu, S. Odobescu, and I. Moldovanu, "Pain experience in Parkinson's disease patients: preliminary results of a cohort study," *The Moldovan Medical Journal*, vol. 66, no. 1, 2023, doi: 10.52418/moldovan-med-j.66-1.23.05.
6. Li J. *et al.*, Survey on general knowledge on Parkinson's disease in patients with Parkinson's disease and current clinical practice for Parkinson's disease among general neurologists from Southwest China. *Clin Neurol Neurosurg*, vol. 118, pp. 16–20, Mar. 2014, doi: 10.1016/j.clineuro.2013.12.009.
7. Caliga I., Grosu O., Odobescu S., Rotaru L., Corcea G., Moldovanu I., Physician's knowledge, attitudes and practices regarding the management of major cognitive disorders in the Republic of Moldova. vol. 64, p. 80009, 2021.
8. Lim I. C. Z. Y., Saffari S. E., Neo S. A cross-sectional study of knowledge and practices in the management of patients with Parkinson's disease amongst public practice-based general practitioners and geriatricians. *BMC Health Serv Res*, vol. 22, no. 1, 2022, doi: 10.1186/s12913-022-07503-7.
9. Clarke C. E., Medical management of Parkinson's disease. 2002, *BMJ Publishing Group*. doi: 10.1136/jnnp.72.suppl_1.i22.

C.Z.U.:616.831-005.1

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.3-80.23>

TROMBOLIZA INTRAVENOASĂ LA PACIENȚI CU ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC ACUT: STUDIU INSTITUȚIONAL RETROSPECTIV DE COHORTĂ.

^{1,2}Veronica SPINEI, medic rezident,^{1,2}Anastasia LEVCA, medic rezident,^{2,3}Silvia BĂITOI, medic neurolog,^{1,2}Diana ZEȚU-BUCIUȘCAN, medic rezident,¹Oxana GROSU, dr. în șt. med., cercet. șt.,¹Olesea ODAINIC, dr. în șt. med.,¹Alexandru GRUMEZA, medic neurolog.¹IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”, Chișinău, Republica Moldova²IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova³Spitalul Raional Ungheni, Republica Moldovae-mail: spinei.nika94@gmail.com

Rezumat.

Accidentul Vascular Cerebral ischemic reprezintă o urgență medicală majoră, ocupând locul II după cardiopatia ischemică în structura mortalității și invalidizării populației la nivel național și global. Acest articol reprezintă un studiu retrospectiv. Au fost analizate și selectate 126 de fișe medicale ale pacienților diagnosticați cu Accident Vascular Cerebral ischemic acut supuși procedurii de tromboliză intravenoasă, internați în Institutul de Neurologie și Neurochirurgie “Diomid Gherman” (INN) în perioada 2019 - 2023. Studiul a cuprins 61 bărbați (48,41%) și 65 femei (51,59%) cu vârsta medie 69±8,5 ani. Factorii de risc identificați la acești pacienți au fost HTA, Diabet zaharat, obezitate, tulburări de ritm cardiac (fibrilație atrială). Prin urmare, pacienții care s-au prezentat la INN în timp de 4,5 h de la debutul simptomelor, prezentau tabloul clinic specific și la efectuarea CT cerebral nu prezentau semne de hemoragie intracerebrală sau ischemie au fost incluși în studiu și au beneficiat de tratament de revascularizare cu rtPA. Scorul NIHSS mediu la internare a fost de 14 puncte, iar după efectuarea trombolizei acesta a scăzut la 10 p. S-a constatat o îmbunătățire a scorului NIHSS la 70,62% dintre pacienți, care au prezentat un scor NIHSS mai mic în mediu cu 10p (min 3p. – max 17p.). după administrarea rtPA. În rândul pacienților la care scorul NIHSS a rămas la același nivel sau s-a agravat (44 pacienți total), s-au înregistrat 30 de decese (24,59%), preponderent la pacienții cu comorbidități severe sau scor NIHSS inițial > 17 puncte. Implementarea trombolizei intravenoase la pacienți cu AVC ischemic acut s-a dovedit a fi eficientă, contribuind la reducerea severității deficitului neurologic, dar și la creșterea ratei de recuperare. Totuși rezultatele acestui studiu ne evidențiază importanța diagnosticării precoce a semnelor și simptomelor AVC-ului și necesitatea optimizării sistemului de urgență pentru a facilita accesul mai rapid la tratament.

Cuvinte cheie: Accident Vascular Cerebral ischemic, tromboliză intravenoasă, factori de risc, CT cerebral, scor NIHSS.

Summary. Intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke: institutional retrospective cohort study.

Ischemic Stroke represents a major medical emergency, ranking second place after ischemic heart disease in the structure of mortality and disability of the population at national and global level. This article represent a retrospective study. It were selected and analized a total of 126 medical records of patients diagnosed with acute ischemic stroke undergoing intravenous thrombolysis. These patients were admitted to the *Diomid Gherman* Institute of Neurology and Neurosurgery between 2019 and 2023. The study included 61 men (48.41%) and 65 women (51.59%), with a mean age of 69±8.5 years. The identified risk factors in these patients were arterial hypertension, diabetes mellitus, obesity, and cardiac rhythm disorders (atrial fibrillation).

Patients who arrived at the *Diomid Gherman* Institute of Neurology and Neurosurgery within 4.5 hours of symptom onset, displayed specific clinical symptoms, and had no signs of intracerebral hemorrhage or ischemia on cerebral CT were included in the study and received revascularization treatment with rtPA. The NIHSS score at admission was 14 points, which decreased to 10 points after thrombolysis. An improvement in the NIHSS score was observed in 70.62% of patients, with an average reduction of 10 points (minimum 3 points – maximum 17 points) after rtPA administration. Among patients whose NIHSS score remained the same or worsened (a total of 44 patients), 30 deaths (24.59%) were recorded, predominantly in patients with severe comorbidities or an initial NIHSS score >17 points. The implementation of intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke proved effective, contributing to the reduction of

neurological deficit severity, and increasing recovery rates. However, the results of this study highlight the importance of early diagnosis of stroke signs and symptoms and the need to optimize the emergency system to facilitate faster access to treatment.

Keywords: Ischemic Stroke, intravenous thrombolysis, risk factors, Cerebral Tomography, NIHSS score.

Резюме. Внутривенный тромболит у больных с острым ишемическим инсультом: ретроспективное институциональное когортное исследование.

Ишемический инсульт представляет собой серьезную медицинскую проблему, занимая второе место после ишемической болезни сердца в структуре смертности и инвалидности как на национальном, так и на глобальном уровне. Данная статья представляет собой ретроспективное исследование. Были проанализированы и отобраны 126 медицинских карт пациентов, диагностированных с острым ишемическим инсультом, которым проводилась процедура внутривенной тромболитической терапии. Пациенты находились на лечении в Институте неврологии и нейрохирургии им. Диомиды Германа в период с 2019 по 2023 годы. В исследование вошли 61 мужчина (48,41%) и 65 женщин (51,59%) со средним возрастом $69 \pm 8,5$ лет. Среди выявленных факторов риска у этих пациентов были артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение и нарушения сердечного ритма (фибрилляция предсердий). Пациенты, поступившие в Институте неврологии и нейрохирургии им. Диомиды Германа в течение 4,5 часов с момента появления симптомов, демонстрировавшие характерную клиническую картину и не имевшие признаков внутричерепного кровоизлияния или ишемии на КТ головного мозга, были включены в исследование и получили реперфузионную терапию с использованием rtPA. Средний балл по шкале тяжести инсульта (NIHSS) при поступлении составлял 14, который снизился до 10 после тромболитической терапии. Улучшение показателей по шкале NIHSS наблюдалось у 70,62% пациентов, у которых средний балл снизился на 10 (минимум на 3 – максимум на 17) после введения rtPA. У пациентов, у которых показатели NIHSS остались на том же уровне или ухудшились (всего 44 человека), было зафиксировано 30 случаев летального исхода (24,59%), преимущественно у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями или изначальным уровнем шкалы NIHSS >17 баллов. Применение внутривенного тромболитического лечения у пациентов с острым ишемическим инсультом оказалось эффективным, способствуя снижению выраженности неврологического дефицита и повышению уровня восстановления. Однако результаты данного исследования подчеркивают важность ранней диагностики признаков и симптомов инсульта, а также необходимость оптимизации системы экстренной помощи для ускорения доступа к лечению.

Ключевые слова. Боль в плече, травматические повреждения, тендинит, остеоартрит, визуализационная диагностика, болезненное плечо, компрессия нерва, дегенерация суставов.

Introducere.

Accidentul Vascular Cerebral (AVC) reprezintă o urgență medicală majoră cu un înalt grad de invalidizare a populației atât la nivel global, cât și în Republica Moldova (RM), ocupând locul II în structura mortalității populației după cardiopatia ischemică. Deși nu sunt date statistice certe privind incidența și prevalența AVC-ului pentru ultimul deceniu, informațiile deținute susțin ipoteza că numărul persoanelor care au suferit un AVC este în continuă creștere. În anul 2023 în RM cca 7000 de persoane au suportat un Accident Vascular Cerebral, dintre care 15% fiind de vârstă activă, iar rata mortalității constituind 30% (Ministerul Sănătății al Republicii Moldova, 2024).

Consecințele nefaste ale Accidentului Vascular Cerebral denotă că strategiile actuale de profilaxie a acestei patologii nu sunt destul de eficiente, iar una dintre componentele de bază în fortificarea prevenției AVC-ului este identificarea factorilor de risc, care includ hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, tulburările de ritm (fibrilația atrială), boala ischemică coronariană, dislipidemia, obezitatea, fumatul, consumul de alcool, infecțiile, COVID-ul, cancerul ș.a. În Republica Moldova, prevalența acestor factori de risc este în continuă creștere, fiind strâns corelată cu

stilul de viață, alimentația nesănătoasă și accesul limitat la servicii de sănătate preventivă (Ministerul Sănătății al Republicii Moldova, 2024).

În contextul AVC-ului ischemic, intervențiile rapide, care vizează restabilirea fluxului sanguin cerebral (tromboliza i/v, trombextracția) [1,8,11], sunt esențiale pentru reducerea deficitului neurologic și îmbunătățirea prognozei pacientului. Managementul persoanelor care au suferit un Accident Vascular Cerebral trebuie făcut după o evaluare clinică amănunțită, luând în considerare riscurile, beneficiile și disponibilitatea locală pentru fiecare opțiune terapeutică [11, 12].

Tromboliza intravenoasă cu activator tisular al plasminogenului (rtPA) reprezintă unul dintre tratamentele de primă linie pentru AVC-ul ischemic în perioada critică de la debutul simptomelor, cunoscută sub denumirea de fereastră terapeutică (4,5 h), care are potențialul de a reduce dizabilitatea și mortalitatea [5,8,10]. În ciuda eficienței sale demonstrate în studiile internaționale, implementarea trombolizei intravenoase în Republica Moldova se confruntă cu diverse provocări, inclusiv cu diagnosticarea tardivă, numărul limitat de instituții medicale specializate în efectuarea trombolizei intravenoase, dar și conștienți-

zarea slabă a populației referitor la necesitatea adresării oportune [1,5].

Începând cu anul 2009, Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman” (INN) a folosit tromboliza intravenoasă ca metodă de tratament a pacienților cu accident vascular cerebral ischemic supra acut dar nu a efectuat o cercetare calitativă și/sau cantitativă a rezultatelor implementării acestei metode la nivel instituțional.

Scopul cercetării.

Analiza experienței instituționale în tratamentul acut al pacienților cu accident vascular cerebral ischemic.

Materiale și metode.

Pentru realizarea scopului, am inițiat cercetarea prin analiza datelor bibliografice de referință publicate în ultimul deceniu în literatura de specialitate. Studiul clinic a fost realizat în cadrul Institutului de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman” din Republica Moldova și implică 126 pacienții internați în secția Terapie Intensivă/Stroke / Neurourgențe în perioada 2019 - 2023, cu diagnosticul de AVC ischemic supra acut și care au beneficiat de tratament prin tromboliza i/v. Au fost analizate vârsta și sexul pacienților, factorii de risc [3,4] și comorbiditățile, tabloul clinic la debut, mecanismul de producere al AVC-ului, bazinul de vascularizare afectat, scorul NIHSS internare / externare, investigațiile efectuate până la administrarea tromboliticului și după 24 ore pentru monitorizarea evoluției, reacțiile adverse apărute în timpul efectuării trombolizei, durata spitalizării, scorul Rankin modificat la externare.

Rezultate.

Studiul a fost efectuat pe 126 de pacienți, 61 bărbați (48,41%) și 65 femei (51,59%) cu vârsta medie $69 \pm 8,5$ ani [min=45 ani, max=90 ani]. Conform datelor din literatura de specialitate Accidentul Vascular Cerebral are o prevalență mai mare la bărbați decât la femei în grupele de vârstă mai tinere și de vârstă mijlocie, dar în grupul persoanelor de vârstă înaintată femeile tind să fie afectate mai frecvent, ceea ce a fost demonstrat și în acest studiu, luând în considerare că 73,8 % din pacienții implicați în studiu au fost de vârstă pensionară (>63 ani)[4]. Majoritatea pacienților au fost transportați la INN prin serviciul AMU Chișinău – 117 pacienți (92,86%), prin AMU Raional – 8 pacienți, ceea ce reprezintă 6,35% din cazuri, iar 1 pacient (0,79%) s-a adresat de sine stătător.

Analizând factorii de risc prezenți, s-a constatat că HTA au avut 125 pacienți (99,21%), 35 pacienți (27,78%) erau cunoscuți cu Diabet zaharat, 19 dintre pacienți (15,08%) au fost diagnosticați cu Boală ischemică coronariană, 65 pacienți (51,59%) din lotul studiat erau pacienți obezi, 71 de pacienți (56,35%)

prezentau tulburări de ritm cardiac, iar 21 dintre ei (16,67%) au prezentat în antecedente un eveniment cardio/cerebrovascular.

Dintre factorii nocivi *Figura 1*, predominant a fost fumatul la 35 pacienți (27,78%), urmat de consumul excesiv de alcool la 25 de pacienți (19,84%), 22 pacienți (17,46%) din numărul total au prezentat careva infecții la momentul spitalizării, dintre care infecția COVID-19 s-a determinat la 7 pacienți (5,56%), iar 5 pacienți (3,97%) erau cunoscuți cu diferite tipuri de patologie oncologică.

Examenul obiectiv al pacienților cu AVC ischemic a reușit să pună în evidență următoarele simptome și sindroame clinice: AIT – 3 cazuri (2,38%), tulburări de conștiință – 48 cazuri (38,10%), tulburări de motilitate – 122 cazuri (96,83%), afectarea n. cranieni – 121 cazuri (96,03%), tulburări de vorbire – 84 pacienți (66,67%), tulburări de sensibilitate – 95 cazuri (75,40%), tulburări sfinceriene – 18 cazuri (14,29%), sindrom bulbar / pseudobulbar – 25 cazuri (19,84%), cefalee – 7 cazuri (5,56%), iar sindrom cerebelos – 6 pacienți (4,76%).

Analizând timpul de la debutul simptomatologiei până când pacienții au fost transportați la instituția medicală pe durata celor 5 ani cercetați în acest studiu s-a observat că durata medie este de 1h 30 min (*tabelul 1*), deși pe perioada pandemiei cu COVID-19 adresabilitatea la INN era mai precoce (1 h 15 min), posibil din considerent că lock-down-ul a ținut populația mai mult acasă, ceea ce a facilitat observarea precoce a debutului manifestărilor AVC-ului și solicitarea mai rapidă a serviciul medical de urgență, ceea ce nu s-a păstrat ulterior când s-a revenit la activitatea offline. Astfel, conchidem că este necesară o creștere a conștientizării în rândul pacienților în legătură cu semnele și simptomele AVC-ului pentru a-i determina să caute mai rapid ajutor medical de urgență.

Totodată, a fost analizat și timpul ușă-ac (timpul de când pacientul a ajuns la Unitatea Primiri Urgențe a INN și până când s-a inițiat administrarea tromboliticului). Deși analizând datele din *tabelul 1* se vizualizează o tendință de creștere a timpului ușă-ac, aceasta poate fi explicată prin apariția necesității ca pacienții să fie investigați mai minuțios (Angio CT, CT perfuzie), odată cu efectuarea mai frecventă a tratamentului endovascular în cadrul instituției, în comparație cu anii 2019, 2020, când majoritatea pacienților erau investigați doar prin CT cerebral [1,5,6]. Totuși se impune ca acești timpi să fie optimizați, prin mobilizare mai sporită a personalului medical, astfel încât pacienții să beneficieze cât mai urgent de tratament de revascularizare, pentru că o regresie completă a deficitului neurologic s-a înregistrat la pacienții care au beneficiat de tratament de revascularizare în timp de mai puțin de 2h

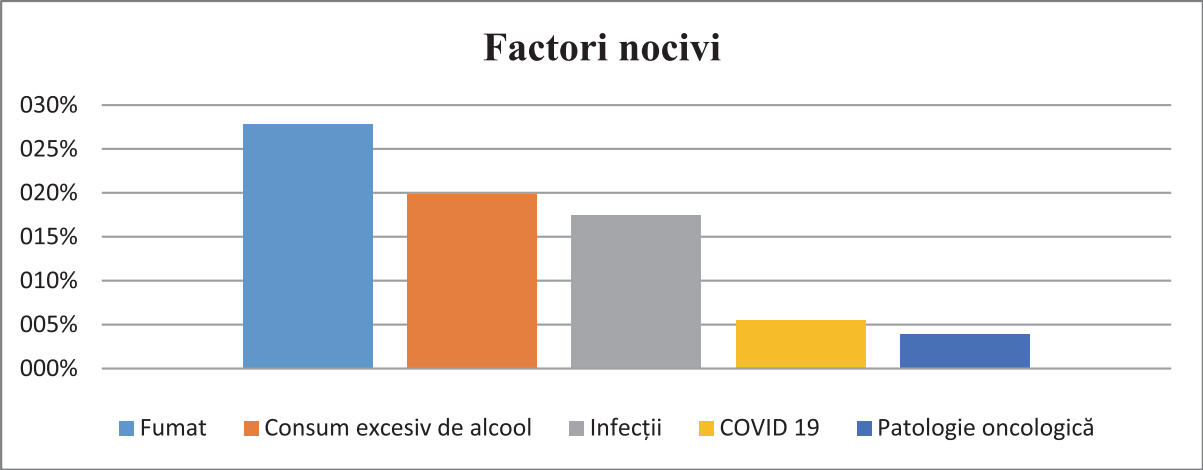


Figura 1. Factorii nocivi predominanți la lotul studiat.

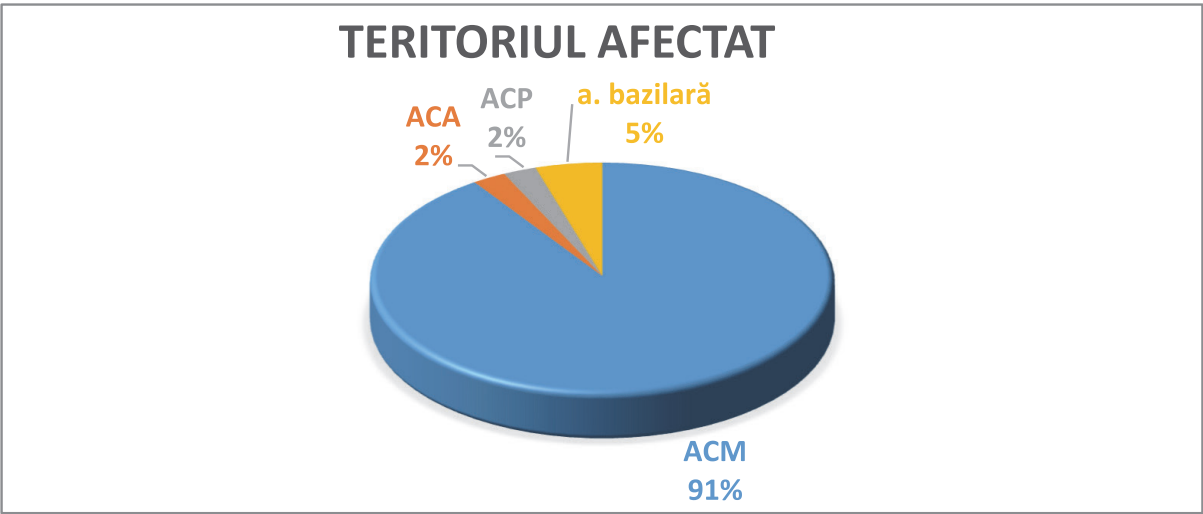


Figura 2. Teritoriul preponderent afectat la pacienții incluși în studiu.

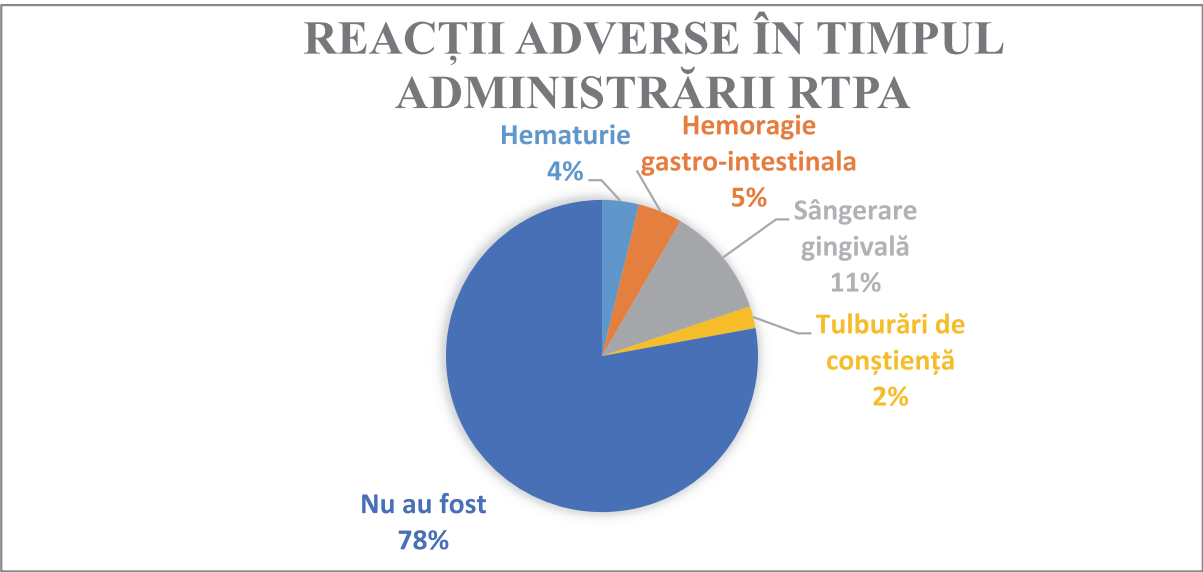


Figura 3. Reacțiile adverse apărute în urma administrării tromboliticului

Tabelul 1.

Timpii calculați pe ani.

Anul 2019		Anul 2020		Anul 2021		Anul 2022		Anul 2023	
Timp debut- INN	Timp ușă-ac	Timp debut- INN	Timp ușă-ac	Timp debut- INN	Timp ușă-ac	Timp debut- INN	Timp ușă-ac	Timp debut- INN	Timp ușă-ac
1h 39min	1h 06min	1 h 15 min	1h 25 min	1 h 15 min	1 h 17 min	1 h 35min	1h 24 min	1h 44 min	1 h 20 min

Tabelul 2.

Modificările imagistice determinate la pacienții din lotul de studiu.

CT cerebral	Frecvența	Procent
Hiperdensitate sugestivă pentru tromb	36	28,80%
Lipsa modificărilor patologice	70	56,00%
Ștergerea șanturilor	19	15,20%
Total	126	100,00%

Tabelul 3.

Rezultatele imagisticii de control după procedura de tromboliză.

Evaluarea zonei de ischemie	Frecvența	Procent
1/3 din emisfera cerebrală	27	21,43%
2/3 din emisfera cerebrală	14	11,11%
cerebelar	1	0,79%
emisferial	15	11,90%
focar minor	48	38,10%
lipsa focarului	20	15,87%
trunchiul cerebral	1	0,79%

de la debutul manifestărilor clinice până la administrarea tromboliticului – la 7 pacienți (5,55%).

Odată ajunși la INN toți 126 pacienți (100%) au fost investigați prin CT cerebral, 87 pacienți (69,05%) au fost investigați suplimentar și prin Angio CT cerebral, iar la 49 din cazuri (39,52%) li s-a efectuat și Doppler al vaselor intra/extracraniene. În urma acestor investigații s-a stabilit Diagnosticul inițial de AVC ischemic în evoluție. Datele obținute la efectuarea primului CT cerebral la internare sunt reprezentate în tabelul 2:

La 73 dintre pacienți (58,40%) s-a dovedit a fi afectată emisfera dreaptă, iar la 52 dintre pacienți (41,60%) emisfera stângă.

În Figura 2 este reprezentat teritoriul afectat, unde observăm o predominare de afectare a bazinului arterei cerebrale medii, ceea ce corespunde și cu datele literaturii de specialitate [8, 9,12].

În rezultatul efectuării Angio CT cerebral Figura 4, s-a demonstrat că la 43 dintre pacienți (34,13%) mecanismul de producere al AVC-ului a fost cardio-embolic, iar la 43 pacienți (34,13%) – mecanismul

a fost aterosclerotic - cu ocluzia sau stenoza la nivel ACI sau ACM preponderent, care îngreuna fluxul sanguin spre o anumită regiune cerebrală [9,11].

A fost analizat scorul NIHSS mediu [13] la internare care a fost de 14 p., la 24 h după efectuarea trombolizei a fost de 10p., iar la externare scorul NIHSS mediu a fost de 9p. S-a constatat că o recanalizare completă a fost înregistrată la 7 pacienți (5,55%) care au ajuns în clinică cu un scor NIHSS cuprins între 6 și 13p., iar la externare scorul NIHSS a fost de 0p, adică deficitul neurologic a regresat total. Totodată, s-a observat o ameliorare a deficitului neurologic în urma trombolizei la 82 pacienți (65,07%) la care scorul NIHSS a înregistrat o îmbunătățire: minim 3 p., maxim 17p. Scorul NIHSS a rămas la același nivel la 39 de pacienți (30,95%), iar la 5 pacienți (3,98%) s-a înregistrat o agravare a deficitului neurologic după tromboliză. De asemenea, din rândul pacienților la care scorul NIHSS a rămas la același nivel sau s-a agravat (44 pacienți total), s-au înregistrat 30 de decese (24,59%), pacienți care în mare parte au prezentat o transformare hemoragică a AVC-ului ischemic.

Monitorizarea în dinamică a pacientului post tromboliză impune efectuarea CT cerebral de control la 24 ore după administrarea tromboliticului. Astfel, la 77 de pacienți (61,11%) CT-ul cerebral de control a relevat formarea de focar ischemic, la 26 de pacienți (20,63%) – s-a observat formarea focarului ischemic cu transformare hemoragică, la 4 dintre pacienți (3,17%) s-a determinat formarea focarului hemoragic, iar la 19 pacienți (15,08%) – CT cerebral nu releva modificări în comparație cu primul CT. Având în vedere că majoritatea pacienților au dezvoltat un focar ischemic în urma trombolizei, s-au analizat minuțios zonele de afectare, rezultatele fiind anexate în *tabelul 3*.

Persoanele analizate în studiu au prezentat următoarele reacții adverse, apărute în timpul administrării tromboliticului (figura 3).

Discuții.

Chiar dacă beneficiile tratamentului cu rt-PA intravenos în cazul AVC-ului supra acut, au fost demonstrate cu aproximativ 3 decenii în urmă, această formă de terapie totuși rămâne relativ insuficient utilizată în țările în curs de dezvoltare [7,8,10,11]. Fapt argumentat prin: întârzierea sosirii pacienților la instituțiile medicale specializate, efectuarea trombolizei i/v într-un număr limitat de spitale, dar și frica personalului medical de posibilele complicații. Astfel, dacă ne referim la progresul în implementarea tratamentului prin tromboliză i/v în Centrele de AVC din România versus Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”, în perioada 2019-2023, atunci rezultatele lor ne depășesc considerabil. Scorul NIHSS mediu la internare fiind de 14 puncte, ceea ce este similar cu rezultatele studiului nostru. La capitolul recuperare clinică însă rezultatele noastre sunt mai puțin promițătoare, astfel, după 24 h 60% dintre pacienți, din Centrele de AVC din România au reprezentat o îmbunătățire semnificativă a deficitului neurologic, cu scăderea scorului NIHSS până la 4 puncte, în cadrul INN însă, scorul NIHSS la 24 h a ajuns la 10 puncte. Ameliorarea scorului NIHSS la externare, cu variație între 3 și 17 puncte, sau dispariția completă a deficitului neurologic a fost prezentă la 70,62% dintre pacienți [10,12].

La capitolul complicații, în cazul pacienților din România doar 5,3% au dezvoltat focar hemoragic, în urma administrării tromboliticului, în cazul pacienților implicați în studiul nostru, această valoare ajunge aproximativ la 23,8%, aici însă ținem să menționăm că în aceste date au fost incluse atât focarele ischemice cu transformare hemoragică, cât și hemoragiile intracerebrale. Un alt criteriu cercetat a fost rata mortalității care este de 7,2% pentru pacienții din Româ-

nia și 24,59% în cazul pacienților de la INN, acest procent fiind mai mare la pacienții cu comorbidități severe sau scor NIHSS inițial > 17 puncte. Toți pacienții s-au tratat în secția Terapie Intensivă / STROKE, iar ulterior au fost transferați în secția Neurourgente. Durata medie de spitalizare a pacienților care au beneficiat de procedura de tromboliză I/V a constituit 10 zile.

Scorul Rankin modificat (mRS) la externare al pacienților supuși trombolizei I/V a fost în medie de 4, indicând o dizabilitate moderată, cu variații în funcție de timpul de administrare a tratamentului și severitatea inițială a AVC-ului.

Cert este faptul că atât în Republica Moldova, cât și în România în ultimii 5 ani numărul pacienților care au beneficiat de tratament de revascularizare prin administrarea de rtPA este în continuă creștere, evoluție datorată extinderii programelor de telemedicină, a instruirii personalului medical și a sensibilizării populației [1,2,5,6]. Tromboliza intravenoasă a fost implementată în Republica Moldova în anul 2005, iar la INN pentru prima dată s-a efectuat în 2009, dar mai intens din anul 2019. De atunci și până în 2023 în clinica noastră au fost efectuate circa 126 de trombolize intravenoase cu rt-PA, 50% din numărul total de proceduri efectuate la nivel instituțional au fost efectuate în anul 2023. Astfel se observă tendința de a se implementa mai des metodele de revascularizare moderne, cu atât mai mult cu cât din 2023 au fost inaugurate 13 Centre Primare de AVC în toată republica, ceea ce ne însuflă speranța că vom atinge rezultate bune în următorii ani și vor putea beneficia de tratament eficient atât persoanele din localitățile urbane, cât și din cele rurale.

Efectuarea studiului dat a demonstrat încă o dată importanța metodelor de revascularizare în cazul AVC-ului ischemic supra acut, contribuind la reducerea severității simptomelor și la creșterea ratei de recuperare [8,10,11,12]. Cu toate acestea studiul evidențiază necesitatea diagnosticării precoce și optimizării sistemului de urgență pentru a facilita accesul mai rapid la tratamentul specializat.

Studiul prezentat este unul retrospectiv, instituțional, prin evaluarea sistemului informațional și a fișelor electronice și pe hârtie, ceea ce determină limitări ale generalizării datelor.

Concluzii.

- Tromboliza intravenoasă a demonstrat o eficacitate semnificativă în reducerea dizabilității cauzate de ischemie cerebrală acută în primele 4,5 ore de la debut, în cadrul INN în perioada 2019-2023, înregistrând o îmbunătățire a scorului NIHSS la peste 70% din pacienții care au fost supuși procedurii de tromboliză.

• Cei mai frecvenți factori de risc asociați cu Accidentul Vascular Cerebral ischemic acut la pacienții incluși în studiu au fost: hipertensiunea arterială, fibrilația atrială și obezitatea, iar factorii nocivi predominanți au fost fumatul și consumul excesiv de alcool.

• Investigarea imagistică minuțioasă a pacienților (CT cerebral, Angio CT cerebral, CT perfuzie) ne oferă o imagine complexă a mecanismului de producere al AVC-ului și ne poate ghida mai ușor spre decidera tacticii de revascularizare necesară (tromboliză, trombextracție).

• Hemoragia intracerebrală și transformarea hemoragică reprezintă cele mai grave complicații ale tratamentului trombolitic, cu un prognostic nefavorabil, în special pentru pacienții cu multiple comorbidități, ceea ce impune selecția strictă a pacienților în baza criteriilor stipulate în Protocoalele Clinice Naționale.

• O rată mai înaltă de reușită s-a înregistrat la pacienții la care timpul de la debutul simptomatologiei până la administrarea tromboliticului a fost mai mic de 2 ore. Astfel este necesară o optimizare a timpului de la debutul manifestărilor clinice până la adresarea la o instituție medicală specializată, prin sensibilizarea și informarea populației referitor la semnele și simptomele AVC-ului și la necesitatea transportării pacienților în timp util la centrele specializate. Totodată se impune și necesitatea de a optimiza timpul ușă-ac (timpul de când a ajuns pacientul la instituția medicală până la inițierea trombolizei) prin mobilizarea rapidă a membrilor echipei STROKE, astfel încât pacienții să beneficieze de tratament de revascularizare în timp util.

Abrevieri:

AVC – Accident Vascular Cerebral

INN – Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”

RM – Republica Moldova

rtPA – activator tisular al plasminogenului

I/V – intravenos

NIHSS - National Institutes of Health Stroke Scale

mRankin – modified Rankin scale

AMU – Asistența Medicală de Urgență

HTA – Hipertensiune arterială

AIT – Accident Ischemic Tranzitor

CT – Tomografie Computerizată

Angio CT – Tomografie Computerizată prin Angiografie

ACI – artera carotidă internă

ACM – artera cerebri media

Bibliografie.

1. Protocol Clinic Național Accidentul vascular cerebral ischemic, 2017.
2. Mohammad AlMajali, MD, Milagros Galecio-Castillo, et al., *Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke in Patients With Recent Direct Oral Anticoagulant Use: A Systematic Review and Meta-Analysis*, Journal of the American Heart Association, 2023, JAHA.123.031669
3. Perera KS, Vanassche T, Bosch J, Swaminathan B, Mundl H, Giruparajah M, Barboza MA, O'Donnell MJ, Gomez-Schneider M, Hankey GJ, et al. *Global survey of the frequency of atrial fibrillation-associated stroke: embolic stroke of undetermined source global registry*. Stroke. 2016;47:2197–2202.
4. A W M Janssen A., Leeuw F., Janssen M. *Risk factors for ischemic stroke and transient ischemic attack in patients under age 50. // Journal Thromb Thrombolysis*, 2011, Vol. 31, p. 85-91.
5. Muhammad U. Baig; Jeffrey Bodle, *Thrombolytic Therapy*, Jan.2023, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing;.
6. Ali MR, Salim Hossain M, Islam MA, Saiful Islam Arman M, Sarwar Raju G, Dasgupta P, Noshin TF. *Aspect of thrombolytic therapy: a review*. ScientificWorldJournal. 2014;2014:586510. [PMC free article]
7. Fleck D, Albadawi H, Shamoun F, Knuttinen G, Naidu S, Oklu R. *Catheter-directed thrombolysis of deep vein thrombosis: literature review and practice considerations*. Cardiovasc Diagn Ther. 2017 Dec;7(Suppl 3): S228-S237. [PMC free article] [PubMed]
8. J M Wardlaw , G Zoppo, T Yamaguchi, E Berge, *Thrombolysis for acute ischaemic stroke*, 2014 Jul 29;(7):CD000213. doi: 10.1002/14651858.CD000213.pub3.
9. M Knauth , R von Kummer, O Jansen, S Hähnel, A Dörfler, K Sartor, *Potential of CT angiography in acute ischemic stroke*, 2011, PMCID: PMC8337290
10. Merlino G, Nesi L, Vergobbi P, Scanni MD, Pez S, Marziali A, Tereshko Y, Sportelli G, Lorenzut S, Janes F, Gigli GL, Valente M., *The use of alteplase, although safe, does not offer clear clinical advantages when mild stroke is non-disabling*, Front Neurol. 2023 Jul 17;14:1212712. doi: 10.3389/fneur.2023.1212712. eCollection 2023.
11. Christopher A. Potter ,Achala S. Vagal, Mayank Goyal, Diego B. Nunez, Thabele M. Leslie-Mazwi, Michael H. Lev, *CT for Treatment Selection in Acute Ischemic Stroke: A Code Stroke Primer*, Oct 7 2019, RSNA
12. Chandril Chugh, *Acute Ischemic Stroke: Management Approach*, Indian J Crit Care Med 2019;23(Suppl 2):S140–S146.
13. Li Khim Kwah, Joanna Diong, *National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)*, Journal of Physiotherapy, Volume 60, Issue 1, March 2014, Page 61
14. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova, materiale informative - *Campania națională de comunicare pentru recunoașterea semnelor accidentului vascular cerebral (AVC)*. (Ministerul Sănătății al Republicii Moldova, 2024), <https://ms.gov.md/media/materiale-informative/>.

C.Z.U.:616.831=005.4-07

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.3-80.24>

METODOLOGIA CONDIȚIONĂRII ISCHEMICE LA DISTANȚĂ LA PACIENȚII CU CARDIOEMBOLISM CEREBRAL

¹Rodica LUCHIANCIUC,^{1,2}Mihail GAVRILIUC¹Catedra de neurologie nr.1, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu",
Chișinău, Republica Moldova²IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie "Diomid Gherman", Chișinău, Republica Moldova
e-mail: rodykka@gmail.com

Rezumat.

În ultimii ani, tratamentul accidentului vascular cerebral ischemic acut a cunoscut progrese semnificative, datorită utilizării crescute a trombolizei intravenoase și trombectomiei mecanice. Acest articol examinează dacă terapia neuroprotectoare non-farmacologică își menține relevanța în contextul modern al tratamentelor de reperfuzie. În articol sunt discutate diferitele tipuri și mecanisme posibile de neuroprotecție, declanșate în timpul și după condiționarea ischemică la distanță. Analiza include rezultatele unui studiu clinic caz-control, având ca obiectiv evaluarea eficienței clinice a procedurii de condiționare ischemică la distanță la pacienții cu accident vascular cerebral cardioembolic și cu risc pentru cardioembolism cerebral. Studiul a inclus 138 de persoane cu accident vascular cerebral ischemic cardioembolic și fără accident vascular ischemic cardioembolic, dar cu factori de risc pentru cardioembolism cerebral, la care a fost investigată procedura de condiționare la distanță.

Cuvinte cheie: condiționarea ischemică la distanță, neuroprotecție, accidentul vascular cerebral cardioembolic, surse pentru cardioembolism cerebral.

Summary. Methodology of remote ischemic conditioning in patients with cerebral cardioembolism.

In recent years, the treatment of acute ischemic stroke has seen significant progress due to the increased use of intravenous thrombolysis and mechanical thrombectomy. This article examines whether non-pharmacological neuroprotective therapy remains relevant in the current context of reperfusion treatments. The article discusses various types and possible mechanisms of neuroprotection triggered during and after remote ischemic conditioning. The analysis includes the results of a case-control clinical study aimed at evaluating the clinical efficacy of the remote ischemic conditioning procedure in patients with cardioembolic stroke. The study included 138 individuals with ischemic cardioembolic stroke and those without ischemic cardioembolic stroke but with risk factors for cerebral cardioembolism, who underwent the remote conditioning procedure.

Keywords: remote ischemic conditioning, neuroprotection, cardioembolic stroke, sources of cerebral cardioembolism.

Резюме. Методология дистанционного ишемического кондиционирования у пациентов с церебральным кардиоэмболизмом.

В последние годы лечение острого ишемического инсульта значительно продвинулось благодаря увеличению использования внутривенной тромболизы и механической тромбэктомии. В этой статье рассматривается, сохраняет ли нефармакологическая нейропротекторная терапия свою актуальность в современном контексте реперфузионных методов лечения. В статье обсуждаются различные типы и возможные механизмы нейропротекции, запускаемые во время и после дистанционного ишемического кондиционирования. Анализ включает результаты клинического исследования «случай-контроль», целью которого была оценка клинической эффективности процедуры дистанционного ишемического кондиционирования у пациентов с кардиоэмболическим инсультом. В исследование вошли 138 человек с ишемическим кардиоэмболическим инсультом и без ишемического кардиоэмболического инсульта, но с факторами риска кардиоэмболизма мозга, у которых была исследована процедура дистанционного кондиционирования.

Ключевые слова: дистанционное ишемическое кондиционирование, нейропротекция, кардиоэмболический инсульт, источники кардиоэмболизма мозга.

Introducere.

Condiționarea ischemică a prezentat o nouă direcție pentru cercetare din domeniul neuroprotecției. Condiționarea ischemică la distanță se instalează la aplicarea ciclurilor de ischemie care alternează cu cele de reperfuzie. Numărul ciclurilor și respectiv timpul ischemie /reperfuzie diferă în dependență de studii. Această metodă are ca scop protejarea unui organ țintă la distanță, cum ar fi inima, rinichii sau creierul, de leziunile ulterioare provocate de evenimentele de ischemie-reperfuzie [1–4].

Condiționarea ischemică prezintă două faze distincte: (1) Faza precoce: survine imediat și durează aproximativ 1-2 ore. (2) Faza tardivă: se instalează în decurs de 24 de ore și poate dura între 3-4 zile până la 1 săptămână [1–3]. Expunerea diferitelor țesuturi și organe la perioade scurte de ischemie, urmate de reperfuzie, activează o protecție semnificativă împotriva ischemiei severe ulterioare. Acest proces, numit condiționare ischemică, determină creierul să dezvolte o toleranță ischemică [3, 5], cunoscută și ca cerebroprotecție sau neuroprotecție [1, 2]. *Faza inițială* include adaptarea metabolică prin reducerea ratei metabolice și scăderea nivelului de ATP, activând canalele ATP dependente de K⁺, ceea ce crește producția de adenosină. *Faza tardivă* implică exprimarea genică, rezultată din modificările imune și histochimice [2, 4]. Mecanismul CoID implică aplicarea unor perioade scurte de ischemie prin ocluzia temporară a unui vas, urmate de reperfuzie. Această condiționare ischemică inițială activează diverse căi de semnalizare și mecanisme celulare, care nu sunt încă complet elucidate. Unul dintre principalele mecanisme este considerat activarea proteinelor kinază C (PKC) și a factorului de transcripție nuclear factor kappa B (NF-κB), care declanșează expresia genelor ce protejează celulele împotriva stresului oxidativ și a apoptozei. [6].

Condiționarea ischemică la distanță (CoID) poate fi clasificată în funcție de momentul aplicării față de instalarea accidentului vascular cerebral așa precum urmează: precondiționare ischemică la distanță (PreCoID) – înainte de accidentul vascular cerebral; percondiționare ischemică la distanță (PerCoID) – în timpul accidentului vascular cerebral, și postcondiționare ischemică la distanță (PostCoID) – după accidentul vascular cerebral [3, 4, 6].

Mecanismele exacte ale CoID rămân neclare, se presupune că aceasta reduce leziunile ischemie/reperfuzie prin eliberarea de factori umorali și substanțe locale (cum ar fi oxidul nitric, nitriții și adenosina), care activează căile neuronale și umorale. Acești factori ajută la reducerea daunelor oxidative și

suprimă răspunsurile inflamatorii din creier, care pot persista câteva zile după revascularizare [7, 8].

Studiul RICAMIS din China (2018-2020) a implicat 1800 de pacienți supuși procedurilor de PerCoID/PostCoID 5x5 (5 cicluri de 5 minute de ischemie/reperfuzie la 200 mmHg, aplicate la ambele mâini) timp de 10-14 zile. Rezultatele au arătat că pacienții cu accident vascular cerebral ischemic acut moderat, care au primit tratament medicamentos combinat cu procedura de condiționare ischemică la distanță, au avut o probabilitate semnificativ mai mare de îmbunătățire a funcțiilor neurologice după 90 de zile, comparativ cu tratamentul obișnuit [10].

În 2023, un articol publicat în revista «CNS Neuroscience and Therapeutic» intitulat «Eficacitatea și siguranța condiționării ischemice la distanță pentru accident vascular cerebral ischemic acut: o meta-analiză cuprinzătoare din studii controlate randomizate» a revelat următoarele constatări. Analizând datele combinate din 17 studii clinice randomizate controlate, care au implicat un total de 6392 de pacienți, s-a observat că condiționarea ischemică cronică poate avea efecte pozitive, inclusiv reducerea recurenței accidentului vascular cerebral ischemic. De asemenea, condiționarea ischemică la distanță (CoID) a fost asociată cu o reducere semnificativă a recurenței AVC la finalul obiectivului [11].

În urma analizei literaturii de specialitate, autorii, susținători ai fenomenului de toleranță ischemică [12, 13], au investigat efectul condiționării ischemice la distanță asupra pacienților cu AVC cardioembolic și a celor cu risc de cardioembolism cerebral, având ca scop identificarea metodologiei și evaluarea siguranței procedurii.

Metodologia studiului.

Analiza siguranței și tolerabilității procedurii de condiționare ischemică la distanță, precum și impactul asupra indicatorilor vitali, a fost realizată pe două grupuri: grupul 1 – pacienți cu accident vascular cerebral ischemic cardioembolic și grupul 2 – subiecți fără accident vascular cerebral, dar cu factori de risc pentru cardioembolism. Ambele grupuri au beneficiat de procedura de condiționare ischemică la distanță. Pentru evaluarea siguranței și tolerabilității, pacienții au fost chestionați și observați pentru reacțiile adverse, iar impactul asupra indicatorilor vitali a fost monitorizat. Rezultatele au fost înregistrate și analizate statistic.

Rezultate și discuții.

Procedura de condiționare ischemică implică utilizarea unei manșete de tensiometru, cu presiunea ajustată conform diferitelor recomandări din literatură. Această metodă este recunoscută de comitetele de

bioetică la nivel global și a fost patentată în Statele Unite încă din 2010. Pentru realizarea CoID se recomandă o presiune de 200 mmHg $\pm$ 10 mmHg sau ajustarea presiunii cu 50-80 mmHg (sau 10-30%) peste tensiunea arterială sistolică inițială, dar fără a depăși 180 mmHg sau limita tolerată de pacient. Din cauza recomandărilor variate din literatură privind umflarea manșetei tensiometrului [9], am folosit un pulsoximetru pe degetul I sau II al mâinii supuse condiționării ischemice la distanță.

1. Caracteristica lotului de cercetare.

În studiu au fost incluși 92 subiecți cu și fără accident vascular cerebral ischemic cardioembolic. Analiza stratificată a comparat lotul 1 cu lotul 2 și a demonstrat următoarele: Vârsta medie: 66.04 ± 10.25 ani pentru lotul 1 vs. 70.02 ± 10.45 ani pentru lotul 2, $p = 0.069$. Repartizarea pe sexe: 45.7% bărbați și 54.3% femei în lotul 1 vs. 54.3% bărbați și 45.7% femei în lotul 2, $df = 1$, $p = 0.532$.

Factori de risc cardiovasculari: Hipertensiune arterială: 97.8% în lotul 1 vs. 84.8% în lotul 2, $df = 1$, $p = 0.059$. Fibrilație atrială: 89.1% în lotul 1 vs. 78.3% în lotul 2, $df = 1$, $p = 0.259$. Fibrilație atrială persistentă: 71.7% în lotul 1 vs. 47.8% în lotul 2, $df = 1$, $p = 0.033$. Diabet zaharat: 15.2% în lotul 1 vs. 37% în lotul 2, $df = 1$, $p = 0.031$. Dislipidemie: 52.2% în lotul 1 vs. 69.6% în lotul 2, $df = 1$, $p = 0.134$. Obezitate: 23.9% în lotul 1 vs. 30.4% în lotul 2, $df = 1$, $p = 0.640$. Alte surse de cardioembolism: 8.7% în lotul 1 vs. 26.1% în lotul 2, $df = 1$, $p = 0.052$. Fumat: 28.3% în lotul 1 vs. 2.2% în lotul 2, $df = 1$, $p = 0.001$.

Astfel, loturile de cercetare comparate au fost omogene în privința vârstei și repartizării pe sexe. În privința factorilor de risc cardiovasculari, lotul 2 a avut mai puțină fibrilație atrială persistentă și fumat, dar un procent mai mare de diabet zaharat și alte surse de cardioembolism.

În timpul procedurii de CoID, indicatorii vitali (pulsul, tensiunea arterială și saturația de oxigen) s-au modificat după fiecare ciclu de ischemie/reperfuzie. Datele au fost înregistrate într-un tabel și reprezentate sub formă grafică.

2. Evoluția pulsului (PS) pe parcursul procedurii de condiționare.

În Lotul 1, media pulsului a fost de 73.09 ± 12.84 , cu valori între 55 și 112, $p=0,654$ (fără semnificație statistică).

Figura 1 arată o creștere bruscă a pulsului după primul ciclu de ischemie, mai ales în Lotul 1. Aceasta poate fi explicată prin faptul că pacienții cu AVC ischemic recent au avut ischemie cerebrală, provocând depleția depozitelor energetice, stimularea bioenergetică pentru menținerea funcțiilor neuronale și eliberarea de neurotransmițători.

3. Evoluția tensiunii arteriale sistolice (TAS) și a tensiunii arteriale diastolice (TAD) pe parcursul procedurii de condiționare.

În Lotul 1 până la condiționarea ischemică la distanță, media tensiunii arteriale sistolice a pacienților condiționați a fost aproximativ 132 mmHg, iar după finisarea procedurii a scăzut cu cca 5 mmHg, constituind aproximativ 127 mmHg.

Valorile tensiuni diastolice medii au fost următoarele Lot 1 TAD1= $81,52 \pm 10,74$, respectiv TAD4= $75,65 \pm 8,53$ și în Lot 2 TAD1= $78,69 \pm 10,64$ și TAD4= $74,34 \pm 8,06$. Observăm că și media tensiunii arteriale diastolice este în scădere în lotul 1 de la 81mmHg până la 75, ceea ce ar constitui 6 mmHg, iar în lotul 2 media TA diastolică a coborât cu 4 mmHg (fig.2 (1,2)).

Alți cercetători au investigat efectul CoID asupra tensiunii arteriale, sugerând că aceasta are un efect hipotensiv [12]. Mecanismele presupuse includ reglarea sistemului nervos autonom, atât simpatic cât și parasimpatic [13]. Teoretic, CoID ar putea reduce patogeneza hipertensiunii arteriale prin îmbunătățirea funcției endoteliale. Totuși, rezultatele studiilor sunt controversate: unele indică o scădere a tensiunii arteriale, în timp ce altele nu găsesc o corelație semnificativă [12, 14].

4. Evoluția saturației (SPO2) pe parcursul procedurii de condiționare.

Deși datele privind pulsul și tensiunea arterială nu au fost semnificative statistic în studiul nostru, saturația cu oxigen (SPO2) au înregistrat date cu semnificație statistică.

În Lotul 1 s-a înregistrat următoarele date cu referire la saturația cu O₂ în periferie din cadrul procedurii: SPO2-1 ($95,63 \pm 1,87$, $p=0,31$); SPO2-2 ($97 \pm 1,5$, $p=0,1$); SPO2-3 ($97,04 \pm 1,54$, $p=0,02$); SPO2-4 ($97,13 \pm 1,32$, $p=0,06$). Respectiv în Lotul 2 s-au înregistrat datele SPO2-1 ($94,98 \pm 3,97$, $p=0,31$); SPO2-2 ($97,41 \pm 0,77$, $p=0,1$); SPO2-3 ($97,83 \pm 0,67$, $p=0,02$); SPO2-4 ($97,72 \pm 0,5$, $p=0,06$) (fig. 3).

Aceste observații sunt confirmate de literatura de specialitate și se explică prin faptul că, în timpul CoID, se activează mecanisme endogene umorale, vasculare, neurogene și genetice care îmbunătățesc rezistența și protecția organismului împotriva ischemiilor ulterioare. După prima ischemie, se constată o scădere a tensiunii arteriale și o normalizare a indicatorilor de puls, având un efect vasodilatator generalizat. Rezistența țesuturilor la ischemia din al treilea ciclu al condiționării ischemice la distanță este justificată printr-o perioadă mai lungă de dispariție a oxigenării periferice și a pulsului.

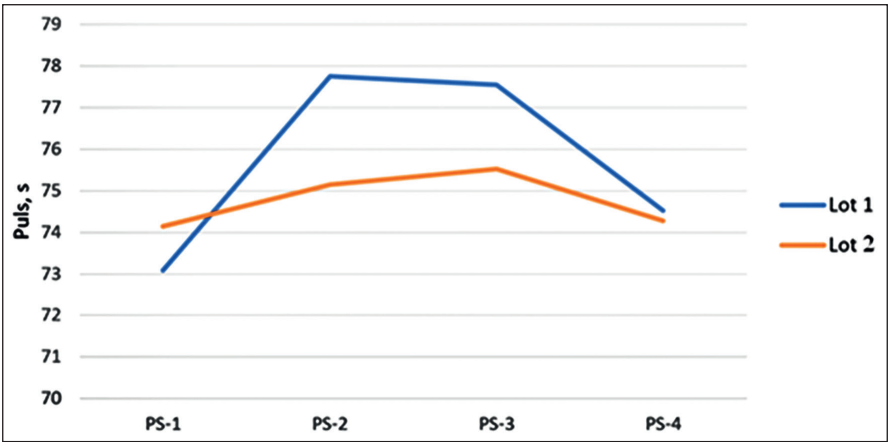


Figura 1. Evoluția pulsului pe parcursul condiționării.

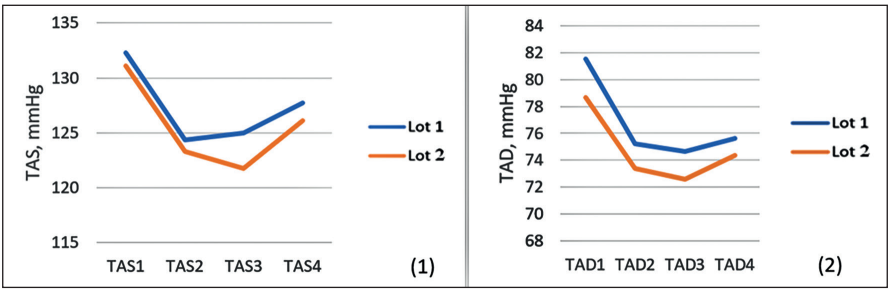


Figura 2. Evoluția tensiunii arteriale sistolice (1) și diastolice (2).

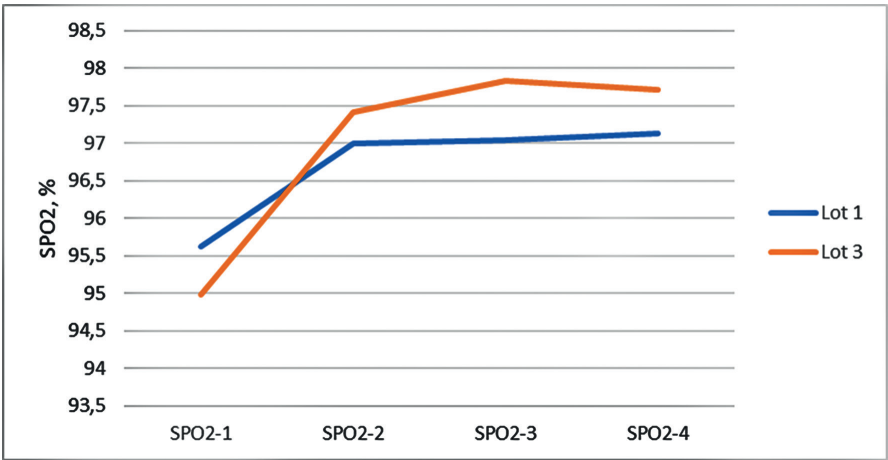


Figura 3. Evoluția saturației cu O2 pe parcursul condiționării.

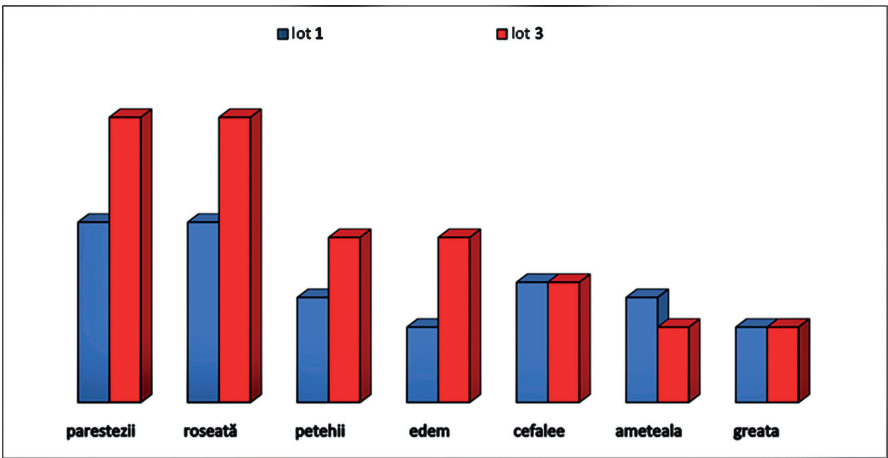


Figura 4. Reacțiile adverse relaționate procedurii CoID.

5. Analiza siguranței procedurii de condiționare ischemică la distanță

Analiza gradului de satisfacție și toleranță la procedura de condiționare ischemică, rata de reacții adverse relaționate procedurii și intensitatea durerii nu au prezentat diferențe statistic semnificative între loturile de cercetare (fig.4).

Aceste date susțin faptul că procedura de condiționare ischemică la distanță este sigură, se tolerează ușor de pacienții cu AVC cardioembolic și subiecții cu factori de risc cardiovasculari, nu prezintă reacții adverse majore și nu determină suferință.

Concluzii.

Aplicarea condiționării ischemice la distanță, împreună cu un pulsoximetru, este adecvată pentru aplicare la pacienții cu AVC ischemic cardioembolic și cei cu factori de risc pentru cardioembolism cerebral. Gradul de satisfacție și toleranță la procedură, precum și rata reacțiilor adverse și intensitatea durerii, nu au prezentat diferențe semnificative între grupurile de cercetare, indicând că procedura este sigură și bine tolerată. Modificările de puls, tensiune arterială sistolică și diastolică nu au arătat semnificație statistică, s-au observat diferențe semnificative la saturația cu oxigen și durata ischemiei în diferite cicluri de precondiționare ischemică.

Bibliografie.

1. Candilio L, Hausenloy DJ, Yellon DM. Remote Ischemic Conditioning: A Clinical Trial's Update. <https://doi.org/10.1177/1074248411411711>. 2016; 16:304–12.
2. Garcia-Bonilla L, Benakis C, Moore J, Iadecola C, Anrather J. Immune mechanisms in cerebral ischemic tolerance. *Frontiers in Neuroscience*. 2014; 8 MAR.
3. Gidday JM. Cerebral preconditioning and ischaemic tolerance. *Nature Reviews Neuroscience*. 2006;7.
4. Lehotsky J, Lehotsky L, Burda J, Danielisova V, Danielisova D, Gottlieb M, et al. Ischemic Tolerance: The Mechanisms of Neuroprotective Strategy. *The Anatomical Record: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology*. 2009; 292:2002–12.
5. Burda R, Burda J, Morochovič R. Ischemic Tolerance—A Way to Reduce the Extent of Ischemia—Reperfusion Damage. *Cells*. 2023;12.
6. Candilio L, Hausenloy DJ, Yellon DM. Remote ischemic conditioning: A clinical trial's update. In: *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2011.
7. Hess DC, Hoda MN, Khan MB. Humoral mediators of remote ischemic conditioning: Important role of eNOS/NO/nitrite. In: *Acta Neurochirurgica, Supplementum*. 2016.
8. Landman TRJ, Schoon Y, Warlé MC, De Leeuw FE, Thijssen DHJ. Remote Ischemic Conditioning as an Additional Treatment for Acute Ischemic Stroke: Preclinical and Clinical Evidence. *Stroke*. 2019;50.
9. Baig S, Moyle B, Nair KPS, Redgrave J, Majid A, Ali A. Remote ischaemic conditioning for stroke: Unanswered questions and future directions. *Stroke and Vascular Neurology*. 2021;6.
10. Chen HS, Cui Y, Li XQ, Wang XH, Ma YT, Zhao Y, et al. Effect of Remote Ischemic Conditioning vs Usual Care on Neurologic Function in Patients with Acute Moderate Ischemic Stroke: The RICAMIS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;328.
11. Kan X, Yan Z, Wang F, Tao X, Xue T, Chen Z, et al. Efficacy and safety of remote ischemic conditioning for acute ischemic stroke: A comprehensive meta-analysis from randomized controlled trials. *CNS Neurosci Ther*. 2023;29.
12. Guo W, Ren C, Zhang B, Zhao W, Gao Y, Yu W, et al. Chronic Limb Remote Ischemic Conditioning may have an Antihypertensive Effect in Patients with Hypertension. *Aging and Disease*. 2021;12.
13. Horiuchi M, Thijssen DHJ. Ischemic preconditioning prevents impact of prolonged sitting on glucose tolerance and markers of cardiovascular health but not cerebrovascular responses. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020;319.
14. NCT04915313. The Antihypertensive Effect of Remote Ischemic Conditioning (RIC-HTN). <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04915313>. 2021.

C.Z.U.: 004.9:614.2:34

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.3-80.25>

DIGITALISATION OF HEALTH DATA: IMPACT ON PATIENT-CENTREDNESS AND SAFETY

¹Constantin PISARENCO, Dr. of Laws, Associate Professor,²Serghei PISARENCO, Dr. hab. in medical sciences, Associate Professor.¹Free International University of Moldova (ULIM), Chisinau, Republic of Moldova²Institute of Phthisiopneumology “Chiril Draganiuc”, Chisinau, Republic of Moldovae-mail: constantin.pisarenco@gmail.com

Rezumat.

Articolul examinează efectele digitalizării datelor medicale asupra pacientocentrismului și siguranței informațiilor. Progrese precum dosarele medicale electronice, telemedicina și aplicațiile mobile facilitează accesul la îngrijire și implicarea activă a pacienților în procesul decizional. Cu toate acestea, utilizarea acestor tehnologii ridică provocări privind protecția datelor personale, securitatea cibernetică și etica medicală. Autorii subliniază necesitatea aplicării standardelor internaționale pentru protejarea confidențialității și propun dezvoltarea infrastructurii digitale și instruirea personalului medical pentru a răspunde noilor cerințe tehnologice și juridice.

Cuvinte-cheie: digitalizare, pacientocentrism, securitate, standarde internaționale, telemedicină, etică medicală.

Summary. Digitalisation of Health Data: Impact on Patient-Centredness and Safety.

The article explores the effects of health data digitalisation on patient-centred care and data security. Innovations such as electronic health records, telemedicine, and mobile applications improve accessibility and patient engagement in decision-making. However, these advancements raise concerns about cybersecurity, privacy protection, and ethical issues. The authors emphasise the importance of implementing international standards to safeguard data confidentiality and recommend developing robust digital infrastructures and enhancing the legal literacy of healthcare professionals to address the technological and legal challenges of digitalisation.

Keywords: digitalisation, patient-centredness, data security, international standards, telemedicine, medical ethics.

Резюме. Цифровизация медицинских данных: влияние на пациентов и безопасность.

В статье рассматривается влияние цифровизации медицинских данных на пациентоцентричность здравоохранения и защиту данных. Использование электронных медицинских карт, телемедицины и мобильных приложений облегчает доступ к медицинской помощи и вовлеченность пациентов в процесс лечения. Однако цифровизация также несет в себе риски, связанные с кибербезопасностью, правовыми и этическими аспектами. Авторы предлагают внедрение международных стандартов защиты данных, совершенствование цифровой инфраструктуры и повышение правовой грамотности медицинских работников, чтобы обеспечить безопасность и защиту конфиденциальности данных в новых условиях.

Ключевые слова: цифровизация, пациентоцентричность, безопасность данных, международные стандарты, телемедицина, медицинская этика.

Introduction.

The digitalisation of healthcare is an integral part of modern medical practice, with technology playing a key role in changing the way healthcare information is managed, stored and processed. With the advent of digital technologies such as electronic medical records (EMRs), remote monitoring systems and telemedicine, healthcare is becoming more accessible and efficient. However, along with the many benefits of these technologies come significant challenges, particularly related to data security and privacy protection. The importance of this issue comes to the forefront given that medical data breaches can have catastrophic consequences for patients, including identity theft, financial loss, and even life-threatening consequences [16].

In recent years, particular attention has been paid to the impact of digitalisation on the patient-centredness of health services, i.e. the degree to which patients are involved in their care and solving medical problems. Patient-centredness is becoming a central concept in health care systems that seeks to take into account not only medical indicators, but also patient preferences, expectations and convenience. In the digital health environment, this concept is undergoing significant change as patients are given new tools to actively participate in managing their health, such as mobile apps and self-care platforms.

Digitalisation also directly affects patient safety issues, providing new monitoring and diagnostic tools, but also compromising the protection of sensitive information. The main concerns are not only

cybersecurity, but also the possible legal and ethical implications associated with the use of patients' personal data. In order to effectively address these issues, it is necessary to consider the digitalisation of health data not only from a technological perspective, but also from an organisational, regulatory and ethical perspective [6].

The purpose of this study is to provide a comprehensive analysis of how the digitalization of health data affects patient safety and the quality of healthcare services, taking into account current developments in technology.

Material and methods.

This study used current scientific publications and legal documents selected from leading databases such as PubMed, Google Scholar and JSTOR. The material included studies on the topics of digitalisation of medical data, patient-centredness in healthcare and cybersecurity. The study takes into account the authors' own experience to complement the theoretical analysis with practical aspects.

Results and discussion.

Theoretical aspects of the digitalisation of health data

The digitalisation of medicine represents a shift from the traditional paper-based approach to the use of modern medical data management technologies. This includes the introduction of electronic medical records (EMR), Picture Archiving and Communication Systems (PACS), telemedicine and mobile applications for patient self-service. Digitalisation covers all aspects of patient interaction with the medical system: from initial registration to chronic disease management [25].

Digitalisation aims to create an integrated healthcare system where patient data is available in real time to healthcare professionals and patients themselves. This speeds up clinical solutions, reduces errors and improves the sharing of information between institutions. Electronic medical records (EMRs) play a key role by structuring data and allowing patients to participate in solving treatment decisions, increasing their responsibility for their own health [13].

However, digitalisation comes with security risks, including cyber attacks and unauthorised access to data. Developing data protection standards is becoming essential to counter these threats [17].

The evolution of data management technologies includes a shift from basic information systems to modern platforms capable of analysing massive amounts of data, including genomic research and data from wearable devices. The integration of data in different formats enables comprehensive health

analysis and the development of personalised treatment approaches. Cloud technologies offer flexible solutions for data storage and processing, providing rapid access in emergency situations, but face cybersecurity challenges and legal restrictions [21].

Advances in artificial intelligence (AI) and machine learning make it possible to analyse massive amounts of data, predict clinical outcomes and optimise diagnosis. AI is already being used to analyse X-rays and CT scans, speeding up diagnosis and improving accuracy [23].

Patient-centredness in the digital age is taking on new forms. Digital health platforms such as mobile applications and telemedicine empower patients to take control of their health and participate in solving treatment decisions.

Self-service systems, including patient portals, provide access to medical records, test results and doctor consultations. These platforms promote better engagement with healthcare institutions, patient satisfaction, and adherence [10].

Digitalisation is thus transforming healthcare into an interactive and accessible structure, improving the quality of care and increasing patient involvement in managing their health.

Benefits of digitalisation of health data

The digitalisation of medicine offers new opportunities to improve the quality of health services through fast and accurate access to patient data. Electronic medical records (EMRs) reduce the time needed to collect and process information, standardise it and make it accessible to different specialists, which improves communication between healthcare institutions and diagnostic accuracy [25].

Automating processes reduces human error. For example, electronic medication prescribing systems reduce prescribing errors by 55%, minimising the risk of inappropriate treatment [4].

Decision support systems (CDSS) analyse patient data and suggest possible diagnoses and treatment options, speeding up the diagnostic process and reducing the likelihood of medical errors [5].

Modern technologies such as telemedicine and remote monitoring systems improve access to medical care. Telemedicine allows patients to receive specialist consultations remotely, which is especially important for remote regions. This reduces the burden on clinics, speeds up diagnosis and reduces the number of hospitalisations [18].

Remote monitoring via wearable devices allows patients with chronic diseases, such as diabetes or hypertension, to be monitored in real time. If the condition worsens, the system notifies the doctor, which allows timely correction of treatment [3].

Electronic systems ensure accurate data recording, eliminating errors common to paper-based systems, such as data loss or duplicate records. In addition, patients can access their health information through online platforms and mobile applications, facilitating their active participation in health management.

Digitalisation integrates data from a variety of sources, including laboratory tests, imaging results, and wearable devices, to help doctors make faster, more informed decisions and develop personalised treatment plans.

Digital platforms also improve doctor-patient interactions, including the use of chat rooms, video consultations and automatic reminders. This simplifies communication, increases adherence to treatment and reduces the risk of complications.

In addition, digitalisation promotes transparency and trust between patients and medical staff by providing access to comprehensive health information. Studies show that such platforms increase patient satisfaction and engagement in care.

The impact of digital technologies on patient-centredness

The digitalisation of healthcare greatly enhances the personalisation of healthcare services, which is a key aspect of patient-centred medicine. Personalisation involves creating individualised treatment plans based on unique patient characteristics such as genetic information, medical history and lifestyle. Modern technologies, including big data and artificial intelligence (AI), facilitate the processing of this data to generate accurate and personalised recommendations [24].

AI and machine learning are becoming important tools for personalised medicine. These technologies analyse voluminous medical data, including genomic and clinical indicators, and offer patient-specific solutions. For example, in oncology, AI analyses genomic data to select the most effective treatments with minimal side effects, increasing the success of therapy and reducing complications [11].

Personalised medicine also takes into account social and psychological aspects such as stress levels and behavioural factors. Data from wearable devices and mobile apps help create prevention and treatment programmes. For example, activity and sleep monitoring apps allow patients to monitor their condition and identify potential problems early, which improves prevention [22].

Digitalisation is improving patients' access to health information. Whereas in the past access to data was limited to healthcare institutions, today portals and mobile apps allow patients to view test results, medical history and prescriptions, making treatment

transparent and two-way. Patients can actively participate in solving treatment decisions, which increases their confidence and improves their control over their health.

Digital platforms also facilitate communication with doctors. Patients can send requests for consultations or repeat prescriptions through online portals, which reduces waiting times and improves the quality of services. These technologies are especially important for patients with chronic diseases, reducing the frequency of clinic visits.

Telemedicine has become an important tool for improving patient satisfaction and access to health services. It allows for video consultations and remote diagnosis. This is particularly relevant in remote regions or during pandemics. Studies show that telemedicine reduces transport costs, reduces waiting times and increases patient satisfaction [20].

In the COVID-19 pandemic, telemedicine technologies have become a necessity for continuity of care. Remote monitoring programmes have made it possible to monitor patients with mild symptoms at home, relieving the burden on hospitals and ensuring quality of care [9].

Mobile apps integrated with wearable devices help to collect patient health data, including physical activity, sleep and stress levels. This data is used by doctors to assess treatment and adjust therapy, improving outcomes for patients with chronic conditions [2].

Digitalisation is thus transforming patient-centricity by providing new tools for patients to actively participate in their care. This improves accessibility and quality of care, reduces barriers to communication with doctors and increases patient satisfaction.

Impact of digital technology on patient safety

Monitoring and remote patient monitoring systems represent one of the promising areas of digital medicine. These technologies allow healthcare institutions to track patients in real time, which is especially important for patients with chronic diseases such as diabetes, hypertension or cardiovascular disease. For example, wearable devices collect patient health data (heart rate, blood oxygen levels, blood pressure) and transmit it to healthcare institutions. In case of deviations from the norm, the system notifies the doctor, thus preventing exacerbations and reducing the number of hospitalisations [3].

Remote monitoring is effective in rehabilitation and post-operative care. Patients after surgery can be discharged earlier as their condition is monitored remotely, which reduces the risk of infections and speeds up recovery. Studies show that such systems

reduce mortality among patients with chronic diseases by 20-30% [12].

Automation of healthcare processes improves patient safety by reducing human error. Decision support systems (CDSS) help doctors analyse patient data, including medical history and laboratory tests, and suggest diagnostic and treatment options to reduce the risk of diagnosis errors [5].

Electronic prescription systems prevent errors due to illegible handwriting, duplication or incompatibility of medicines. They reduce the likelihood of serious errors by 50-80% [4].

Electronic medical records (EMRs) allow data to be synchronised between healthcare institutions, providing full access to medical history. This eliminates duplication of procedures and speeds up solving problems [13].

AI is becoming an important tool for improving patient safety by analysing large amounts of data to predict complications and detect errors. For example, deep learning algorithms can analyse medical images such as CT scans or X-rays with high accuracy, helping to identify pathologies [23].

AI is also being used to assess the risks of chronic diseases based on a patient's medical history and lifestyle. These algorithms help doctors intervene in a timely manner, which reduces the likelihood of negative outcomes [11].

Automated analysis of medical records can detect errors, such as incorrect dosages or drug incompatibilities. This reduces the workload of staff and minimises the risk of medical errors.

Legal and ethical issues of digitalisation

Regulation of medical data processing is a critical aspect of the digitalisation of healthcare. The transition to electronic medical records (EMR) and the use of cloud technologies create new legal challenges related to the protection of personal data. Despite the existence of regulations such as GDPR in the European Union, which establishes strict rules for data processing, including mandatory explicit consent for patients, and HIPAA in the US, which defines standards for medical privacy, these regulations need to be regularly reviewed and adapted to new technologies [7].

Difficulties arise in cross-border data transfer, where differences in data protection standards complicate the exchange of health information. The use of cloud services requires clarification of the jurisdiction and legislation applicable to the server where the data are stored. This emphasises the need for international standards to ensure the security of such operations.

Patient-centricity in the digital age requires protection of patients' right to access, correct and delete their data. However, many patients are unaware of their rights or are hampered by legal or technical restrictions. This threatens the principle of patient-centredness and reduces the opportunity for patients to actively participate in the management of their health [15].

The right to informed consent is also becoming an important aspect. Healthcare institutions often use data without fully informing patients about the purposes and methods of data processing. This poses a risk of privacy breaches and raises questions about the need for transparent and clear information mechanisms.

Big data and AI offer opportunities for research, but also raise privacy concerns. Medical data is used not only for medical treatment but also for commercial products, which can cause patient dissatisfaction if patients are not notified of such initiatives. This highlights the importance of implementing data use standards that respect patients' rights.

Digitalisation can create inequalities in access to services. Remote regions and populations with limited access to the internet are disadvantaged. This requires the development of ethical principles to ensure equal access to health services [1].

The use of AI requires attention to issues of fairness and accuracy. For example, algorithms trained on limited data may be inaccurate for certain ethnic or social groups, highlighting the need to incorporate ethical standards into algorithm design [14].

The digitalisation of medicine thus requires a coherent approach that combines data protection, ethics and equal access to technology for all patients.

Conclusion.

The digitalisation of medicine opens new horizons for improving the quality, accessibility and safety of healthcare services. The introduction of electronic health records, telemedicine, cloud technology and artificial intelligence is improving diagnosis, treatment and patient involvement in managing their health, making medicine more personalised and patient-centred.

However, digitalisation presents new challenges: protecting privacy, cybersecurity and equal access to services require the development of robust data protection practices and adherence to security standards. Healthcare organisations must invest in infrastructure security and staff training to prevent data breaches and cyberattacks.

Future research should focus on innovative data protection technologies such as blockchain and AI,

as well as the application of international standards to secure cross-border data transfer. The integration of telemedicine and AI-enabled mobile applications has the potential to improve healthcare efficiency by reducing the workload of staff.

Special attention should be paid to the legal and ethical aspects of big data and AI. It is necessary to develop fair and safe mechanisms for the use of data, guaranteeing equal access to technologies and support for vulnerable groups.

Bibliography.

1. AHIP 2024: *Tech, Human Touch a Balancing Act*. SmartBrief, 2024; https://www-smartbrief-com.translate.googleusercontent.com/ahip-2024-tech-human-touch-a-balancing-act?_x_tr_sl=auto&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru.
2. Anderson K., et al. *Mobile Health Apps to Facilitate Self-Care: A Qualitative Study of User Experiences*. PLoS One, 2016; 11(5):e0156164. doi:10.1371/journal.pone.0156164.
3. Bashshur R.L., et al. *The Empirical Foundations of Telemedicine Interventions for Chronic Disease Management*. Telemed. e-Health, 2014; 20(9):769-800. doi:10.1089/tmj.2014.9981.
4. Bates D.W., et al. *Effect of Computerized Physician Order Entry and a Team Intervention on Prevention of Serious Medication Errors*. JAMA, 1998; 280(15):1311-6. doi:10.1001/jama.280.15.1311.
5. Berner E.S., et al. *Clinical Decision Support Systems: Theory and Practice*. Springer, 2016; <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-319-31957-6>.
6. Cremer F., et al. *Cyber Risk and Cybersecurity: A Systematic Review of Data Availability*. Geneva Pap. Risk Insur., 2022; 47(3):698-736. doi:10.1057/s41288-022-00266-6.
7. European Commission. *General Data Protection Regulation (GDPR)*. Eur. Union, 2016; <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2016/679/oj>.
8. Floridi L., et al. *AI4People—An Ethical Framework for a Good AI Society: Opportunities, Risks, Principles, and Recommendations*. Minds Mach., 2018. doi:10.1007/s11023-018-9482-5.
9. Hollander J.E., Carr B.G. *Virtually Perfect? Telemedicine for COVID-19*. N. Engl. J. Med., 2020. doi:10.1056/NEJMp2003539.
10. Irizarry T., et al. *Patient Portals and Patient Engagement: A State of the Science Review*. J. Med. Internet Res., 2015; 17(6):e148. doi:10.2196/jmir.4255.
11. Jiang F., et al. *Artificial Intelligence in Healthcare: Past, Present and Future*. Stroke Vasc. Neurol., 2017; 2(4):230-43. doi:10.1136/svn.bmj.com.
12. Kvedar J., et al. *Connected Health: A Review of Technologies and Strategies to Improve Patient Care with Telemedicine and Telehealth*. Health Aff., 2014; 33(2):194-9. doi:10.1377/hlthaff.2013.0992.
13. Menachemi N., Collum T.H. *Benefits and Drawbacks of Electronic Health Record Systems*. Risk Manag. Healthc. Policy, 2011; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3270933/>.
14. Obermeyer Z., et al. *Dissecting Racial Bias in an Algorithm Used to Manage the Health of Populations*. Science, 2019; 366(6464):447-53. doi:10.1126/science.aax2342.
15. O'Neil C. *Weapons of Math Destruction: How Big Data Increases Inequality and Threatens Democracy*. Crown Publishing Group, 2016.
16. Schueler C. *Healthcare Data Breaches: A Looming Threat in the Digital Age*. Forbes, 2024; <https://www.forbes.com/councils/forbestechcouncil/2024/03/27/healthcare-data-breaches-a-looming-threat-in-the-digital-age/>.
17. Seh A.H., et al. *Healthcare Data Breaches: Insights and Implications*. Healthc. (Basel), 2020; 8(2):133. doi:10.3390/healthcare8020133.
18. Serrano L.P., et al. *Benefits and Challenges of Remote Patient Monitoring as Perceived by Health Care Practitioners: A Systematic Review*. Perm. J., 2023; 27(4):100-11. doi:10.7812/TPP/23.022.
19. Ahmad S., Wasim S. *Prevent Medical Errors through Artificial Intelligence: A Review*. Saudi J. Med. Pharm. Sci., 2023; 9(7):354-60. doi:10.36348/sjimps.2023.v09i07.007.
20. Shigekawa E., et al. *The Current State of Telehealth Evidence: A Rapid Review*. Health Aff., 2018; 37(2):123-32. doi:10.1377/hlthaff.2018.05132.
21. Sittig D.F., Singh H. *A New Sociotechnical Model for Studying Health Information Technology in Complex Adaptive Healthcare Systems*. Qual. Saf. Health Care, 2010; 19(Suppl 3):i68-i74. doi:10.1136/qshc.2010.042085.
22. Steinhubl S.R., et al. *The Emerging Field of Mobile Health*. Sci. Transl. Med., 2015; 7(283):1-12. doi:10.1126/scitranslmed.aaa3487.
23. Topol E.J. *Deep Medicine: How Artificial Intelligence Can Make Healthcare Human Again*. Basic Books, 2019.
24. Topol E.J. *High-Performance Medicine: The Convergence of Human and Artificial Intelligence*. Nat. Med., 2019; 25(1):44-56. doi:10.1038/s41591-018-0300-7.
25. Wager K.A., et al. *Health Care Information Systems: A Practical Approach for Health Care Management*. 4th ed., Jossey-Bass, 2017.

C.Z.U.: 614.253.8:159.937:616-051:347.19

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.3-80.26>

TENDINȚA LA RISC ÎN MEDICINĂ: FACTORI ȘI PREVENIREA CONSECINȚELOR NEFAVORABILE

¹Constantin PISARENCO, dr. în drept, conf. univ.,

²Mihaela MANEA, m.m.s.p.,

²Serghei PISARENCO, dr. hab. în șt. med., conf., univ.

¹IP Universitatea Liberă Internațională din Moldova, Chișinău, Republica Moldova

²IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, Republica Moldova

e-mail: constantin.pisarenco@gmail.com

Rezumat.

Studiul se concentrează pe influența tendinței de risc asupra comportamentului profesional al cadrelor medicale și a rezultatelor aferente. Un nivel ridicat de atitudine la risc crește probabilitatea abaterilor de la protocoalele standard, ceea ce poate duce la consecințe nefavorabile pentru pacienți. Sunt analizați factorii-cheie, inclusiv stresul, burnout-ul și experiența profesioniștilor. Sunt recomandate măsuri de prevenire, cum ar fi dezvoltarea unei culturi a securității, punerea în aplicare a sistemelor de raportare și a programelor de sprijin psihologic. Aceste strategii vizează reducerea comportamentelor riscante și îmbunătățirea siguranței generale în practica medicală.

Cuvinte-cheie: tendința la risc, medicină, siguranță, comportament profesional, consecințe nefavorabile, drept medical.

Summary. The tendency to take risks in medicine: factors and prevention of adverse outcomes.

The study focuses on the impact of risk aptitude on health professionals' professional behaviour and related outcomes. High levels of risk appetite increase the likelihood of deviations from standard protocols, which can lead to adverse patient outcomes. Key factors including stress, burnout and the experience of professionals are analysed. Prevention measures such as developing a culture of safety, implementing reporting systems and psychological support programmes are suggested. These strategies aim to reduce risky behaviour and improve overall safety in medical practice.

Keywords: tendency to take risks, medicine, safety, professional behavior, adverse outcomes, medical law.

Резюме. Склонность к риску в медицине: факторы и профилактика неблагоприятных исходов.

Исследование посвящено влиянию склонности к риску на профессиональное поведение медицинских работников и связанные с этим последствия. Высокий уровень склонности к риску увеличивает вероятность отклонений от стандартных протоколов, что может привести к неблагоприятным исходам для пациентов. Анализируются ключевые факторы, включая стресс, выгорание и опыт специалистов. Предлагаются меры профилактики, такие как развитие культуры безопасности, внедрение систем отчетности и программы психологической поддержки. Эти стратегии направлены на снижение рискованного поведения и повышение общей безопасности в медицинской практике.

Ключевые слова: склонность к риску, медицина, безопасность, профессиональное поведение, неблагоприятные исходы, медицинское право.

Introducere.

Tendința la risc joacă un rol-cheie în procesul decizional din domeniul asistenței medicale, în special în condiții de stres, incertitudine și constrângeri de timp. Acțiunile necugetate sau riscante ale profesioniștilor pot duce la consecințe nefavorabile, inclusiv la deteriorarea stării de sănătate a pacienților și la creșterea ratei mortalității. Aceste probleme sunt adesea cauzate atât de deficiențe sistemice în organizarea asistenței medicale, cât și de caracteristicile individuale ale profesioniștilor, printre care și aptitudinea pentru risc este una dintre cele mai importante [14].

În practica profesională, predispoziția pentru risc implică disponibilitatea de a lua decizii în condiții

de incertitudine, conștientizând probabilitatea unor consecințe nefavorabile. Un nivel ridicat al atitudinii față de risc poate încuraja profesioniștii să se abată de la protocoalele standard, crescând probabilitatea unor rezultate nefavorabile. În același timp, precauția excesivă care caracterizează persoanele cu o tendință scăzută de risc poate încetini procesul decizional și reduce capacitatea de reacție, ceea ce reprezintă, de asemenea, o amenințare pentru pacienți în situații de urgență [18].

Interesul crescut pentru studiul tendinței de risc în medicină provine din necesitatea de a îmbunătăți siguranța pacienților. Cercetările arată că multe consecințe nefavorabile pot fi prevenite dacă sunt optimizați atât factorii sistemici, cât și cei individuali,

inclusiv gestionarea nivelului de predispoziție la risc în rândul personalului. Printre măsurile-cheie se numără punerea în aplicare a unor sisteme eficiente de raportare, prevenirea burnout-ului și formarea avansată a specialiștilor în gestionarea riscurilor [7].

Scopul cercetării – investigarea influenței tendinței la risc asupra comportamentului profesional al personalului medical și a modului în care aceasta afectează calitatea procesului decizional în practica medicală.

Material și metode.

Acest studiu se bazează pe analiza literaturii științifice existente, care examinează tendința spre risc în medicină. Lucrarea utilizează abordări interdisciplinare, incluzând analiza comparativă, abordarea sistemică și modelarea conceptuală. Aceasta se concentrează asupra factorilor cheie care influențează comportamentul riscant al lucrătorilor medicali, precum stresul, epuizarea profesională și cultura organizațională. Informațiile colectate permit formularea de propuneri pentru reducerea riscurilor și prevenirea rezultatelor nefavorabile în practica medicală.

Rezultate și discuții.

Bazele teoretice ale cercetării privind tendința de risc

Tendința la risc este un fenomen complex care se formează sub influența unor factori individuali, profesionali și sociali. Acesta este determinat de caracteristici precum gradul de acceptare a incertitudinii, stabilitatea emoțională și nivelul de încredere în sine. Profesioniștii plini de încredere în sine sunt mai des pregătiți să ia decizii non-standard bazate pe experiența și intuiția lor. Cu toate acestea, încrederea excesivă în sine poate să nu corespundă nivelului real de competență, ceea ce conduce uneori la riscuri nejustificate. În același timp, lipsa experienței profesionale sau a încrederii provoacă o prudență excesivă, care, în ciuda reducerii probabilității de erori, duce la încetinirea procesului decizional, în special în situații stresante și critice [1].

Procesele cognitive joacă, de asemenea, un rol-cheie în luarea deciziilor în condiții de risc. Strategiile euristice de gândire, cum ar fi euristica disponibilității și euristica ancorării, ajută la procesarea rapidă a informațiilor, ceea ce este deosebit de important în condiții de lipsă de timp. Cu toate acestea, astfel de strategii pot conduce la percepții distorsionate ale situației. De exemplu, un specialist poate acorda o importanță prea mare datelor statistice referitoare la cazurile recente, ignorând datele statistice pe termen lung, sau poate fi prea atașat de o evaluare inițială, ceea ce crește probabilitatea erorilor. Aceste simplificări cognitive devin mai active în condiții

de supraîncărcare și de oboseală, reducând calitatea procesului decizional [22].

Tehnologii precum sistemele de asistență decizională și inteligența artificială au devenit instrumente importante în gestionarea riscurilor. Acestea îmbunătățesc semnificativ acuratețea diagnosticului, accelerează analiza datelor și reduc gradul de incertitudine. Cu toate acestea, încrederea excesivă în tehnologie poate limita formarea intuiției profesionale și a gândirii critice. De exemplu, este posibil ca algoritmi să nu țină seama de caracteristicile clinice rar întâlnite, dar semnificative, ceea ce duce la subestimarea anumitor riscuri. Acest lucru creează necesitatea de a echilibra utilizarea tehnologiei cu dezvoltarea abilităților analitice ale profesioniștilor [21].

Presiunile sociale și cultura organizațională au un impact semnificativ asupra tendinței de risc. În instituțiile cu o cultură a siguranței puternică, greșelile sunt văzute ca o oportunitate de îmbunătățire a procesului și de formare. O astfel de cultură încurajează discutarea deschisă a cazurilor dificile și reduce repetarea erorilor. În schimb, în sistemele de tip represiv în care greșelile sunt penalizate, angajații ascund adesea problemele, ceea ce crește probabilitatea de recidivă. Așteptările sociale, inclusiv faptul că pacienții și societatea solicită rezultate rapide și de succes, determină, de asemenea, cadrele medicale să ia decizii cu risc ridicat, în special în contexte clinice complexe [7, 13].

Considerațiile etice ocupă un loc important în evaluarea predispoziției la risc. Medicii se confruntă adesea cu dilema de a urma cu strictețe protocoalele sau de a lua decizii neconvenționale pentru a salva pacientul. Astfel de situații necesită nu numai competență profesională, ci și stabilitate morală și o înțelegere a limitelor riscului admisibil. De asemenea, un rol important îl joacă și diferența de gen: studiile arată că femeile sunt mai predispuse să urmeze metode standard, în timp ce bărbații tind să ia decizii mai riscante. Aceste diferențe sunt explicate nu numai de trăsăturile de personalitate, ci și de așteptările sociale [13].

Este necesară o abordare multidisciplinară pentru a înțelege mai bine tendința de asumare a riscurilor. Aceasta ar trebui să includă cercetarea psihologică, analizele neuroștiințifice și studiul factorilor sociali. O astfel de abordare va dezvălui relațiile dintre caracteristicile individuale, cultura organizațională și inovarea tehnologică. Aceasta va oferi o bază pentru dezvoltarea strategiilor de gestionare a riscurilor, inclusiv programe de formare, punerea în aplicare a sistemelor de suport decizional și crearea de mecanisme de feedback în vederea analizării

erorilor. Aceste măsuri vor contribui la minimizarea erorilor umane în luarea deciziilor și la îmbunătățirea siguranței practicii medicale [1].

Astfel, tendința la risc este un fenomen complex care necesită o analiză și o gestionare atentă. Înțelegerea mecanismelor de formare și influență a predispoziției la risc nu numai că va reduce probabilitatea erorilor, dar va îmbunătăți și eficiența și siguranța activității profesionale.

Impactul tendinței de risc asupra comportamentului profesional și consecințele care rezultă

Tendința la risc este un factor important care influențează comportamentul cadrelor medicale, în special în situațiile care necesită decizii rapide. În medicină, unde efectele unor decizii greșite pot fi critice, predispoziția la risc influențează alegerea unor strategii comportamentale care uneori deviază de la protocoalele standard. Studiile arată că nivelurile ridicate de atitudine față de risc pot crește probabilitatea unor consecințe nefavorabile, în special atunci când există un volum mare de muncă și timp limitat pentru luarea deciziilor [18].

Nivelul ridicat privind acceptarea riscului la personalul medical duce adesea la o diminuare a verificărilor complementare și a consultărilor cu colegii. În situații de stres, astfel de acțiuni pot crește probabilitatea unor consecințe nefavorabile. Cadrele profesionale care sunt încrezute în deciziile lor evită adesea să parcurgă etapele adiționale, considerându-le inutile, ceea ce, în situații clinice complexe, poate avea urmări grave pentru pacienți [11].

Conduita de risc poate fi împărțită în acțiuni neintenționate și acțiuni intenționate. Primele sunt mai probabil să apară din cauza oboselii, a lipsei de informații sau a supraîncărcării, în timp ce cele din urmă sunt asociate cu o nerespectare intenționată a standardelor etice sau profesionale, inclusiv manipularea datelor sau fraudarea. O predispoziție ridicată la risc poate fi un factor care contribuie atât la apariția erorilor, cât și a comportamentului ilicit [3].

Cadrele medicale cu tendință de a adopta un comportament riscant sunt mai predispuse să nu țină seama de standard și protocoale, bazându-se pe abilitățile lor intuitive și pe încrederea într-un rezultat favorabil. Acest comportament se poate manifesta nu numai prin decizii nechibzuite, ci și prin acțiuni intenționate care contravin responsabilităților profesionale. De exemplu, grăbirea proceselor de diagnostic sau tratament prin omiterea etapelor obligatorii de screening crește probabilitatea unor consecințe nefavorabile [19].

Încrederea exagerată în propriile competențe duce adesea la convingerea că experiența și abilitățile

profesionale compensează abaterile de la normele stabilite. Studiile confirmă faptul că o tendință de risc se corelează cu o predispoziție la abateri, ceea ce poate duce la rezultate nefavorabile atât pentru pacienți, cât și pentru sistemul de sănătate în ansamblu [8].

În ultimele decenii, au existat numeroase studii care au analizat impactul predispoziției la risc asupra comportamentului cadrelor din practica medicală. Majoritatea acestora confirmă faptul că toleranța la risc este asociată cu o frecvență crescută a abaterilor de la standarde, în special în situații de stres. Astfel de abateri pot fi clasificate în două categorii: cele active, asociate cu decizii nechibzuite, și cele pasive, datorate lipsei de acțiune sau omiterii acțiunilor necesare [18].

De exemplu, în unitățile de terapie intensivă, unde procesul decizional necesită rapiditate și precizie ridicată, profesioniștii cu un nivel înalt al predispoziției la risc se bazează adesea pe intuiție și pe propria lor percepție a situației. Deși acest lucru poate accelera procesul, astfel de decizii cresc probabilitatea unor consecințe nefavorabile, în special în situații cu un nivel redus de informații. Acest lucru subliniază importanța de a lua în considerare responsabilitatea profesională și de a adopta o abordare sistematică a formării [5].

În ciuda cercetărilor ample, raportul dintre atitudinea față de risc și conduita necorespunzătoare intenționată este încă puțin perceput. Acest lucru se datorează dificultății de a documenta astfel de cazuri, multe dintre acestea rămân neraportate sau sunt ascunse în cadrul sistemului de sănătate. Cu toate acestea, psihologia comportamentului confirmă faptul că nivelurile ridicate de toleranță la risc sunt asociate cu o mai mare toleranță față de consecințele nefavorabile ale propriilor acțiuni. Astfel cadrele sunt mai susceptibile de a fi flexibile în ceea ce privește modul lor de abordare, ceea ce poate conduce atât la inovare, cât și la consecințe nedorite [23].

Cercetările ulterioare trebuie concentrate pe studierea modelelor de comportament ale cadrelor cu un grad ridicat de atitudine pentru risc. Acest lucru va contribui la dezvoltarea unor strategii de prevenire eficiente, inclusiv programe de creștere a responsabilității profesionale, de sprijin psihologic și de gestionare a stresului. O astfel de abordare va reduce probabilitatea rezultatelor adverse asociate comportamentelor de risc și va crea condiții pentru îmbunătățirea siguranței pacienților [19].

Factorii psihologici și sistemici care afectează tendința de asumare a riscurilor

Stresul, oboseala și burnout-ul au un impact semnificativ asupra tendinței de asumare a riscurilor în rândul cadrelor medicale. Munca într-un mediu cu responsabilități ridicate, stres constant, ture de

noapte și supraîncărcare duce la epuizare cognitivă, ceea ce reduce capacitatea cadrelor de a lua decizii în cunoștință de cauză. Studiile arată că burnout-ul crește de aproape două ori probabilitatea unor rezultate nefavorabile, care este asociată cu epuizarea fizică și emoțională [20].

În condiții de stres cronic, cadrele medicale manifestă două comportamente opuse: prudență excesivă sau asumare sporită a riscurilor. Din cauza reducerii funcțiilor cognitive și a capacității de auto-control, angajații pot lua decizii impulsive fără a analiza consecințele posibile ale acestora. Un astfel de comportament este în mod deosebit periculos în situațiile care necesită luarea unor decizii rapide, cum ar fi serviciile de urgență. În același timp, un mediu stresant poate duce la evitarea anumitor proceduri care nu dau rezultate imediate, ceea ce crește, de asemenea, probabilitatea unor consecințe nefavorabile [15].

Experiența și competențele profesionale sunt factori-cheie care influențează predispoziția la risc. Este mai probabil ca lucrătorii cu experiență să prezinte niveluri ridicate cu privire la predispoziție la risc, datorită încrederii în competențele lor și a capacității de a face față situațiilor de criză. Reacțiile lor intuitive și cognitive, dezvoltate de-a lungul anilor de practică, le permit să evalueze rapid situațiile și să ia decizii chiar și în condiții de incertitudine. Acest lucru este explicat prin conceptul de gândire expertă, conform căruia cadrele cu experiență sunt capabile să recunoască pattern-uri mai rapid și mai precis decât colegii mai puțin experimentați [10].

Cu toate acestea, experiența profesională ridicată poate avea și aspecte negative. Cadrele medicale cu predispoziție ridicată la risc se abat adesea de la procedurile standard, bazându-se pe experiența și intuiția lor, ceea ce crește probabilitatea unor consecințe nefavorabile. De exemplu, este posibil ca aceștia să nu prescrie proceduri adiționale de diagnosticare, considerându-le inutile. Un astfel de exces de încredere poate reduce nivelul de precauție și conduce la asumarea unor riscuri excesive [18].

În schimb, cadrele medicale cu mai puțină experiență tind să fie precaute și să respecte cu strictețe protocoalele. Acest lucru reduce probabilitatea unor consecințe nefavorabile, dar respectarea excesivă a standardelor poate împiedica flexibilitatea și creativitatea în soluționarea problemelor complexe, ceea ce este important în situații de urgență [5].

Cultura organizațională are un impact semnificativ asupra tendinței lucrătorilor din domeniul sănătății de a se implica în comportamente riscante. În instituțiile cu o cultură de siguranță accentuată, angajații pot discuta cazuri dificile și posibile greșeli fără teama de a fi sancționați. Această deschidere ajută la

identificarea problemelor sistemice și la prevenirea repetării acestora. În schimb, în instituțiile în care evenimentele adverse sunt percepute ca un motiv de sancționare, personalul caută adesea să mușamalizeze astfel de incidente, ceea ce crește riscul de recidivă a incidentelor [7].

O componentă-cheie a culturii siguranței este un sistem de raportare. Acesta permite personalului să împărtășească informații despre evenimentele adverse sau situațiile potențial periculoase. Studiile arată că în organizațiile cu un sistem de raportare deschis, frecvența consecințelor nefavorabile este redusă semnificativ, deoarece angajații pot învăța din greșelile altor persoane și sunt îndrumați să le prevină [23].

Sprijinul psihologic și programele de dezvoltare profesională joacă, de asemenea, un rol important în reducerea tendinței spre un comportament riscant. Disponibilitatea sprijinului psihologic contribuie la reducerea nivelului de stres și la prevenirea burnout-ului profesional, ceea ce reduce probabilitatea de a lua decizii impulsive. Formarea periodică în domeniul gestionării riscurilor și dezvoltarea profesională permit angajaților să facă față mai bine situațiilor cu grad scăzut de previzibilitate, reducând tendința de a-și asuma riscuri excesive [2].

Gestionarea eficientă a volumului de muncă, punerea în aplicare a programelor de prevenire a epuizării profesionale și sprijinul din partea managementului contribuie la dezvoltarea unui comportament de siguranță și stabil în medii cu provocări. Această abordare sistematică a gestionării riscurilor contribuie la îmbunătățirea procesului decizional și la siguranța generală în practica medicală.

Tendința la risc în medicină: între risc întemeiat și neglijență

Tendința la risc în medicină afectează nu numai calitatea deciziilor clinice, dar are și consecințe juridice importante. În conformitate cu articolul 40 din Codul penal al Republicii Moldova [4], nu constituie infracțiune fapta, prevăzută de legea penală, care a cauzat daune intereselor ocrotite de lege în cazul riscului întemeiat pentru realizarea scopurilor socialmente utile. Riscul se consideră întemeiat dacă scopul socialmente util urmărit nu a putut fi realizat fără un anumit risc și dacă persoana care l-a admis a luat măsurile necesare pentru a preveni cauzarea de daune intereselor ocrotite de lege. În practica medicală, există situații în care medicii trebuie să ia decizii rapide și să acționeze în condiții de incertitudine, uneori deviind de la protocoalele standard, pentru a salva viața unui pacient.

De exemplu, dacă un medic decide să administreze un tratament neconvențional într-o situație de urgență și este însoțită de precauții adecvate, acțiunea sa

poate fi considerată un risc întemeiat și, prin urmare, nu constituie o infracțiune. Este important să se facă distincția între riscul întemeiat și neglijența. În conformitate cu articolul 40 alineatul (3), riscul nu poate fi considerat întemeiat dacă era cu bunăștiință îmbinat cu pericolul pentru viața persoanei sau cu pericolul provocării unui dezastru ecologic ori social. Neglijența apare atunci când un medic nu respectă standardele profesionale, nu ia măsurile de precauție necesare sau acționează cu indiferență față de posibilele consecințe. De exemplu, ignorarea contraindicațiilor evidente sau omiterea deliberată a procedurilor standard pot fi calificate drept neglijență și pot conduce la răspundere penală [9].

Medicii au obligația legală și etică de a acționa în interesul superior al pacienților, respectând atât protocoalele clinice, cât și legislația în vigoare. Asumarea riscurilor trebuie să fie justificată din punct de vedere medical, să fie legală și etică, respectând principiile eticii medicale, inclusiv autonomia pacientului și principiul „a nu face rău”. În cazurile în care riscul nu este întemeiat, medicii pot fi trași la răspundere pentru acțiunile sale.

De exemplu, dacă un chirurg aflat în timpul serviciului este de acord să efectueze o operație fără o necesitate sau un risc întemeiat, realizând că nu are experiență și că poate eșua, dar se bazează doar pe faptul că a asistat în mod repetat la operații similare efectuate de chirurghi cu experiență, acesta are o încredere exagerată, ignorând posibilele consecințe nefavorabile [9].

Prestatorii de servicii medicale joacă un rol-cheie în gestionarea atitudinii la risc a personalului. Aceștia ar trebui să elaboreze protocoale clare, să promoveze o cultură a siguranței, să ofere sprijin juridic și etic și să ofere formare continuă. Consimțământul informat al pacientului este un element esențial în legitimarea intervențiilor medicale. Pacientul ar trebui să fie informat cu privire la natura și scopul intervenției, riscurile și beneficiile posibile, precum și alternativele. Excepție fac situațiile de urgență în care consimțământul nu poate fi obținut și intervenția este necesară pentru a salva viața pacientului.

Analiza tendinței de risc în contextul riscului întemeiat și al răspunderii juridice subliniază necesitatea unui echilibru între inovare și respectarea normelor juridice și etice. Cadrele medicale trebuie să recunoască limitările legale ale acțiunilor lor și să se asigure că orice risc acceptat este rațional, necesar și în interesul superior al pacientului. Consolidarea unei culturi a siguranței, promovarea formării continue și asigurarea unui cadru juridic clar pot reduce asumarea de riscuri nejustificate și pot îmbunătăți calitatea și siguranța asistenței medicale.

Concluzii.

Studiul prezintă comportamentul cu tendință la risc ca un factor semnificativ care afectează calitatea procesului decizional în practica medicală. Tendința ridicată la risc a personalului medical specializat poate duce la abateri de la protocoalele standard, ceea ce crește probabilitatea unor consecințe nefavorabile, în special în condiții de stres, oboseală și responsabilitate ridicată. Cadrele medicale cu experiență și care manifestă o toleranță la risc se bazează adesea pe capacitățile lor intuitive, evitând testarea sau consultanța suplimentare. Această abordare este deosebit de periculoasă în situații complexe în care este necesară verificarea multiplă a deciziilor.

Cultura organizațională și mediul de suport au, de asemenea, un rol esențial în modelarea nivelului de risc. Instituțiile care se concentrează pe crearea unei culturi a siguranței minimizează riscul prin punerea în aplicare a sistemelor de responsabilitate care permit analizarea acțiunilor personalului fără amenințarea sancționării. Un astfel de mediu încurajează cadrele să împărtășească deschis experiențele, să învețe din situațiile dificile și să primească sprijin profesional. Acest lucru nu numai că reduce tendința de a adopta comportamente riscante, dar promovează și îndeplinirea mai responsabilă a sarcinilor.

Pentru a îmbunătăți siguranța pacienților și a reduce riscurile în practica medicală, este important să se pună în aplicare o serie de măsuri. Evaluarea periodică a nivelurilor de acceptare a riscurilor în rândul personalului ajută la identificarea grupurilor de risc și la elaborarea unor programe de formare adaptate pentru reducerea comportamentelor riscante. Sprijinul psihologic și programele de prevenire a burnout-ului, care includ gestionarea stresului și prevenirea oboselii, joacă un rol important. Eficacitatea acestor măsuri a fost confirmată de impactul lor asupra reducerii probabilității de a lua decizii nechibzuite.

Un element-cheie este introducerea sistemelor de raportare în care acțiunile angajaților sunt analizate pentru a identifica cauzele situațiilor adverse, mai degrabă decât pentru a impune sancțiuni. Astfel de sisteme au fost implementate cu succes într-o serie de organizații, creând un mediu de lucru sigur și deschis. În plus, formarea și dezvoltarea periodică a personalului în domeniul gestionării riscurilor contribuie la dezvoltarea unui comportament sigur și prudent. Aceste intervenții sunt deosebit de importante pentru munca în condiții de stres și responsabilitate sporită.

Studiile viitoare ar putea analiza în detaliu relația dintre atitudinea față de risc și comportamentul neconform în activitățile profesionale. Analiza

acestui aspect ar permite o înțelegere mai profundă a factorilor care influențează procesul decizional și dezvoltarea unor strategii mai precise pentru gestionarea riscurilor și îmbunătățirea siguranței în sistemul de sănătate.

Bibliografie.

1. Bandura A. *Self-Efficacy: The Exercise of Control*. W.H. Freeman, 1997.
2. Pierre S.T.M., Hofinger G., Simon R. *Crisis Management in Acute Care Settings: Human Factors and Team Psychology in a High-Stakes Environment*. 3rd ed., Springer, 2016.
3. Berwick D.M. *Curing Health Care: New Strategies for Quality Improvement*. Jossey-Bass, 2002.
4. Cod nr. 985 din 18-04-2002. *Codul Penal al Republicii Moldova*. Publicat: 14-04-2009 în Monitorul Oficial Nr. 72-74 art. 195. https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=143535&lang=ro#.
5. Cook R., Rasmussen J. *The Sharp End: Human Error in Healthcare*. In: Human Error in Medicine, edited by M.S. Bogner, Lawrence Erlbaum Associates, 1994, pp. 255–310.
6. Cook R.I., Woods D.D. *Operating at the Sharp End: The Complexity of Human Error*. In: Human Error in Medicine, edited by M.S. Bogner, Lawrence Erlbaum Associates, 1994, pp. 255–310.
7. Dekker S. *Just Culture: Balancing Safety and Accountability*. Ashgate Publishing, 2007.
8. Dekker S. *The Field Guide to Understanding Human Error*. Ashgate Publishing, 2006.
9. Brânză S., Ulianovschi X., Stati V. *Drept Penal*. Ed. a 2-a, Cartier, 2005.
10. Dreyfus H.L., Dreyfus S.E. *Mind Over Machine: The Power of Human Intuition and Expertise in the Era of the Computer*. Free Press, 1986.
11. Gaba D.M. *The Future Vision of Simulation in Health Care*. Qual. Saf. Health Care, 2004; 13(Suppl 1):i2–10.
12. Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America. *To Err is Human: Building a Safer Health System*. Edited by L.T. Kohn et al., National Academies Press (US), 2000.
13. Byrnes J.P., Miller D.C. *Gender Differences in Risk Taking: A Meta-Analysis*. Psychol. Bull., 1999; 125(3):367–383.
14. Makary M.A., Daniel M. *Medical Error—the Third Leading Cause of Death in the US*. BMJ, 2016; 353:i2139. doi:10.1136/bmj.i2139.
15. Maslach C., Schaufeli W.B., Leiter M.P. *Job Burnout*. Annu. Rev. Psychol., 2001; 52:397–422.
16. Pisarenco C., Pisarenco S. *Prevenirea infracțiunilor legate cu sindromul burnout al lucrătorilor medicali*. In: Omul, criminologia, știința, Ed. Ediția a 2-a, Chișinău, Institutul de științe penale și criminologie aplicată, 2023, Vol. 1, pp. 569–573.
17. Pisarenco C., Pisarenco S. *Medical Errors: Ethical and Legal Aspects, Ways of Prevention*. Rev. Șt. Sănăt., 2022; 3(29):160. ISSN 2345-1467.
18. Reason J. *Human Error*. Cambridge University Press, 1990.
19. Reason J. *The Human Contribution: Unsafe Acts, Accidents and Heroic Recoveries*. Ashgate Publishing, 2008.
20. Shanafelt T.D., et al. *Burnout and Medical Errors among American Surgeons*. Ann. Surg., 2010; 251(6):995–1000.
21. Topol E. *Deep Medicine: How Artificial Intelligence Can Make Healthcare Human Again*. Basic Books, 2019.
22. Tversky A., Kahneman D. *Judgment under Uncertainty: Heuristics and Biases*. Science, 1974; 185(4157):1124–1131.
23. Weick K.E., Sutcliffe K.M. *Managing the Unexpected: Resilient Performance in the Age of Uncertainty*. 2nd ed., Jossey-Bass, 2007.

C.Z.U.: 616.248:578.834.1COVID-19

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.3-80.27>

CARACTERISTICA UNOR PARTICULARITĂȚI CLINICO-PARACLINICE A PACIENȚILOR CU ASTM BRONȘIC ÎN PERIOADA POST-COVID-19

Vasile ANTIPA, dr. în șt. med., conf. cercet.,

Larisa PROCOPIȘIN, dr. în șt. med., conf. cercet.,

Valeriu DJUGOSTRAN, dr. hab. în șt. med., prof. cercet.

IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, Republica Moldova

e-mail: vasileantipa59@gmail.com

Rezumat.

Analiza cazurilor cu astm bronșic în perioada post-COVID-19 evidențiază frecvența simptomelor respiratorii, cardiovasculare și neuropsihice, markeri biochimici inflamatori măriți, dereglarea funcției respiratorii pulmonare. La pacienții vârstnici cu astm bronșic în perioada post-COVID-19 se remarcă unele particularități, precum comorbiditatea ridicată, utilizarea unui număr mare de medicamente, răspunsul individualizat la tratament, percepția diferită a simptomelor și o rată mai mare a mortalității. Aceste aspecte subliniază necesitatea menținerii unui control optim al astmului și prevenirii exacerbărilor care pot accelera progresia către insuficiență respiratorie. Pentru o abordare eficientă a aspectelor legate de fenotipurile diferite ale astmului bronșic, intensitatea tratamentului și gradul de control al bolii sunt necesare cercetări suplimentare.

Cuvinte-cheie: astm bronșic, perioada post-COVID-19, particularități clinice, pacienții vârstnici.

Abstract. Characteristics of some clinical and paraclinical features of patients with bronchial asthma in the post-COVID-19 period.

The analysis of cases with bronchial asthma in the post-COVID-19 period highlights the frequency of respiratory, cardiovascular and neuropsychiatric symptoms, increased inflammatory biochemical markers, dysregulation of pulmonary respiratory function. Elderly patients with asthma in the post-COVID-19 period exhibit some peculiarities, such as high comorbidity, use of a large number of medications, individualized response to treatment, different perception of symptoms and a higher mortality rate. These aspects emphasize the need to maintain optimal asthma control and prevent exacerbations that can accelerate the progression to respiratory failure. Further research is needed to effectively address issues related to different asthma phenotypes, treatment intensity and degree of disease

Keywords: Bronchial asthma, post-COVID-19 period, clinical features, elderly patients.

Резюме. Характеристика некоторых клинико-параклинических особенностей больных бронхиальной астмой в пост- COVID-19 периоде.

Анализ случаев бронхиальной астмы в пост-COVID-19 периоде указывает на частоту респираторных, сердечно-сосудистых и нервно-психических симптомов, повышение биохимических маркеров воспаления, нарушение легочной дыхательной функции. У пожилых пациентов с бронхиальной астмой в пост-COVID-19 период отмечаются некоторые особенности, такие как высокая коморбидность, использование большого количества препаратов, индивидуализированный ответ на лечение, различное восприятие симптомов и более высокий уровень смертности. Эти аспекты подчеркивают необходимость поддержания оптимального контроля астмы и предотвращения обострений, которые могут ускорить прогрессирование дыхательной недостаточности. Необходимы дальнейшие исследования для эффективного решения аспектов, связанных с различными фенотипами астмы, интенсивностью лечения и степенью контроля заболевания.

Ключевые слова: бронхиальная астма, пост-COVID-19 период, клинические особенности, пожилые пациенты.

Introducere.

SARS-CoV-2 reprezintă o problemă majoră de sănătate publică la nivel global. Infecția cu SARS-CoV-2 a provocat milioane de decese la nivel mondial, rata mortalității fiind strâns asociată cu prezența condițiilor clinice preexistente. Potrivit datelor raportate de Organizația Mondială a Sănătății

în noiembrie 2024, au fost înregistrate 704.753.890 de cazuri de infecție și 7.003.859 de decese la nivel global [1].

Coronavirusurile reprezintă o familie de viruși cu material genetic format din acid ribonucleic (ARN), capabili să se autoreplice în celulele-gazdă. Denumirea acestei familii derivă din aspectul specific

al particulelor virale, evidențiat prin prezența unor proiecții spinoase care amintesc de coroana solară. Familia coronavirusurilor include multiple specii, dintre care câteva sunt patogene pentru om, provocând infecții respiratorii cu diferite grade de severitate.

SARS-CoV-2, agentul cauzal al pandemiei COVID-19, are un genom format dintr-o secvență lungă de ARN, alcătuită din aproximativ 30.000 de nucleotide. Această secvență codifică proteinele esențiale pentru replicare și pentru infectarea celulelor-gazdă. În timpul procesului de replicare, virusul poate suferi mutații, care duc la apariția unor variante virale cu grade variabile de transmisibilitate, virulență și rezistență la răspunsurile imunitare sau terapeutice. Printre principalele variante ale SARS-CoV-2 identificate până în prezent se numără: Alfa (B.1.1.7, raportată inițial în Marea Britanie); Beta (B.1.351, identificată în Africa de Sud); Gamma (P.1, descoperită în Brazilia); Delta și Delta Plus (B.1.617.2, apărută în India); Omicron și subvariantele sale, incluzând BA.1, BA.2 și BA.5. O variantă recombinantă notabilă, HES, a fost raportată ca rezultat al fuziunii a două subvariante Omicron, ceea ce subliniază complexitatea evoluției genetice a acestui virus. Sursa principală de infecție o constituie persoanele infectate, fie simptomatice, fie asimptomatice. Răspândirea asimptomatică, în special, a contribuit în mod semnificativ la amploarea pandemiei [1]. Pe parcursul perioadei pandemice, virusul a suferit numeroase mutații.

La om SARS-CoV-2 provoacă infecții respiratorii, de la răceala comună la boli severe, cum ar fi Sindromul MERS (Middle East Respiratory Syndrome) și Sindromul respirator acut sever (SARS). Cel mai recent coronavirus SARS-CoV-2 descoperit provoacă boala COVID-19.

Scopul cercetării este analiza și sinteza literaturii de specialitate privind particularitățile evolutive ale astmul bronșic asociat cu infecția COVID-19.

Materiale și metode.

A fost realizată o analiză a publicațiilor științifice selectate din bazele de date PubMed, HINARI, MEDLINE, EMBASE etc. Au fost extrase și analizate date din 36 de publicații relevante incluse în revizuire.

Rezultate și discuții.

Astmul bronșic este o boală inflamatorie cronică a căilor respiratorii, care afectează toate populațiile lumii, prezentând totuși o mare variație geografică [10-12]. Această afecțiune are un impact asupra a peste 300 de milioane de oameni [10, 11] și necesită o gestionare și control adecvat pentru a preveni simptomele și a asigura menținerea unei bune calități a vieții [12]. Conform datelor din literatură, astmul bronșic a fost întâlnit la 0,9–17% dintre

pacienții spitalizați cu COVID-19 [30]. Unii autori sugerează, că pacienții cu astm bronșic prezintă un risc crescut de a dezvolta exacerbări după infectarea cu viruși respiratori, precum virusul gripal, virusul parainfluenza și coronavirusurile responsabile pentru sindromul respirator acut sever (SARS-CoV-2) [12, 31, 32].

Cercetările privind starea pacienților cu astm bronșic în perioada post-COVID-19 sunt limitate [7]. Unii pacienți care s-au recuperat din faza acută a COVID-19 prezintă afectări cognitive, oboseală cronică, dureri toracice și dispnee, simptome care pot persista săptămâni sau chiar luni [5]. Majoritatea celor infectați supraviețuiesc, cu o rată estimată a mortalității de aproximativ 2%.

Factorii precum timpul scurs de la infecție, severitatea fazei acute, regiunea geografică și caracteristicile sociodemografice selectate (precum vârsta și genul) pot influența estimările prevalenței. Simptomele respiratorii, neurologice, cardiace și psihologice au cea mai mare prevalență în rândul pacienților post-COVID-19 [8]. De asemenea, anumite comorbidități, cum ar fi astmul bronșic, au fost identificate ca fiind asociate cu un risc crescut de dezvoltare a sechelelor post-acute ale SARS-CoV-2 (PASC) [9].

Pacienții cu astm bronșic au un risc semnificativ mai mare de a dezvolta simptome respiratorii multiple și de a experimenta simptome incidente până la 6 luni după diagnosticul acut de COVID-19, comparativ cu pacienții fără antecedente de astm [27]. Este important de menționat, că există dovezi conform cărora COVID-19 poate lăsa complicații grave, iar fibroza pulmonară sau alte modificări patologice ale țesutului pulmonar pot fi mai frecvente și pot persista pe termen lung la pacienții cu astm bronșic. Studiile asupra stării post-COVID-19 a acestor pacienți au arătat o deteriorare a funcției pulmonare, în special prin limitarea difuziei [28]. În plus, analiza parametrilor de laborator la pacienții cu astm bronșic post-COVID-19 a evidențiat concentrații crescute de lactat dehidrogenază și proteină C reactivă [3, 29].

Manifestările respiratorii ale sindromului post-COVID reprezintă cele mai frecvent înregistrate consecințe ale infecției cu SARS-CoV-2. Virușii respiratori, inclusiv coronavirusurile și gripa, sunt considerați factori principali în inducerea sindromului bronho-obstructiv. În literatura de specialitate există controverse date privind relația dintre SARS-CoV-2 asociat sindromului respirator acut sever, și dezvoltarea sindromului bronho-obstructiv în perioada post-COVID. Deși SARS-CoV-2 este un virus respirator cunoscut pentru potențialul său de a provoca accese de astm, s-a presupus că frecvența

acestora va crește pe parcursul pandemiei. Cu toate acestea, în realitate, s-a observat contrariul [13, 14], oferind noi perspective asupra mecanismelor implicate în evoluția COVID-19.

Studiile privind starea pacienților adulți cu astm bronșic în perioada post-COVID-19 au evidențiat faptul că infecția cu SARS-CoV-2 a modificat multiple aspecte ale vieții cotidiene, integrându-se permanent în realitatea noastră zilnică [2-6]. În urma primelor valuri severe de COVID-19, care au dus la un număr mare de decese la începutul anului 2020, subtipurile mai puțin virulente ale SARS-CoV-2 au evoluat, provocând simptome mai ușoare și o recuperare generală în decurs de câteva zile până la câteva săptămâni. Aceste schimbări în evoluția infecției au influențat gestionarea cazurilor și au condus la adaptarea strategiilor terapeutice și de prevenție. Cu toate acestea, în pofida apariției unor variante mai puțin virulente și a implementării unor strategii de vaccinare și tratament mai eficiente, rămâne neclar de ce unii indivizi (inclusiv tineri și inițial sănătoși) dezvoltă forme mai severe și/sau cronice ale bolii, cu simptome și complicații post-COVID-19. Aceste manifestări, adesea denumite *long COVID* sau sechele post-acute ale SARS-CoV-2 (PASC), persistă mai mult de 12 săptămâni și nu pot fi explicate printr-un diagnostic alternativ. Afecțiunea se prezintă, de obicei, ca un grup de simptome adesea suprapuse, care pot varia în timp și pot afecta orice sistem de organe. Aceste simptome includ oboseală, stare generală de rău, manifestări neuropsihologice și/sau simptome asociate cu deteriorarea permanentă a unor organe, cum ar fi sistemele cardiovascular și respirator. Aceasta poate duce la o scădere semnificativă a calității vieții pacientului și la necesitatea unei gestionări pe termen lung a simptomelor [2].

SARS-CoV-2 pătrunde în celulele pulmonare prin intermediul receptorului enzimei de conversie a angiotensinei 2 (ACE2), al cărui domeniu de legare la receptor este responsabil pentru pătrunderea virusului în celula gazdă. Expresia redusă a ACE2 la pacienții cu astm este considerată un mecanism potențial de protecție împotriva efectelor adverse ale COVID-19 [4, 15]. Cu toate acestea, dovezile emergente sugerează, că variantele tulpinii Omicron pot utiliza căi alternative de pătrundere virală, diferite de calea de fuziune a receptorului ACE2/TMPRSS2 de pe suprafața celulei [16]. Constatarea riscurilor crescute de rezultate nefavorabile după COVID-19 la pacienții adulți cu astm bronșic infectați cu tulpina Omicron este în concordanță cu studiile realizate pe populația pediatrică, care au arătat că exacerbările astmului bronșic la copii asociate cu COVID-19 au fost de 2,8 ori mai frecvente în timpul valului Omicron decât

în valurile pandemice anterioare (OR=2, $p<0,001$) [17]. Aceasta sugerează că simptomele respiratorii și evoluția COVID-19 la pacienții cu astm bronșic variază în funcție de variantă. În plus, s-au făcut mai multe sugestii că severitatea COVID-19 la pacienții cu astm bronșic poate depinde de endotipul bolii (Th2 și non-Th2), de nivelul de control al simptomelor, dar și de utilizarea glucocorticosteroizilor sistemici (GCS) [18]. Unele studii relatează, că pacienții cu tip non-T2, alături de un control slab al simptomelor de astm, tratament imunosupresor și infecții anterioare, au un risc mai mare de infectare virală și de mortalitate.

Adir Y. și coaut. au confirmat, că utilizarea îndelungată a steroizilor sistemici, imunosupresoarelor, inhibitorilor ACE2 și a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene înainte de infectarea cu SARS-CoV-2 reprezintă factori de risc majori pentru un rezultat nefavorabil al COVID-19 și o supraviețuire mai scăzută la pacienții cu astm bronșic [19, 30]. Cercetările ulterioare sugerează că interleukina-13, o citokină importantă exprimată în timpul inflamației de tip 2 (T2), caracteristică astmului, reduce expresia receptorului ACE2 [20-22], iar corticosteroizii inhalatori, terapia fundamentală pentru astm, au și ei un efect similar, reducând expresia acestui receptor [23]. Factorii suplimentari de protecție la pacienții cu astm bronșic de tip 2 includ eozinofilia, care contribuie la imunitatea antivirală, precum și utilizarea anterioară a corticosteroizilor inhalatori (ICS) pentru tratamentul pe termen lung al astmului. De asemenea, măsurile de sănătate publică implementate pentru a reduce răspândirea SARS-CoV-2 au contribuit probabil la scăderea acceselor de astm induse de virus [24], ceea ce sugerează că morbiditatea astmului nu s-a majorat în timpul pandemiei [25]. Astfel, cercetările au arătat că ritmurile sezoniere ale acceselor de astm au fost suprimate [26].

Astmul la vârștnici prezintă caracteristici specifice, precum comorbiditate înaltă, necesitatea utilizării unui număr mare de medicamente, răspunsuri individuale la tratament, percepție diferită a simptomelor și o rată mai mare a mortalității [33]. Vârsta înaintată și comorbiditățile multiple coexistente la pacienții cu astm bronșic în perioada post-COVID-19 constituie un semnal de alarmă pentru necesitatea unui efort suplimentar în menținerea controlului astmului și prevenirea riscului de exacerbări acute, care pot accelera progresia bolii spre insuficiență respiratorie sau deces [29]. În acest context, este crucial să se studieze evoluția clinică și rezultatele COVID-19 severe la pacienții vârștnici cu astm bronșic, atât în spital, cât și în stadiile post-spitalicești timpurii [34]. Deși susceptibilitatea pacienților cu astm bronșic

de a dezvolta exacerbări în cazul unei pneumonii severe cauzate de infecția cu SARS-CoV-2 rămâne necunoscută, unele studii sugerează că aceștia nu au fost supra-reprezențați în rândul pacienților cu pneumonie severă asociată SARS-CoV-2 care au necesitat spitalizare. Cele mai grave rezultate post-COVID-19 au fost observate în principal la pacienții cu comorbidități majore, precum obezitatea (36%), hipertensiunea arterială (27%) și diabetul (19%) [35]. De asemenea, conform unor studii, astmul bronșic, în special atunci când nu este bine controlat, reprezintă un factor de risc independent pentru dezvoltarea pneumoniei. Un subset de pacienți cu astm bronșic poate prezenta deficiențe semnificative ale sistemului imunitar înăscut, umoral și celular, ceea ce poate explica susceptibilitatea crescută la infecții. Controlul adecvat al astmului este asociat cu o reducere semnificativă a episoadelor de exacerbare. Având în vedere disponibilitatea largă a tratamentelor care promovează un control eficient al astmului, glucocorticoizii inhalatori rămân piatra de temelie a managementului astmatic și contribuie la scăderea riscului de contaminare cu alte infecții virale respiratorii [11, 21, 32], inclusiv SARS-CoV-2.

În Regatul Unit, a fost realizat un sondaj la 4500 de persoane cu astm bronșic, cu o vârstă medie de 50-59 de ani, dintre care 81% erau femei. În grupul afectat de COVID-19, 471 de persoane (10,5%) au raportat o utilizare crescută a inhalatorului și un control mai slab al astmului, comparativ cu cei care nu au fost infectați cu SARS-CoV-2. Grupul care nu a raportat COVID-19 nu s-a distins semnificativ în funcție de gen, etnie sau venitul gospodăriei. Dintre cei din grupul COVID-19, 56,1% au raportat simptome persistente asociate cu *long COVID*. Aceștia au fost mai predispuși decât cei fără *long COVID* să descrie respirația ca fiind mai gravă sau mult mai gravă după boala inițială (73,7% față de 34,8%, $p < 0,001$), să utilizeze mai frecvent inhalatorul (67,8% față de 34,8%, $p < 0,001$) și să aibă un control mai slab al astmului (59,6% față de 25,6%, $p < 0,001$). Prezența *long COVID* nu a fost asociată cu vârsta, genul, etnia, naționalitatea britanică sau venitul gospodăriei. În plus, simptomele persistente erau frecvente la persoanele cu astm bronșic după COVID-19, ceea ce subliniază necesitatea unor măsuri adecvate pentru a asigura accesul la asistență medicală, inclusiv evaluări clinice și investigații, pentru a diferenția simptomele COVID-19 de cele ale astmului [36].

Concluzii.

Evoluția sindromului post-COVID-19 este adesea însoțit de dezvoltarea unor tulburări respiratorii, în special, sindromului bronho-obstructiv al cărui tratament necesită o abordare sistematică și bine argumentată.

Vârsta înaintată și comorbiditățile multiple coexistente reprezintă factori de risc majori pentru exacerbările acute la pacienții cu astm bronșic în perioada post-COVID-19.

Pentru o abordare eficientă a aspectelor legate de fenotipurile diferite ale astmului bronșic, intensitatea tratamentului și gradul de control al bolii sunt necesare cercetări suplimentare.

Bibliografie.

1. Protocol clinic național (ediția VIII) PCN-371. Chișinău, 2023, 91 p.
2. Borobia A., Caracas A., Amalich F., et al. *A cohort of patients with Covid-19 in major teaching hospital in Europe*. J. Clin. Med., 2020; 9:1733.
3. Ciotti M., Ciccozzi M., Terrinoni A., et al. *The COVID-19 pandemic*. Crit. Rev. Clin. Lab. Sci., 2020; 57:365-88.
4. Harapan H., Itoh N., Yufika A., Winardi W., et al. *Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review*. J. Infect. Public Health., 2020; 13:667-73.
5. Song W., Hui C.R., Hull M., et al. *Confronting COVID-19-associated cough and the post-COVID syndrome: role of viral neurotropism, neuroinflammation, and neuroimmune responses*. Lancet Respir. Med., 2021; 9:5330544.
6. Assaf S., Stenberg H., Jesenak M. *Asthma in the era of COVID-19*. Medicină Respiratorie, 2023; 218:107373.
7. Kaszuba M., Madej N., Pilinski R., Sliwka A., et al. *Post-COVID-19 Symptoms in Adults with Asthma - Systematic Review*. Biomedicine, 2023; 11:2268.
8. Chen C., Spencer R., Zimmermann L., *Global Prevalence of Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review*. MedRxiv. <https://doi.org/10.1101/2921.1.11.15.2126637>.
9. Sudre C., Murray B., Varsavsky T., et al. *Attributes and predictors of long COVID*. Nat. Med., 2021; 27(4):626-63.
10. *Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC*. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Lancet., 1998; 351:1225-32.
11. Howell D., Verma H., Ho K., et al. *Asthma and Covid-19: lessons learned and questions that remain*. Expert Rev. Respir. Med., 2021; 15:1377-1386.
12. Kamal B., Khalaf M. Ali. *Impact of COVID-19 on asthma control in Kirkuk City: an analysis of post-pandemic trends*. J. of Medicine and Life, 2024; 17.
13. Davies G., Alsallakh M., Sivakumaran S., et al. *EAVE II Collaborators. Impact of COVID-19 lockdown on emergency asthma admissions and deaths: national interrupted time series analyses for Scotland and Wales*. Thorax., 2021; 76:867-73.
14. Shah S.A., Quint J.K., Nwaru B.I., Sheikh A. *Impact of COVID-19 national lockdown on asthma exacerbations: interrupted time-series analysis of English primary care data*. Thorax., 2021; 76:860-6; Erratum in: Thorax., 2023; 76:867-73.

15. Sunjaya A., Allida S., Di Tanna G., et al. *Asthma and COVID-19 risk: a systematic review and meta-analysis*. Eur. Respir. J., 2022; 59(3):2101209. doi:10.1183/13993003.01209-2021
16. Hui K., Ho J., Cheung M., et al. *SARS-CoV-2 Omicron variant replication in human bronchus and lung ex vivo*. Nature., 2022; 603 (7902):715-720.
17. Gaietto K., Bergum N., Rosser F., et al. *Odds of COVID-19-associated asthma exacerbations in children higher during Omicron wave*. Pediatr Pulmonol., 2023; 58(11):3179-3187. doi:10.1002/ppul.26642.
18. Zhu Z., Hasegawa K., Ma B., Fujiogi M, Camargo CA Jr, Liang L. *Association of asthma and its genetic predisposition with the risk of severe COVID19*. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2020, Aug;146(2):3279.e4.
19. Adir Y., Humbert M., Saliba W. *COVID-19 risk and outcomes in adult asthmatic patients treated with biologics or systemic corticosteroids: nationwide real-world evidence*. J. Allergy Clin Immunol., 2021; 148(2):361-367.e13., doi:10.1016/J.JACI.2021.06.006.
20. Jackson D., Busse W., Bacharier L., et al. *Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2*. J.Allergy Clin. Immunol., 2020; 146:203-6.e3.
21. Sajuthi S., De Ford P., Li Y., Jackson N., Montgomery M., Everman J., et al. *Type 2 and interferon inflammation regulate SARS-CoV-2 entry factor expression in the airway epithelium*. Nat. Commun., 2020; 11:5139.
22. Kimura H., Francisco D., Conway M., et al. *Type 2 inflammation modulates ACE2 and TMPRSS2 in airway epithelial cells*. J. Allergy Clin. Immunol., 2020; 146:80-8.e8.
23. Peters M., Sajuthi S., Deford P., et al. *COVID-19-related Genes in Sputum Cells in Asthma. Relationship to Demographic Features and Corticosteroids*. Am J. Respir. Crit. Care Med., 2020; 202:83-90. Erratum in: Am J Respir Crit Care Med., 2020; 202:1744-6.
24. Chu K., Akl E., Duda S., et al. *COVID-19 Systematic Urgent Review Group Effort (SURGE) study authors. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis*. Lancet, 2020; 395:1973-87.
25. Bloom C.I. *Covid-19 pandemic and asthma: What did we learn?* Respiriology, 2023; 28:603-614.
26. Hazan G., Fox C., Mok H., Haspel J. *Age-dependent rebound in asthma exacerbations after COVID-19 lockdown*. J. Allergy Clin. Immunol., Glob., 2022; 1:314-8.
27. Liqin W., Dinah F., Yuqing Z., et al. *PosteAcute COVID-19 Respiratory Symptoms in Patients With Asthma: An Electronic Health Recordse Based Study*. J. Allergy Clin. Immunol., 2023.
28. Einat S., Ophir B., Ben A., et al. *Pulmonary Evaluation in Children with Post-COVID-19 Condition Respiratory Symptoms: A Prospective Cohort Study*.
29. Melinte O., Robu D., Dobrin. M., și al. *Assessment of Some Risk Factors and Biological Predictors in the Post COVID-19 Syndrome in Asthmatic Patients*. J. Pers. Med., 2024; 14:21.
30. Butler M., O'Reilly A., Dunican E., et al. *Prevalence of comorbid asthma in COVID-19 patients*. J. Allergy Clin. Immunol., 2020; 146:334-5.
31. BeurnierA.,Jutant,E.,JevnikarM.,etal.*Characteristics and outcomes of asthmatic patients with COVID-19 pneumonia who require hospitalization*. Eur. Respir. J., 2020; Nov 5;56(5):2001875.
32. Nassoro D., Mujwahuzi L., Habakkuk Mwakyula I., et al. *Asthma and COVID-19: Emphasis on Adequate Asthma Control*. Canadian Respiratory Journal, 2021; 2021:9621572. <https://doi.org/10.1155/2021/9621572>.
33. Milanese M., Di Marco F., Corsico A.G., et al. *ELSA Study Group. Asthma control in elderly asthmatics. An Italian observational study*. Respir. Med., 2014; 108(8):1091-9. doi:10.1016/j.rmed.2014.05.016.
34. Авдеев С.Н., Гайнитдинова В.В., Позднякова А.А и др. *Факторы риска неблагоприятных исходов у пожилых пациентов с бронхиальной астмой и тяжелой формой COVID-19 на госпитальном и раннем постгоспитальном этапах*. Тер. арх., 2023; 95(1):57-65.
35. Khojasteh-Kaffash S., Parhizkar Roudsari P., Ghaffari Jolfayi A., Samieefar N., Rezaei N. *Pediatric asthma exacerbation and COVID-19 pandemic: Impacts, challenges, and future considerations*. Journal of Asthma, 2023; 61(2):81-91.
36. Keir E., James P., Buttery S., Parris W., et al. *Impact of COVID-19 on people with asthma: a mixed methods analysis from a UK wide survey*. BMJ, Open Resp. Res., 2022; 9:e001056.

Publicație realizată în cadrul Programului instituțional de cercetare pentru anii 2024-2027, 120102. Impactul infecției COVID-19 asupra evoluției bolilor pulmonare cronice.

C.Z.U.: 616.24-002.2:616.98:578.834.1SARS-COV-2-07

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.3-80.28>

SCORUL BRIXIA – PREDICTOR DE AFECTARE PULMONARĂ LA PACIENȚII CU INFECȚIA SARS-COV-2

Natalia CERNEI, asist. univer., doctorandă

IMSP Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Chișinău, Republica Moldova

e-mail: nataliacernei1@gmail.com

Rezumat.

Scop. Descrierea unui reviu sistematic despre scorul Brixia, cuantificarea rapidă a severității COVID-19, semnificația diagnostică și clinică cât și rolul acestuia în stratificarea acestei categorii de pacienți.

Material și metode. Publicațiile au fost selectate din bazele de date *PubMed*, *Hinari*, *SpringerLink* și *Google Search* care au evidențiat principalele aspecte ale Scorului Brixia în corelație cu infecția SARS-Cov-2.

Rezultate. Cuantificarea radiologică Brixia corelează pozitiv cu alți indicatori clinici (indicele de masă corporală, vârsta, comorbiditățile, raportul PaO₂/FiO₂, valorile SpO₂) și paraclinici (proteina C reactivă, D-dimerii), și poate fi considerat factor de predicție a severității și mortalității.

Concluzii. În managementul complex al pacientului infectat aprecierea progresării și severității COVID-19 prin scorul Brixia poartă un rol crucial în luarea deciziilor clinice.

Cuvinte-cheie: COVID-19, SARS-CoV-2, radiografie, scorul Brixia, tomografie computerizată, predicția severității.

Summary. Brixia score- predictor of lung injury in patients with SARS-Cov-2 infection.

Aim. Description of a systematic review about the Brixia score, the rapid quantification of the severity of COVID-19, its diagnostic and clinical significance, its role in the stratification of this category of patients.

Material and methods. Publications were selected from PubMed, Hinari, SpringerLink and Google Search databases that highlighted the main aspects of the Brixia Score in correlation with SARS-Cov-2 infection.

Results. Brixia radiological quantification correlates positively with other clinical (body mass index, age, comorbidities, PaO₂/FiO₂ ratio, SpO₂ values) and paraclinical (C-reactive protein, D-dimers) indicators, and can be considered a predictor of severity and mortality.

Conclusions. In the complex management of the infected patient, the assessment of the progression and severity of COVID-19 by the Brixia score plays a crucial role in clinical decision-making.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, radiography, Brixia score, computed tomography, severity prediction.

Резюме. BRIXIA score – предиктор повреждения легких у пациентов с инфекцией SARS-Cov-2.

Цель. Описание систематического обзора шкалы Brixia, быстрой количественной оценки тяжести COVID-19, ее диагностической и клинической значимости, а также ее роли в стратификации этой категории пациентов.

Материал и методы. Из баз данных PubMed, Hinari, SpringerLink и Google Search были выбраны публикации, в которых освещались основные аспекты шкалы Brixia в корреляции с инфекцией SARS-Cov-2.

Результаты. Рентгенологическая оценка Бриксии положительно коррелирует с другими клиническими (индекс массы тела, возраст, сопутствующие заболевания, соотношение PaO₂/FiO₂, значения SpO₂) и параклиническими (С-реактивный белок, D-димеры) показателями и может рассматриваться как предиктор тяжести течения и смертности.

Выводы. При комплексном наблюдении за инфицированным пациентом решающую роль в принятии клинических решений играет оценка прогрессирования и тяжести заболевания COVID-19 по шкале Бриксии.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, рентгенография, шкала Бриксии, компьютерная томография, прогноз тяжести.

Introducere.

Standardul de referință pentru un diagnostic al infecției cu SARS-CoV-2 este reacția în lanț a polimerazei de transcripție inversă. Imagistica medicală are un rol crucial în determinarea evoluției și în selectarea managementului adecvat al pacienților cu COVID-19 [1, 2, 3, 4, 5].

Severitatea maladiei, determinată de parametrii paraclinici și de afectarea pulmonară pe imaginile radiologice a plămânilor, poate fi folosită ca predictor al rezultatelor adverse și a mortalității. Scorurile de severitate au fost aplicate ca instrumente de valoare în predicția rezultatelor și managementul pacientului infectat [6].

Radiografia toracică este cea mai disponibilă modalitate de imagistică care permite evaluarea semi-cantitativă a implicării pulmonare și a extinderii leziunilor pulmonare în evoluția infecției și poate fi efectuată la patul pacientului, inclusiv în secțiile de urgență, permite dezinfectarea relativ rapidă și schimbarea între pacienți, minimizând astfel riscul de infecție încrucișată [4, 7, 8].

În stadiul incipient al maladiei COVID-19, tomografia computerizată (TC) este considerată cea mai eficientă metodă pentru detectarea anomaliilor pulmonare [6]. Pentru a ameliora stratificarea riscului, special pentru pacienții cu COVID-19 confirmat a fost introdus un nou sistem de notare radiografică pentru a cuantifica și monitoriza mai bine severitatea acestei maladii și pentru a defini un nivel adecvat de asistență medicală pentru pacienți. Acest sistem nou (numit scorul Brixia), propus de Borghesi și Maroldi în martie 2020, este bazat pe o scală de severitate cu 18 puncte, ierarhizează gradul de afectare a plămânilor în funcție de tipul și extinderea anomaliilor pulmonare în COVID-19, în special la pacienții cu forme severe și critice admiși în unitatea de terapie intensivă (UTI) [9].

Scorul semi-cantitativ Brixia, care indică gradul de afectare pulmonară, a fost implementat și aplicat în monitorizarea pacienților cu COVID-19, prezentând un instrument de supraveghere a severității și progresării pneumoniei COVID-19, evaluat de un radiolog cu experiență [7, 10].

În contextul celor expuse anterior, **scopul studiului** prezent a fost elaborarea unei sinteze narative a studiilor contemporane privind semnificația diagnostică și clinică a scorului Brixia, rolul prognostic și asocierea acestuia cu severitatea, rezultatele adverse și mortalitatea la pacienții cu COVID-19.

Materiale și metode.

Publicațiile au fost selectate din bazele de date *PubMed*, *Hinari*, *SpringerLink* și *Google Search* după cuvintele-cheie: „COVID-19”, „SARS-CoV-2”, „coronavirus”, „radiografie”, „scorul Brixia”, „tomografie computerizată”, „predicția severității”.

Pentru selectarea avansată a surselor bibliografice au fost aplicate următoarele filtre: articole cu text integral, articole în limba engleză, articole publicate în perioada anilor 2020-2023. După procesarea informației identificate și în conformitate cu criteriile de căutare au fost selectate 286 de articole integrale. După excluderea înregistrărilor care nu au legătură cu scopul studiului, verificarea rezumatelor și textului integral ale articolelor, 16 de lucrări originale eligibile cu design diferit de studiu, inclusiv editoriale, articole de sinteză narativă, sistematică și meta-analiză, studii de caz-control și studii de cohortă, care conțineau informații despre scorul Brixia la pacienții

cu COVID-19, au fost calificate eventual relevante pentru sinteza dată.

Adițional, a fost realizată o căutare în listele de referințe bibliografice ale surselor identificate în vederea evidențierii unor publicații suplimentare relevante, care nu au fost găsite în timpul căutării inițiale în bazele de date. După evaluarea acestor surse, au fost selectate, în cele din urmă, 18 de publicații relevante scopului trasat. În bibliografia finală a lucrării au fost incluse 18 de articole, care au fost considerate reprezentative pentru materialele publicate la tema acestui articol de sinteză.

În scopul minimalizării riscului de erori sistematice (bias) în studiu, am efectuat căutări minuțioase în bazele de date pentru identificarea unui număr maxim de publicații relevante pentru scopul studiului, am evaluat numai studiile ce îndeplinesc criteriile de validitate, am utilizat criterii sigure de excludere a articolelor din studiu, am analizat atât cercetările care arată un rezultat pozitiv, cât și cercetările care nu pun în evidență beneficiul radiografiei toracice la pacienții cu COVID-19.

La necesitate, pentru precizarea unor noțiuni, au fost consultate surse adiționale de informație.

Rezultate și discuții.

TC este considerată cea mai eficientă metodă în detectarea și evaluarea pneumoniei COVID-19, însă numărul mare de pacienți spitalizați, necesitatea de a deplasa mulți pacienți imobilizați la pat, creșterea riscului de infecție încrucișată, necesitatea procedurilor obligatorii de dezinfectare a scanerelor, povara imensă asupra departamentului de radiologie, dar și costurile ridicate ale metodei, lipsa aparatelor de TC în spitalele cu resurse medicale limitate și lipsa medicilor imagiști cu experiență face dificilă utilizarea de rutină a TC pentru pacienții cu COVID-19 [3, 8, 11].

Astfel, datorită utilității, confortului, disponibilității largi și aparatelor portabile, radiografia toracică este o alternativă non-inferioară și este recomandă ca instrument de imagistică de primă linie pentru diagnosticarea pe scară largă a infecției cu SARS-CoV-2, ierarhizarea în ordinea priorității a managementului, prezicerea evoluției și rezultatelor clinice [1, 3].

Conform rezultatelor unor studii, TC toracică nu trebuie considerată modalitatea imagistică de primă linie pentru a evalua amploarea afectării pulmonare și a decide necesitatea de externare sau spitalizare a pacientului, deoarece puterea sa de prognostic nu diferă substanțial de cea a radiografiei toracice [1, 5].

Conform unei revizuirii sistematice a literaturii, pentru diagnosticarea COVID-19 la persoanele cu suspiciune de infecție cu SARS-CoV-2, radiografia toracică are o sensibilitate moderată (80,6%), variind de la 51,9% până la 94,4% [12]. Unele studii retrospective, care nu au fost incluse în această revi-

zuire sistematică, au constatat o sensibilitate scăzută (69%) a radiografiei toracice pentru diagnosticarea COVID-19, îndeosebi în stadiul incipient al maladiei [1]. Cu toate acestea, metoda este considerată în prezent un instrument util de triaj de primă linie pentru COVID-19 și de monitorizare a progresării rapide a anomaliilor pulmonare în infecția cu SARS-CoV-2, în special la pacienții cu forme severe și critice internați în UTI [1, 9, 13].

Nu există o scală unificată și recunoscută care să fie considerată un criteriu standard pentru raportarea și interpretarea rezultatelor radiografiei toracice la pacienții cu COVID-19. Au fost propuse mai multe sisteme de scoruri, bazate pe radiografia toracică, pentru a cuantifica gradul de severitate al afectării pulmonare în infecția cu SARS-CoV-2, a stratifica riscul de progresare a maladiei și de mortalitate. Cele mai utilizate și studiate sisteme includ scorul Brixia, evaluarea radiografică a edemului pulmonar (RALE), sistemul de cuantificare a severității infecției respiratorii severe acute (SARI), scorul procentual de opacifiere pulmonară. Sistemele SARI și RALE au fost propuse până la epidemia de COVID-19, iar scorul Brixia a fost conceput special pentru evaluarea pacienților cu infecție confirmată cu SARS-CoV-2 [1, 2, 7, 13, 14, 15].

Pentru a ameliora stratificarea riscului la pacienții infectați cu SARS-CoV-2, a fost elaborat scorul Brixia – sistem de cuantificare și monitorizare a severității anomaliilor pulmonare la pacienții cu COVID-19 în baza imaginilor radiografiei toracice. Scorul Brixia determină amploarea afectării pulmonare pentru pneumonia COVID-19 în două etape de analiză. În primul pas, pe proiecția radiografiei toracice frontale (postero-anterioară sau antero-posterioară, în funcție de poziția pacientului), plămânii sunt divizați în 6 zone, 3 pentru fiecare plămân (figura 1):

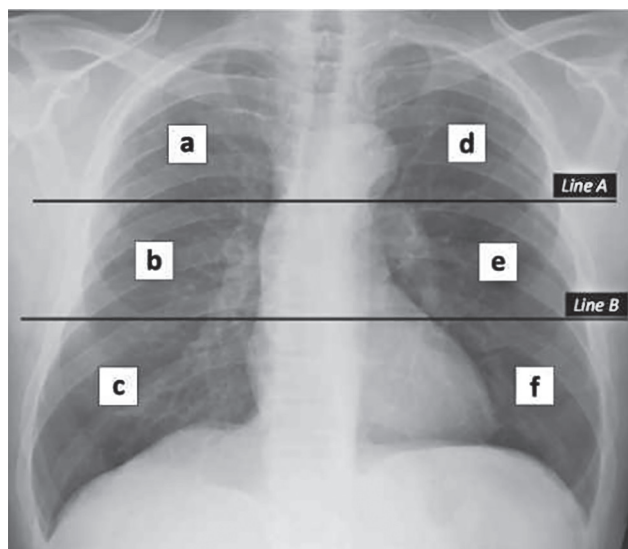


Figura 1. Scorul Brixia

- zonele superioare A și D – regiuni deasupra peretelui inferior al arcului aortic;
- zonele medii B și E – regiuni situate între peretele inferior al arcului aortic și peretele inferior al venei pulmonare drepte;
- zonele inferioare C și F – regiuni situate mai jos de peretele inferior al venei pulmonare drepte [1, 10, 11].

În cazurile când reperele anatomice sunt slab vizualizate, la pacienții cu opacități extinse ale câmpurilor pulmonare, fiecare pulmon este divizat în 3 regiuni egale [10, 11].

În etapa următoare, fiecare dintre cele 6 zone este evaluată cu un scor între 0 și 3 puncte în baza caracteristicilor și amplitudinii anomaliilor pulmonare locale:

- scor 0 – fără leziuni vizibile;
- scor 1 – infiltrate interstițiale;
- scor 2 – infiltrate interstițiale și alveolare (cu predominanța celor interstițiale);
- scor 3 – infiltrate interstițiale și alveolare (cu predominanța celor alveolare) [1, 10].

Cele 6 scoruri pot fi agregate pentru a obține un scor global care variază între 0 și 18 puncte. Cu cât scorul obținut este mai mare, cu atât plămânul este mai grav afectat [1, 10, 11, 13].

Scorurile obținute pentru fiecare zonă, precum și scorul total sunt indicate la sfârșitul raportului imagistic, după descrierea patologiei vizualizate. Volumul de implicare al segmentelor pulmonare corelează cu severitatea bolii. Codificarea locului și a tipului de leziuni pulmonare face compararea examenelor radiologice mai rapidă și semnificativ mai consistentă, fapt care permite gestionare mai bună a pacienților.

Un studiu retrospectiv observațional a examinat scorul Brixia într-o cohortă din 953 de pacienți cu COVID-19. Acest studiu, în baza radiografiilor toracice obținute la internarea pacienților, a determinat potențiala aplicare a scorului Brixia în prezicerea rezultatelor. Scorul Brixia a fost semnificativ mai mare la decedați (mediana 12), comparativ cu pacienții externați (mediana 8; $p < 0,0001$). Rezultatele obținute au sugerat că scorul Brixia poate fi folosit pentru a prezice mortalitatea. Astfel, studiul a evaluat doar mortalitatea în spital și nu a comparat eficiența diferitor sisteme de scor [16].

Alt studiu retrospectiv observațional a examinat o cohortă de 340 de pacienți cu COVID-19 și a comparat două scoruri la internare: scorul Brixia și scorul procentual de opacifiere pulmonară. Autorii au concluzionat că scorul Brixia poate prezice mortalitatea, în timp ce scorul procentual de opacifiere pulmonară poate prezice necesitatea suportului ventilator [4].

Conform rezultatelor unor studii comparative, scorul Brixia, RALE și scorul procentual de opacifiere pulmonară cu o bună fiabilitate și reproductibilitate prezic efectele adverse în infecția cu SARS-CoV-2. Scorurile mai mari au fost puternic asociate cu admiterea în UTI sau decesul până la 60 de zile după diagnosticarea infecției cu SARSCoV-2 [9]. Analiza valorii diagnostice și prognostice a scorului RALE a constatat că radiografia toracică nu este un instrument de diagnostic valid pentru COVID-19, însă poate prezice severitatea maladiei, rezultatele adverse, necesitatea în suplimentarea cu oxigen, necesitatea de internare în UTI și necesitatea în ventilație mecanică invazivă [15].

Scorul Brixia este superior scorului total de severitate în estimarea mortalității în spital, iar scorul total de severitate are o asociere relativ mică cu rata de recuperare. Mai mult, scorul Brixia a corelat pozitiv cu alți indicatori clinici (indicele de masă corporală, vârsta, comorbiditățile, raportul PaO₂/FiO₂, valorile SpO₂) și de laborator (proteina C reactivă, D-dimerii), în special la pacienții cu COVID-19 cu forme moderate până la severe, și trebuie inclus într-un model predictiv cu alți factori clinici [3, 4].

Analiza de corelație a evidențiat o asociere între scorurile de cuantificare a severității COVID-19, între scorurile Brixia și RALE. Coeficientul de corelație dintre modificările la radiografia toracică și scorul Brixia a fost 0,865 ($p < 0,01$) [7].

Deoarece anomaliile pulmonare din COVID-19 nu generează întotdeauna o simptomatologie clinică proporțională, e necesară standardizarea, în încercarea de a corela exact anomaliile pulmonare la radiografiile toracice și parametrii clinici. Raportarea modificărilor pulmonare pe imaginile convenționale cu raze X toracice a fost până acum standardizată folosind scorurile Brixia, SARI, RALE și alte scoruri de severitate [7, 13, 14], dintre care scorul Brixia a arătat cea mai puternică corelație cu severitatea clinică a maladiei și cel mai bun predictor pentru rezultate negative la pacienții din UTI [3, 4, 7, 13, 14].

Studiile retrospective de cohortă, care au evaluat corelația scorului Brixia cu rezultatele pacienților cu COVID-19, au constatat că pacienții cu un scor < 8 puncte au avut un prognostic bun, iar un scor ≥ 8 puncte prezice independent rezultatele adverse (tromboembolism venos, embolie pulmonară, hemoragie gastro-intestinală, sindrom coronarian acut, accident vascular cerebral ischemic etc.), severitatea maladiei și mortalitatea generală [3]. Un studiu retrospectiv de cohortă și un studiu de caz-control au relevat că scorul Brixia > 11 puncte [17], iar un studiu retrospectiv de cohortă a constatat că scorul Brixia > 12 puncte [6] a fost semnificativ

($p < 0,05$) asociat cu mortalitatea crescută din cauza COVID-19 [1].

Un studiu a inclus 130 de pacienți cu COVID-19 cu vârsta medie de $57,09 \pm 13,73$ ani, inclusiv 79 de pacienți au decedat. Printre pacienții decedați, scorul mediu Brixia a constituit $12,13 \pm 2,50$ puncte, iar printre pacienții externați $-11,18 \pm 2,30$ puncte ($p < 0,05$). Autorii au concluzionat că scorul Brixia prezice cu acuratețe rezultatul la pacienții infectați cu COVID-19, iar scorul > 12 puncte a fost asociat cu mortalitate crescută [6].

Cuantificarea rezultatelor radiologice folosind scorul Brixia a evidențiat cel mai frecvent maladie moderată cu un scor de 13-16 puncte (33,7%), urmată de forma severă cu un scor de 17-18 puncte (29,7%), forma mai puțin severă – cu un scor de 7-12 puncte (27,4%) și, în sfârșit, forma ușoară a maladiei cu un scor de 0-6 puncte (9,1%) [13].

În cazurile ușoare și moderate de COVID-19 anomaliile pe radiografiile toracice pot lipsi, în timp ce în cazurile severe, opacitățile sunt vizibile bilateral – fie opacități interstițiale și/sau de tip alveolar. Aceste opacități sunt situate la periferia plămânilor, în lobi inferiori și au o tendință de confluență [14].

Prin urmare, mai multe studii au confirmat că cuantificarea radiologică a severității COVID-19 și evaluarea progresării maladiei la examenul radiografic prin scorul Brixia este extrem de important în management și necesitatea ventilației mecanice invazive. Scorul Brixia a fost singurul predictor independent al rezultatelor adverse la pacienții spitalizați cu COVID-19. În special, scorul Brixia a prezentat o putere excelentă de predicție a mortalității în spital și necesității ventilației mecanice invazive [11, 17, 18].

În iulie 2022 a fost propus scorul modificat Brixia, care reprezintă suma bazată pe cuantificarea severității radiologice pe o scală de la 0 la 3 în 12 zone anatomice ale plămânilor, cu un accent mai mare pe consolidarea pulmonară. Fiecare din cele 6 zone ale scorului Brixia a fost divizată suplimentar în 2 subzone – laterală și medială, iar definiția scorului trei a fost modificată de la „infiltrete interstițiale și alveolare cu predominanță alveolară”, așa cum este definit în scorul Brixia, la „consolidări pulmonare”. Scorul modificat Brixia mai mare a fost asociat cu un nivel mai ridicat de suport respirator în momentul efectuării radiografiei toracice. Scorul modificat Brixia, comparativ cu scorul Brixia (0-36 puncte față de 0-18 puncte), a făcut posibilă cuantificarea de înaltă rezoluție (spațial mai detaliată) a pneumoniei COVID-19 [7].

Așadar, aplicarea unui scor radiologic prin imagistica cu raze X portabilă, vine să amelioreze

managementul pacientului cu COVID-19. Radiografiile toracice sunt un instrument bun de monitorizare a manifestărilor pulmonare la pacienții cu COVID-19, iar sistemul Brixia este o metodă exactă de predicție a severității bolii și corelează puternic cu severitatea și rezultatul maladiei. Scorul Brixia poate fi incorporat cu alți factori clinici într-un model predictiv pentru a prezice mortalitatea în spital.

Concluzii.

1. Scorul Brixia este un sistem de cuantificare rapid, exact la pacienții cu COVID-19. Acest scor corelează puternic cu severitatea și rezultatul maladiei, în special la pacienții cu forme moderate până la severe.
2. Radiografia toracică, prin sistemul scorului Brixia, este util în stratificarea riscului pacienților cu COVID-1, triaj cât și determinarea severității leziunilor pulmonare.
3. Scorul Brixia corelează pozitiv cu alți indicatori clinici (indicele de masă corporală, vârsta, comorbiditățile, raportul PaO₂/FiO₂, valorile SpO₂) și de laborator (proteina C reactivă, d-dimerii), și trebuie inclus într-un model predictiv cu alți factori clinici.
4. Cuantificarea radiologică a severității COVID-19 și evaluarea progresării maladiei la examenul radiografic prin scorul Brixia a fost singurul predictor independent al rezultatelor adverse la pacienții spitalizați cu COVID-19, a prezentat o putere excelentă de predicție a mortalității în spital și necesității ventilației mecanice invazive.

Bibliografie.

1. Wasilewski P, Mruk B, Mazur S, Póltorak-Szymczak G, Sklinda K, Walecki J. *COVID-19 severity scoring systems in radiological imaging - a review*. Pol J Radiol. 2020; 85: e361-e368.
2. Sinha N, Jalan D, Jain P. *Role of Modified RALES and Brixia Scores in Predicting the COVID-19 Positivity among the Suspected Patients: A Cross-sectional Observational Study*. J Clin Diag Res. 2022; 16(3): OC10-OC15.
3. Biswas N, Chowdhury J, Majumder R, Yesmin M, Biswas P, Aziz A et al. *Pattern of Chest X-rays findings and clinical correlation with the severity in COVID-19 (RT-PCR positive) infected patients admitted in a COVID-19 dedicated hospital in Bangladesh*. Bangladesh J Medicine. 2022; 33: 280-292.
4. Balbi M, Caroli A, Corsi A, Milanese G, Surace A, Di Marco F et al. *Chest X-ray for predicting mortality and the need for ventilatory support in COVID-19 patients presenting to the emergency department*. Eur Radiol. 2021; 31(4): 1999-2012.
5. Sverzellati N, Ryerson C, Milanese G, Renzoni E, Volpi A, Spagnolo P et al. *Chest radiography or computed tomography for COVID-19 pneumonia? Comparative study in a simulated triage setting*. Eur Respir J. 2021; 58(3): 2004188.
6. Agrawal N, Chougale S, Jedge P, Iyer S, Dsouza J. *Brixia Chest X-ray Scoring System in Critically Ill Patients with COVID-19 Pneumonia for Determining Outcomes*. J Clin Diag Res. 2021; 15(8): OC15-OC17.
7. Setiawati R, Widyoningroem A, Handarini T, Hayati F, Basja A, Putri A et al. *Modified Chest X-Ray Scoring System in Evaluating Severity of COVID-19 Patient in Dr. Soetomo General Hospital Surabaya, Indonesia*. Int J Gen Med. 2021; 14: 2407-2412.
8. Moroni C, Cozzi D, Albanesi M, Cavigli E, Bindi A, Luvarà S et al. *Chest X-ray in the emergency department during COVID-19 pandemic descending phase in Italy: correlation with patients' outcome*. Radiol Med. 2021; 126(5): 661-668.
9. Sharma U, Thapaliya S, Shrestha M, Shrestha R, Thakur L, Rai U et al. *Chest X-ray findings and severity score of patients with respiratory symptoms in covid-19 intensive care unit of a teaching hospital*. JBPPIHS. 2022; 5(1): 41-47.
10. Signoroni A, Savardi M, Benini S, Adami N, Leonardi R, Gibellini P et al. *BS-Net: Learning COVID-19 pneumonia severity on a large chest X-ray dataset*. Med Image Anal. 2021; 71: 102046.
11. Fogante M, Cavagna E, Rinaldi G. *Chest X-Ray Scoring System in COVID-19 Pneumonia: An Added Value in the Evaluation of the Disease Severity*. EJMO. 2021; 5(4): 305-310.
12. Islam N, Ebrahimzadeh S, Salameh J, Kazi S, Fabiano N, Treanor L et al. *Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19*. Cochrane Database Syst Rev. 2021; 3(3): CD013639.
13. Moodley S, Sewchuran T. *Chest radiography evaluation in patients admitted with confirmed COVID-19 infection, in a resource limited South African isolation hospital*. SA J Radiol. 2022; 26(1): a2262.
14. Filip C, Covali R, Socolov D, Akad M, Carauleanu A, Vasilache I et al. *Brixia and qSOFA Scores, Coagulation Factors and Blood Values in Spring versus Autumn 2021 Infection in Pregnant Critical COVID-19 Patients: A Preliminary Study*. Healthcare (Basel). 2022; 10(8): 1423.
15. Kerpel A, Apter S, Nissan N, Hourri-Levi E, Klug M, Amit S et al. *Diagnostic and Prognostic Value of Chest Radiographs for COVID-19 at Presentation*. West J Emerg Med. 2020; 21(5): 1067-1075.
16. Maroldi R, Rondi P, Agazzi G, Ravanelli M, Borghesi A, Farina D. *Which role for chest x-ray score in predicting the outcome in COVID-19 pneumonia?* Eur Radiol. 2021; 31(6): 4016-4022.
17. Setiapiarung D, Tresnasari C, Awalia Yulianto F. *Brixia Score for Predicting Mortality and Length of Stay in COVID-19 Confirmed Patients at the Hospital in Bandung*. GMHC. 2022; 10(1): 49-55.
18. Hanley M, Brosnan C, O'Neill D, Ni Mhuircheartaigh N, Logan M, Morrin M et al. *Modified Brixia chest X-ray severity scoring system and correlation with intubation, non-invasive ventilation and death in a hospitalised COVID-19 cohort*. J Med Imaging Radiat Oncol. 2022; 66(6): 761-767.

C.Z.U.: [616.24-002.5+616.98:578.828]-07-08:614.2
DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.3-80.29>

TB ȘI HIV: O DUBLĂ POVARĂ ÎN SĂNĂTATEA PUBLICĂ

¹Igor IVANES, doctorand

¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

e-mail: ivanesisigor@gmail.com

Rezumat.

Coinfecția TB/HIV reprezintă o provocare majoră de sănătate publică la nivel global, cu implicații grave asupra morbidității și mortalității. Interacțiunea complexă dintre aceste două afecțiuni contribuie la un risc crescut de progresie rapidă a ambelor boli. Studiile recente evidențiază necesitatea diagnosticării precoce prin metode avansate, cum ar fi testele moleculare rapide, și a inițierii timpurii a terapiei antiretrovirale pentru a reduce incidența și mortalitatea. Strategiile integrate, incluzând prevenția și tratamentul personalizat, sunt esențiale, mai ales în contextul formelor rezistente la medicamente. În ciuda progreselor înregistrate, provocările legate de stigmatizare, accesul limitat la tratament și interacțiunile medicamentoase necesită eforturi continue pentru a îmbunătăți rezultatele clinice.

Cuvinte cheie: tuberculoză, HIV, coinfecție, diagnostic, tratament.

Summary. TB and HIV: A Double Burden in Public Health.

The TB/HIV coinfection represents a major global public health challenge, with severe implications for morbidity and mortality. The complex interaction between these two conditions significantly increases the risk of rapid progression for both diseases. Recent studies highlight the need for early diagnosis using advanced methods, such as rapid molecular tests, and timely initiation of antiretroviral therapy to reduce incidence and mortality. Integrated strategies, including prevention and personalized treatment, are essential, especially in the context of drug-resistant forms. Despite progress, challenges related to stigma, limited access to treatment, and drug interactions require ongoing efforts to improve clinical outcomes.

Keywords: tuberculosis, HIV, coinfection, diagnosis, treatment.

Резюме. Туберкулез и ВИЧ: Двойное бремя для общественного здравоохранения.

Коинфекция туберкулезом (ТБ) и ВИЧ представляет собой серьезную глобальную проблему здравоохранения, с тяжелыми последствиями для заболеваемости и смертности. Сложное взаимодействие между этими двумя заболеваниями значительно увеличивает риск быстрого прогрессирования обеих болезней. Последние исследования подчеркивают необходимость ранней диагностики с использованием современных методов, таких как молекулярные экспресс-тесты, и своевременного начала антиретровирусной терапии для снижения заболеваемости и смертности. Интегрированные стратегии, включая профилактику и персонализированное лечение, являются ключевыми, особенно в контексте лекарственно-устойчивых форм. Несмотря на достигнутый прогресс, проблемы, связанные со стигматизацией, ограниченным доступом к лечению и лекарственными взаимодействиями, требуют постоянных усилий для улучшения клинических результатов.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ, коинфекция, диагностика, лечение.

Introducere.

Tuberculoza (TB) și virusul imunodeficienței umane (HIV) reprezintă două dintre cele mai importante probleme de sănătate publică la momentul actual, având un impact semnificativ asupra morbidității și mortalității la nivel global. Potrivit Raportului Global al Tuberculozei 2024, publicat de Organizația Mondială a Sănătății (OMS), aproximativ 10,8 milioane de persoane s-au îmbolnăvit de tuberculoză în 2023, iar 1,25 milioane au decedat din cauza acestei boli. Dintre aceștia, aproximativ 161.000 de decese au fost asociate coinfecției TB/HIV, ceea ce subliniază impactul semnificativ al acestei combinații devastatoare

Tuberculoza (TB) a revenit ca una dintre principalele cauze de deces provocate de un singur agent infecțios la nivel global, după ce în ultimii ani COVID-19 a fost dominant. Această situație reflectă efectele persistente ale întreruperilor în serviciile de diagnostic și tratament pentru TB din timpul pandemiei de COVID-19. (World Health Organization) [1].

În sec. XXI la nivel global se constată o răspândire accelerată a două epidemii interdependente: infecția cu HIV și tuberculoza. Estimările indică faptul, că o treime din populația mondială este purtătoare a bacilului *Mycobacterium tuberculosis*, în timp ce aproximativ 60 de milioane de persoane sunt infectate cu HIV, dintre care 4,4 milioane

sunt afectate de coinfecția TB/HIV. Confruntarea simultană cu epidemia HIV și tuberculoza constituie o paradigmă emergentă de sănătate publică, impunând reconsiderarea și reevaluarea metodelor tradiționale de prevenire și control al bolilor infecțioase.

Coexistența acestor două afecțiuni nu este doar o coincidență epidemiologică, ci reflectă o interacțiune complexă, cu implicații profunde pentru diagnostic și management. Această coinfecție reprezintă o provocare dublă pentru sănătatea publică, combinând tratamentul TB cu dificultățile adăugate de gestionarea HIV [2, 3, 4, 5].

Scopul acestui articol a fost de a analiza modul în care TB și HIV se influențează reciproc, subliniind descoperirile și strategiile relevante în gestionarea coinfecției. S-au analizat datele epidemiologice disponibile, provocările și soluțiile din diagnosticul și tratamentul coinfecției și studiile inovatoare relevante. Articolul oferă direcții importante pentru cercetările și politicile viitoare din domeniu.

Materiale și metode.

Pentru atingerea scopului propus, cu ajutorul motorului de căutare Google Scholar și a bazelor de date PubMed, Medline, Web of Science, Embase, Hinari conform frazelor-cheie.

Rezultate și discuții.

Istoria coinfecției TB-HIV începe în anii 1980, o perioadă marcată de apariția și răspândirea globală a HIV. Această perioadă a fost, de asemenea, caracterizată de o creștere alarmantă a cazurilor de TB, în special în rândul persoanelor care trăiesc cu HIV (PTH). Descoperirea inițială a TB la pacienții cu SIDA în Florida și la utilizatorii de droguri din SUA a subliniat legătura strânsă dintre cele două afecțiuni [2].

Dezintegrarea sistemului de sănătate din Europa de Est în urma etapei "Perestroika" și dezmembrarea Uniunii Sovietice au contribuit, de asemenea, la ascensiunea a cazurilor de TB, în special a formelor multidrog rezistente (MDR-TB) [6]. Această creștere a fost însoțită de o creștere a incidenței TB în rândul populației cu HIV, demonstrând cum schimbările sociale și economice pot influența dinamica epidemiologică a bolilor infecțioase.

Principalul factor în dezvoltarea tuberculozei este infecția cu HIV. Persoanele care trăiesc cu HIV prezintă un risc de îmbolnăvire cu tuberculoză de aproximativ 20 de ori mai mare decât persoanele seronegative [7]. Tuberculoza asociată cu HIV afectează în mod disproporționat în special grupurile vulnerabile expuse atât la TB, cât și la HIV [8].

Evoluția acestei coinfecții în secolul XXI a fost marcată de o serie de succese, dar și de provocări semnificative. Eforturile comunității mondiale, inclusiv ale Organizației Mondiale a Sănătății (OMS)

și ale diferitelor programe naționale, au contribuit la scăderea ratelor de TB prin introducerea metodelor noi de diagnostic și tratament, precum și prin elaborarea strategiei OMS pentru stoparea epidemiei de TB [3, 4].

Rata coinfecției TB-HIV a rămas o problemă majoră, în special în regiunile cu o povară mare de HIV, cum ar fi Africa Subsahariană și Europa de Est [9, 5].

Statisticile recente indică o creștere constantă a incidenței TB în rândul persoanelor care trăiesc cu HIV (PTH). Între 2014 și 2018, rata de coinfecție TB-HIV în regiunea OMS Europa a crescut de la 8% la 13%, iar doar 73% dintre cei diagnosticați au primit tratament antiretroviral [2]. Această evoluție evidențiază necesitatea urgentă de a aborda multiplele provocări asociate coinfecției TB-HIV, cum ar fi dificultățile de diagnostic, stigmatizarea și accesul limitat la tratament.

În Europa de Est și Asia Centrală, rata coinfecției TB-HIV continuă să crească, în parte datorită unor factori sociali cum ar fi sărăcia și condițiile de locuire supraaglomerate, care contribuie la răspândirea TB [10, 11, 12].

O provocare pentru un control eficient al tuberculozei în Republica Moldova este asocierea tuberculozei cu infecția HIV. Ponderele coinfecției TB/HIV printre cazurile noi și recidive TB în anul 2022 a constituit 11,1%; 2021 - 10,4%, în comparație cu anul 2020 - 12,5% [13].

Așadar, istoria coinfecției TB-HIV este una complexă, marcată de succese semnificative, dar și de provocări continue. Înțelegerea evoluției acestei coinfecții este crucială pentru elaborarea unor strategii eficiente de sănătate publică, adaptate la realitățile sociale, economice și medicale actuale. Interacțiunea dintre tuberculoză (TB) și virusul imunodeficienței umane (HIV) reprezintă un aspect central în dinamica și complexitatea managementului coinfecției. Această interacțiune nu numai că amplifică riscul și gravitatea fiecărei boli, dar complică și abordările terapeutice și de prevenție.

În cazul infecției cu HIV, se observă o scădere a numărului de celule CD4+ în sânge. Cantitatea lor se reduce cu 50-70 de celule pe 1 mm^3 pe an. În consecință, activitatea imunologică a organismului scade, ceea ce slăbește capacitatea sistemului imunitar de a preveni răspândirea micobacteriilor tuberculozei. Prin urmare, chiar și un contact scurt cu o persoană bolnavă de tuberculoză este periculos pentru o persoană infectată cu HIV. Manifestările tuberculozei pulmonare la pacienții cu infecție HIV depind de gradul de imunodeficiență (numărul de limfocite CD4+). În stadiile incipiente ale infecției cu

HIV, când imunitatea pacienților este normală (adică numărul de limfocite CD4+ este mai mare de 500-600 celule pe 1 mm³), evoluția tuberculozei este aceeași ca la persoanele fără deficit imunitar. Dacă numărul de CD4+ este sub 200, procesul tuberculos devine generalizat.

În caz de imunodeficiență severă, când numărul de limfocite CD4+ este mai mic de 100 celule pe 1 mm³, evoluția tuberculozei este adesea însoțită de apariția altor boli secundare, care maschează tabloul clinic al tuberculozei și complică semnificativ diagnosticarea acesteia. Manifestările radiologice ale tuberculozei organelor respiratorii în stadiile avansate ale infecției cu HIV sunt adesea atipice.

HIV accelerează progresia TB prin suprimarea sistemului imunitar, crescând astfel susceptibilitatea la infecția activă cu *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). La persoanele cu HIV, riscul de a dezvolta TB activă este semnificativ mai mare, un factor agravat de imunosupresia asociată HIV, care reduce capacitatea organismului de a lupta împotriva infecțiilor [2,5]. De exemplu, riscul de boală după infectarea cu MTB la persoanele imunocompetente este de aproximativ 10% pe parcursul vieții, comparativ cu 10% pe an la persoanele cu HIV, în regiunile cu răspândire înaltă a tuberculozei [9]. TB/HIV are un risc de eșec terapeutic de 7 ori mai mare și de deces de 3 ori mai mare decât persoanele HIV negative [2].

Infecția tuberculoasă (IT) reprezintă o etapă normală în dezvoltarea procesului infecțios, care se caracterizează prin persistența *M. tuberculosis* în organism. Detectarea infecției tuberculoase este o sarcină cheie pentru asigurarea controlului global al bolii pentru PTH [14]. Riscul de a dezvolta boala activă crește în condiții de scădere a imunității, la persoanele infectate HIV (7-13% anual). Pentru diagnosticul IT la PTH sunt folosite testul tuberculinic și testul IGRA [15].

Cu scop profilactic la PTH se recomandă tratamentul preventiv cu diferite scheme de preparate antituberculoase, cel mai frecvent este folosită Isoniazida sau Isoniazida și Rifapentina. Majoritatea autorilor constată o eficacitate înaltă a tratamentului preventiv la PTH [16,17,13,18,19,20].

Într-un studiu efectuat în Elveția între anii 1988-2022 cu un lot de 21.528 PTH, au fost cercetați mai mulți factori care acționează asupra îmbolnăvirii de TB la PTH: Influența screening-ului infecției tuberculoase, tratamentul preventiv al TB, tratamentul antiretroviral și impactul scăderii încărcăturii virale asupra răspândirii infecției tuberculoase și a tuberculozei active. Testul infecției tuberculoase pozitiv are un risc major de dezvoltare a TB la PTH, însă el a fost pozitiv doar la 10,5 %, din cauza unei

sensibilități scăzute la persoanele cu imunodeficiență. Tratamentul preventiv nu a fost efectuat la 56 % dintre persoane cu testul pozitiv. Tratamentul precoce antiretroviral la PTH are o importanță decisivă și este principalul factor pentru scăderea riscului dezvoltării TB la PTH [32, 15].

Organizația Mondială a Sănătății (OMS) promovează inițiative colaborative cheie pentru a atenua impactul coinfecției TB-HIV. Aceste inițiative reprezintă piatra de temelie a sinergiei TB/HIV, înscrise în cadrul strategiei Stop TB. Această strategie, în concordanță cu aplicarea programelor de tratament direct observat, scurt (DOTS), contribuie la optimizarea gestionării și terapiei TB rezistente la multiple medicamente (M/XDR-TB) și HIV. Managementul TB în rândul persoanelor infectate cu HIV se structurează pe trei piloni denumiți «cele trei I-uri»: identificarea intensificată a cazurilor, terapia preventivă cu isoniazid și controlul infecției. Inițiativa ONU privind HIV/SIDA (UNAIDS), în parteneriat cu OMS, a extins acest cadru adăugând alte trei componente, acum cunoscute ca «cele șase I-uri», care includ: inițierea terapiei antiretrovirale (TARV), integrarea serviciilor TB/HIV și angajarea comunității. Ulterior, OMS a lansat strategia pentru Eradicarea TB, având ca scop final eliminarea tuberculozei ca problemă majoră de sănătate publică. De asemenea, UNAIDS își propune să eradicaze HIV ca pericol pentru sănătatea publică până în anul 2030 [21,5].

În țările cu resurse limitate, OMS recomandă utilizarea unui algoritm de screening clinic care include: tuse, febră, transpirații nocturne și pierdere în greutate. În ciuda limitărilor oricărui algoritm de screening, acesta are o sensibilitate globală de 79% și o valoare predictivă negativă de 98% la o prevalență de 5% a TB printre PTH [22].

În mediile cu prevalență mare de HIV sunt necesare intervenții menite pentru oprirea transmiterii tuberculozei rezistente, care includ metode eficiente molecular-genetice rapide, îmbunătățirea controlului infecției prin screeningul activ al contactilor, efectuarea chimioprofilaxiei la persoanele infectate și folosirea schemelor de tratament cu preparate noi [23].

Conform datelor obținute în urma unui studiu meta-analitic pentru depistarea precoce a HIV infecției este necesar screening-ul nu numai a bolnavilor de tuberculoză, dar și a contactilor cazurilor index [24].

Particularitățile de evoluție a tuberculozei la HIV infectați:

manifestările clinice a tuberculozei la HIV infectați depind de gradul imunosupresiei; la pacienții cu stadiul I-II HIV tuberculoza nu se deosebește de pacienții seronegativi; cu progresarea

imunodeficienței tabloul clinic al tuberculozei se agravează. În condițiile scăderii imunității, nu are loc formarea granulomului și TB se extinde în alte organe și sisteme, de aceea apar formele extrapulmonare și generalizate de tuberculoză; micobacteriile de tuberculoza sunt mai greu depistate și sunt necesare metode noi de identificare a agentului patogen [25].

La PTH cu TB pulmonară deseori frotiul de spută este negativ. OMS recomandă Xpert MTB/RIF și mai recent, Xpert Ultra ca test inițial pentru diagnosticul TB la PTH, deoarece aceste teste au o sensibilitate mai mare decât microscopia convențională (81–88%, comparativ cu 50% pentru frotiurile de spută) și, de asemenea, o specificitate foarte bună 95–98%. Metoda Xpert a fost susținută pentru a detecta *M. tuberculosis* atât în eșantioanele de spută cât și în probele extrapulmonare. Platformele Xpert adaugă valoarea detectării mutațiilor în gena *rpoB* (indicând rezistență la rifampicină), ceea ce permite inițierea unui tratament adecvat și rapid [26]. Pentru pacienții cu numărul CD4 <100 celule/ml în special când sunt incapabili să producă spută, formele diseminate pot fi identificate folosind un test de urină - lipoarabinomannan (LAM). Acesta metodă identifică persoanele cu risc înalt de deces. Cu toate acestea, chiar și cu inițierea imediată a tratamentului anti-TB adecvat și o bună acoperire TARV, mortalitatea rămâne inacceptabil de mare în acest grup – până la 50% [27].

Un alt aspect îngrijorător este creșterea incidenței formelor de TB rezistente la medicamente (MDR TB și XDR-TB) în rândul PTH. Rezistența la medicamente reprezintă o problemă semnificativă în gestionarea coinfecției, complicând tratamentul și crescând riscul de morbiditate și mortalitate. Eforturile de a elucida această problemă, inclusiv prin implementarea unor abordări terapeutice integrate și colaborative, rămân o prioritate în contextul actual [28].

Aspectele epidemiologice actuale ale coinfecției TB-HIV subliniază importanța unei abordări holistice, care să includă nu doar tratamente medicale, ci și strategii de sănătate publică adaptate la contextele locale.

Interacțiunile medicamentoase între schemele de tratament TB și cele antiretrovirale (TARV) reprezintă o altă provocare majoră. Multe medicamente utilizate în tratamentul TB au interacțiuni semnificative cu TARV, necesitând ajustări ale regimurilor terapeutice și monitorizare atentă pentru a preveni reacțiile adverse sau scăderea eficacității tratamentului [5].

Managementul coinfecției TB-HIV necesită tactici de diagnostic și tratament bine coordonate, care să țină cont de complexitatea și interacțiunile dintre cele două boli. Progresele recente în acest domeniu

reflectă un efort concertat al comunității medicale de a face față provocărilor cauzate de coinfecție, care ar contribui la scăderea indicatorilor mortalității.

Aderența la tratament și gestionarea efectelor secundare devin deosebit de importante. Regimurile de tratament trebuie să fie adaptate pentru a minimiza interacțiunile medicamentoase și pentru a asigura eficacitatea tratamentului [29].

Abordarea coinfecției TB-HIV în secolul XXI necesită o combinație de strategii inovatoare de diagnostic și tratament, care trebuie adaptate la specificul fiecărui pacient. Continuarea cercetării și dezvoltării în acest domeniu este esențială pentru îmbunătățirea rezultatului tratamentului pacienților și micșorarea cazurilor de deces în coinfecția TB-HIV.

Un exemplu ilustrativ este utilizarea terapiei antiretrovirale (TARV) în reducerea incidenței TB în rândul persoanelor cu HIV. Un studiu efectuat în Elveția între anii 1988-2022 cu un lot de 21.528 persoane care trăiesc cu HIV a demonstrat că tratamentul precoce antiretroviral este un factor decisiv în scăderea riscului dezvoltării TB [15]. Acest studiu subliniază importanța inițierii timpurii a ART în prevenția TB în rândul PTH.

Inovații importante au fost realizate și în domeniul diagnosticului. De exemplu, utilizarea testelor rapide de diagnostic molecular, cum ar fi Xpert Ultra, lipoarabinomannan (LAM) în urină, care au îmbunătățit semnificativ capacitatea de detectare precoce a TB la persoanele cu HIV, permițând un tratament mai rapid și mai eficient [18].

Strategiile de profilaxie, s-au dovedit a fi eficiente în prevenirea TB la persoanele cu HIV [16]. Aceste abordări oferă o metodă promițătoare de reducere a incidenței TB în rândul PTH, în special în regiunile cu răspândire mare a HIV.

Un aspect crucial în tratamentul coinfecției TB-HIV este managementul TB rezistente la medicamente (MDR-TB). Acesta necesită regimuri de tratament cu utilizarea noilor medicamente anti-TB, cum ar fi bedaquilina și delamanid. Pentru MDR-TB, ghidurile OMS includ opțiuni pentru regimuri mai scurte, iar studiile preliminare indică eficacitatea unor noi regimuri de șase luni [30].

Tratamentul precoce antiretroviral la PTH are o importanță decisivă și este principalul factor pentru scăderea riscului dezvoltării TB la PTH [15]. În plus, gestionarea sindromului inflamator de reconstituire imună (IRIS) este o altă provocare în tratamentul coinfecției. IRIS poate apărea la inițierea ART și necesită o intervenție, care adesea implică utilizarea corticosteroizilor [31].

Strategiile personalizate și orientate spre pacient în managementul coinfecției TB-HIV subliniază

necesitatea unei abordări integrate și adaptabile, care să țină cont de particularitățile fiecărui pacient și să ofere soluții terapeutice eficiente.

Concluzii.

Coinfecția TB-HIV prezintă o interacțiune complexă, unde HIV amplifică riscul și severitatea TB, în timp ce TB poate accelera progresia HIV. Acest ciclu reciproc negativ necesită o abordare integrată în managementul coinfecției. Diagnosticul coinfecției rămâne o provocare, mai ales în contextul prezentărilor clinice atipice și al interacțiunilor medicamentoase. Tratamentul eficient necesită o coordonare atentă între regimurile de TB și TARV.

Utilizarea TARV precoce și strategiile de profilaxie TB, au demonstrat progrese semnificative în gestionarea coinfecției. Totuși, este esențială continuarea cercetării și adaptarea strategiilor la contextele locale.

Este necesar un screening riguros și regulat pentru TB în rândul persoanelor cu HIV, utilizând metode diagnostice sensibile și adaptate la caracteristicile populației.

Abordarea individualizată a tratamentului, care ține cont de specificul fiecărui pacient, este esențială, în special în cazul TB MDR și XDR.

Eforturile de educare și conștientizare ar trebui intensificate pentru a reduce stigmatul asociat cu coinfecția și pentru a îmbunătăți aderența la tratament.

Cercetarea continuă este vitală pentru a explora noi strategii de tratament și pentru a îmbunătăți înțelegerea interacțiunii dintre TB și HIV.

O abordare intersectorială și colaborativă este necesară pentru a adresa complexitatea coinfecției TB-HIV, implicând atât sistemele de sănătate, cât și comunitățile și organizațiile neguvernamentale.

Coinfecția TB-HIV rămâne o provocare majoră de sănătate publică, necesitând o abordare multidisciplinară și inovatoare. Prin adoptarea unor strategii personalizate, orientate spre pacient și prin colaborare intersectorială, putem spera la un control mai eficient al acestei coinfecții și la îmbunătățirea calității vieții pacienților afectați.

Bibliografie.

- Global tuberculosis report 2024. Geneva: World Health Organization; 2024.
- Trăilescu A.M. *Particularitățile clinico-radiologice ale tuberculozei la infecția hiv*. Acta Medica Transilvanica. 2012; 2(2): 24-25
- Афанасьев Е.И., Русских О.Е. Современные тенденции в эпидемиологии туберкулеза и ВИЧ-инфекции в мире и в Российской Федерации. РМЖ. 2021;3:24-26.
- Lapshina I.S., Tsybikova E.B., Kulpesova M.A. *epidemiology of tuberculosis combined with HIV infection, in the constituent entities of the Russian Federation with a low rate of tuberculosis prevalence*. HIV Infection and Immunosuppressive Disorders.. 2022 Vol. 14, No. 2. P. 55–61,
- Singh A, Prasad R, Balasubramanian V, Gupta N. *Drug-Resistant Tuberculosis and HIV Infection: Current Perspectives*. HIV AIDS (Auckl). 2020 Jan 13;12:9-31.
- Pokrovsky V. *Tuberculosis and HIV/AIDS: the alien and the predator*. Lancet 2017 Sep 30;390(10102):1618–9.
- Sergevni VI, Tukacheva OV, Mikova OE, et al. *Long-Term Dynamics of HIV-Infected Mortality and Risk Factors of the Lethal Outcome in the Presence and Absence of Concomitant Tuberculosis*. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2022;21(6): 48–58.
- Hamada Y, Getahun H, Tadesse BT, et. al. *HIV-associated tuberculosis*. Int J STD AIDS. 2021 Aug;32(9):780-790.
- Чуйкова, М.М. Эпидемиологические аспекты ВИЧ-сочетанного туберкулеза. Вестник АГИУВ, № 1-2, 2015, с. 61-65.
- Duarte R, Lönnroth K, Carvalho C, et. al. *Tuberculosis, social determinants and co-morbidities (including HIV)*. Pulmonology. 2018 Mar-Apr;24(2):115-119.
- Matulyte E, Davidaviciene E, Kancauskiene Z, et al. *The socio-demographic, clinical characteristics and outcomes of tuberculosis among HIV infected adults in Lithuania: A thirteen-year analysis*. PLoS One. 2023 Mar 23;18(3):e0282046.
- Zaidi I, Sarma P, Khayyam K. *Sociodemographic factors affecting knowledge levels of tuberculosis patients in New Delhi*. Journal of Family Medicine and Primary Care 13(11):p 5152-5158, November. 2024
- TUBERCULOZA LA ADULT. Protocol clinic național (ediția VI) PCN- 123 Chișinău, 2024.
- Manina V.V., Starshinova A.A., Panteleev A.M. *Tuberculosis and hiv infection: epidemic situation in russia and in the world over the past ten years, features of detection and diagnosis*. HIV Infection and Immunosuppressive Disorders. 2017;9(4):7-16.
- Marius Zeeb, Burcu Tepekule, Katharina Kusejko, et al. *The Swiss HIV Cohort Study , Understanding the Decline of Incident, Active Tuberculosis in People With Human Immunodeficiency Virus in Switzerland*, Clinical Infectious Diseases, Volume 77, Issue 9, 1 November 2023, p. 1303–1311.
- Badje A, Moh R, Gabillard D, et al. *Effect of isoniazid preventive therapy on risk of death in west African, HIV-infected adults with high CD4 cell counts: long-term follow-up of the Temprano ANRS 12136 trial*. Lancet Glob Health; 2017 ; 5:e1080–9.
- World Health Organization; *Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management*. Geneva: W 2018.
- World Health Organization. *WHO Operational handbook on tuberculosis: module 1: prevention: tuberculosis preventive treatment*. Geneva: World Health Organization, 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331525>.

19. Zawedde-Muyanja S. *Towards tuberculosis elimination: reaching the most at-risk populations with tuberculosis preventive therapy*. Lancet Glob Health. 2023 Dec;11(12):e1834-e1835.
20. Sodeke, Olutomi and Shah, Sarita and Pals, et.al . *Lower Tuberculosis Incidence Among People with HIV Who Completed Isoniazid Preventive Therapy in Ukraine, a High-Burden Multidrug-Resistant Tuberculosis Setting: A Retrospective Cohort Study*. 2024.
21. Dlatu, N., Longo-Mbenza, B. & Apalata, T. *Models of integration of TB and HIV services and factors associated with perceived quality of TB-HIV integrated service delivery in O. R Tambo District, South Africa*. BMC Health Serv Res 2023 23, 804.
22. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health organization; 2022.
23. Khan PY, Yates TA, Osman M, et al. *Transmission of drug-resistant tuberculosis in HIV-endemic settings* Lancet Infect Dis. 2019;19(3):e77-e88.
24. Martinez L, Woldu H, Chen C, et al. *Transmission Dynamics in Tuberculosis Patients With Human Immunodeficiency Virus: A Systematic Review and Meta-analysis of 32 Observational Studies*. Clin Infect Dis.;73(9):e3446-e3455.
25. WHO. The global plan to Stop TB 2006–2015. Geneva, Switzerland: WHO; 2006
26. Molecular assays intended as initial tests for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB and rifampicin resistance in adults and children: rapid communication. Policy update. Geneva: World Health Organization; 2020.
27. Gupta-Wright A, Fielding K, Wilson D, et al. *Tuberculosis in hospitalized patients with human immunodeficiency virus: clinical characteristics, mortality, and implications from the rapid urine-based screening for tuberculosis to reduce AIDS related mortality in hospitalized patients in Africa*. In: Clin Infect Dis. 2020 Dec 17;71(10):2618-2626.
28. Geiger K., Patil A., Budhathoki C et. al. *Relationship between HIV viral suppression and multidrug resistant tuberculosis treatment outcomes*. PLOS Glob Public Health. 2024 May 6;4(5):e0002714.
29. Pooranagangadevi N and Padmapriyadarsini C *Treatment of Tuberculosis and the Drug Interactions Associated With HIV-TB Co-Infection Treatment*. Front. Trop. Dis 2022. 3:834013.
30. Migliori GB Tiberi S. *WHO drug-resistant TB guidelines 2022: what is new?*. Int J Tuberc Lung Dis.; 2022 , 26: 590-591.
31. Walker NF, Stek C, Wasserman S, *The tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: recent advances in clinical and pathogenesis research*. Curr Opin HIV AIDS 2018.;13(6):512–21.
32. Efsen AMW, Schultze A, Miller RF, et.al *TB: HIV study in EuroCoord. Management of MDR-TB in HIV co-infected patients in Eastern Europe: Results from the TB:HIV study*. J Infect. 2018 Jan;76(1):44-54.

C.Z.U.: 616.899-053.4

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.3-80.30>

ABORDAREA COMPLEXĂ A FACTORILOR DE RISC ÎN APARIȚIA TULBURĂRILOR DE DEZVOLTARE LA COPII DE VÂRSTĂ FRAGEDĂ

¹Victoria CEPRAGA, medic rezident pediater,^{1,2}Elena DOLAPCIU, cercet. științific,¹Dina BUJOR, cercet. științific,¹Olga CÎRSTEA, cercet. științific,^{1,2}Rodica EREMCIUC, asist. univer.,¹Rebeca CATARAGĂ, studentă,¹Adela HORODIȘTEANU-BANUH, conf. cercetător,^{1,2}Ninel REVENCO, dr. hab. în șt. med., prof. univer.¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu“, Chișinău, Republica Moldova²IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldovae-mail: dina.bujor@usmf.md

Rezumat.

Dezvoltarea neurologică reprezintă fundamentul procesului învățării și este esențială pentru maturizarea creierului. Dezvoltarea cerebrală reprezintă un proces complex, cu debut precoce, prenatal, cu continuare pe parcursul întregii vieți, fiind constituită dintr-o serie de procese biologice complexe, care modelează dezvoltarea sistemului nervos, cum ar fi formarea neuronilor, sinapselor și circuitelor neuronale, precum și stabilirea căilor de comunicare neuronale, ce au ca produs final formarea structurilor cerebrale, dezvoltarea abilităților și configurarea individuală a fiecărui copil. Dezvoltarea optimă a copilăriei timpurii cuprinde diverse domenii, inclusiv aspectele fizice, social-emoționale și lingvistic-cognitive. Identificarea în timp util a copiilor expuși riscului are o importanță capitală, deoarece trimiterea promptă către intervenții specializate reduce probabilitatea problemelor pe termen lung și îmbunătățește rezultatele la vârsta adultă. Asigurarea accesului timpuriu la intervenții este o prioritate cheie în abordarea întârzierilor de dezvoltare. Estimarea prevalenței și înțelegerea tipurilor specifice de întârzieri sunt pași inițiali esențiali în planificarea intervenției timpurii.

Cuvinte-cheie Factori de risc; Tulburări de dezvoltare; Tulburări de spectru autistic; Intervenție timpurie; Copii;

Summary. The complex approach of risk factors in the emergence of developmental disorders in children of young age.

Neurological development is the foundation of the learning process and is essential for brain maturation. Brain development is a complex process that begins early, prenatally, and continues throughout life, consisting of a series of complex biological processes that shape the development of the nervous system, such as the formation of neurons, synapses, and neural circuits, as well as the establishment of neural communication pathways, the final product of which is the formation of brain structures, the development of skills and the individual configuration of each child. Optimal early childhood development spans diverse domains, including physical, social-emotional, and linguistic-cognitive aspects. Timely identification of at-risk children is of critical importance, as prompt referral to specialist interventions reduces the likelihood of long-term problems and improves outcomes in adulthood. Ensuring early access to interventions is a key priority in addressing developmental delays. Estimating prevalence and understanding specific types of delays are essential initial steps in early intervention planning.

Keywords Risk factors; Developmental disorders; Autism spectrum disorders; Early intervention; Children;

Резюме. Комплексный подход факторов риска возникновения нарушений развития у детей раннего возраста.

Развитие является основой процесса обучения и имеет важное значение для созревания мозга. Развитие мозга – это сложный процесс, который начинается рано, внутриутробно и продолжается на протяжении всей жизни и состоит из ряда сложных биологических процессов, которые определяют развитие нервной системы, таких как образование нейронов, синапсов и нервных цепей, а также установление нейронных путей связи, конечным продуктом которых является формирование мозговых структур, развитие навыков и индивидуальной конфигурации каждого ребенка. Оптимальное развитие детей раннего возраста охватывает различные области, включая физические, социально-эмоциональные и лингвистически-когнитивные аспекты. Своевременное выявление детей из группы риска имеет решающее значение, поскольку быстрое направление к специалистам снижает вероятность долгосрочных проблем и улучшает результаты во взрослом возрасте. Обеспечение раннего

доступа к вмешательствам является ключевым приоритетом в решении проблем задержки развития. Оценка распространенности и понимание конкретных типов задержек являются важными первоначальными шагами в планировании раннего вмешательства.

Ключевые слова: Факторы риска; Нарушения развития; Расстройства аутистического спектра; Раннее вмешательство; Дети;

Introducere.

Perioada timpurie a copilăriei reprezintă o fereastră critică în dezvoltarea fizică, emoțională și intelectuală a unui copil, reprezentând totodată, una dintre cele mai vulnerabile, în apariția ulterioară a unor tulburări în dezvoltarea neurologică [1, 15, 21].

Perioadele cruciale pentru dezvoltarea normală a creierului sunt viața intrauterină (stadiile prenatale și perinatale) și primele săptămâni de viață (etapa postnatală). Stadiile incipiente ale formării sistemului nervos încep cu ectodermul, unul dintre straturile germinale, din care se formează creasta neurală și ulterior, continuă să se dezvolte sistemele nervoase periferice și centrale. Dezvoltarea sistemului neuronal începe în primele 3-4 săptămâni de gestație și reprezintă o etapă crucială în dezvoltarea neurobiologică [2, 24].

Tulburările de dezvoltare (TD) pot avea un impact profund asupra copiilor, dintre care cele mai frecvent întâlnite sunt tulburarea prin hiperactivitate cu deficit de atenție și cea de spectru autist, urmate de tulburările specifice de învățare și comunicare, și nu în ultimul rând dereglările motorii [3, 17].

Tulburările specifice de învățare afectează un procent semnificativ de copii, variind de la 5 la 15%, conform Asociației Americane de Psihiatrie. În ceea ce privește tulburarea din spectrul autistic, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a estimat în 2020, că 1 din 160 de copii din întreaga lume, suferă de tulburare din spectrul autistic (TSA). Cu toate acestea, Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor au stabilit o tendință de creștere în diagnosticarea tulburărilor din spectrul autismului în unele comunități, astfel menționând că povara acestor tulburări asupra copiilor, familiilor și comunităților afectate, este semnificativă [2, 18, 21].

Scopul lucrării.

A identifica totalitatea factorilor de risc și rolul lor în apariția tulburărilor de dezvoltare la copii cu vârsta până la 5 ani.

Material și metode.

O revizuire a literaturii de specialitate a fost realizată pentru a analiza efectele negative ale unor factori de risc asupra dezvoltării și pentru a explora mecanismele fiziopatologice asociate. Căutările au fost efectuate pe baza termenilor „factori de risc” și „tulburări de dezvoltare” în surse academice precum

PubMed, Google Scholar, Web of Science și Scopus, fiind selectate cele mai relevante lucrări din ultimii 5 ani.

Rezultate.

Identificarea timpurie a acestor tulburări ar putea permite intervenții precoce, favorizând dezvoltarea într-o fereastră de plasticitate neuronală ridicată. Totuși, din cauza ritmului rapid al schimbărilor de dezvoltare și al plasticității neuronale, detectarea precoce a acestor tulburări poate fi complexă, necesitând timp pentru ca semnele specifice să devină evidente [4, 23].

Poluarea aerului. Poluarea aerului are un impact semnificativ asupra căilor respiratorii și a sistemului cardiovascular, dar o serie de studii demonstrează efectele sale negative asupra creierului din cauza proceselor inflamatorii și a dezvoltării produșilor stresului oxidativ, contribuind la apariția maladiilor sistemului nervos central [5]. Magen-molho și colegii săi au efectuat un studiu caz-control care a implicat copii născuți între 2007 și 2012 în Israel, care au fost diagnosticați cu tulburări de spectru autist. Rezultatele au evidențiat o asociere pozitivă între aceste tulburări și expunerea gestațională la poluanții din aer. Aceste constatări sugerează că expunerea prenatală la particule fine cât și celor grosiere din aer poate fi asociată cu un risc crescut de apariție a TD [2].

Metalele grele. Este bine cunoscut că expunerea la metale grele în timpul sarcinii poate avea un impact negativ asupra dezvoltării fetale, cu modificări ulterioare în neurodezvoltare și comportament. Metalele toxice, cum ar fi arsenul, cadmiul, plumbul și mercurul, au fost asociate cu debutul tulburării de spectru autist (TSA), din cauza dereglării proceselor de transmisie neuronală și modificărilor în regiunile frontale și subcorticale ale creierului. Expunerea la metale grele în timpul etapelor critice ale dezvoltării fetale, crește nu numai riscul, ci și severitatea TSA. Alumiul este asociat cu severitatea simptomelor comportamentale ale TSA, fiind un agent neurotoxic și neuroinflamator important la copiii. S-a constatat, de asemenea, că nivelurile de zinc în sângele din cordonul ombilical din grupul de control au fost mai mari decât la copiii cu TSA, ceea ce poate sugera că copii cu tulburări de neurodezvoltare sunt expuși la deficite nutriționale în acest element. Nivelurile scăzute de Zn au fost deja asociate cu TSA ca factor de risc [5].

Pesticidele. Pesticidele utilizate în mod obișnuit au fost bine documentate că provoacă daune neurologice prin diferite mecanisme, cum ar fi stresul oxidativ, neuroinflamația, nivelurile crescute de calciu în celule, moartea celulelor neuronale și modificările nivelurilor de neurotransmițători. Expunerea la anumite pesticide în timpul sarcinii ar putea duce la TD la copii, astfel afectând memoria, cogniția și lingvistica și chiar ar putea crește riscul de apariție a TSA. Unele studii au găsit o asociere pozitivă doză-răspuns între alăptare, coeficient de inteligență și performanță școlară. Cu toate acestea, expunerea unui sugar la pesticide lipofile (cum ar fi piretroizii) sau metabolizii acestora prin laptele matern ar putea avea un efect advers. Acest impact s-ar putea datora efectului neurotoxic direct și specific al pesticidelor asupra dezvoltării [2, 5].

Medicamentele. Perturbarea mediului prenatal din cauza expunerii la unele tipuri de medicamente a fost asociată cu apariția TD la copiii, astfel o serie de medicamente utilizate în timpul sarcinii cum ar fi acidul valproic, talidomidă, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) cât și acetaminofenul (paracetamol), au fost demonstrați cu rol negativ, în apariția TD [5].

Glicemie maternă. Indicele glicemic matern ridicat, de asemenea are un impact negativ asupra dezvoltării creierului fetal și este asociat cu apariția unor tulburări de creștere, a motricității fine și grosiere cât și dificultăți de învățare, toți factori prezenți în TSA. Liu și colegii săi, printr-un studiu de caz, au confirmat, de asemenea, această legătură pozitivă între diabetul gestational (DG) și riscul de a dezvolta TSA, subliniind că copiii de sex masculin ai mamelor cu DG au mai multe șanse de a dezvolta TD. La fel, Persson și colegii săi, într-un studiu de cohortă care a implicat 1,4 milioane de copii suedezi, au identificat, de asemenea, că un diagnostic anterior de DG de tip I înainte de sarcină este un factor de risc pentru TSA, crescând șansa de a dezvolta de aproximativ 1,4 ori acest tip de tulburare [5, 25].

Obezitatea maternă. Obezitatea maternă a devenit o problemă din ce în ce mai evidentă la nivel mondial, adesea asociată cu o creștere a mortalității și morbidității materne și neonatale. Având în vedere prevalența ridicată a obezității, este important să înțelegem impactul acesteia în timpul sarcinii, deoarece această afecțiune implică modificări ale metabolismului lipidic și prezența inflamației cronice, situații care pot afecta programarea dezvoltării fetale intrauterine. Tulburările metabolice și inflamatorii materne, asociate tulburărilor de neurodezvoltare la copii, mai includ sindromul ovarului polichistic

și endometrioza. Mai mult, modificări epigenetice au fost constatate la copiii născuți din mame cu un anamnezic prelungit al infertilității, precum și la cei concepuți prin proceduri suplimentare de fertilizare [5, 6, 25].

Microbiota intestinală a mamei. Relația dintre tractul gastrointestinal și sistemul nervos a atras atenția, în mod special, impactul microbiotei intestinale asupra patofiziologiei diferitelor tulburări neurologice și psihiatrice. Când bariera hematoencefalică este intactă, efectul ei principal este protecția în timpul perioadei critice de dezvoltare a creierului fetal. Cu toate acestea, mai mulți metaboliți diferiți sunt capabili să traverseze bariera hematoencefalică, cum ar fi anumiți aminoacizi, carnitina, derivați fenolici și produse ale metabolismului carbohidraților [6, 25].

Hipertensiunea arterială în sarcină. Dintre maladiile gestaționale materne care ar avea un rol în apariția TD fost evidențiate hipertensiunea arterială (HTA) în cadrul preeclampsiei. Datorită defectului de remodelare arterială, are loc o creștere a rezistenței vasculare, care poate duce la ischemie placentară din cauza hipoperfuziei și stresului oxidativ, precum și o reducere a aportului nutrițional la făt. Ischemia și insuficiența placentară sunt legate de diferite modificări fetale, cum ar fi oxigenarea fetală redusă, restricția de creștere intrauterină și neurodezvoltarea anormală, printre alte complicații [5, 25].

Infecțiile virale. Apariția infecțiilor virale în timpul sarcinii poate duce la diverse complicații, cum ar fi avortul spontan, sindroamele virale congenitale și tulburarea neurodezvoltării fetale. Într-un studiu bazat pe populație care a implicat copii danezi, Atladóttir și colegii săi, au identificat o asociere semnificativă între infecțiile virale din primul trimestru de sarcină și un risc crescut de apariție a TSA la copiii lor, sugerând că infecția virală precoce poate fi un factor de risc pentru TSA [3, 5, 10].

Infecțiile bacteriene. În timpul sarcinii, infecțiile bacteriene pot declanșa inflamația placentei și a membranelor fetale, ducând la placentită, deciduită și corioamnionită. Inflamația acestor membrane este în mare măsură asociată cu ascensiunea bacteriilor, prin canalul vaginal spre uter. Microorganismele patologice comune în infecțiile intrauterine sunt următoarele *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhea*, *Mycoplasma hominis*, streptococul de grup B și *Trichomonas vaginalis*. Răspunsul inflamator exacerbat declanșat de infecția bacteriană are potențialul de a provoca leziuni cerebrale la fătul în curs de dezvoltare, ducând la modificări ale funcțiilor cognitive și psihologice la copii, cât și alte tipuri de TND [7].

Vitamina D. Deficiența vitaminei D în timpul sarcinii poate provoca comorbidități precum nașterea prematură, preeclampsia și diabetul gestațional. În plus, studiile au asociat deficitul de vitamina D în timpul sarcinii cu tulburări neurocomportamentale, cum ar fi TSA. Datele epidemiologice sugerează că dezvoltarea TSA este frecventă în zonele în care există o reducere a incidenței luminii UVB, care este responsabilă pentru producerea de vitamina D la nivel cutanat, susținând teoria conform căreia deficitul de vitamina D este asociat cu TSA. Copiii cu TSA au niveluri mai scăzute de vitamina D la nivel tisular și sanguin în comparație cu copiii sănătoși, iar copiii care trăiesc în zone cu doze scăzute de UVB solare prezintă o creștere a prevalenței TSA, comparativ cu a semenilor lor din zonele însorite. În timpul sarcinii, deficitul de vitamina D gestațional este asociat cu un risc crescut de dezvoltare a TSA. În schimb, s-a demonstrat că suplimentarea cu vitamina D maternă, a relatat semnificativ o incidență mai redusă a apariției TSA [5, 7].

Expunerea intrauterină la abuzul de substanțe toxice, fumatul, stresul psihologic matern și/sau tulburările psihiatrice ale părinților în timpul sarcinii, pot avea un impact negativ puternic nu numai în timpul sarcinii, ci și de-a lungul vieții [2].

Cofeina. Consumul prenatal de cofeină a fost un subiect de interes și îngrijorare din ce în ce mai mare, datorită impactului său potențial asupra dezvoltării neurologice. Deși organizații precum Food Standards Agency (FSA) și Colegiul American de Obstetricieni și Ginecologi (ACOG) consideră că un aport zilnic de cofeină de până la 200 mg este sigur pentru femeile însărcinate, lipsește un prag unanim de siguranță pentru consumul matern de cofeină în timpul sarcinii.

Nicotina. Expunerea prenatală la fumul de tutun este un factor de risc bine cunoscut pentru nașterea prematură, greutate mică la naștere și rezultate precare ale dezvoltării neurologice în copilărie. Cu toate acestea, aproximativ 5,5% din nașterile în 2020 au fost femei care au consumat nicotină în timpul sarcinii, cu rate și mai mari la femeile care locuiesc în mediul rural, care au un nivel de educație mai scăzut, care sunt necăsătorite și care au un nivel mai ridicat de stres [9, 16].

Alcoolul. Alcoolul consumat de către mame în perioada intrapartum, are un impact semnificativ asupra dezvoltării neurologice a copiilor, a capacității intelectuale și de învățare, perturbând astfel procesul neurodezvoltării copiilor, cu consecințe de durată asupra bunăstării generale a copilului și a familiei. Unele studii, sugerează că mai multe domenii ale funcționării copilului pot fi vulnerabile la impactul

teratogen al alcoolului și că aceste întârzieri sunt evidente în primii ani de viață. Screeningul precoce, monitorizarea continuă și evaluarea cuprinzătoare sunt necesare pentru a facilita identificarea mai devreme și pentru a ghida intervenția clinică [10].

Anestezia generală. Neurotoxicitatea anesteziei generale asupra creierului uman în curs de dezvoltare, rămâne a fi evaluată continuu, astfel s-ar presupune că ar exista o corelație dintre expunerea la anestezia generală înainte de vârsta de 3 ani și apariția tulburărilor de neurodezvoltare, astfel sugerând că expunerea înainte de vârsta de 3 ani, cât și vârsta la prima anestezie efectuată, durata și numărul acestora, sunt toți factori de risc semnificativi pentru apariția TD [5, 14].

Vârsta gestațională. Nașterea prematură este asociată cu întârzieri în dezvoltare. Cu toate acestea, în ultimii ani, un număr tot mai mare de studii, au indicat un risc sporit de complicații perinatale nu numai la sugarii foarte mici pentru vârsta de gestație, dar chiar și la prematuri tardivi (34–36 de săptămâni de gestație). În plus, există tot mai multe dovezi care sugerează că sugarii născuți la vârsta gestațională între 34 și 36 de săptămâni pot prezenta, de asemenea, un risc mai mare de întârziere a dezvoltării, similar sugariilor care au fost născuți prematuri [11, 19].

Depresia maternă. Depresia maternă este o problemă de sănătate globală, iar aproximativ 23,4 milioane de mame se confruntă cu simptome depresive postpartum în fiecare an. Episoadele depresive din perioada postpartum variază de la tristețe, modificări ale somnului și dereglări alimentare, episoade de plâns, anxietate, iritabilitate, sentimente de izolare, răspundere mentală, gânduri de a vă răni pe sine și/sau copilul și chiar gânduri de sinucidere. Depresia maternă persistentă poate afecta procesul alăptării și poate împiedica stimularea sugarului și atașamentul mamă-copil. Un studiu din Statele Unite a raportat că expunerea la depresia maternă a fost asociată cu dificultăți în dezvoltarea competenței sociale și a maturității emoționale a sugarului, astfel copiii expuși la depresie maternă înainte de vârsta de 5 ani au avut un risc mai mare de vulnerabilitate la admiterea în instituțiile școlare decât copiii care nu au fost expuși la depresie maternă înainte de vârsta de 5 ani, într-un alt studiu, efectuat într-o cohortă finlandeză de 270 de perechi mamă-copil a arătat că simptomele depresiei materne, au fost asociate cu competențe sociale scăzute la copii. De asemenea, un studiu din Africa de Sud, a arătat că copiii ale căror mame au avut depresie postpartum au avut mai multe șanse de a avea probleme de sănătate mintală cu consecințe tardive pe parcursul vieții, de asemenea a fost raportat

precum că copiii din grupuri sociale sărace au avut mai multe dificultăți socio-emoționale decât cei din familii sociale cu situații financiare mai favorabile. La fel un studiu din Etiopia, a arătat că sănătatea mintală a îngrijitorilor a avut efecte negative asupra dezvoltării personale-sociale, motoricității fine și grosiere, și nu în ultimul rând a limbajului [8, 20, 25].

Greutatea mică la naștere. Copiii care au avut o greutate mică la naștere, au avut șanse mai mari a avea tulburări de neurodezvoltare, ceea ce s-ar putea datora faptului că greutatea scăzută la naștere are un efect latent asupra abilităților cognitive, motorii și de comunicare [1, 11]. Baschat și colegii săi, au raportat că greutatea mică la naștere este indusă nu numai de nutriția deficitară maternă, ci și de fluxul sanguin placentar, astfel la acești copii s-a stabilit o micșorare a volumului creierului, din contul substanței cenușie a regiunii limbice, însă volumele regionale ale zonelor frontoinsulaire, frontale și temporal-parietale fiind extinse [12].

Microbiota intestinală a copilului. Studii recente, s-au concentrat pe relația bidimensională dintre sistemul nervos central și tractul gastrointestinal (Lu și Claud, 2019). Microbiota intestinală cuprinde o comunitate microbială ecologică dinamică și complexă (O'Hara și Shanahan, 2006), cu conexiuni prin axa microbiotă-intestin-creier (Cryan et. al., 2019). Studii recente au arătat că axa microbiotă intestinală-imunitară-creier poate juca un rol important în leziunile cerebrale la sugarii născuți foarte prematuri (Seki et al., 2021) și este asociată cu procesul neurodezvoltării la vârsta de 2 ani (Roze și colab., 2020). Distrugerea microbiomului intestinal la începutul vieții poate duce la modificări comportamentale și neurologice extinse [13].

Anamneza alergologică pozitivă. Prevalența din ce în ce mai mare a manifestărilor alergice la începutul copilăriei a coincis cu o creștere a TD cu debut în copilărie, iar numeroase studii s-au concentrat pe explorarea conexiunii dintre sistemul imunitar și sistemul nervos, în special în timpul copilăriei timpurii. Procesele prin hipersensibilizare alergică includ inflamație cronică și activarea bazofilelor, mastocitelor și eozinofilelor, elaborând niveluri crescute de mediatori inflamatori, inclusiv citokine, care au potențialul de a perturba homeostazia sistemului nervos central, ducând astfel la tulburări neurologice, cognitive și motorii. În plus, au fost raportate diferite grade de TD cu afectarea funcției cognitive și motorii la copiii cu atopie. În ciuda prevalenței ridicate a bolilor alergice în Japonia, datele despre afecțiunile alergice ale copilăriei timpurii și impactul lor potențial asupra dezvoltării neurologice sunt limitate [3].

Discuții.

Au fost identificați mai mulți factori de risc asociați cu riscul crescut de tulburări de neurodezvoltare, inclusiv malnutriție, condiții precare de viață, infecții cronice, stimulare cognitivă inadecvată, deficit de iod, anemie prin deficit de fier, depresie maternă, cât și expunerea la violență. Dezvoltarea optimă a copilăriei timpurii cuprinde diverse domenii, inclusiv aspectele fizice, social-emoționale și lingvistic-cognitive. Eșecul de a atinge obiectivele de referință adecvate vârstei în oricare dintre aceste domenii, este recunoscut ca întârziere în dezvoltare. Identificarea în timp util a copiilor expuși riscului are o importanță capitală, deoarece trimiterea promptă către intervenții specializate reduce probabilitatea problemelor pe termen lung și îmbunătățește rezultatele la vârsta adultă. Asigurarea accesului timpuriu la intervenții este o prioritate cheie în abordarea întârzierilor de dezvoltare. Estimarea prevalenței și înțelegerea tipurilor specifice de întârzieri sunt pași inițiali esențiali în planificarea intervenției timpurii [5].

Concluzii.

Factorii care influențează dezvoltarea unui copil sunt numeroși și au acțiuni diverse atât în perioada prenatală, cât și postnatală. Aceștia includ o serie de influențe externe, precum mediul înconjurător, alimentația, stilul de viață al mamei și condițiile de sănătate, care pot avea efecte asupra dezvoltării a copilului. Riscurile prenatale, cum ar fi expunerea la agenți teratogeni, infecții sau stresul cronic al mamei, pot perturba dezvoltarea normală a fătului, în timp ce factorii postnatali, precum alimentația, stimularea adecvată a dezvoltării cognitive și accesul la îngrijire medicală, pot influența evoluția ulterioară. Educația parentală reprezintă un moment crucial în prevenirea riscurilor și în promovarea unor practici corecte de îngrijire și nutriție, contribuind astfel la prevenirea potențialelor complicații și consecințelor negative pe termen lung asupra sănătății și dezvoltării copilului.

Bibliografie.

1. Wondmagegn T., Girma B., Habtemariam Y., *Prevalence and determinants of developmental delay among children in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis.*, Front Public Health. 2024 Apr 2;12:1301524.
2. Parrón-Carrillo R., Nievas-Soriano B.J., Parrón-Carreño T., Lozano-Paniagua T., Trigueros R., *Environmental Exposure to Pesticides and the Risk of Child Neurodevelopmental Disorders.* Medicina 2024, 60(3), 475.
3. Nagata A., Onishi K., Masumoto T., Nakagawa T., Ishitsuka K., Kurozawa Y., *Early childhood neurodevelopmental milestones in children with allergic diseases: the Japan Environment and Children's Study*

- (JECS), Scientific Reports volume 14, 2024, Article number: 6460.
4. Hadders-Algra M., *Early Diagnostics and Early Intervention in Neurodevelopmental Disorders-Age-Dependent Challenges and Opportunities*, J Clin Med. 2021 Feb 19;10(4):861.
 5. Botelhor R.M., Silva A., Borbely A., *The Autism Spectrum Disorder and Its Possible Origins in Pregnancy*, Int. J. Environ. Res. Public Health 2024, 21(3), 244.
 6. Velez M., Dayan N., Shellenberger J., Pudwell J., Kapoor D., Vigod S., Joel G Ray, *Infertility and Risk of Autism Spectrum Disorder in Children*, JAMA Netw Open, 2023 Nov 1;6 (11).
 7. De Marzio M., Lasky-Su J., Chu S., Prince N., Litonjua A., Weiss S., Kelly R., Glass K., *The metabolic role of vitamin D in children's neurodevelopment: a network study*, Scientific Reports volume 14, 2024, 16929.
 8. Ashish KC, Chandna J., Acharya A., Gurung K., Andrew C., Skalkidou A., *AA longitudinal multi-centric cohort study assessing infant neurodevelopment delay among women with persistent postpartum depression in Nepal*, BMC Medicine volume 22, 2024, 284.
 9. Mahabee-Gittens M., Harun N., Glover M., Folger A., Parikh N., *Prenatal tobacco smoke exposure and risk for cognitive delays in infants born very premature*, Scientific Reports volume 14, 2024, Article number: 1397.
 10. Pruner M., Jirikowic T., Baylor C., Hemingway S., *Developmental, sensory and behavioral outcomes among infants and toddlers with prenatal alcohol exposure.*, Research in Developmental Disabilities, Volume 146, March 2024, 104671.
 11. Haneda K., Hosoya M., Fujimori K., *Gestational Age and Neurodevelopmental Delay in Term Births at 6 and 12 Months: The Japan Environment and Children's Study (JECS)*, Volume 28, 2024, pages 1031–1041.
 12. Doi M., Usui N., Shimada S., *Prenatal Environment and Neurodevelopmental Disorders*, Front Endocrinol (Lausanne). 2022, Mar 15;13:860110.
 13. Kong L., Nivins S., Chen X., *Association of preterm birth and birth size status with neurodevelopmental and psychiatric disorders in spontaneous births*, European Child & Adolescent Psychiatry, 12 June 2024.
 14. Sun M., Chen W., Wu S., *Early Childhood General Anesthesia and Intellectual Disability: A Pediatric Cohort Study*, 20.02.2024, <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3960557/v1>.
 15. Sánchez R., Losada J., Martínez J., *The research landscape concerning environmental factors in neurodevelopmental disorders: Endocrine disruptors and pesticides—A review*, Frontiers in Neuroendocrinology, Volume 73, April 2024, 101132.
 16. Santana A., Spelta L., Martinez-Sobalvarro J., Garcia R., *Prenatal caffeine consumption and neurobehavioral disorders - A systematic review*, Reproductive Toxicology, Volume 125, April 2024, 108563.
 17. Ougrin D., Woodhouse E., Tucker G., *The Prevalence of Behavioural Symptoms and Psychiatric Disorders in Hadza Children*, Sci Rep. 2023, Dec 12;13:22061.
 18. Kumar G., Chaudhary P., Walker C., *Pediatric Mental Disorders and Related Screening Practices: Qualitative Insights from Early Childhood Educators*, Global Pediatrics Volume 6, December 2023.
 19. Kong, L., Nivins, S., Chen, X. et al. *Association of preterm birth and birth size status with neurodevelopmental and psychiatric disorders in spontaneous births*, Eur Child Adolesc Psychiatry (2024).
 20. Chandna K., Acharya A., Gurung R., *AA longitudinal multi-centric cohort study assessing infant neurodevelopment delay among women with persistent postpartum depression in Nepal*, BMC Medicine volume 22, 2024, 284.
 21. Marzola P., Melzer T., Pavesi E., *Exploring the Role of Neuroplasticity in Development, Aging, and Neurodegeneration*, Brain Sci. 2023, Nov 21;13(12):1610.
 22. Segre G., Cargnelutti C., Bersani C., Njogu W., *Early detection of neurodevelopmental disorders in African children living in informal settlements in Nairobi*, BMJ Paediatrics Open 2023, 7:e002117.
 23. Omar H. Abushaikha A., *Prevalence and risk factors of developmental disabilities among preschool children in the Arab world: a narrative literature review*, Child Health Nurs Res., 2023 Apr; 29(2): 101–110.
 24. Wang L., Wang B., Wu C., Wang J., *Autism Spectrum Disorder: Neurodevelopmental Risk Factors, Biological Mechanism, and Precision Therapy*, Int. J. Mol. Sci. 2023, 24(3), 1819.
 25. Marret S., Chadie A., Muller J., Chollat C., *Le neurodéveloppement et la neuroprotection du jeune enfant Neurodéveloppement and neuroprotection in young children*, Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie, Volume 52, Issues 7–8, July–August, 2024, pages 481–489.

C.Z.U.: 616.24-008.4-08-07

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.3-80.31>

RECUPERAREA RESPIRATORIE IN BOLILE PULMONARE INTERSTITIALE DIFUZE: DOVEZI SI APLICATII CLINICE

^{1,2}Paraschiva POSTOLACHE, dr., conf. univ. habil.,^{1,3}Constantin GHIMUŞ, doctorand, medic specialist pneumolog,^{1,4}Vlad-Florin OIEGAR, doctorand, medic rezident medicină fizică şi de reabilitare,⁵Cătălina-Florina OIEGAR, medic rezident pneumologie.¹Universitatea de Medicină şi Farmacie "Grigore T. Popa", Iaşi, România²Spitalul Clinic de Recuperare din Iaşi, Secţia Clinică Recuperare Medicală Respiratorie³Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie, Iaşi, Clinica I, România⁴Spitalul Universitar de Urgenţe Elias, Bucureşti, România⁵Institutul de Pneumoftiziologie "Marius Nasta", Bucureşti, Româniae-mail: par.postolache@umfiasi.roe-mail: cosghimus@gmail.com

Rezumat.

Bolile pulmonare interstițiale difuze (BPID) reprezintă un grup heterogen de afecțiuni caracterizate prin inflamație și fibroză în interstițiul pulmonar, afectând semnificativ capacitatea de schimb gazos și calitatea vieții pacienților. Printre cele mai comune forme de BPID se numără fibroza pulmonară idiopatică (IPF), sarcoidoza și pneumoniile interstițiale asociate bolilor autoimune, toate având impact considerabil asupra funcției respiratorii. Managementul BPID este complex, incluzând tratamente farmacologice și intervenții non-farmacologice, cum ar fi programele de recuperare respiratorie (RR), esențiale pentru ameliorarea simptomelor și îmbunătățirea calității vieții.

RR implică antrenamentul fizic, educația pacientului și suportul psihosocial, având ca scop creșterea toleranței la efort și reducerea simptomelor. RR este adaptată la nevoile individuale ale pacienților, ținând cont de severitatea hipoxemiei și comorbiditățile asociate. Studiile recente sugerează că RR poate avea un impact pozitiv semnificativ asupra pacienților cu BPID, chiar și în formele avansate ale bolii.

Programele de RR sunt realizate de echipe multidisciplinare și necesită evaluări detaliate pentru ajustarea corespunzătoare a exercițiilor. Componenta centrală include exerciții aerobice și de forță, adaptate pentru a preveni desaturarea și oboseala excesivă. De asemenea, suportul psihologic este esențial, dat fiind că pacienții se confruntă frecvent cu anxietate și depresie.

Prin abordarea personalizată, RR oferă pacienților cu BPID o modalitate eficientă de gestionare a simptomelor, îmbunătățind astfel funcția pulmonară reziduală și calitatea vieții. Această intervenție devine o parte integrantă a îngrijirii pacienților cu boli pulmonare progresive, având beneficii documentate pe termen lung.

Cuvinte cheie: Recuperare respiratorie, boli pulmonare interstițiale difuze, hipoxemie, programe personalizate.

Summary. Pulmonary rehabilitation in diffuse interstitial lung diseases: evidence and clinical applications.

Diffuse interstitial lung diseases (ILD) are a heterogeneous group of diseases characterized by inflammation and fibrosis in the pulmonary interstitium, significantly affecting the gas exchange capacity and quality of life of patients. The most common forms of ILD include idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), sarcoidosis, and interstitial pneumonias associated with autoimmune diseases, all of which have a considerable impact on respiratory function. The management of ILD is complex, including pharmacological treatments and non-pharmacological interventions, such as pulmonary rehabilitation (PR) programs, essential for the improvement of symptoms and quality of life.

Pulmonary rehabilitation involves physical training, patient education, and psychosocial support, aiming to increase exercise tolerance and reduce symptoms. RR is tailored to the individual needs of patients, taking into account the severity of hypoxemia and associated comorbidities. Recent studies suggest that RR can have a significant positive impact on patients with ILD, even in advanced forms of the disease.

Pulmonary rehabilitation programs are performed by multidisciplinary teams and require detailed assessments for appropriate adjustment of the exercises. The core component includes aerobic and strength exercises, adapted to prevent desaturation and excessive fatigue. Psychological support is also essential, given that patients frequently experience anxiety and depression.

Through a personalized approach, pulmonary rehabilitation offers patients with ILD an effective way to manage symptoms, thereby improving residual lung function and quality of life. This intervention is becoming an integral part of the care of patients with progressive lung disease, with documented long-term benefits.

Keywords: Pulmonary rehabilitation, diffuse interstitial lung disease, hypoxemia, personalized programs.

Резюме. Легочная реабилитация при диффузных интерстициальных заболеваниях легких: доказательства и клиническое применение

Диффузные интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) представляют собой гетерогенную группу состояний, характеризующихся воспалением и фиброзом интерстиция легких, существенно влияющих на газообменную способность и качество жизни пациентов. Среди наиболее распространенных форм ИЗЛ — идиопатический фиброз легких (ИФЛ), саркоидоз и интерстициальные пневмонии, связанные с аутоиммунными заболеваниями, все из которых оказывают значительное влияние на дыхательную функцию. Лечение ИЗЛ является комплексным, включая фармакологическое лечение и нефармакологические вмешательства, такие как программы респираторной реабилитации (РР), которые необходимы для облегчения симптомов и улучшения качества жизни.

РР включает физическую подготовку, обучение пациентов и психосоциальную поддержку, направленную на повышение толерантности к физической нагрузке и уменьшение симптомов. РР подбирается с учетом индивидуальных потребностей пациентов с учетом тяжести гипоксемии и сопутствующих заболеваний. Недавние исследования показывают, что РР может оказывать значительное положительное влияние на пациентов с ИЗЛ, даже при запущенных формах заболевания.

Программы РР выполняются многопрофильными командами и требуют детальной оценки для соответствующей корректировки упражнений. Основной компонент включает аэробные и силовые упражнения, специально разработанные для предотвращения десатурации и чрезмерной усталости. Психологическая поддержка также важна, поскольку пациенты часто испытывают тревогу и депрессию.

Благодаря своему персонализированному подходу РР предлагает пациентам с ИЗЛ эффективный способ управления симптомами, тем самым улучшая остаточную функцию легких и качество жизни. Это вмешательство становится неотъемлемой частью лечения пациентов с прогрессирующим заболеванием легких с документально подтвержденными долгосрочными преимуществами.

Ключевые слова: восстановление дыхания, диффузные интерстициальные заболевания легких, гипоксемия, персонализированные программы.

Introducere.

Bolile pulmonare interstițiale difuze (BPID) reprezintă un grup heterogen de afecțiuni caracterizate prin inflamație și fibroză la nivelul interstițiului pulmonar, care afectează capacitatea de schimb gazos și reduc semnificativ calitatea vieții pacienților. Printre cele mai frecvente forme de BPID se numără fibroza pulmonară idiopatică (FPI), sarcoidoza, pneumoniile interstițiale asociate bolilor autoimune și pneumonitele de hipersensibilitate. Aceste afecțiuni prezintă un impact major asupra funcției respiratorii, cauzând dispnee progresivă, hipoxemie cronică și, în cazuri avansate, insuficiență respiratorie [1,2].

Managementul BPID este complex, incluzând tratamente farmacologice, cum ar fi antifibroticele, corticosteroizii sau medicamentele imunosupresoare, însă intervențiile non-farmacologice, precum programele de recuperare respiratorie (RR), joacă un rol esențial. Recuperarea respiratorie este un proces multidisciplinar care combină antrenamentul fizic, educația pacientului și suportul psihosocial, având drept scop ameliorarea simptomelor, creșterea toleranței la efort și îmbunătățirea calității vieții. Deși beneficiile RR sunt bine documentate în alte boli cronice respiratorii, precum bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC), studiile recente sugerează că intervențiile similare pot avea un impact pozitiv semnificativ și în cazul BPID, chiar și în formele avansate [3].

Pacienții cu BPID se confruntă cu provocări unice în cadrul programelor de RR, datorită caracterului

progresiv și adesea ireversibil al bolii, alături de variabilitatea răspunsului la tratament. Factorii precum severitatea hipoxemiei, limitările fizice induse de fibroză și comorbiditățile asociate necesită o abordare personalizată. În acest context, programele adaptate specific pentru BPID sunt din ce în ce mai recunoscute ca fiind o componentă critică a îngrijirii, contribuind la optimizarea funcției pulmonare reziduale și la reducerea simptomatologiei [4,5].

Aspecte generale despre bolile pulmonare interstițiale difuze

BPID reprezintă un grup heterogen de peste 200 de afecțiuni care afectează predominant interstițiul pulmonar, deși implicarea spațiilor alveolare, căilor respiratorii mici și vaselor pulmonare este frecventă. Prevalența exactă a BPID variază considerabil în funcție de regiunea geografică, metodologiile utilizate în studiile epidemiologice și populația studiată. În România, conform ghidului național pentru pneumopatii interstițiale difuze (PID) din 2015, fibroza pulmonară idiopatică (FPI) reprezintă aproximativ 20% dintre cazurile de BPID diagnosticate, iar sarcoidoza este cea mai frecventă boală din acest spectru, cu o prevalență estimată de 10–40 cazuri la 100.000 de locuitori [6].

Mecanismele patogenetice ale BPID sunt diverse, însă procesele de inflamație și remodelare fibroasă a interstițiului pulmonar sunt comune. În cazul FPI, mecanismul dominant este regenerarea aberantă a epiteliului alveolar în urma unor microleziuni

repetitive, care duce la acumularea excesivă de matrice extracelulară și formarea de fibroblaste activate. În sarcoidoză, mecanismul principal este inflamația granulomatoasă non-cazeoasă, generată de o hiperreactivitate a limfocitelor T-helper. Alte forme de BPID, precum pneumoniile interstițiale asociate bolilor autoimune, sunt cauzate de mecanisme imune sistemice care implică anticorpi și citokine proinflamatorii [7,8].

Tabloul clinic al BPID este dominat de simptome nespecifice, cel mai frecvent dispneea progresivă la efort și tusea uscată. Semnele clinice includ raluri crepitante bazale bilaterale, hipocratism digital (în cazurile avansate) și, uneori, fenomene sistemice, precum febră sau scădere ponderală. Forma și evoluția simptomelor variază între diferitele tipuri de BPID; de exemplu, pacienții cu IPF prezintă de obicei o progresie rapidă a simptomelor, în timp ce sarcoidoza poate evolua cu remisiuni spontane [6,9,10].

Diagnosticul BPID necesită o abordare multidisciplinară, care integrează datele clinice, imagistice și histopatologice. Investigațiile de bază includ radiografia toracică, însă tomografia computerizată de înaltă rezoluție (HRCT) este esențială pentru identificarea tiparelor imagistice caracteristice, cum ar fi „fagurele de miere”. Testele funcționale respiratorii evidențiază de obicei un sindrom restrictiv și reducerea capacității de difuziune a monoxidului de carbon (DLCO). În cazurile în care diagnosticul rămâne incert, biopsia pulmonară, realizată prin toracoscopie video-asistată, poate aduce clarificări suplimentare, deși este utilizată cu precauție la pacienții cu risc crescut de complicații [6,9,10].

Epidemiologia, mecanismele și tabloul clinic subliniază complexitatea BPID, care necesită un diagnostic precoce și o abordare personalizată. Ghidurile naționale, precum cel elaborat în România în 2015, oferă o bază esențială pentru managementul acestor boli, evidențiind importanța colaborării multidisciplinare pentru optimizarea îngrijirii pacientului [6].

Rolul RR în BPID

RR reprezintă o intervenție multidisciplinară complexă, destinată pacienților cu boli respiratorii cronice, care urmărește reducerea simptomelor, optimizarea stării funcționale și îmbunătățirea calității vieții. Potrivit ghidurilor ATS și ERS, această abordare este fundamentată pe o combinație de intervenții bazate pe exerciții fizice, educație, suport psihologic și nutrițional, adaptate individual pentru fiecare pacient [4,12].

Componenta centrală a RR este antrenamentul fizic, care include exerciții aerobice și de forță, cu

beneficii bine documentate asupra toleranței la efort, capacității funcționale și percepției dispneei. În cazul pacienților cu BPID, programul de exerciții necesită ajustări specifice din cauza limitărilor impuse de hipoxemie și oboseală. Ghidurile ATS/ERS subliniază importanța utilizării oxigenoterapiei în timpul exercițiilor la pacienții hipoxemici pentru a preveni desaturarea severă și pentru a permite participarea optimă la antrenament [2,13].

Educarea pacientului este o altă componentă esențială a RR. Aceasta include informații despre managementul bolii, tehnici de respirație (de exemplu, respirația cu buze strânse), utilizarea corectă a dispozitivelor medicale și recunoașterea semnelor de agravare. Pacienții cu BPID beneficiază, de asemenea, de instruire privind adaptarea activităților zilnice pentru a preveni oboseala și a menține o calitate bună a vieții [12].

Intervențiile psihosociale joacă un rol important, deoarece pacienții cu BPID se confruntă frecvent cu anxietate, depresie și stres legate de progresia bolii. Suportul psihologic individual sau în grup poate contribui la reducerea acestor probleme, iar terapia cognitiv-comportamentală este adesea recomandată. În paralel, o evaluare nutrițională adecvată și intervențiile dietetice personalizate sunt necesare pentru a preveni malnutriția sau obezitatea, frecvente în rândul pacienților cu boli cronice [2,14].

Particularitățile RR în BPID au fost studiate în mod specific în ultimele decenii, evidențiindu-se impactul pozitiv al acestor programe chiar și în cazurile severe. Adaptarea programelor pentru pacienții cu sarcoidoză, FPI sau alte forme de BPID a devenit o practică standard, incluzând evaluarea inițială detaliată a funcției respiratorii și a nivelului de hipoxemie [15].

Implementarea RR în BPID presupune o abordare personalizată, iar ghidurile ATS și ERS recomandă ca durata programului să fie de minimum 8-12 săptămâni pentru a obține beneficii clinice semnificative. Monitorizarea progresului este realizată prin teste funcționale (de exemplu, testul de mers de 6 minute) și evaluări subiective ale simptomelor, iar programele de întreținere pe termen lung sunt esențiale pentru prevenirea declinului funcțional [2,13,16].

RR nu poate inversa procesul patologic de fibroză, dar poate oferi pacienților cu BPID o modalitate eficientă de a-și gestiona simptomele, de a-și crește independența funcțională și de a-și îmbunătăți calitatea vieții. În contextul bolilor progresive, această intervenție devine o componentă centrală a îngrijirii integrative, cu beneficii documentate pe termen lung.

Impactul RR asupra BPID

Recuperarea respiratorie oferă o abordare multidimensională care poate influența semnificativ

evoluția și managementul BPID. Deși aceste afecțiuni sunt caracterizate de progresia ireversibilă a fibrozării pulmonare, intervențiile specifice de recuperare pot reduce impactul funcțional și simptomatic al bolii, îmbunătățind calitatea vieții pacienților.

Unul dintre cele mai importante beneficii ale RR este ameliorarea simptomatologiei respiratorii, în special a dispneei. Exercițiile fizice, ca parte a antrenamentului fizic structurat, pot crește eficiența musculară periferică și toleranța la efort, reducând astfel senzația de dificultate respiratorie raportată de pacienți. Aceste efecte sunt susținute de ghidurile ATS/ERS, care evidențiază îmbunătățirea capacității funcționale măsurate prin testul de mers de 6 minute (6MWT) în rândul pacienților cu BPID, chiar și în formele avansate [1,2,9].

Oxygenoterapia joacă un rol crucial în cadrul RR pentru pacienții cu BPID, având în vedere frecvența ridicată a hipoxemiei induse de efort. Prin furnizarea de oxigen suplimentar, pacienții pot realiza exerciții fizice la intensități mai mari și pentru perioade mai lungi, contribuind la reducerea decon condiționării fizice. În plus, utilizarea oxigenoterapiei ajută la prevenirea complicațiilor legate de desaturarea severă, cum ar fi aritmiile sau oboseala extremă [3,9].

Intervențiile psihosociale și educaționale, esențiale în RR, au un impact semnificativ asupra stării psihologice a pacienților cu BPID. În condițiile în care depresia și anxietatea sunt frecvente la acești pacienți din cauza progresiei bolii și a limitărilor funcționale, terapiile cognitive și sprijinul social pot reduce stresul psihologic și pot îmbunătăți aderența la tratamentele medicale și programele de exerciții. Educația contribuie, de asemenea, la îmbunătățirea înțelegerii bolii, gestionarea eficientă a simptomelor și recunoașterea semnelor de agravare [4,9].

Un alt aspect esențial al RR este optimizarea funcției musculare periferice și respiratorii. În BPID, pierderea masei musculare și a forței poate rezulta atât din limitarea activității fizice cauzată de dispnee, cât și din efectele secundare ale tratamentelor farmacologice, cum ar fi corticosteroizii. Exercițiile de forță și cele respiratorii, precum antrenamentul musculaturii inspiratorii, au demonstrat îmbunătățiri ale funcției musculare și ale calității vieții raportate de pacienți [1,5].

Programele de RR pot influența, de asemenea, managementul pe termen lung al bolilor pulmonare interstițiale. Ghidurile ATS/ERS subliniază faptul că pacienții care participă la programe structurate dezvoltă o mai bună toleranță la efort și reducerea decompensărilor acute. În plus, intervențiile pot crește autonomia pacienților prin îmbunătățirea capacității de a desfășura activitățile zilnice, chiar și în stadiile avansate ale bolii [2,6,9].

Protocoale și particularități în aplicarea RR pentru BPID

RR în BPID se bazează pe protocoale standardizate, adaptate la nevoile individuale ale pacienților, având ca scop ameliorarea simptomelor, creșterea toleranței la efort și îmbunătățirea calității vieții. Programele respectă recomandările ghidurilor ATS/ERS și sunt dezvoltate de o echipă multidisciplinară, incluzând pneumologi, kinetoterapeuți, psihologi, dieteticieni și asistenți sociali. Aceste protocoale integrează componente esențiale precum antrenamentul fizic, evaluarea funcțională, suportul psihosocial și educația, cu particularități specifice pentru BPID [4,17].

Fiecare program de RR începe cu o evaluare detaliată, care include istoricul medical, testele funcționale respiratorii, analiza capacității de efort și nivelul de hipoxemie. Testele utilizate frecvent includ spirometria, măsurarea capacității de difuziune a monoxidului de carbon (DLCO) și 6MWT. În BPID, monitorizarea saturației de oxigen în timpul testului de efort este esențială, având în vedere tendința acestor pacienți de a dezvolta hipoxemie severă chiar și la eforturi minime [18].

Antrenamentul fizic este o componentă centrală, însă în BPID acesta trebuie adaptat pentru a preveni desaturarea și oboseala excesivă. Programele includ exerciții aerobice (de exemplu, mers pe bandă sau bicicletă ergometrică) și exerciții de rezistență pentru membrele superioare și inferioare. Intensitatea exercițiilor este stabilită pe baza unui procent din capacitatea maximă de efort, măsurată prin teste precum 6MWT sau VO₂ max. În cazul pacienților cu hipoxemie severă, oxigenoterapia este utilizată pentru a menține saturația peste 88% în timpul exercițiilor [19].

Un aspect distinct în BPID este progresia rapidă a bolii și variabilitatea între pacienți. Din acest motiv, programele de RR necesită reevaluări frecvente pentru ajustarea intensității exercițiilor și a altor intervenții. De exemplu, pacienții cu fibroză pulmonară idiopatică pot prezenta o capacitate de efort extrem de redusă, necesitând exerciții de intensitate scăzută și perioade de recuperare extinse. În sarcoidoză, unde inflamația sistemică poate fi semnificativă, exercițiile fizice pot fi mai agresive, dar monitorizate strict pentru a evita exacerbările [16].

Educația pacientului și familiei este esențială pentru a înțelege natura bolii și modul în care recuperarea respiratorie poate contribui la îmbunătățirea calității vieții. Pacienții sunt învățați tehnici de respirație și modalități de economisire a energiei în activitățile zilnice. Suportul psihologic este crucial, având în vedere incidența ridicată a

depresiei și anxietății în BPID. Intervențiile includ terapie cognitiv-comportamentală, grupuri de suport și consiliere individuală [20].

Programele de RR necesită o monitorizare atentă a progresului, utilizând atât parametrii obiectivi (de exemplu, îmbunătățiri în 6MWT), cât și raportările subiective ale pacienților privind simptomele și calitatea vieții. După finalizarea unui program intensiv de 8-12 săptămâni, pacienții sunt încurajați să participe la programe de întreținere, care pot include exerciții regulate la domiciliu sau în cadrul unor centre specializate. În BPID, menținerea beneficiilor pe termen lung este o provocare, dar poate fi realizată prin programe structurate de întreținere [4,9,20].

Particularitatea BPID de a genera hipoxemie severă necesită integrarea oxigenoterapiei pe termen lung în multe dintre protocoale. De asemenea, pacienții cu comorbidități, cum ar fi hipertensiunea pulmonară, pot necesita ajustări suplimentare ale programului de RR pentru a evita supraîncărcarea sistemului cardiovascular [5].

Programul individualizat de recuperare respiratorie pentru BPID: abordări și particularități

Programele de RR pentru pacienții cu BPID trebuie să fie personalizate, ținând cont de severitatea bolii, nivelul funcțional al pacientului, gradul de hipoxemie și comorbiditățile asociate. Caracterul heterogen al BPID impune o adaptare atentă a intervențiilor, astfel încât să maximizeze beneficiile și să minimizeze riscurile [4,17].

Un program individualizat începe cu o evaluare complexă, care include istoricul medical detaliat, testele funcționale respiratorii (spirometrie, DLCO), testul de mers de 6 minute (6MWT), scoruri de dispnee (de exemplu, scala Borg sau mMRC) și evaluarea nivelului de saturație a oxigenului în repaus și la efort. Hipoxemia este o preocupare majoră, având în vedere tendința frecventă la desaturare severă în timpul activității fizice [20,21].

Antrenamentul fizic este pilonul central al recuperării respiratorii, dar în BPID prezintă particularități importante:

1. Intensitate:

Intensitatea exercițiilor trebuie adaptată individual, de obicei între 50% și 80% din capacitatea maximă de efort, determinată prin testarea inițială. Pentru pacienții cu desaturare severă, se recomandă începutul exercițiilor la o intensitate scăzută, cu creșteri progresive [14,22].

2. Tipuri de exerciții:

- Exercițiile aerobice, cum ar fi mersul pe bandă sau bicicletele ergometrice, sunt fundamentale pentru

îmbunătățirea capacității de efort și a toleranței cardiovasculare;

- Exercițiile de rezistență pentru membrele superioare și inferioare ajută la reducerea oboselei musculare și la creșterea independenței funcționale;

- Antrenamentul musculaturii inspiratorii (IMT) este recomandat pentru pacienții cu slăbiciune musculară respiratorie documentată, utilizând dispozitive precum Threshold IMT, setate la 30%-50% din presiunea inspiratorie maximă [23].

3. Durată și frecvență:

Programele standard au o durată de 8-12 săptămâni, cu 3-5 sesiuni pe săptămână, fiecare de 30-60 de minute. În BPID, beneficiile sunt observate chiar și după 6-8 săptămâni, dar menținerea pe termen lung este esențială pentru prevenirea declinului funcțional [12,14].

4. Oxigenoterapia în timpul exercițiilor:

Utilizarea oxigenoterapiei este esențială pentru pacienții cu desaturare severă (<88% în timpul testului de efort). Aceasta permite intensificarea exercițiilor fără riscul decompensării și îmbunătățește rezultatele clinice [9,18,20].

Pacienții și familiile acestora trebuie instruiți în gestionarea simptomelor, utilizarea dispozitivelor de oxigenoterapie și adaptarea activităților zilnice. Un accent deosebit se pune pe tehnici de respirație, cum ar fi respirația diafragmatică și respirația cu buze strânse, care pot reduce senzația de dispnee [24].

Particularități pentru BPID

- **Hipoxemia progresivă:** În BPID, monitorizarea continuă a saturației de oxigen este obligatorie. Pacienții cu IPF necesită ajustări frecvente ale fluxului de oxigen în funcție de nivelul activității.

- **Progresia bolii:** Pacienții cu BPID au o toleranță la efort semnificativ mai redusă decât cei cu BPOC, necesitând perioade mai lungi de recuperare între exerciții.

- **Afecțiuni comorbide:** Pacienții cu BPID pot prezenta hipertensiune pulmonară, artrită reumatoidă sau miopatie indusă de tratamentele cronice cu corticosteroizi, ceea ce necesită adaptări ale programului de recuperare [4,9,25].

Având în vedere impactul psihologic major al BPID, programele includ terapie cognitiv-comportamentală și grupuri de suport. Suportul social ajută la reducerea izolării și a stigmatizării asociate cu utilizarea oxigenoterapiei [26].

Evaluările periodice sunt necesare pentru a ajusta intensitatea și durata exercițiilor. După finalizarea programului intensiv, pacienții sunt încurajați să continue activitatea fizică la domiciliu sau să participe la programe de întreținere în centre specializate.

Menținerea activității fizice este esențială pentru a preveni decondiționarea, iar utilizarea tehnologiilor, precum telemonitorizarea, poate facilita aderența [4,27].

Mesaj cheie pentru practicieni

Integrarea recuperării respiratorii în managementul pacienților cu BPID este o componentă critică a îngrijirii multidisciplinare. Practicienii trebuie să prioritizeze o abordare personalizată, să monitorizeze îndeaproape răspunsul la intervenții și să susțină participarea activă a pacienților în procesul de recuperare. Printr-o colaborare eficientă între echipa medicală și pacient, recuperarea respiratorie poate îmbunătăți semnificativ rezultatele clinice și funcționale, contribuind la o calitate mai bună a vieții, chiar și în cazul acestor patologii progresive.

Concluzii.

Implementarea RR în managementul BPID reprezintă un progres semnificativ în îmbunătățirea calității vieții și a stării funcționale a pacienților. Deși aceste afecțiuni sunt caracterizate prin progresie ireversibilă și impact funcțional major, programele de RR, personalizate și multidisciplinare, aduc beneficii evidente, inclusiv ameliorarea simptomatologiei respiratorii, creșterea toleranței la efort și reducerea anxietății și depresiei asociate. Utilizarea oxigenoterapiei și a antrenamentelor adaptate specific necesităților fiecărui pacient s-a dovedit esențială pentru optimizarea rezultatelor, în special în formele avansate ale bolii.

În ciuda provocărilor impuse de variabilitatea clinică și de evoluția rapidă a BPID, abordarea integrată prin RR permite o mai bună gestionare a simptomelor și a comorbidităților. Programele bine structurate, incluzând educarea pacientului, sprijin psihologic și monitorizare continuă, contribuie la menținerea autonomiei pacienților și la prevenirea decompensărilor. În acest context, colaborarea dintre echipa medicală și pacient, bazată pe o evaluare continuă și ajustarea intervențiilor, este fundamentală pentru a oferi un standard înalt de îngrijire și pentru a susține beneficiile pe termen lung ale acestor intervenții. Astfel, recuperarea respiratorie devine o componentă indispensabilă în tratamentul integrat al pacienților cu BPID.

Bibliografie.

1. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. *ATS/ERS consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias*. Am J Respir Crit Care Med. 2013;188(6):733-748.
2. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. *Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline*. Am J Respir Crit Care Med. 2018;198(5):e44-e68.
3. Dowman L, Hill CJ, Holland AE. *Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease*. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(10):CD006322.
4. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. *An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation*. Am J Respir Crit Care Med. 2013;188(8):e13-e64.
5. Holland AE, Hill CJ, Rasekaba T, et al. *Updating the evidence for pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease*. Thorax. 2017;72(8):657-668.
6. Ghidul național pentru pneumopatii interstițiale difuze (PID). România, 2015.
7. Selman M, Pardo A. *The immunopathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis: a new paradigm*. Am J Respir Crit Care Med. 2013;186(8):701-712.
8. Baughman RP, Culver DA, Judson MA. *A concise review of pulmonary sarcoidosis*. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183(5):573-581.
9. Postolache A.P. *Tratat de Recuperare Respiratorie – Aspecte particulare*. Editura "Gr. T. Popa", Iași, 2023
10. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. *An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management*. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183(6):788-824.
11. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, et al. *Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society white paper*. Lancet Respir Med. 2018;6(2):138-153.
12. Nici L, ZuWallack R, *American Thoracic Society Subcommittee on Pulmonary Rehabilitation. Pulmonary rehabilitation: what we know and what we need to know*. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174(3):259-264.
13. Holland AE, Hill CJ, Rasekaba T, et al. *Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease*. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(10):CD006322.
14. Pitta F, Troosters T, Spruit MA, et al. *Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171(9):972-977.
15. Postolache P, Luca C, Rusu L, et al. *Eficiența programelor de reabilitare pulmonară la pacienții cu boli interstițiale*. Revista de Pneumologie. 2015;64(3):125-130.
16. Spruit MA, Pitta F, McAuley E, et al. *Pulmonary rehabilitation and physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med. 2015;192(8):924-933.
17. Holland AE, Hill CJ, Rasekaba T, et al. *Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease*. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(10):CD006322.
18. Wallaert B, Monge E, Le Rouzic O. *Oxygen therapy during exercise training in patients with chronic respiratory diseases: practical aspects*. Pneumologia. 2021;70(4):255-261.
19. Postolache P. *Impactul psihosocial al reabilitării pulmonare la pacienții cu boli respiratorii cronice*. Revista de Pneumologie. 2015;64(2):95-102.

20. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. *Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline*. Am J Respir Crit Care Med. 2018;198(5):e44-e68.
21. Postolache A.P., Marciniuk D.D. *Handbook of Pulmonary Rehabilitation*. Nova Science Publishers, Inc., New York, 2021
22. Dowman L, McDonald CF, Hill CJ, et al. *The evidence of benefits of exercise training in interstitial lung disease: a randomised controlled trial*. Thorax. 2017;72(7):610-619.
23. Postolache P, Luca C. *Reabilitarea pulmonară: standarde și adaptări în boli interstițiale*. Revista de Pneumologie. 2016;65(1):15-22.
24. Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V, et al. *An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease*. Eur Respir J. 2014;44(6):1447-1478.
25. King TE, Pardo A, Selman M. *Idiopathic pulmonary fibrosis*. Lancet. 2011;378(9807):1949-1961.
26. Swigris JJ, Kuschner WG, Jacobs SS, et al. *Health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review*. Thorax. 2005;60(7):588-594.
27. Cox NS, Oliveira CC, Lahham A, et al. *Pulmonary rehabilitation for chronic respiratory diseases other than chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis*. Lancet Respir Med. 2017;5(7):557-568.

C.Z.U.: 005.73:614.21

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.3-80.32>

ROLUL LEADERSHIP-ULUI ÎN IDENTIFICAREA CULTURII ORGANIZAȚIONALE ÎN UNITĂȚILE SPITALICEȘTI

Ludmila GOMA, dr. în șt. conf. univer.,

Nina GLOBA, dr. în șt. med., asist. univer.,

Fiodor GREJDEAN, dr. hab. în șt. med., prof. univer.,

Buga MIRCEA, dr. în șt. med., conf. univer.

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,

Chișinău, Republica Moldova

e-mail: ludmila.goma@usmf.md

Rezumat.

În articol este analizat impactul culturii organizaționale asupra procesului de dirijare în instituțiile medicale. Sa observat existența relației dintre cultura organizațională, comportamentul de conducere (leadership), satisfacția în muncă și calitatea asistenței medicale. Se atrage atenția asupra faptului, că interdependența între tipul de cultură organizațională și satisfacția în muncă a lucrătorilor medicali afectează multe aspecte, și anume pacienții, colegii de muncă, calitatea serviciului medical. Se concluzionează, că conducerea eficientă este influențată de definirea culturii organizaționale care, la rândul său contribuie la îmbunătățirea calității serviciului medical, iar angajații instituțiilor medicale pentru a primi satisfacție în muncă ar prefera să lucreze într-un mediu cu o cultură inovatoare, pozitivă, orientată la realizarea sarcinilor.

Cuvinte cheie: cultura organizațională, management, leadership, instituție medicală, calitatea serviciului medical.

Summary. The role of leadership in identifying organizational culture in hospital units.

The article examines the impact of organizational culture on leadership in healthcare institutions. Here it highlights the existence of the relationship between organizational culture, leadership behavior (leadership), job satisfaction and quality of health care. It is pointed out that the interdependence between the type of organizational culture and job satisfaction of medical workers affects many aspects, including patients, coworkers, quality of medical service. It is concluded that effective leadership is influenced by the definition of organizational culture which in turn contributes to improving the quality of medical service, and hospital employees would prefer to work in an environment with an innovative, positive, task-oriented culture.

Keywords: organizational culture, management, leadership, medical institution, quality of medical service.

Резюме. Роль лидерства в идентификации организационной культуры в больничных учреждениях.

В статье анализируется влияние организационной культуры на лидерство в учреждениях здравоохранения. Выявляется взаимосвязь между организационной культурой, лидерским поведением, степенью удовлетворенности работой и качеством медицинского обслуживания. Обращается внимание на то, что взаимозависимость между типом организационной культуры и степенью удовлетворенности работой медицинских работников оказывает влияние на многие аспекты, включая пациентов, коллег, качество медицинского обслуживания. Делается вывод, что эффективное лидерство зависит от определения организационной культуры, которая, в свою очередь, способствует повышению качества медицинского обслуживания, а сотрудники больниц предпочитают работать в условиях инновационной, позитивной, ориентированной на выполнение задач культуры.

Ключевые слова: организационная культура, менеджмент, лидерство, медицинское учреждение, качество медицинского обслуживания.

Introducere.

În literatura profesională se sugerează, că cultura organizațională poate fi privită ca un factor care determină eficacitatea unei organizații. Această cultură poate fi influențată și restructurată de către un lider cu o cultură organizațională ferm stabilită [1]. Prin urmare, selectarea și păstrarea managerilor care pot acționa constructiv, este o misiune esențială pentru orice organizație. Potrivit lui Schein leadership-ul este asociat cu crearea, evoluția,

schimbarea și chiar lichidarea culturii [2]. Recrutarea, selecția, promovarea și concedierea lucrătorilor în cadrul unei organizații au o influență majoră asupra creării și dezvoltării culturii organizaționale. Cultura organizațională se perpetuează prin recrutarea și menținerea membrilor aleși de lider. Selectarea personalului care corespunde cu ideile și ipotezele culturii contribuie la fixarea și menținerea culturii. Personalul actual este de obicei păstrat și promovat pe baza criteriilor de conformitate cu cultura. De

asfel, luarea în considerare a relației dintre lider și cultură este un mijloc de realizare a bunei funcționări a organizației [2]. Cu toate că, subiectele culturii organizaționale și leadershipului au fost obiectul cercetării în diverse domenii, în medicină s-a acordat mai puțină atenție.

Scop.

Identificarea rolului leadership-ului în definirea culturii organizaționale în unitățile spitalicești și influența acestora asupra calității asistenței medicale.

Materiale si metode.

A fost realizat un studiu secundar - sinteză narativă a literaturii. Informația a fost colectată din bazele de date electronice internaționale, inclusiv Scopus, PubMed, Web of Science, și Google Scholar. Dintre cele 931 publicații identificate, 42 au îndeplinit criteriile de includere. Cele mai multe publicații au fost articole de perspectivă/opinie (33), studiile care prezintă constatări importante au fost mai puține (9). Metodele de cercetare utilizate: descriptivă, analiză, sinteză. Dintre cele 9 studii incluse, patru au fost efectuate în SUA, două în Canada, celelalte în Finlanda, în Taiwan, în Kuwait. Dintre studiile relevante, 5 au fost transversale, două au fost studii descriptive, unul a fost o analiză secundară a datelor și unul a fost o cercetare exploratorie. În studii au fost reprezentate diverse unități (servicii) medicale, ca exemplu: spitale/cadre medicale ($n = 7$), spital de urgență ($n = 1$) și centru oncologic ($n = 1$). Eșantioanele de studiu formate din angajați ($n = 7$) sau din combinații de angajați și manageri ($n = 2$). Principalele aspecte de studiu au fost cultura organizațională, leadershipul, satisfacția pacientului, calitatea asistenței medicale. Leadership-ul a fost evaluat în aceste studii în funcție de stiluri de conducere, comportamente, percepții și practici. Instrumentul cel mai frecvent utilizat pentru analiza leadership-ului au fost Multifactor Leadership Questionnaire, MLQ, ($n = 5$).

Rezultate.

Rezultatele cercetării sugerează că leadership-ul în unitățile spitalicești nu este doar un instrument de management, ci un element strategic în definirea și consolidarea culturii organizaționale. Investiția în dezvoltarea competențelor de leadership și în crearea unei culturi organizaționale puternice are un impact semnificativ asupra satisfacției angajaților, siguranței pacienților și performanței generale [6]. În publicațiile cercetate se sugerează că conducerea joacă un rol semnificativ în rezultatele organizaționale în domeniul asistenței medicale și că cercetările anterioare ar fi putut subestima cât de influenți pot fi managerii în legătură cu aceste rezultate. Cercetările date sugerează că liderii din domeniul

sănătății pot influența rezultatele prin modul în care gestionează forța de muncă, implicarea, oportunitatea de implicare și echilibrul dintre viața profesională și viața personală a subordonaților [8]. Se recunoaște stilul de leadership ca un element cheie pentru calitatea asistenței medicale și existența unei legături cu nivelul de satisfacție a pacientului și reducerea efectelor adverse [3]. Leadership-ul a fost considerat un element de bază pentru o furnizare de servicii medicale calitative organizate integrat, atât din partea pacienților, cât și a profesioniștilor din domeniul sănătății [8].

În rezultatul studiului s-a conturat existența unor relaționări evidente între cultura organizațională, comportamentul de conducere, satisfacția în muncă și calitatea asistenței medicale. În continuare expunem analiza acestor relaționări.

În cadrul relației dintre **cultura organizațională și comportamentul de conducere (leadership)**, se pune în evidență, că cultura organizațională este corelată pozitiv cu comportamentul de conducere. Când în organizație sunt dezvoltate valori și credințe puternice de unificare, de lucru în echipă, apare o cultură organizațională puternică. Liderii îndeplinesc funcția de menținere a acestei culturi. Acest lucru asigură, în schimb, un comportament organizațional care, reduce conflictele și crează un mediu de lucru sănătos pentru angajați [8]. S-a stabilit, că comportamentul de conducere este independent de cultura organizațională [4].

În cadrul relației dintre **comportamentul de conducere (leadership) și satisfacția în muncă**, sa observat că, comportamentul de conducere este corelat pozitiv cu satisfacția în muncă. Revizuirea literaturii de specialitate a confirmat o relație semnificativă între tipul de cultură și satisfacția în muncă. Satisfacția în muncă a fost asociată cu asistentele care își percep managerii ca persoane care vin cu susținere și sunt cu grijă [3]. Liderul care susține și împărtășește valorile cu subordonații, crede într-un echilibru de putere și oferă oportunități de dialog deschis cu asistentele, reduce șansele de conflicte interne [3]. Acești lideri sunt apreciați în întreaga organizație și au putere executivă, privind crearea unui mediu de muncă pozitiv pentru asistente. În consecință, liderii au un efect măsurabil asupra moralului și satisfacției în muncă a lucrătorilor medicali [3]. S-a constatat că ambiguitatea rolurilor și conflictul de rol în unitățile spitalicești se referă la rate mai mari de rotație a cadrelor medicale. Probabilitatea crescută de eroare medicală a fost legată de nivelul mai ridicat de ambiguitate a rolului și de o rată mai mare de rotație. Absența susținerii din partea managerului și a echipei au fost cele mai frecvente motive pentru a pleca [3, 7].

În evaluarea relației dintre **cultura organizațională și satisfacția în muncă**, sa observat, că cultura organizațională este corelată pozitiv cu satisfacția în muncă. Cultura organizațională exprimă valori și credințe comune, care contribuie la formarea unei organizații unite [5]. O cultură puternică este un sistem de reguli, care explică modul în care oamenii ar trebui să se comporte. O organizație cu o cultură puternică are valori comune și coduri de conduită pentru angajații săi, care ar trebui să-i ajute să-și îndeplinească scopurile și obiectivele. Productivitatea muncii și satisfacția în muncă pot fi obținute atunci, când angajații își pot îndeplini sarcinile, care le sunt atribuite de organizație [3, 5].

Evaluarea relației dintre **cultura organizațională și calitatea asistenței medicale**, sa observat că, cultura organizațională este corelată pozitiv cu siguranța pacienților, care are o influență asupra calității asistenței medicale. S-a demonstrat existența unei relații importante între realizarea managementului culturii organizaționale și condițiile de muncă pentru personalul medical și nivelul de siguranță a pacienților. Aplicarea managementului culturii organizaționale corelează cu un nivel mai ridicat de siguranță, și are efecte pozitive asupra calității asistenței medicale [3, 6]. Variabilele care au contribuit la nivelul de siguranță al pacientului includ rolul de leadership, cunoașterea organizației, îmbunătățirea continuă, comunicarea, munca în echipă și feedback-ul privind erorile medicale. Sa constatat că cultura organizațională bazată pe sarcini și orientată pe lucru în echipă a fost asociată cu un nivel de siguranță mai ridicat, dar o cultură organizațională bazată pe putere și principii ierarhice a fost corelată cu un nivel de siguranță mai scăzut, sugerând că cultura organizațională generală este importantă pentru nivelul de siguranță al organizațiilor. Culturile organizaționale flexibile influențează aplicarea unui leadership autentic, model de management participativ și, ca urmare contribuie la îmbunătățirea calității [3, 4, 5].

Evaluând relația dintre **comportamentul de leadership și calitatea asistenței medicale** s-a constatat, că comportamentul de conducere va influența satisfacția angajaților în muncă, care ca urmare va influența calitatea serviciului medical. Stilul autentic de conducere, comportamentele și practicile organizaționale de leadership au fost asociate cu diferențe semnificative în măsurarea calității și siguranței la nivel de pacient; cum ar fi indicatorii de mortalitate, siguranța pacienților, echitatea și eficacitatea în îngrijire [4]. Leadershipul transformațional are o relație pozitivă cu cultura organizațională eficientă a unității de asistență medicală, în timp ce stilul tranzacțional a avut o

relație slabă. Stilul de laissez-faire a arătat o relație negativă în ceea ce privește cultura organizațională în unitățile spitalicești [6]. Liderii din domeniul sănătății pot influența rezultatele prin modul, stilul prin care gestionează subordonații, oportunitatea de implicare și echilibrul dintre viața profesională și personală a subordonaților. S-a constatat că stilul de conducere orientat către sarcini se referă la niveluri mai ridicate de calitate a asistenței medicale, ca rezultat a evaluării făcute de rude și personal. Pacienții au fost mai mulțumiți atunci când managerul a urmat un stil de conducere democratic participativ [4, 6]. Cu toate acestea, s-a constatat că nu există nici o asociere între stilul de conducere și satisfacția pacientului [6].

Discuții.

Studiile menționate confirmă principalele noastre constatări și subliniază interacțiunile teoretice dintre conducerea eficientă și rezultatele asistenței medicale și importanța acesteia pentru pacient. S-a constatat că conducerea contribuie la formarea unui mediu de lucru, care duce la formarea unui climat pozitiv, o cultură a siguranței care în final contribuie rezultate pozitive pentru pacienți. Dacă conducerea, nu contribuie la crearea unui loc de muncă pozitiv dăunează în cele din urmă pacienților [3,4,5]. Conducerea nu poate influența cultura organizațională, dar comportamentul de conducere are un impact asupra culturii organizaționale [3]. Se recunoaște că leadership-ul transformațional este strâns legat de implementarea unui management eficient care formează o cultură a siguranței pacientului [4]. Leadershipul și stilurile de conducere care s-au dovedit a fi mai eficiente și au promovat rezultate pozitive au fost cele care conceptualizează dirijarea, ca un proces colaborativ, multifacet și dinamic (de exemplu, leadership transformațional, orientat către angajați) [4,6]. Stilurile de conducere transformaționale sunt asociate cu indicatori de mortalitate mai scăzute, în timp ce leadershipul democratic, relațional și orientat spre sarcini sunt asociate cu un nivel de satisfacție mai mare a pacientului [4]. Deasemenea, s-a constatat că nivelul de satisfacție crescută a pacienților în instituțiile medicale de urgență și de îngrijire la domiciliu este strâns legată de leadershipul transformațional, tranzacțional și colaborativ [4,6]. Dacă leadershipul transformațional are o relație pozitivă cu cultura organizațională eficientă a unității spitalicești, conducerea tranzacțională a avut o relație slabă. Conducerea laissez-faire a demonstrat o relație negativă privind cultura organizațională a unității spitalicești.

Deasemenea, s-a demonstrat, că comportamentul de conducere (leadershipul) are un impact asupra

culturii organizaționale și ca rezultat asupra satisfacției în muncă. Comportamentul de conducere va influența satisfacția angajaților în muncă prin anumite variabile și anume - conflictul de rol, relația asistent - șef, funcția de control, autonomie și stres. [6,7]. S-a menționat, că determinantul cheie al satisfacției în muncă este interacțiunea de grup și implicarea nemijlocită a unui lider bun. Managementul și comportamentul de conducere (leadershipul) la spital au determinat satisfacția în muncă a lucrătorilor medicali [3, 7].

Concluzii.

Conducerea eficientă este influențată de cultura organizațională prin atitudini, credințe, obiceiuri, comportamente comune, precum reguli, politici. Angajații spitalelor ar prefera să lucreze într-un mediu cu o cultură inovatoare, pozitivă, orientată la realizarea sarcinilor.

Există legătura dintre culturile organizaționale flexibile, practicile autentice de leadership ale managerilor și îmbunătățirea calității serviciului medical. Culturile organizaționale flexibile influențează adoptarea unui leadership autentic, un model de management participativ care, ca rezultat, contribuie la îmbunătățirea calității serviciului medical.

Variabilele care contribuie la nivelul de siguranță a pacientului includ stilul de leadership, instruirea continuă în organizație, comunicarea, munca în echipă și feedback-ul privind greselile medicale. Identificarea factorilor care influențează cultura organizațională și satisfacția în muncă, precum și relația dintre aceste variabile poate contribui la reducerea migrării personalului medical.

Interdependența dintre leadership și satisfacția în muncă afectează pacienții, colegii de muncă, calitatea serviciului medical. Prin comunicarea și promovarea culturii organizaționale subordonaților și prin obținerea recunoașterii valorilor expuse în viziunea (misiunea) organizației, poate fi influențat comportamentul și atitudinile în muncă.

În vederea măririi profitabilității, competitivității este important să înțelegem relația dintre cultura organizațională, comportamentul de conducere și satisfacția profesională a angajaților.

Bibliografie.

1. Clark KH., Cronenwett LR., Thompson PA., Reeves SA. *Turning the organization upside down: Creating a culture for innovation and creativity*. Nursing administration quarterly. 1991 Oct 1;16(1):7-14
2. Schein EH. *Three cultures of management: The key to organizational learning*. Sloan management review. 1996 Mar;38(1):9-20
3. ALFadhalah T, Elamir H. *Organizational Culture, Quality of Care and Leadership Style in Government General Hospitals in Kuwait: A Multimethod Study*. J Healthc Leadersh. 2021 Oct 15;13:243-254.
4. Bernardes A, Gabriel CS, Cummings GG, Zanetti ACB, Leoneti AB, Caldana G, Maziero VG. *Organizational culture, authentic leadership and quality improvement in Canadian healthcare facilities*. Revista Brasileira Enfermagem. 2020 Sep 30; 73 Suppl 5 (Suppl 5): e 20190732.
5. Mannion R, Davies H. *Understanding organisational culture for healthcare quality improvement*. BMJ. 2018 Nov 28;363:k4907. doi: 10.1136/bmj.k4907. PMID: 30487286; PMCID: PMC6260242.
6. Tsai, Y. *Relationship between Organizational Culture, Leadership Behavior and Job Satisfaction*. BMC Health Serv Res 11, 98 (2011). <https://doi.org/10.1186/1472-6963-11-98>
7. Brandert K, Alperin M, Lloyd LM, Rose B, Bekemeier B, Rogers M, Grimm B. *Learning to Lead: 3 Models to Support Public Health Leadership Development*. J Public Health Manag Pract. 2022 Sep-Oct 01;28(5 Suppl 5):S203-S211. doi: 10.1097/PHH.0000000000001519. PMID: 35867490.
8. *Analiza privind cultura organizațională la nivelul MDRAP și al structurilor din subordine, în coordonare și sub autoritate*. Proiect cofinanțat din Fondul Social European prin Programul Operațional Capacitate Administrativă 2014-2020 <https://www.mdlpa.ro/uploads/articole/attachments/61a87b70c3d57306485400.pdf>.

C.Z.U.: 614.25:174:61:340.6

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.3-80.33>

MUȘAMALIZAREA ERORILOR MEDICALE ALE COLEGILOR DE CĂTRE MEDICI: PROVOCĂRI ETICE ȘI JURIDICE, RESPONSABILITATE ȘI CONSECINȚE

¹Constantin PISARENCO, dr. în drept, conf. univ.,²Diana CONDRATȚHI, psiholog.¹Universitatea Liberă Internațională din Moldova, Chișinău, Republica Moldova²IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, Republica Moldovae-mail: constantin.pisarenco@gmail.com

Rezumat.

Problema mușamalizării erorilor medicale ale colegilor stârnește dezbateri etice și juridice în sănătate. Scopul studiului a fost analiza acestor aspecte și dezvoltarea recomandărilor pentru practica medicală. Au fost utilizate publicații din PubMed, Google Scholar și acte juridice. Cercetarea a arătat că mușamalizarea erorilor reduce încrederea pacienților, scade calitatea îngrijirii și crește riscul litigiilor. S-a confirmat că o cultură deschisă este esențială pentru prevenirea mușamalizării erorilor. Recomandările includ monitorizarea și sprijinirea medicilor în recunoașterea erorilor. Concluziile subliniază necesitatea unui mediu transparent pentru siguranța pacienților.

Cuvinte-cheie: mușamalizarea erorilor medicale, etică, responsabilitate juridică, practică medicală, colegi.

Summary. Concealing Colleagues' Medical Errors by Physicians: Ethical and Legal Challenges, Responsibility, and Consequences.

The concealment of colleagues' medical errors raises ethical and legal debates in healthcare. This study aimed to analyze these aspects and offer recommendations for medical practice. The research used PubMed, Google Scholar, and legal documents, applying content analysis and comparative legal methods. Findings showed that error concealment reduces patient trust, lowers care quality, and increases litigation risks. The importance of fostering an open culture to prevent error concealment was confirmed. Recommendations include monitoring and supporting physicians in error acknowledgment. Conclusions highlight the need for transparency to enhance patient safety.

Keywords: concealing medical errors, ethics, legal responsibility, medical practice, colleagues.

Резюме. Соккрытие врачами ошибок коллег: этические и правовые вызовы, ответственность и последствия.

Соккрытие врачами ошибок коллег вызывает серьезные этические и правовые споры в здравоохранении. Целью исследования был анализ этих аспектов и выработка рекомендаций для медицинской практики. Использовались публикации из PubMed, Google Scholar и правовые документы. Применялись контент-анализ и сравнительно-правовой метод. Результаты показали, что соккрытие ошибок снижает доверие пациентов, ухудшает качество медицинской помощи и увеличивает риск судебных исков. Подтверждена важность создания открытой культуры для предотвращения соккрытия ошибок. Рекомендации включают внедрение мониторинга и поддержку врачей в признании ошибок. Выводы подчеркивают необходимость прозрачной среды для повышения безопасности пациентов.

Ключевые слова: соккрытие врачебных ошибок, этика, правовая ответственность, медицинская практика, коллеги.

Introducere.

Practica medicală a implicat întotdeauna un anumit nivel de risc, iar erorile medicale sunt o parte inevitabilă a unui sistem de sănătate complex și dinamic. Cu toate acestea, o problemă cheie etică și juridică este modul în care profesioniștii din domeniul sănătății răspund la aceste erori, mai ales atunci când se confruntă cu erorile colegilor. Problema mușamalizării erorilor medicale efectuate de colegi este complexă și multistratificată. Pe de o parte, există solidaritatea și loialitatea profesională,

care poate motiva un medic să mușamalizeze eroarea unui coleg, mai ales dacă dezvoltarea acesteia i-ar putea afecta cariera. Pe de altă parte, medicul are responsabilitatea de a acționa în interesul pacientului și de a raporta erorile pentru a minimiza daunele și a îmbunătăți rezultatele tratamentului [1].

Actualitatea acestei probleme este subliniată de accentul tot mai mare pe siguranța pacienților și transparența în asistența medicală. În ultimele decenii, multe țări au dezvoltat programe și inițiative menite să creeze o cultură deschisă în mediile de îngrijire a

sănătăţii, unde erorile sunt văzute ca oportunităţi de învăţare şi îmbunătăţire a sistemului, mai degrabă decât ca un motiv de pedeapsă. Prin astfel de programe, medicii sunt încurajaţi să-şi recunoască deschis erorile proprii şi a colegilor lor, ceea ce ajută la prevenirea reapariţiei unor situaţii similare şi la îmbunătăţirea calităţii asistenţei medicale [6]. Cu toate acestea, în ciuda acestor eforturi, muşamalizarea erorilor rămâne o problemă serioasă, în special în sistemele de sănătate, unde o cultură a pedepsei şi teama de repercusiuni prevalează asupra unei culturi a deschiderii.

Scopul acestui studiu este de a analiza aspectele etice şi juridice ale medicilor care muşamalizează erorile comise de colegii lor.

Acest aspect al practicii medicale rămâne puţin studiat, în ciuda importanţei sale pentru siguranţa pacienţilor şi încrederea în sistemul de sănătate. Cercetările existente se concentrează adesea asupra erorilor medicale într-un context general, fără a evidenţia problemele specifice care apar în situaţiile în care un medic se confruntă cu eroarea unui coleg. Cu toate acestea, dilema etică care apare în aceste cazuri necesită o atenţie deosebită, întrucât medicul este obligat să aleagă între loialitatea profesională şi datoria sa morală faţă de pacient.

Material şi metode.

Acest studiu a folosit publicaţii ştiinţifice actuale şi documente juridice selectate din baze de date de top precum PubMed, Google Scholar, JSTOR şi altele. Materialul s-a bazat pe cercetări asupra temei răspunderii juridice a lucrătorilor medicali, a muşamalizării erorilor medicale, precum şi a impactului erorilor medicale asupra încrederii pacienţilor şi a aspectelor legale ale protecţiei drepturilor pacienţilor.

Principalele metode au inclus analiza de conţinut a literaturii ştiinţifice pentru a identifica abordări pentru a muşamaliza erorile medicale, precum şi o metodă juridică comparativă pentru a compara abordările privind răspunderea juridică a lucrătorilor medicali din diferite ţări. Studiul a luat în considerare şi experienţa proprie a autorilor, ceea ce a făcut posibilă completarea analizei teoretice cu aspecte practice.

Rezultate şi discuţii.

Erori medicale: concept şi clasificare

Eroare medicală reprezintă activitatea sau inacţiunea deliberată a unui furnizor de servicii medicale care a dus la decesul sau dăunarea sănătăţii pacientului din cauza neglijenţei sau lipsei de profesionalism [9]¹.

Erorile medicale pot fi clasificate după diverse criterii, ceea ce ajută la o mai bună înţelegere a

cauzelor acestora şi la dezvoltarea strategiilor de prevenire a acestora. Clasificarea principală împarte erorile în diagnostice, terapeutice, chirurgicale şi organizaţionale.

1. Erorile diagnostice sunt asociate cu diagnosticarea incorectă sau întârzierea stabilirii acestuia. Aceste erori pot apărea din cauza experienţei insuficiente a medicului, a informaţiilor insuficiente din partea pacientului sau a interpretării greşite a rezultatelor testelor diagnostice. Unul dintre exemple de eroare de diagnostic este cazul în care pacientului i se pune un diagnostic incorect, ceea ce duce la prescrierea unui tratament incorect şi, în consecinţă, la dăunarea sănătăţii acestuia [2].

2. Erorile terapeutice sunt asociate cu alegerea greşită a metodei de tratament, dozarea incorectă a medicamentelor sau nerespectarea regulilor de administrare a medicamentelor. Astfel de erori pot fi rezultatul atât al erorilor individuale ale medicului, cât şi al factorilor sistemici, cum ar fi supraîncărcarea personalului medical sau lipsa medicamentelor necesare. De exemplu, un medic poate prescrie o doză greşită a unui medicament, ducând la efecte secundare sau complicaţii pentru pacient [11].

3. Erorile chirurgicale apar în timpul operaţiilor şi pot include erori în tehnica chirurgicală, utilizarea instrumentelor incorecte sau atenţie insuficientă la complicaţiile postoperatorii. Aceste erori prezintă un risc sporit pentru sănătatea pacientului, deoarece pot duce la complicaţii sau chiar la deces. Este important de menţionat că erorile chirurgicale rezultă adesea dintr-o combinaţie de erori umane şi deficienţe organizaţionale, cum ar fi protocoale de operare învechite sau resurse insuficiente [8].

4. Erorile organizaţionale sunt asociate cu probleme din sistemul de sănătate care creează condiţii pentru ca erorile individuale să apară. Acestea pot include erori datorate coordonării slabe între diferiţi specialişti, deficienţe în managementul resurselor, supraîncărcarea medicilor şi asistenţilor şi pregătirea insuficientă a personalului. Erorile organizaţionale joacă un rol important în formarea sistemului general de management al calităţii într-o instituţie medicală şi pot contribui la creşterea numărului de erori individuale [11].

Cauzele erorilor medicale pot fi fie interne, legate de calităţile personale şi pregătirea medicului, fie externe, din cauza unor factori organizatorici sau sistemici. De exemplu, un medic poate face o eroare din cauza oboselii sau a lipsei de experienţă, dar astfel de erori sunt adesea agravate de lipsa de sprijin din partea sistemului de sănătate, care nu oferă condiţii adecvate de muncă.

Factorul uman este una dintre cauzele cheie ale erorilor medicale. Medicii, asistentele și alți profesioniști din domeniul sănătății iau multe decizii în fiecare zi sub presiunea timpului, stresului și oboselii. Acești factori pot afecta negativ capacitatea lor de a lua decizii corecte și argumentate. De exemplu, studiile arată că schimburile lungi de muncă și lipsa somnului cresc în mod semnificativ probabilitatea de erori.

Rolul factorului uman nu poate fi considerat însă izolat de condițiile sistemice în care lucrează medicii specialiști. Erorile rezultă adesea dintr-o combinație de factori individuali (de exemplu, oboseala medicului) și probleme sistemice, cum ar fi unitățile de îngrijire medicală supraaglomerate, coordonarea slabă între specialiști, metode de diagnostic învechite sau lipsa de echipamente medicale. De exemplu, un medic poate face o eroare în a pune un diagnostic nu numai din cauza stresului personal, ci și pentru că spitalul nu dispune de echipamentul necesar pentru a identifica problema în timp util [8].

Deficiențele sistemice pot fi cauzate atât de lipsa resurselor, cât și de problemele organizaționale. Este important să înțelegem că însăși structura sistemului de sănătate poate contribui la erori. De exemplu, lipsa unor standarde clare de muncă, proasta organizare a procesului medical și comunicarea insuficientă între medici și asistente, toate creează condiții în care erorile devin aproape inevitabile. În astfel de situații, responsabilitatea pentru eroare revine nu numai individual medicului, ci și sistemului medical care nu a reușit să prevină apariția unor astfel de afecțiuni [11].

Pentru a minimiza eroarea umană, sistemele de sănătate din multe țări au început să implementeze programe de îmbunătățire a condițiilor de muncă ale personalului medical și de a reduce influența stresului asupra luării deciziilor. De exemplu, introducerea sistemelor electronice de evidență medicală, a protocoalelor standardizate de tratament și a programelor regulate de formare pentru lucrătorii medicali pot reduce influența factorului uman și pot îmbunătăți calitatea serviciilor medicale furnizate. Aceste măsuri ajută nu numai la reducerea numărului de erori, ci și la îmbunătățirea organizării generale a activității unei instituții medicale [13].

Aspecte etice ale mușamalizării erorilor colegilor

O situație deosebit de dificilă este atunci când un medic este martor la eroarea unui coleg. În astfel de cazuri, apare o dilemă morală, deoarece medicul este obligat să aleagă între loialitatea profesională față de un coleg și datoria de a raporta o eroare în interesul pacientului. Această dilemă etică este deosebit de acută în instituții medicale unde există frică de a fi pedepsit pentru erori care descurajează discuția deschisă.

Principii de etică medicală: onestitate, responsabilitate și binele pacientului

Principiile de bază ale eticii medicale impun medicilor să fie onești și responsabili față de pacient. Aceste principii ar trebui să ghideze acțiunile medicului în situațiile în care acesta se confruntă cu o eroare comisă de un coleg. Principiul integrității prevede că un medic are responsabilitatea de a spune unui pacient adevărul despre starea sa, inclusiv erorile făcute în timpul tratamentului, chiar dacă acele erori au fost făcute de un alt medic. Acest principiu nu numai că formează baza unei relații de încredere între medic și pacient, dar ajută și la prevenirea deteriorării în continuare a sănătății pacientului dacă eroarea nu este detectată.

Principiul responsabilității față de pacient presupune ca medicul să ia decizii bazate pe interesele pacientului, și nu pe interesele unui coleg sau pe propria reputație profesională. Chiar dacă eroarea unui coleg i-ar putea afecta cariera sau i-ar putea cauza sancțiuni din partea instituției medicale, medicul este obligat să informeze pacientul despre aceasta dacă aceasta poate preveni complicații ulterioare. Dezvăluirea sinceră a erorilor permite nu numai eliminarea consecințelor, ci și prevenirea apariției unor erori similare în viitor, ceea ce îmbunătățește calitatea îngrijirii și încrederea în sistemul de sănătate [6].

În plus, principiul etic al non-maleficence - nu face rău - implică faptul că medicul este obligat să minimizeze orice prejudiciu posibil adus pacientului. Mușamalizarea erorii unui coleg poate duce la deteriorarea în continuare a stării de sănătate a pacientului, mai ales dacă eroarea implică un diagnostic sau un tratament incorect. Chiar dacă un medic consideră că mușamalizarea unei erori poate proteja un coleg de măsuri disciplinare, interesele pacientului trebuie să aibă prioritate. Principiul de a nu face rău impune medicului să acționeze în interesul pacientului, chiar dacă acest lucru creează dificultăți personale sau profesionale pentru el sau colegului său [1].

Situații de conflict moral

Conflictul moral apare atunci când un medic se confruntă cu nevoia de a alege între două obligații conflictuale: loialitatea față de colegul său și responsabilitatea față de pacient. Aceste situații conflictuale sunt deosebit de acute în cazurile în care colegul este un apropiat sau membru al echipei medicale. În astfel de situații, medicul se poate confrunta cu o dilemă: raportarea unei erori a unui coleg, riscând să prejudicieze relația profesională și să provoace consecințe negative pentru coleg, sau să păstreze eroarea secretă, știind că ar putea dăuna pacientului [7].

Conflictele morale sunt sporite de așteptări culturale și profesionale care pot pune presiune asupra medicului. În unele instituții medicale există o cultură nescrisă a solidarității profesionale care impune medicilor să se sprijine reciproc în situații dificile și să evite dezvăluirea publică a erorilor colegilor. Acest lucru poate fi valabil mai ales într-un mediu extrem de competitiv sau în cazurile în care medicul se teme să nu-și înrăutățească relația cu echipa, ceea ce i-ar putea afecta cariera sau poziția în organizație [6].

În plus, un medic se poate teme de consecințe legale sau de acțiuni disciplinare în cazul în care o eroare este dezvăluită, mai ales dacă sistemul de sănătate nu încurajează deschiderea și admiterea sinceră a erorilor. Acest lucru creează provocări suplimentare pentru luarea deciziilor etice. În aceste cazuri, este important să existe comitete de etică sau organisme independente care să poată sprijini medicii în situații dificile de conflict moral.

Dilema loialității față de un coleg și responsabilității față de pacient

Dilema loialității față de un coleg și responsabilității față de pacient este una dintre cele mai dificile situații etice din practica medicală. Pe de o parte, solidaritatea profesională implică faptul că medicii ar trebui să-și sprijine colegii, ceea ce poate include mușamalizarea erorilor pentru a le proteja reputația și cariera. Pe de altă parte, medicul are datoria de a acționa în interesul pacientului, iar această datorie depășește relațiile personale sau profesionale. Principiul eticii medicale cere ca binele pacientului să fie pe primul loc, chiar dacă aceasta înseamnă demascarea erorii unui coleg [12].

Medicii care se află în astfel de situații pot experimenta o presiune emoțională semnificativă. Loialitatea față de un coleg poate duce la decizii bazate pe protecția reputației și a legăturilor profesionale, mai ales dacă medicul activează într-o echipă. Acest aspect este deosebit de important în instituțiile în care există o cultură a mușamalizării erorilor, iar deschiderea și onestitatea pot fi percepute ca o trădare. Un medic se poate teme că dezvăluirea unei erori a unui coleg va provoca reacții ostile din partea colegilor și va înrăutăți relațiile profesionale.

Cu toate acestea, conform standardelor etice, datoria față de pacient ar trebui să prevaleze întotdeauna asupra relației profesionale. Pacienții au încredere în medici, iar această încredere se bazează pe convingerea că medicii vor acționa în interesul lor, chiar dacă asta implică recunoașterea erorilor. Mai mult, mușamalizarea erorilor nu numai că încalcă drepturile pacientului de a primi informații corecte despre starea de sănătate a acestuia, dar poate duce și la consecințe legale pentru medic [1].

Este important să înțelegem că o dilemă morală poate avea un impact pe termen lung nu numai asupra pacienților, ci și asupra medicilor înșiși. Medicii care mușamalizează erorile colegilor pot experimenta sentimente de vinovăție și stres profesional, care le pot afecta negativ activitatea în viitor. Prin urmare, sunt necesare măsuri sistemice, cum ar fi crearea unei culturi deschise în care erorile pot fi discutate și corectate fără teama de pedeapsă, ele sunt necesare pentru a facilita medicilor să ia decizii corecte din punct de vedere etic.

Impactul mușamalizării erorilor asupra încrederii pacienților în sistemul de sănătate

Încrederea pacientului în sistemul de sănătate este un element cheie al tratamentului de succes și al interacțiunilor medic-pacient. Pacienții așteaptă de la medici nu numai cunoștințe profesionale, ci și onestitate, mai ales în cazurile în care apar erori. Mușamalizarea erorilor medicale, mai ales dacă au fost făcute de colegi, poate submina grav încrederea în medic, în instituția medicală și în întregul sistem de sănătate.

Cercetările arată că pacienții sunt în general deschiși să afle despre erorile medicale dacă sunt recunoscute prompt și onest. Medicii care explică eroarea pacienților, iau măsuri pentru a o corecta și își cer scuze primesc feedback mai pozitiv de la pacienți. Acest lucru ajută la menținerea încrederii dintre pacient și medic. Dimpotrivă, mușamalizarea erorilor poate provoca nemulțumiri și poate duce la consecințe legale pentru medic și instituție [6].

Transparența în sistemul de sănătate joacă un rol important în construirea încrederii. O cultură deschisă care încurajează admiterea și discutarea erorilor ajută la construirea încrederii în sistem ca întreg. În astfel de sisteme, pacienții știu că sănătatea și siguranța lor sunt o prioritate și că medicii sunt dispuși să raporteze orice probleme legate de îngrijirea lor. Dimpotrivă, sistemele în care predomină o cultură a pedepsei și a mușamalizării erorilor creează o atmosferă de neîncredere și pot submina nu doar relația dintre medic și pacient, ci și reputația întregii instituții medicale [12].

În plus, mușamalizarea erorilor poate duce la deteriorarea stării generale a pacientului și la complicații suplimentare care ar fi putut fi prevenite dacă eroarea ar fi fost dezvăluită în timp util. Acest lucru exacerbează consecințele nu numai pentru pacient, ci și pentru sistemul de sănătate în ansamblu, deoarece erorile nedeazăluite pot duce la numeroase plângeri și procese, care subminează stabilitatea financiară și reputațională a instituției [5].

Aspecte juridice ale mușamalizării erorilor medicale

Responsabilitățile legale ale medicilor cu privire la divulgarea erorilor

Regulile legale care reglementează datoria medicilor de a dezvălui erorile medicale variază de la o țară la alta, dar ideea de bază rămâne aceeași: pacienții au dreptul să cunoască orice erori medicale care le-ar putea afecta sănătatea. Medicii au responsabilitatea de a informa pacienții cu privire la orice intervenție medicală, inclusiv eventualele erori, ca parte a dreptului lor la consimțământul informat. În sistemele juridice din Statele Unite, Marea Britanie și Rusia, drepturile pacienților sunt protejate la nivel legislativ, iar medicii sunt trași la răspundere pentru mușamalizarea erorilor, deoarece acest lucru încalcă dreptul pacientului de a primi informații fiabile despre tratamentul acestuia.

De exemplu, în Statele Unite, Legea de îmbunătățire a calității pentru siguranța pacienților și asistența medicală obligă instituțiile medicale să implementeze sisteme de control intern care să asigure detectarea și dezvăluirea în timp util a erorilor medicale [10]. Legea oferă, de asemenea, protecții pentru lucrătorii din domeniul sănătății care își recunosc erorile, protejându-i de hărțuirea pacienților și angajatorilor. În Rusia, cerințe similare sunt cuprinse în Legea federală, care impune medicilor să informeze pacienții despre orice erori apărute în timpul tratamentului lor și avertizează asupra posibilelor riscuri [4].

Cu toate acestea, în majoritatea țărilor există variații semnificative în ceea ce privește modul în care este reglementată datoria medicilor de a raporta erorile colegilor. În unele țări, cum ar fi SUA și Marea Britanie, există obligația legală de a raporta orice erori care ar putea cauza prejudicii unui pacient, indiferent de cine le-a făcut. În alte țări, precum Rusia, cerințele pentru raportarea erorilor colegilor pot fi mai puțin clare, creând incertitudine juridică și complicând situația pentru medicii care se confruntă cu dileme etice [13].

Consecințele juridice ale mușamalizării erorilor

Mușamalizarea erorilor medicale, mai ales dacă acestea au rezultat cu înrăutățirea stării pacientului, poate avea consecințe legale pentru medic și instituție medicală. În cele mai multe cazuri, astfel de acțiuni sunt calificate ca o încălcare a drepturilor pacientului de a primi informații complete despre starea sa și despre intervenții medicale. În funcție de consecințele erorii, medicul poate fi supus răspunderii civile, administrative sau penale.

Răspunderea civilă apare dacă pacientul sau rudele acestuia depun o cerere de despăgubire cauzată de mușamalizarea unei erori. Astfel de revendicări pot solicita despăgubiri pentru prejudiciul fizic și moral pe care pacientul a suferit din cauza întârzierii

identificării erorii. În practica judiciară din SUA, astfel de cereri pot ajunge la sume de câteva milioane de dolari, mai ales dacă eroarea a dus la decesul sau invaliditatea pacientului [6].

Răspunderea administrativă constă cel mai adesea în impunerea unor măsuri disciplinare unui medic sau instituției medicale. Aceasta ar putea include amenzi, suspendarea temporară a medicului din practică sau chiar privarea de licență de a practica medicina. În unele țări, precum Marea Britanie și SUA, consiliile medicale sau comisiile de etică efectuează investigații independente în cazurile care implică mușamalizarea erorilor medicale. Dacă un medic este găsit vinovat de mușamalizarea unei erori, acesta poate fi exclus din comunitatea profesională sau își poate pierde licența [12].

Cazurile penale pentru mușamalizarea erorilor medicale sunt rare, dar în unele țări sunt posibile dacă încălcarea drepturilor pacientului a dus la consecințe nefavorabile pentru sănătatea acestuia [8]. În astfel de cazuri, medicul poate fi acuzat de participare în comiterea erorii medicale.

Impactul asupra reputației profesionale și asupra acordării de licență

Pe lângă răspunderea legală, mușamalizarea erorilor medicale poate avea un impact negativ și asupra reputației profesionale a medicului și poate duce la pierderea funcției. Medicii care mușamalizează în mod deliberat erorile riscă să piardă încrederea nu numai a pacienților, ci și a colegilor, a conducerii instituțiilor medicale și a asociațiilor profesionale. În cele mai multe cazuri, daunele reputației pot fi devastatoare pentru cariera unui medic, mai ales dacă eroarea a fost semnificativă și a dus la consecințe pentru pacient.

Pacienții pot refuza serviciile unui medic dacă află că acesta a ascuns informații despre erorile sale sau ale colegilor săi. Acest lucru este deosebit de important în condițiile contemporane, când informațiile despre medici și munca lor sunt disponibile prin internet și prin recenziile pacienților. Pierderea reputației poate duce la scăderea numărului de pacienți și, ca urmare, la pierderi financiare pentru medic și instituția medicală [5].

Medicii care mușamalizează erorile colegilor își pot pierde încrederea și respectul în comunitatea profesională. Într-un mediu în care medicii lucrează în echipă, încrederea între colegi joacă un rol cheie în practica medicală de succes.

Autoritățile și asociațiile profesionale au puterea de a lua măsuri disciplinare împotriva medicilor care mușamalizează erorile. Astfel de măsuri pot varia de la avertismente și suspendări până la pierderea completă a funcției. De exemplu, în SUA și Marea Britanie, medicilor le poate fi interzisă activitatea dacă se constată că au mușamalizat cu bună știință informații care ar fi putut ajuta un pacient. În Rusia, un medic poate fi, de

asemenea, privat de licență pentru încălcări grave ale obligațiilor profesionale, cum ar fi mușamalizarea unei erori medicale care a dus la consecințe nefavorabile pentru sănătatea pacientului [12].

Consecințele disciplinare nu numai că împiedică un medic să continue să practice medicina, ci au și un impact de durată asupra reputației sale profesionale, chiar dacă nu a fost privat de dreptul de a ocupa anumite funcții sau de a exercita o anumită activitate. Mulți medici întâmpină dificultăți în revenirea la profesie, deoarece privarea de dreptul de a ocupa anumite funcții sau de a exercita o anumită activitate este asociată cu o pierdere a competenței profesionale și a standardelor etice [6].

Astfel, mușamalizarea erorilor medicale poate avea consecințe devastatoare pentru reputația profesională și cariera unui medic. Acest lucru evidențiază necesitatea nu numai de a menține standardele etice, ci și de a crea un mediu în mediile de îngrijire a sănătății care încurajează deschiderea și onestitatea în raportarea erorilor.

Concluzii.

Un studiu al aspectelor etice și juridice ale mușamalizării erorilor medicale ale colegilor a relevat complexitatea acestei probleme, care include atât dilemele morale ale medicilor, cât și influența factorilor sistemici asupra deciziilor acestora. Constatările cheie se referă la implicațiile etice ale mușamalizării erorilor, răspunderea juridică și factorii organizaționali. De asemenea, se subliniază importanța formării lucrătorilor medicali și a implicării pacienților în procesul de tratament pentru a reduce erorile.

Etica medicală cere medicilor să fie onești și responsabili față de pacienți, chiar dacă eroarea a fost făcută de un coleg. Mușamalizarea unei erori este contrară principiilor de a nu face rău și corectitudine, ceea ce poate duce la consecințe nefavorabile pentru pacient. Sistemele juridice privesc mușamalizarea erorilor ca pe o încălcare a drepturilor pacientului de a primi informații corecte și pot impune sancțiuni în funcție de gravitatea incidentului.

O constatare importantă a studiului este recunoașterea faptului că decizia de a mușamaliza o eroare nu vine întotdeauna exclusiv de la medic, ci poate fi legată de cultura instituției, frica de consecințe sau lipsa de suport. Pentru a îmbunătăți situația, este necesar să se creeze un sistem care să ofere suportul medicilor în recunoașterea erorilor și protejarea medicilor care își recunosc erorile comise. Instruirea în gestionarea erorilor și implicarea pacienților ajută la crearea unei culturi a încrederii, care reduce probabilitatea erorilor și îmbunătățește calitatea îngrijirii.

Pe baza studiului, putem oferi mai multe recomandări care vizează îmbunătățirea situației cu

mușamalizarea erorilor medicale. Este important să se creeze o cultură a deschiderii care promovează o atmosferă de încredere și admiterea deschisă a erorilor. Ar trebui implementate sisteme anonime de raportare a erorilor și discuții despre incidente, astfel încât profesioniștii din domeniul sănătății să poată reduce frecvența acestora.

De asemenea, este necesară pregătirea medicilor cu privire la standarde etice și managementul erorilor. Programele educaționale ar trebui să includă pregătire care să dezvolte abilități în comportamentul etic atunci când comit erori, precum și să pregătească medicii în tehnici de comunicare cu pacienții, mai ales în situații dificile care necesită recunoașterea erorilor.

În plus, instituțiile medicale sunt încurajate să implice în mod activ pacienții în procesul de tratament, oferindu-le acces deplin la informații medicale și ajutându-i să înțeleagă mai bine posibilele riscuri și consecințe ale intervențiilor. Această abordare va permite identificarea mai rapidă a erorilor într-un stadiu incipient și va consolida încrederea pacienților în sistemul de sănătate.

Bibliografie.

1. Beauchamp, Tom L., James F. Childress. *Principles of Biomedical Ethics*. 8th ed., Oxford University Press, 2019.
2. Berner, Eta S., Mark L. Graber. *Overconfidence as a Cause of Diagnostic Error in Medicine*. American Journal of Medicine, vol. 121, no. 5, 2008, pp. S2-S23.
3. *Codul Penal al Republicii Moldova*. COD Nr. 985 din 18-04-2002, *Monitorul Oficial*, Nr. 72-74, 14 Apr. 2009.
4. Federal Law of November 21, 2011 No. 323-FZ On the Fundamentals of Health Protection of Citizens in the Russian Federation. *Collected Legislation of the Russian Federation*, 2011, no. 48, art. 6724.
5. Frederickson, D. *Medical Error Disclosure: A Moral and Legal Dilemma*. Journal of Medical Ethics, vol. 45, no. 5, 2019, pp. 219-224.
6. Gallagher, Thomas H., et al. Patients' and Physicians' Attitudes Regarding the Disclosure of Medical Errors. *JAMA*, vol. 289, no. 8, 2003, pp. 1001-1007.
7. Johnstone, Megan-Jane. Moral Dilemmas in Nursing. *Journal of Advanced Nursing*, vol. 18, no. 9, 2019, pp. 157-164.
8. Leape, Lucian L. Error in Medicine. *JAMA*, vol. 272, no. 23, 1994, pp. 1851-1857.
9. *LEGE Nr. 263 din 27-10-2005 cu privire la drepturile și responsabilitățile pacientului*. *Monitorul Oficial*, Nr. 176-181, 30 Dec. 2005, art. 867.
10. United States, Congress. Patient Safety and Quality Improvement Act of 2005. Public Law 109-41, 109th Congress, 29 July 2005.
11. Reason, James. Human Error: Models and Management. *British Medical Journal*, vol. 320, no. 7237, 2000, pp. 768-770.
12. Rosenthal, Meredith M., and Troyen A. Brennan. Medical Error: Ethical Implications. *Annals of Internal Medicine*, vol. 144, no. 7, 2006, pp. 513-519.
13. World Health Organization. *Patient Safety: WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care*, 2009.

C.Z.U.: 616-002.5-036.65:575.191

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.3-80.34>

ROLUL FACTORULUI GENETIC ÎN DEZVOLTAREA RECIDIVEI TUBERCULOZEI

Elena TUDOR, dr. în șt. med., conf. cercet., membru-cor. AȘMM

IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, Republica Moldova

e-mail: elenatudor.ifp@gmail.com

Rezumat.

Tuberculoza rămâne o problemă globală pentru sănătate, cu rate substanțiale de mortalitate la nivel mondial. Această revizuire de literatură examinează progresul actual în studierea polimorfismelor asociate cu susceptibilitatea la tuberculoză, inclusiv și studiile la nivelul genomului. De asemenea, s-a abordat și modul în care aceste descoperiri se aliniază cu polimorfismele genetice care sunt asociate cu rezistența dezvoltării tuberculozei. În pofida progreselor realizate sunt insuficiente date cu privire la rolul factorului genetic în dezvoltarea recidivei tuberculozei, evidențiind necesitatea de investigații suplimentare.

Cuvinte cheie: tuberculoză, recidivă, factor genetic, polimorfism.

Summary. The role of genetic factors in the development of tuberculosis relapse.

Tuberculosis remains a global problem for health, with substantial rates of mortality worldwide. This literature review examines the current progress in studying polymorphisms associated with tuberculosis susceptibility, including genome studies. It was also addressed how these findings align with genetic polymorphisms that are associated with resistance to developing tuberculosis. Despite the progress, there is insufficient data on the role of genetic factors in the development of tuberculosis relapse, highlighting the need for further investigations.

Keywords: tuberculosis, relapse, genetic factor, polymorphism.

Резюме. Роль генетического фактора в развитии рецидива туберкулеза.

Туберкулез остается глобальной проблемой для здоровья, со значительными показателями смертности по всему миру. В обзоре литературы рассматривается современный прогресс в изучении полиморфизмов, связанных с восприимчивостью к туберкулезу, включая полногеномные исследования. Также рассматривается вопрос о том, как эти результаты соотносятся с генетическими полиморфизмами, связанными с устойчивостью к развитию туберкулеза. Несмотря на достигнутый прогресс, данных о роли генетического фактора в развитии рецидива туберкулеза недостаточно, что подчеркивает необходимость дополнительных исследований.

Ключевые слова: туберкулез, рецидив, генетический фактор, полиморфизм.

Introducere.

Tuberculoza (TB), cauzată de *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), rămâne o problemă globală de sănătate publică, cu un estimat 1 la 3 până la 1 din 4 persoane infectate de MTB [1]. Studiile genetice a susceptibilității la TB s-a dovedit a fi extrem de necesare pentru identificarea celulelor cheie, moleculelor, căilor și genelor implicate în dezvoltarea tuberculozei. Începând cu anii 1910 au fost furnizate dovezi puternice, că fiecare pas care stă la baza infecției sau bolii este controlat de factori genetici ai gazdei. Studiile de agregare familială au furnizat cele mai convingătoare dovezi. În familiile cu un pacient cu TB indice sputa pozitivă, soții cu antecedente familiale de TB s-au dovedit a dezvolta boala TB mai frecvent față de cei fără astfel de antecedente [2].

Majoritatea persoanelor infectate cu *M. tuberculosis* prezintă infecție tuberculoasă și nu dezvoltă TB. Studiile epidemiologice arată că

aproximativ 5-10% dintre persoanele cu infecție tuberculoasă continuă să dezvolte TB activă în timpul vieții, acest risc scăzând cu creșterea timpului de la infecție [4, 5]. Studiile de epidemiologie moleculară au relevat că TB activă din cauza reactivării tulpinii inițiale se poate dezvolta la zeci de ani de la infecția inițială [6]. Progresia infecției la un subiect de la infecția tuberculoasă la boală TB reflectă o afectare a rezistenței gazdei la *M. tuberculosis*. Acest proces poate fi declanșat de imunodeficiența dobândită, cum ar fi infecția cu HIV sau tratamentul anti-TNF. Cu toate acestea, la subiecții fără imunodeficiență, patogeniza reactivării infecției rămâne insuficient elucidată. Există dovezi, că dezvoltarea TB este influențată de factorii genetici ai gazdei [5, 7]. Cunoștințele actuale rezultate din încercările de a identifica variantele genetice asociate cu TB indică o eterogenitate care stă la baza relației de lungă durată, în mai multe etape, dintre *M. tuberculosis* și gazda umană, prin istoria naturală a bolii TB [6, 8].

Scopul.

Studierea prin analiză și sinteză a datelor din literatura de specialitate pentru a determina rolul factorilor genetici în dezvoltarea recidivei tuberculozei.

Material și metode.

Întru realizarea scopului au fost studiate și sintetizate publicațiile științifice recente din bazele de date: PubMed, HINARI, Cochrane Library, Google Scholar, ScienceDirect.

Rezultate și discuții.

Dezvoltarea TB în durate diferite între anumite rase, etnii și familii indică o predispoziție genetică la susceptibilitatea la TB. Interacțiunile complexe ale *M. tuberculosis* cu factorii genetici de mediu și gazda joacă un rol important în dezvoltarea TB [9].

Receptorul de manoză (MR sau MRC1, sau CD206) este un membru al familiei receptori de lectină de tip C, care joacă un rol important în imunitatea înăscută [10]. MR este prezent predominant pe macrofagele alveolare și pe celulele dendritice și recunoaște structurile glicanilor care conțin manoză, fucoză și N-acetilglucoamină, care se găsesc pe celulă, pereții microorganismelor patogeni, cum ar fi micobacterii, ciuperci, paraziți [11]. MR se leagă de lipoarabinomananii acoperiți cu manoză (ManLAM), o componentă a peretelui celular al *M. tuberculosis*, încărcată în celulele prezentatoare de antigen și apoi prezentat celulelor T care joacă un rol în răspunsul imun. MR poate ajuta, de asemenea, macrofagele să fagocitizeze *M. tuberculosis* [12, 13]. Gena MRC1, care codifică MR umană, este situată pe cromozomul 10p12 și este format din 30 de exoni. Un studiu caz-control cu o populație chineză, a descoperit că un polimorfism a genei MRC1, care codifică MR, G1186A (rs34039386) este asociată cu TB și poate avea o funcție de protecție [14]. La populația moldovenească polimorfismul rs1052632 genei MR1 nu este asociat cu susceptibilitate sau protecție TB [15].

O proteină transmembranară de tip II exprimată predominant pe celulele dendritice, este DC-SIGN (CD209), care e indusă în macrofagele alveolare de *M. tuberculosis*, mediază direct fagocitoza *M. tuberculosis* de către DC și interferează cu maturarea celulelor dendritice [15, 16]. Două polimorfisme din regiunea promotoare a DC-SIGN (-871A/G și -336A/G) au arătat asocieri semnificative cu TB la populația din Africa sub-sahariană [17, 18]. Nu s-a determinat asocieri cu TB la populația din Tunisia, India și China [19, 20].

Familia Toll-like receptor (TLR) aparține receptorilor de recunoaștere a modelelor care sunt capabili să identifice diferiți agenți patogeni, care joacă

un rol important în recunoașterea imună timpurie și răspunsul inflamator și are o mare importanță pentru răspunsurile imune înăscute și adaptative. [21].

TLR-urile sunt exprimate pe multe tipuri de celule, inclusiv celulele imune ale gazdei, servind ca mediatori critici ai răspunsului imun la o varietate de agenți patogeni, inclusiv *M. tuberculosis*. TLR-urile sunt fie exprimate pe suprafața celulei (de exemplu, TLR2 și 4), sau intracelular (de exemplu, TLR8 și 9) [22]. *M. tuberculosis* și componentele sale ale peretelui celular sunt recunoscute de mai multe TLR, inclusiv TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10 [23-28]. Variațiile genetice, în special, cele care apar în secvențele care codifică domeniile de legare ale TLR, au fost frecvent analizate în studiile caz-control TB. Asocieri ale polimorfismelor genelor TLR cu susceptibilitatea la TB au fost observate în mai multe populații, inclusive în populația moldovenească [29-31]. Cu toate acestea, genele TLR sunt foarte polimorfe și diverse între diferite etnii.

Un studiu de asociere a investigat 23 de polimorfisme în cinci gene TLR (TLR1, TLR2, TLR4, TLR8, TLR9) în 729 de cazuri de TB și 487 de martori sănătoși într-o populație din Africa de Sud. Studiul a constatat că SNP-urile rs5743618G/T (TLR1) și rs3764879C/G și rs3764880A/G (TLR8) au fost asociate cu susceptibilitatea la TB, atât la bărbați, cât și la femei. SNP rs3761624A/G (TLR8) a fost asociat cu susceptibilitatea la TB numai la femei. SNP rs4833095G/A (TLR1) nu a fost asociat în mod semnificativ cu susceptibilitatea TB, însă s-a demonstrat că interacționează cu SNP rs3804100C/T și markerul microsatelit (GT)_n (TLR2), iar această interacțiune pare să influențeze susceptibilitatea TB [28]. Într-un studiu, SNP rs3764880A/G (Met1Val) în TLR8, a fost confirmat a fi asociat cu TB și cu încărcături bacteriene în populația pakistaneză [29].

Un studiu realizat în Republica Moldova (Varzari A. și coaut (2019)) a inclus 34 polimorfisme uninucleotidice (SNP) ale genelor asociate cu calea TLR și două SNP-uri ale genei ASAP1, identificate la nivelul întregului genom pentru a relata asocierea lor cu tuberculoza pulmonară la populația moldovenească. În studiu au fost incluși 272 de cazuri de TB și 251 de martori sănătoși. S-a determinat, că SNP-urile TLR9 rs352139, TLR2 rs3804099 și MYD88 rs4988453 au fost asociate cu tuberculoza pulmonară la femei, în timp ce SNP TLR8 rs3764880 a demonstrat o asociere semnificativă la bărbați. SNP-urile TLR9 rs352139 și TLR8 rs3764880 au fost asociate cu TB în grupul de pacienți cu debut tardiv a bolii (≥ 39 de ani), TLR4 rs4986790 și TLR4 rs1927906 în grupul cu debut precoce (≤ 38 de ani). După corecția pentru

teste multiple, doar SNP-urile TLR9 rs352139 și TLR2 rs3804099 în grupul de femei și SNP TLR2 rs3804099 în grupul cu debut precoce au rămas semnificative. Astfel, s-a determinat o asociere a SNP TLR8 rs3764880 cu TBP la bărbați în populația moldovenească. Polimorfismele rs3804099 (TLR2) și rs352139 (TLR9) pot fi asociate cu riscul dezvoltării TB în populația moldovenească, dar efectul lor este mai puțin consistent [30]. Varianta TLR2 R753Q influențează progresia infecției către boala TB la copii [31]. Un alt SNP exonic al TLR2 (597T/C) s-a dovedit a fi puternic asociat cu meningita TB și TB miliară în Vietnam [32].

La Populația din Republica Moldova s-a determinat o asociere statistic semnificativă a polimorfismului TLR9 (1174 C / T, rs352139) cu TB pulmonară și nici o asociere nu a fost determinată între polimorfismul TLR2 (-196 până la -174 ins / del, rs111200466) și TB pulmonară. Așadar, polimorfismul TLR9 (1174 C / T, rs352139) poate influența riscul de dezvoltare a tuberculozei pulmonare la populația Republicii Moldova [33]. Un alt studiu realizat în republica Moldova demonstrează rolul patogenetic al polimorfismului TLR2 T597C în dezvoltarea TB la populația moldovenească [34].

Velez DR, și coaut. (2010) au investigat, într-un studiu rasial diversificat, 71 de SNP de referință în cinci TLR (TLR1, -2, -4, -6 și -9) în cadrul populațiilor de cazuri de TB caucaziene, afro-americane și vest-africane din SUA. Au observat asocieri semnificative cu TB cu două variante fiecare, TLR2 (o inserție/ștergere la -196 la -174) în rasele caucaziene și africane și TLR9 poate influența riscul de dezvoltare a TB la afro-americani [35].

Mai multe studii raportează polimorfisme asociate cu TB pentru diferite TLR, inclusiv TLR1, -2, -4, -8 și -9. Zhang M, și coaut, (2019) în rezultatul investigației relației dintre polimorfismele TLR1, TLR6, MYD88 și TIRAP cu susceptibilitatea la infecția tuberculoasă și tuberculoza demonstrează o asociere semnificativă între rs5743557 a TLR1 și riscul de TB la populația adultă chineză [16].

Mhmoud NA. (2023) relatează, asociația polimorfismelor genelor TLR1 (rs5743557, rs4833095, rs5743596), TLR2 (rs5743704, rs5743708, rs3804099), TLR4 (rs49863596), (rs49863596), TLR8 (rs3764879, rs3764880), TLR9 (rs352165, rs352167, rs187084) și TLR10 (rs4129009) cu dezvoltarea tuberculozei în populația sudaneză [36].

Unele studii raportează polimorfisme asociate cu protecția împotriva TB: TLR1 (rs 5743618), TLR2 (rs5743708), TLR4 Asp299Gly, TLR4 Thr399Ile, TLR4 (rs7873784), TLR6 (rs5743810), TLR9 (rs5743836), TLR8, SNP rs3764880A/G (Met1Val),

și alela minoră A a TLR1 rs4833095 non-sinonimă, care la fel, este asociată cu protecția împotriva dezvoltării TB la populația indiană [37, 38].

Xue X., și coaut. (2016) demonstrează, că SNP-uri rs7696323, rs3804099, rs3804100 al genei TLR2 și două SNP-uri rs12377632, rs11536889 al genei TLR4 asociere cu riscul dezvoltării TB în populația tibetană chineză γ [39]. Jin X, și coaut. (2020) într-o totalizare a unui șir de studii concluzionează, că polimorfismul TLR2 Arg677Trp nu este asociat cu susceptibilitatea la TB [40].

Meyer CG. și coaut (2016) au analizat exonii genelor TLR1, TLR2 și TLR4 și molecula adaptor TIRAP într-o cohortă mare de cazuri de TB și controale din Ghana. TLR1 rs3923647 a fost asociat semnificativ cu TB în acest studiu. Asocierea a fost confirmată în continuare printr-o analiză independentă de replicare și o analiză a datelor furnizate de un studiu recent privind tuberculoza pe 533 de afro-americani. Studiul a mai indicat că TLR1 rs3923647 influențează apărarea imună împotriva TB prin modularea producției de citokină proinflamatoare IFN-γ [41]. În mod similar, asocierea polimorfismului TLR8 rs3764880 cu TB a fost confirmată la o populație pakistaneză [29]. De asemenea, un alt polimorfism în TLR8, SNP rs3764880A/G (Met1Val), a fost asociată cu protecția TB [38].

Dovezile pentru variantele genetice asociate cu TB sunt cele mai frecvente pentru TLR2, care funcționează singur sau ca heterodimer cu TLR1 sau TLR6. Zhang M I coaut. (2022) relatează că alelele minore ale rs5743808 și rs5743827 ale TLR6 sunt asociate cu risc crescut de TB, și au remarcat o asociere semnificativă între rs5743827 și riscul de TB în subgrupul masculin în populația tibetană. Pentru populația chineză tibetană, frecvența haplotipului ACGT al rs1039559-rs3775073-rs5743808-rs5743827 al TLR6 a fost semnificativ mai mare la cazurile cu TB, în timp ce haplotipul ATAC a fost semnificativ mai mare la persoanele sănătoase. Nu a fost găsită nici o asociere semnificativă în populația chineză Han. Acest studiu sugerează că variantele de TLR6 pot fi asociate cu riscul de dezvoltare a TB în populația chineză tibetană, în timp ce nu în populația chineză Han [42].

Unele studii relatează că TLR2 G2258A este asociat cu risc crescut de tuberculoză, în special la asiatici și europeni. TLR1 G1805T în populația africană și hispano-americană. TLR6 C745T este asociat cu risc scăzut de dezvoltare a [43].

Un alt studiu realizat în Republica Moldova a avut scop de a determina rolul factorului imunogenetic în dezvoltarea TB. S-a studiat 14 polimorfisme din 12 gene cheie implicate în răspunsul imun:

VDR rs7975232, VDR rs1544410, VDR rs2228570, MR1 rs1052632, TLR10 rs11096957, SLC11A1 rs2276631, IL1B rs1143643, IL10 rs1800896, IFNG rs2430561, TNF rs1800629, IRAK1 rs1059703, and FOXP3 rs2232365, au fost testate pentru asocierea lor cu tuberculoza pulmonară în 271 de cazuri TB și 251 de persoane sănătoase din focare de TB din Republica Moldova. Interacțiunile genă-genă implicate în susceptibilitatea la TB au fost analizate pentru 43 de loci genetici. Analiza polimorfismului cu un singur nucleotid (SNP) a evidențiat o asociere nominală între TNF rs1800629 și TB pulmonară (testul exact Fisher $P=0,01843$). În analiza interacțiunii în perechi, combinația genotipurilor TLR6 rs5743810 GA și TLR10 rs11096957 GT a fost asociată semnificativ cu un risc genetic crescut de TB pulmonară ($OR=2,48$, $95\% CI=1,62 \times 3$ $p=1,62 \times 3$ $p=1,62 \times 3$ $valoare Fisher=1,62-3$, semnificativ după corecția Bonferroni). Astfel, studiul realizat, este primul care identifică că, interacțiunea a două loci TLR6 rs5743810 și TLR10 rs11096957 conferă un risc semnificativ mai mare pentru dezvoltarea TB pulmonară. Datorită frecvenței înalte a combinației TLR6 rs5743810 GA–TLR10rs11096957 a genotipului GT în populația europeană, această combinație SNP poate fi un biomarker nou pentru prezicerea susceptibilității la TB [44].

În Taiwan, variantele genetice ale TLR2, TLR7 și TLR8 au fost asociate cu un risc crescut de infecție cu *M. tuberculosis* [45]. Răspunsul proinflamator puternic la infecția cu *M. tuberculosis* observat prin calea de semnalizare TLR2 este mediat prin proteinele adaptoare MyD88 și proteina adaptor care conține domeniul TIR (TIRAP) [46]. Proteina adaptor TIRAP, centrală pentru semnalizarea atât de la TLR2, cât și de la TLR4 la activarea NF- κ B, este, de asemenea, implicată în asociere cu TB. Un rol raportat al SNP S180L (975C/T) non-sinonim în TIRAP în protecția împotriva TB rezultă din atenuarea transducției semnalului TLR2 [47]. O altă variantă polimorfă (558C/T) în TIRAP, descoperită în populația vietnameză, a arătat o asociere cu meningita TB, dar nu și TB pulmonară [48]. Polimorfismele C539T și C558T ale genei TIRAP nu sunt asociate cu susceptibilitatea la TB în populația din sud-estul Chinei. Riscul de a dezvolta boala TB în această categorie de populație este asociat cu polimorfismul G286A [49].

Vitamina D (colecalfiferol) își exercită efectele prin receptorul vitaminei D (VDR) care este prezent în majoritatea celulelor imune, inclusiv macrofage, limfocitele B și T, neutrofile și DC [50]. Asocierea polimorfismelor VDR cu susceptibilitatea la TB raportată în mai multe studii În populația Indiei de Sud a raportat că genotipul TaqI „tt” se asociază cu

susceptibilitatea la TB pulmonară la pacienții de gen feminin, în timp ce genotipurile BsmI „Bb” și FokI „FF” la pacienții de gen masculin [51, 52]. În nordul Indiei, genotipurile TaqI „Tt” și „tt” sunt asociate cu meningita tuberculoasă și nu cu TB pulmonară [53]. Într-o populație indiană Gujarati care locuiesc în Londra, genotipul FokI ff a fost puternic asociat cu tuberculoza pulmonară [54]. Într-un studiu efectuat la pacienții cu tuberculoză pulmonară din Gambia, genotipul TaqI „tt” a fost asociat cu rezistența dezvoltării TB [55]. Un studiu de meta-analiză cu 29 de studii a demonstrat că homozigotul pentru alela mutantă a polimorfismului ApaI și heterozigotul pentru polimorfismul BsmI joacă un rol protector asupra dezvoltării tuberculozei la populațiile europene. Același studiu mai relatează că genotipul FokI ff este asociat cu un risc semnificativ crescut de tuberculoză în populația chineză. În populația iraniană nu a fost identificată o astfel de asociere. Deficitul de vitamina D a fost puternic asociat cu susceptibilitatea la TB [56]. Un alt studio de analiză a 32 de publicații a demonstrat că polimorfismul FokI asociat cu susceptibilitatea la TB în populația asiatică, nu a fost găsită nicio asociere la populațiile caucaziene și africane [57]. Alte studii a demonstrează asocierea polimorfismului FokI cu riscul de TB în Asia și nici o asociere în polimorfismele TaqI, BsmI și ApaI [51]. În populația din Republica Moldova nu s-a determinat asocierea polimorfismelor VDR rs7975232, VDR rs1544410, VDR rs2228570 cu susceptibilitate sau protecție TB [44].

Rețelele de citokine stabilite și menținute de macrofage în sistemul imunitar înăscut joacă un rol critic în controlul infecției cu *M. tuberculosis*. La infecție, macrofagele sunt activate pentru a produce citokine proinflamatorii, inclusiv TNF, IL-1p, IL-6, IL-12 și IL-18 și IL-10 reglator. Chemokinele relevante pentru infecția cu *M. tuberculosis* includ IL-8 (CXCL8), proteina chemoattractantă monocitară 1 (MCP-1, CCL2), RANTES (CCL5) și CXCL10 (IP-10). Rolul acestor citokine/chemokine și variațiile lor genetice în patogenia TB este important [58].

Sunt identificate nouăsprezece izoforme de citokine pentru familia TNF, care este o citokină proinflamatoare prototipică produsă de monocite, macrofage și celulele dendritice atunci când este stimulată cu micobacterii sau produse micobacteriene mediază recrutarea celulelor imune la locul infecției pentru formarea granulomului [59]. Printre diferitele populații etnice, polimorfismele genei promotore ale TNF- α [–238 (G/A), –308 (G/A), –376 (G/A), –592 (A/C) și –819 (C/T)] nu au fost asociate cu riscul de TB la populațiile din India de Sud, China și Cambodgia [60-62]. În populațiile siciliene și

columbiene au fost identificate asociații de protecție TB în TNF- α -308 (G/A) și combinația de haplotip a polimorfismelor -308A-238G [63, 64]. Variantele TNF- α [-308 (G/A)] sunt asociate cu susceptibilitatea la TB pulmonară în populația iraniană [65]. Analiză a 18 studii care a inclus patru polimorfisme TNF- α , rs1800629G/A (-308G/A), rs1800630C/A (-863C/A), rs1799724 (-857C/T) și rs361525G/A/-2 a relevat că la toți participanții alelele „G” și „GG” ale polimorfismelor -308G/A și -238G/A au fost asociate cu riscul de dezvoltare a TB. În rezultatul analizei în rândul etniei, varianta -308G/A a fost asociată cu TB pulmonară la asiatici, în timp ce varianta -238G/A a fost asociată cu TB pulmonară la indivizii africani [66]. S-a studiat polimorfismul rs1800629 al genei TNF în populația din Republica Moldova și nu s-a identificat asociație cu susceptibilitate sau rezistență în dezvoltarea TB [44].

În rezultatul studierii asocierii cu susceptibilitatea TB a polimorfismelor asociate ale genei pentru rezistența naturală asociată proteinei 1 a macrofagului, gena NRAMP1 (codificată de gena SLC11A1) s-a relatat că mai multe polimorfisme NRAMP1 au fost asociate semnificativ cu TB pulmonară la populațiile africane și asiatice, dar nu și la populațiile de origine europeană [67]. La populația din Republica Moldova, deasemenea, nu s-a determinat asociere cu TB a polimorfismului rs2276631 genei SLC11A1 [44]. Un studiu demonstrează că alelele polimorfe comune ale NRAMP1 sunt factori de risc puternici pentru dezvoltarea TB la copiii din Texas, în mare parte de origine hispanică și africană, care nu s-a observat la adulți [68]. Aceste observații sunt în concordanță cu ipoteza conform căreia polimorfismele NRAMP1 afectează viteza de progresie de la infecție la boala TB, ținând cont de frecvența ridicată a unor alele comune la copiii cu TB, care sunt slab evidențiate în timpul maturității [69]. Studiile oferă un dovezi importante pentru rolul NRAMP1 în dezvoltarea TB, cu un efect care este eterogen în funcție de populație, setare epidemiologică și fenotipuri clinice.

IL-1 β este importantă pentru stabilirea inițială a imunității adaptive antimicrobiene, dar expresia prelungită a IL-1 β poate provoca, de asemenea, imunopatologie progresivă în timpul infecției cu *M. tuberculosis*. Polimorfismele -511, +3953 al genei IL-1 β au fost asociate cu TB pulmonară. TB extrapulmonară a fost, de asemenea, asociată cu genotipul +3953CT al genei IL-1 β [70]. Un alt locus polimorf +3962 al genei IL-1 β a fost identificat în populația macedoneană: genotipul +3962TT a fost asociat semnificativ cu susceptibilitatea la TB, în timp ce genotipul +3962CT asociat cu rezistența dezvoltării TB, sugerând un efect dominant pentru

alela T [71]. Polimorfismul rs1143643 al genei IL-1 β nu a fost asociat semnificativ cu susceptibilitatea la TB în populația moldovenească [44].

În rezultatul studierii polimorfismelor IL-2-330 T/G și +160 G/T s-a determinat că genotipul „TT” este asociat cu protecția față de tuberculoza pulmonară în populația Indiei de Sud. Combinația de haplotip de IL-2 330 G + 160 G asociată cu protecția cu TB în populația iraniană [72, 73]. Polimorfismele promotorului IL-4-590T/C, -1098G/T și -33C/T au fost studiate în populația iraniană și nu s-a determinat nicio asociere cu TB [547]. În varianta 5'UTR IL4 rs2070874(C/T), alela „T” asociată cu risc dublu de TB la indienii de nord [75]. În rezultatul studierii polimorfismelor promotorului IL-4-590C/T și VNTR în populația Indiei de Sud, s-a determinat, că -590 alela „T” asociată cu susceptibilitate și genotipul „CC” cu protecție împotriva tuberculozei pulmonare. Lipsa de asociere a fost observată în polimorfismul VNTR [72, 76].

Cu proprietăți pro- și antiinflamatoare, IL-6 este produsă precoce în timpul infecției cu micobacterie și este implicată în diferențierea macrofagelor și a celulelor T citotoxice [77].

Studiile genetice la nivel de genom a ugandezilor cu TB a relevat o legătură cu un locus de pe cromozomul 7 care conține gena IL-6, însă asocierea directă a variantelor IL-6 cu TB nu a putut fi confirmată prin cartografierea fină într-un studiu ulterior [78]. Frecvența crescută a alelei G sau a genotipului GG într-o variantă comună în regiunea promotoare a IL-6 (-174) la pacienții cu TB a fost asociată cu producția ridicată de IL-6 (5, 115), care ar fi putut promova Infecția cu *M. tuberculosis* prin inhibarea producției de alte citokine puternice, cum ar fi TNF și IL-1p [74]. La populațiile columbiene și din sudul Indiei nu a fost găsită nicio asociere semnificativă în polimorfismul promotorului IL-6 -174(G/C), în timp ce în populațiile iraniene și canadiene alelele „G” și „GG” genotipului asociat cu susceptibilitatea la TB [72, 73, 79]. Un alt studiu a raportat că combinațiile de „TT-GG” ale polimorfismelor IFN- γ +874(T/A) și IL-6-174(G/C) asociate cu riscul de tuberculoză, în timp ce combinațiile de „AA-GC” asociate cu protecție la TBC [80].

Chemokina IL-8 (CXCL8) este produsă de celulele fagocitare la stimularea cu *M. tuberculosis* sau produsele sale conducând la recrutarea celulelor inflamatorii la locul infecției [58]. Untr-un studiu s-a investigat relația dintre polimorfismul -251A/T (rs4073) al genei IL-8 și susceptibilitatea la tuberculoză pulmonară. În rezultat, nu s-a determinat nicio diferență semnificativă în frecvențele alelelor și ale genotipurilor variante în SNP rs4073 al IL-8

între pacienți și grupul de control și nicio relație semnificativă între frecvența genotipului și genul cu susceptibilitate la tuberculoză pulmonară în populația iraniană [81]. Un alt studiu, care a studiat patru SNP (rs5609111, rs4073, rs2227543, rs188973626) a genei IL8 la populația chineză, nu au fost asociate cu susceptibilitatea la TB [476]. O meta-analiză a 6 studii concluzionează că polimorfismul IL8-251A/T ar putea fi asociat cu riscul de dezvoltare a TB [83].

IL-10 este o citokină de dezactivare a macrofagelor suprimând răspunsul proinflamator. Fagocitoza *M. tuberculosis* induce producerea de IL-10 în celulele monocitare umane și potențial contribuie la persistența *M. tuberculosis* la om prin blocarea maturării fagozomilor la macrofage [84].

Polimorfismul promotor al IL-10-1082(G/A) a fost studiat la populațiile cambodgiene și siciliene, rezultatele au constatat că purtătorii alelei „A” au fost asociate cu riscul de TB, în timp ce în populația turcă combinațiile haplotip „GCC” și polimorfismele „ACC” ale IL-10-1082 G/A, -819 C/T, -592 C/A au fost asociate cu susceptibilitatea și protecția la TB [82, 85]. În populația columbiană, genotipul „AA” sa raportat a fi asociat cu TB pleurală [86]. În promotorul IL-10-819C și -592C au raportat că sunt asociate cu riscul de TB la populația turcă [73]. Un alt studiu a raportat că genotipurile „GG” și „GA” ale IL-10-1082 sunt asociate cu TB în populația indiană [86]. Diplo-tipul „AT/CC” al polimorfismelor IL-10 (1800872/1800871/1800896) este asociat cu riscul de TB într-o populație amerindiană [87, 88]. Nu a fost determinată asociere în populațiile din India de Sud, China, Turcia, Gambia, Spania și Republica Moldova [44, 71, 72, 89, 90].

IL-12 este secretată de celulele fagocitare (monocite, macrofage, neutrofile și celulele dendritice), induce producția de IFN- γ de către celulele T prin semnalizare prin receptorii IL-12 (IL-12BR1 și IL-12BR2) și promovează diferențierea celulelor T în celule Th1 și joacă rol cheie în apărarea gazdei împotriva infecției cu *M. tuberculosis* [91, 58].

Rezultate discrepante sunt raportate în rândul diferitelor populații cu privire la asociația dintre polimorfismele IL-12 și TB. Mai multe polimorfisme IL-12B în introni, promotor sau 3'-UTR s-au dovedit a fi asociate cu TB în unele studii [92, 93], alte studii nu au determinat asociație cu TB [72, 89]. Un SNP IL-12B 3'-UTR (rs3212227) a fost identificat ca factor de risc pentru TB pulmonară la populațiile de origine africană [94]. Polimorfismele din gena receptorului IL-12, IL-12RB1, sunt implicate în dezvoltarea TB la populațiile marocane și japoneze și nu la populația coreeană [95-97]. McHenry ML. și coaut. (2020) demonstrează asocierea dintre polimorfismul

rs3212227 al genei IL12B cu susceptibilitatea la TB și cu severitatea evoluției TB [98]. Soedarsono S, și coaut. (2020) au studiat asocierea dintre gradul de severitate al bolii la pacienții cu TB-MDR pulmonară cu polimorfismele cu un singur nucleotide (SNP) din gena receptorilor de tip toll (TLR) (TLR-1 – TLR- 9) la populația indoneziană. În rezultat s-a determinat, că SNP-urile TLR-1, TLR-2 și TLR-6 ale pacienților cu MDR-TB pulmonară au o asociere cu severitatea bolii. Polimorfismul TLR cu asociere semnificativă a fost prezent în TLR-1 rs5743572 în intron, TLR-2 rs3804100 în exon și TLR-6 rs5743808 în exon la pacienții cu TB-MDR pulmonară de grad sever și moderat/ușor [99].

IL-17 este o citokină proinflamatorie puternică produsă de limfocitele T activate și are un rol critic în imunopatologia TB. În timpul infecției primare cu *Mtb*, IL-17 induce expresia chemokinelor care promovează recrutarea celulelor și formarea granulomului. Un echilibru între răspunsurile Th1 și Th17 este esențial pentru controlul creșterii bacteriene și limitarea imunopatologiei. Răspunsul la producția excesivă de IL-17 poate provoca recrutarea excesivă de neutrofile și deteriorarea țesuturilor. Astfel, răspunsul imun reglat este esențial pentru a promova imunitatea anti-micobacteriană și pentru a preveni consecințele imunopatologice excesive [570]. În China, o meta-analiză efectuată pentru IL-17A rs22275913, rs3748067 și rs3819024 și polimorfismele IL-17F rs763780 în studiile caz-control, care au implicat 4.961 de pacienți TB și 5.435 de martori sănătoși au relevat că polimorfismul rs22275913 a fost asociat cu scăderea riscului de TB la caucazieni sub modelul alelic (A vs. G), modelul heterogen (AG vs. GG) și modelul domeniului (AA+AG vs. GG). Polimorfismul rs3748067 a fost asociat cu un risc crescut de tuberculoză la asiatici în cadrul modelului omogen (TT vs. CC) și model recesiv (TT vs. CT+CC) [100, 101].

Un rol decisiv în imunitatea protectoare împotriva dezvoltării tuberculozei îl joacă IL-18 - o citokină proinflamatoare implicată în inducerea IFN- γ , în mod sinergic cu IL-12. Producția de IL-18 de către macrofagele infectate cu *M. tuberculosis* este crescută prin contactul cu celulele T CD4+ activate [102].

Un studiu de meta-analiză a 5 studii caz-control, inclusiv 1293 cazuri de TB și 1724 control nu a găsit nicio dovadă pentru polimorfismele IL-18 -607C>A și -137G>C ca factori de risc pentru dezvoltarea TB [103]. Altă meta-analiză, realizată de He C și coaut. (2020) a demonstrat că polimorfismele IL-18 rs1946518 și IL-18 rs187238 pot conferi susceptibilitate la TB, în special pentru asiatici [104].

RANTES (reglat la activare, exprimat și secretat de celulele T normale/regulated upon activation, normal T-cell expressed, and secreted) (CCL5) este un membru al subfamiliei de chemokine C-C, acționează ca o chemokină pentru celulele T, monocite/macrofage, eozinofile și bazofile. Infecția cu *M. tuberculosis* a macrofagelor alveolare umane induce producerea de RANTES, care reduce creșterea bacteriană intracelulară [105].

Combinația genotipurilor RANTES -403 și In1.1, două diplotipuri GA/TT ($P < 0,001$) și GG/TC ($P < 0,0001$) au arătat o asociere puternică cu TB la populația din Hong Kong, China [106]. Polimorfismele funcționale RANTES -28C/G și -403G/A au fost asociate cu susceptibilitatea la infecția cu *M. tuberculosis* a fost determinată la populațiile tunisiene [105, 107]. Kouhpayeh H. și coaut. (2016) relatează că polimorfismul CCL5 -403G>A poate fi un factor de risc pentru susceptibilitatea la TB pulmonară în populația iraniană [108].

Au fost studiate (Varzari A. și coaut., 2018) polimorfismele funcționale ale chemokinelor CCL5, CCL2 și CXCL8 în vederea asocierii lor cu TB pulmonară în populația moldovenească. În studiu au fost incluși 250 de pacienți cu TB și 184 persoane sănătoase. În rezultatul studierii polimorfismelor CCL5 -403G/A (rs2107538), CCL5 In1.1T/C (rs2280789), CCL2 -2518A/G (rs1024611) și 25CXCL8 /T (rs4073) niciuna dintre variantele analizate nu s-a dovedit a fi asociate semnificativ cu susceptibilitatea la TB pulmonară. Cu toate acestea, polimorfismul CCL5 In1.1T/C a fost asociat semnificativ cu TB cu debut precoce la pacienții mai tineri de 30 de ani (model dominant, cota de cote [OR] = 3,01, $p = 0,0046$) sau mai tineri de 40 de ani (model dominant, OR = 2.17, $p = 0.0099$), iar analiza efectuată numai de caz a demonstrat că purtătorii de alele C CCL5 In1.1T/C au prezentat un debut mai devreme al TB decât homozigoții TT (36,14 ani față de 40,13 ani, $p = 0,0065$). S-a observat o semnificație nominală pentru o asociere între incidența TB și cele opt genotipuri pereche din cohorta totală de pacienți ($0,017 < p < 0,05$) și polimorfismul CCL2 -2518A/G în rândul bărbaților (model dominant, OR = 0,55, $p = 0,041$; model log-aditiv, OR = 0,57, $p = 0,018$). Astfel, polimorfismul CCL5 In1.1T/C poate modula riscul de tuberculoză pulmonară cu debut precoce și polimorfismul CCL2-2518A/G s-a dovedit a avea un efect slab specific de gen asupra riscului dezvoltării TB la bărbați [109].

IFN- γ este o citokină de tip Th1 care joacă un rol important în infecțiile cu *Mtb* [58]. O meta-amaliză efectuată de către Antony BS. și coaut. (2023) relatează asocierea polimorfismelor rs1861494 și

rs2069718 ale genei IFN cu infecția TB [110]. Unele studii demonstrează asociere cu protecția împotriva tuberculozei la populațiile siciliene și sud-africane a polimorfismului intron al IFN- γ +874A/T, alela „T” și genotipul „TT”, în timp ce sunt asociate cu susceptibilitatea la populația pakistaneză [111-113]. Un defect genetic în producerea primului intron de interferon-gamma (+874 T/A) este asociat cu isc crescut de dezvoltare a tuberculozei la populația spaniolă, și genotipul „AA” la populația din Hong Kong, China [114, 115]. Un studiu de meta-analiză din Brazilia a raportat asocierea alelei „T” cu TB [116]. Nu s-a găsit nicio asociere la populațiile turcești, malawiene, afro-americane, caucaziene, hispanice din Africa de Vest, Indiei de Sud și chineze [72, 117, 118]. 22 de polimorfisme ale genelor au fost studiate în genele IFNGR1 și IFNGR2 în rândul pacienților coreeni cu TB, în care patru variante IFNGR1 (rs9376269C/G, rs9376268A/G, rs9376267C/T, rs56267C/T, rs562513, au fost asociate marginal cu riscul de TB, dar nu semnificativ statistic [119]. Niciun rezultat semnificativ de asociere cu TB nu s-a obținut în studierea a 20 de gene implicate în semnalizarea IFN- γ într-o populație din Africa de Vest [595], și nici la populația din Republica Moldova nu s-a determinat asociație cu TB a polimorfismului rs2430561 al genei IFNG [44].

Concluzii.

Un șir de dovezi susțin un rol aparte factorilor genetici gazdă în susceptibilitate/rezistență la tuberculoză. Variațiile de asocieri cu susceptibilitate/rezistență la tuberculoză în diferite populații argumentează necesitatea studierii factorului genetic pentru fiecare populație. Sunt insuficiente date cu privire la rolul factorului genetic în dezvoltarea recidivei tuberculozei, evidențiind necesitatea de investigații suplimentare.

Bibliografie.

1. Houben RM, Dodd PJ. *The global burden of latent tuberculosis infection: a re-estimation using mathematical modelling*. PLoS Med. 2016;13(10):e1002152.
2. Puffer R. *Familial susceptibility to tuberculosis; its importance as a public health problem*. p. 106 Cambridge, MA: 1944. Harvard University Press.
3. Möller M, Hoal EG. *Current findings, challenges and novel approaches in human genetic susceptibility to tuberculosis*. Tuberculosis. 2010 Mar;90(2):71-83.
4. WHO. *Global Tuberculosis Report 2021*. World Health Organization. 2021, 265 p.
5. Möller M, Hoal EG. *Current findings, challenges and novel approaches in human genetic susceptibility to tuberculosis*. Tuberculosis. 2010 Mar;90(2):71-83.
6. Daya M, van der Merwe L, Gignoux CR, van Helden PD, Möller M, Hoal EG. *Using multi-way admixture mapping*

- to elucidate TB susceptibility in the South African Coloured population. *BMC Genomics*. 2014. 15:1021.
7. Du J, Li Q, Liu M, Wang Y, Xue Z, Huo F, Zhang X, et al. *Distinguishing Relapse From Reinfection With Whole-Genome Sequencing in Recurrent Pulmonary Tuberculosis: A Retrospective Cohort Study in Beijing, China*. *Front Microbiol*. 2021 Dec 8;12:754352.
 8. Daya M, van der Merwe L, van Helden PD, Möller M, Hoal EG. *The role of ancestry in TB susceptibility of an admixed South African population*. *Tuberculosis*. 2014. 94: 413–420.
 9. Aravindan PP. *Host genetics and tuberculosis: Theory of genetic polymorphism and tuberculosis*. *Lung India*. 2019 May-Jun;36(3):244-252.
 10. Torrelles JB, Azad AK, Schlesinger LS. *Fine discrimination in the recognition of individual species of phosphatidyl-myo-inositol mannosides from Mycobacterium tuberculosis by C-type lectin pattern recognition receptors*. *J Immunol*. 2006 Aug 1;177(3):1805-16.
 11. East L, Isacke C. *The mannose receptor family*. *Biochim Biophys Acta*. 2002;1572:364–86.
 12. Beharka AA, Crowther JE, McCormack FX. et al. *Pulmonary surfactant protein A activates a phosphatidylinositol 3-kinase/calcium signal transduction pathway in human macrophages: participation in the up-regulation of mannose receptor activity*. *J Immunol*. 2005;175:2227–36.
 13. Kang PB, Azad AK, Torrelles JB. et al. *The human macrophage mannose receptor directs Mycobacterium tuberculosis lipoarabinomannan-mediated phagosome biogenesis*. *J Exp Med*. 2005;202:987–99.
 14. Zhang X, Jiang F, Wei L, Li F, Liu J, Wang C, Zhao M, Jiang T, Xu D, Fan D, Sun X, Li JC. *Polymorphic allele of human MRC1 confer protection against tuberculosis in a Chinese population*. *Int J Biol Sci*. 2012;8(3):375-82.
 15. van Kooyk Y. *C-type lectins on dendritic cells: key modulators for the induction of immune responses*. *Biochem Soc Trans*. 2008 Dec;36(Pt 6):1478-81.
 16. Tailleux L, Pham-Thi N, Bergeron-Lafaurie A, et al. *DC-SIGN induction in alveolar macrophages defines privileged target host cells for mycobacteria in patients with tuberculosis*. *PLoS Med*. 2005 Dec;2(12):e381.
 17. Vannberg FO, Chapman SJ, Khor CC., et al. *CD209 genetic polymorphism and tuberculosis disease*. *PLoS One*. 2008 Jan 2;3(1):e1388.
 18. Barreiro LB, Neyrolles O, Babb CL, Tailleux L, et al. *Promoter variation in the DC-SIGN-encoding gene CD209 is associated with tuberculosis*. *PLoS Med*. 2006 Feb;3(2):e20.
 19. Gómez LM, Anaya JM, Sierra-Filardi E, Cadena J, Corbí A, Martín J. *Analysis of DC-SIGN (CD209) functional variants in patients with tuberculosis*. *Hum Immunol*. 2006 Oct;67(10):808-11.
 20. Zheng R, Zhou Y, Qin L, Jin R, et al. *Relationship between polymorphism of DC-SIGN (CD209) gene and the susceptibility to pulmonary tuberculosis in an eastern Chinese population*. *Hum Immunol*. 2011 Feb;72(2):183-6.
 21. Kawai T, Akira S. *The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors*. *Nat Immunol*. 2010 May;11(5):373-84.
 22. Rosenberg PS, Che A, Chen BE. *Multiple hypothesis testing strategies for genetic case-control association studies*. *Stat Med*. 2006 Sep 30;25(18):3134-49.
 23. Heldwein KA, Fenton MJ. *The role of Toll-like receptors in immunity against mycobacterial infection*. *Microbes Infect*. 2002 Jul;4(9):937-44.
 24. Jo EK, Yang CS, Choi CH, Harding CV. *Intracellular signalling cascades regulating innate immune responses to Mycobacteria: branching out from Toll-like receptors*. *Cell Microbiol*. 2007 May;9(5):1087-98.
 25. Vu A, Calzadilla A, Gidfar S, Calderon-Candelario R, Mirsaeidi M. *Toll-like receptors in mycobacterial infection*. *Eur J Pharmacol*. 2017 Aug 5;808:1-7.
 26. Kim JS, Kim YR, Yang CS. *Latest Comprehensive Knowledge of the Crosstalk between TLR Signaling and Mycobacteria and the Antigens Driving the Process*. *J Microbiol Biotechnol*. 2019 Oct 28;29(10):1506-1521.
 27. Thada S, Horvath GL, Müller MM, Dittrich N, et al. *Interaction of TLR4 and TLR8 in the Innate Immune Response against Mycobacterium Tuberculosis*. *Int J Mol Sci*. 2021 Feb 4;22(4):1560.
 28. Salie M, Daya M, Lucas LA et al. *Association of toll-like receptors with susceptibility to tuberculosis suggests sex-specific effects of TLR8 polymorphisms*. *Infect Genet Evol* 2015; 34: 221–229.
 29. Bukhari M, Aslam MA, Khan A., et al. *TLR8 gene polymorphism and association in bacterial load in southern Punjab of Pakistan: an association study with pulmonary tuberculosis*. *Int J Immunogenet* 2015; 42: 46–51.
 30. Varzari A, Deyneko IV, Vladei I, Grallert H, Schieck M, Tudor E, Illig T. *Genetic variation in TLR pathway and the risk of pulmonary tuberculosis in a Moldavian population*. *Infect Genet Evol*. 2019 Mar;68:84-90.
 31. Dalgic N, Tekin D, Kayaalti Z, Soylemezoglu T, et al. *Arg753Gln polymorphism of the human Toll-like receptor 2 gene from infection to disease in pediatric tuberculosis*. *Hum Immunol*. 2011 May;72(5):440-5.
 32. Thuong NT, Hawn TR, Thwaites GE, et al. *A polymorphism in human TLR2 is associated with increased susceptibility to tuberculous meningitis*. *Genes Immun*. 2007 Jul;8(5):422-8.
 33. Varzari A., Suruceanu I., Axentii E., Corloteanu A., Vladei I., Tudor E. *Analiza asocierii polimorfismelor TLR2 (-196 până la -174 ins / del) și TLR9 (1174 C / T) cu tuberculoza pulmonară în populația Moldovei*. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2019, nr. 3(63), pp. 112-115. ISSN 1857-0011.
 34. Varzari A., Tudor E., Suruchanu I., Vladei I., Korlotyanu A., A., Aksentiy E., Illig T. *Association of gene TRL2 polymorphism with pulmonary tuberculosis in the population of Moldova*. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, nr. 6(96), p. 65.
 35. Velez DR, Wejse C, Stryjewski ME, et al. *Variants in toll-like receptors 2 and 9 influence susceptibility to pulmonary tuberculosis in Caucasians, African-*

- Americans, and West Africans. *Hum Genet.* 2010 Jan;127(1):65-73.
36. Mhmoud NA. *Association of Toll-like Receptors 1, 2, 4, 6, 8, 9 and 10 Genes Polymorphisms and Susceptibility to Pulmonary Tuberculosis in Sudanese Patients.* *Immunotargets Ther.* 2023 Apr 6;12:47-75.
 37. Varshney D, Singh S, Sinha E, Mohanty KK, Kumar S, Kumar Barik S, Patil SA, Katara P. *Systematic review and meta-analysis of human Toll-like receptors genetic polymorphisms for susceptibility to tuberculosis infection.* *Cytokine.* 2022 Apr;152:155791.
 38. Dittrich N, Berrocal-Almanza LC, Thada S, Goyal S, et al. *Toll-like receptor 1 variations influence susceptibility and immune response to Mycobacterium tuberculosis.* *Tuberculosis.* 2015 May;95(3):328-35.
 39. Xue X., Qiu Y., Jiang D., Jin T., et al. *The association analysis of TLR2 and TLR4 gene with tuberculosis in the Tibetan Chinese population.* *Oncotarget.* 2017; 8: 113082-113089
 40. Jin X, Yin S, Zhang Y, Chen X. *Association between TLR2 Arg677Trp polymorphism and tuberculosis susceptibility: A meta-analysis.* *Microb Pathog.* 2020 Jul;144:104173.
 41. Meyer CG, Reiling N, Ehmen C, et al. *TLR1 Variant H305L Associated with Protection from Pulmonary Tuberculosis.* *PLoS One.* 2016 May 23;11(5):e0156046
 42. Zhang M, Chen G, He JQ. *Variants of Toll-like receptor 6 associated with tuberculosis susceptibility in the Chinese Tibetan population.* *Microb Pathog.* 2022 Jan;162:105208.
 43. Zhang Y, Jiang T, Yang X, Xue Y, et al. *Toll-like receptor -1, -2, and -6 polymorphisms and pulmonary tuberculosis susceptibility: a systematic review and meta-analysis.* *PLoS One.* 2013 May 14;8(5):e63357.
 44. Varzari A, Deyneko IV, Tudor E, Grallert H, Illig T. *Synergistic effect of genetic polymorphisms in TLR6 and TLR10 genes on the risk of pulmonary tuberculosis in a Moldavian population.* *Innate Immun.* 2021 Jul;27(5):365-376.
 45. Lai YF, et al. *Functional polymorphisms of the TLR7 and TLR8 genes contribute to Mycobacterium tuberculosis infection.* *Tuberculosis.* 2016;98:125-31.
 46. Rosenberg PS, Che A, Chen BE. *Multiple hypothesis testing strategies for genetic case-control association studies.* *Stat Med.* 2006 Sep 30;25(18):3134-49.
 47. Khor CC, Chapman SJ, Vannberg FO, et al. *A Mal functional variant is associated with protection against invasive pneumococcal disease, bacteremia, malaria and tuberculosis.* *Nat Genet.* 2007 Apr;39(4):523-8.
 48. Hawn TR, Dunstan SJ, Thwaites GE, et al. *A polymorphism in Toll-interleukin 1 receptor domain containing adaptor protein is associated with susceptibility to meningial tuberculosis.* *J Infect Dis.* 2006 Oct 15;194(8):1127-1134.
 49. Zhang YX, Xue Y, Liu JY, Zhao MY, et al. *Association of TIRAP (MAL) gene polymorphisms with susceptibility to tuberculosis in a Chinese population.* *Genet Mol Res.* 2011 Jan 4;10(1):7-15.
 50. Baeke F, Korf H, Overbergh L, van Etten E, et al. *Human T lymphocytes are direct targets of 1,25-dihydroxy1,25(OH)2D3 in the immune system.* *J Steroid Biochem Mol Biol.* (2010) 121:221-7.
 51. Lee YH, Song GG. *Vitamin D receptor gene FokI, TaqI, BsmI, and ApaI polymorphisms and susceptibility to pulmonary tuberculosis: a meta-analysis.* *Genet Mol Res.* (2015) 14:9118-29.
 52. Selvaraj P, Chandra G, Kurian SM, Reetha AM, Narayanan P. R. *Association of vitamin D receptor gene variants of Bsm, I, ApaI and FokI polymorphisms with susceptibility or resistance to pulmonary tuberculosis.* *Curr Sci.* (2003) 84:1564-8.
 53. Zhao Y, Bu H, Hong K, Yin H, Zou YL, et al. *Genetic polymorphisms of CCL1 rs2072069 G/A and TLR2 rs3804099 T/C in pulmonary or meningial tuberculosis patients.* *Int J Clin Exp Pathol.* (2015) 8:12608-20.
 54. Wilkinson RJ, Llewelyn M, Toossi Z, Patel P, et al. *Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis among Gujarati Asians in west London: a case-control study.* *Lancet* (2000) 355:618-21.
 55. Bellamy R, Ruwende C, Corrah T, McAdam KP, et al. *Tuberculosis and chronic hepatitis B virus infection in Africans and variation in the vitamin D receptor gene.* *J Infect Dis.* (1999) 179:721-24.
 56. Rashedi J, Asgharzadeh M., Moaddab S. R., Sahebi L., Khalili M., et al. *Vitamin D receptor gene polymorphism and vitamin d plasma concentration: correlation with susceptibility to tuberculosis.* *Adv Pharm Bull* 4(Suppl. 2): 2014, 607-11.
 57. Huang SJ, Wang XH, Liu ZD, Cao WL, Han Y, Ma AG, Xu SF. *Vitamin D deficiency and the risk of tuberculosis: a meta-analysis.* *Drug Des Devel Ther.* 2016 Dec 28;11:91-102.
 58. Domingo-Gonzalez R, Prince O, Cooper A, Khader SA. *Cytokines and Chemokines in Mycobacterium tuberculosis Infection.* *Microbiol Spectr.* 2016 Oct;4(5):10.1128/microbiolspec.
 59. Reichler MR, Hirsch C, Yuan Y, Khan A, et al. *Tuberculosis Epidemiologic Studies Consortium Task Order 2 Team. Predictive value of TNF-α, IFN-γ, and IL-10 for tuberculosis among recently exposed contacts in the United States and Canada.* *BMC Infect Dis.* 2020 Jul 31;20(1):553.
 60. Wu F, Qu Y, Tang Y, Cao D, Sun P, Xia Z. *Lack of association between cytokine gene polymorphisms and silicosis and pulmonary tuberculosis in Chinese iron miners.* *J Occup Health.* 2008;50(6):445-54.
 61. Selvaraj P, Sriram U, Mathan Kurian S, Reetha AM, Narayanan PR. *Tumour necrosis factor alpha (-238 and -308) and beta gene polymorphisms in pulmonary tuberculosis: haplotype analysis with HLA-A, B and DR genes.* *Tuberculosis.* 2001;81(5-6):335-41.
 62. Delgado JC, Baena A, Thim S, Goldfeld AE. *Ethnic-specific genetic associations with pulmonary tuberculosis.* *J Infect Dis.* 2002 Nov 15;186(10):1463-8.
 63. Scola L, Crivello A, Marino V, Gioia V, et al. *IL-10 and TNF-alpha polymorphisms in a sample of Sicilian patients affected by tuberculosis: implication for*

- ageing and life span expectancy. *Mech Ageing Dev.* (2003) 124:569–72.
64. Correa PA, Gomez LM, Cadena J, Anaya JM. *Autoimmunity and TB. Opposite association with TNF polymorphism.* *J Rheumatol.* (2005) 32:219–24.
 65. Jafari M, Nasiri MR, Sanaei R, Anoosheh S, et al. *The NRAMP1, VDR, TNF-alpha, ICAM1, TLR2 and TLR4 gene polymorphisms in Iranian patients with pulmonary tuberculosis: A case-control study.* *Infect Genet Evol.* (2016) 39:92–8.
 66. Yi YX, Han JB, Zhao L, Fang Y, Zhang YF, Zhou GY. *Tumor necrosis factor alpha gene polymorphism contributes to pulmonary tuberculosis susceptibility: evidence from a meta-analysis.* *Int J Clin Exp Med.* (2015) 8:20690–700.
 67. Li X, Yang Y, Zhou F, Zhang Y, Lu H, Jin Q, Gao L. *SLC11A1 (NRAMP1) polymorphisms and tuberculosis susceptibility: updated systematic review and meta-analysis.* *PLoS One.* 2011 Jan 25;6(1):e15831.
 68. Malik S, Abel L, Tooker H, Poon A, et al. *Alleles of the NRAMP1 gene are risk factors for pediatric tuberculosis disease.* *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 Aug 23;102(34):12183–8.
 69. Alcaïs A, Quintana-Murci L, Thaler DS, Schurr E, Abel L, Casanova JL. *Life-threatening infectious diseases of childhood: single-gene inborn errors of immunity?* *Ann N Y Acad Sci.* 2010 Dec;1214:18–33.
 70. Mao X, Ke Z, Liu S, Tang B, Wang J, Huang H, Chen S. *IL-1β+3953C/T, -511T/C and IL-6 -174C/G polymorphisms in association with tuberculosis susceptibility: A meta-analysis.* *Gene.* 2015 Nov 15;573(1):75–83.
 71. Trajkov D, Trajchevska M, Arsov T, et al. *Association of 22 cytokine gene polymorphisms with tuberculosis in Macedonians.* *Indian J Tuberc.* 2009 Jul;56(3):117–31.
 72. Selvaraj P, Alagarasu K, Harishankar M, et al. *Cytokine gene polymorphisms and cytokine levels in pulmonary tuberculosis.* *Cytokine.* 2008 Jul;43(1):26–33.
 73. Akgunes A, Coban AY, Durupinar B. *Human leucocyte antigens and cytokine gene polymorphisms and tuberculosis.* *Indian J Med Microbiol.* 2011 Jan-Mar;29(1):28–32.
 74. Amirzargar AA, Rezaei N, Jabbari H, et al. *Cytokine single nucleotide polymorphisms in Iranian patients with pulmonary tuberculosis.* *Eur Cytokine Netw.* 2006 Jun;17(2):84–9.
 75. Abhimanyu; Bose M, Jha P. *Indian Genome Variation Consortium. Footprints of genetic susceptibility to pulmonary tuberculosis: cytokine gene variants in north Indians.* *Indian J Med Res.* 2012 May;135(5):763–70.
 76. Vidyarani M, Selvaraj P, Prabhu Anand S, et al. *Interferon gamma (IFNgamma) & interleukin-4 (IL-4) gene variants & cytokine levels in pulmonary tuberculosis.* *Indian J Med Res.* 2006 Oct;124(4):403–10.
 77. Singh PP, Goyal A. *Interleukin-6: a potent biomarker of mycobacterial infection.* *Springerplus.* 2013 Dec 21;2:686.
 78. Baker AR, Zalwango S, Malone LL, et al. *Genetic susceptibility to tuberculosis associated with cathepsin Z haplotype in a Ugandan household contact study.* *Hum Immunol.* 2011 May;72(5):426–30.
 79. Larcombe LA, Orr PH, Lodge AM, et al. *Functional gene polymorphisms in canadian aboriginal populations with high rates of tuberculosis.* *J Infect Dis.* 2008 Oct 15;198(8):1175–9.
 80. Ansari A, Hasan Z, Dawood G, Hussain R. *Differential Combination of Cytokine and Interferon-γ +874 T/A Polymorphisms Determines Disease Severity in Pulmonary Tuberculosis.* *PLoS ONE,* 2011, 6(11): e27848.
 81. Roodposhti S., Motalleb G., Nikokar I. *Rs4073 single nucleotide polymorphism of interleukin-8 (CXCL8/IL-8) and susceptibility to pulmonary tuberculosis in Gilan, Northern Iran.* *Gene Reports.* 2018, (11):127–130.
 82. Ma Y, Liu YH, Zhang ZG, Wang L, et al. *Interleukin 8 Gene Polymorphisms Are Not Associated with Tuberculosis Susceptibility in the Chinese Population.* *Biomed Environ Sci.* 2016 Feb;29(2):158–61.
 83. Hu Q, Hua H, Zhou L, Zou X. *Association between interleukin-8 -251A/T polymorphism and the risk of tuberculosis: A meta-analysis.* *J Int Med Res.* 2020 May;48(5):300060520917877.
 84. O’Leary S, O’Sullivan MP, Keane J. *IL-10 blocks phagosome maturation in mycobacterium tuberculosis-infected human macrophages.* *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2011 Jul;45(1):172–80.
 85. Scola L, Crivello A, Marino V, et al. *IL-10 and TNF-alpha polymorphisms in a sample of Sicilian patients affected by tuberculosis: implication for ageing and life span expectancy.* *Mech Ageing Dev.* 2003 Apr;124(4):569–72.
 86. Henao MI, Montes C, Paris SC, García LF. *Cytokine gene polymorphisms in Colombian patients with different clinical presentations of tuberculosis.* *Tuberculosis (Edinb).* 2006 Jan;86(1):11–9.
 87. Meenakshi P, Ramya S, Shruthi T, et al. *Association of IL-1β +3954 C/T and IL-10-1082 G/A cytokine gene polymorphisms with susceptibility to tuberculosis.* *Scand J Immunol.* 2013 Jul;78(1):92–7.
 88. Lindenau JD, Guimarães LS, Friedrich DC, et al. *Cytokine gene polymorphisms are associated with susceptibility to tuberculosis in an Amerindian population.* *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014 Aug;18(8):952–7.
 89. Prabhu Anand S, Selvaraj P, Jawahar MS, et al. *Interleukin-12B & interleukin-10 gene polymorphisms in pulmonary tuberculosis.* *Indian J Med Res.* 2007 Aug;126(2):135–8.
 90. Ates O, Musellim B, Ongen G, Topal-Sarikaya A. *Interleukin-10 and tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms in tuberculosis.* *J Clin Immunol.* 2008 May;28(3):232–6.
 91. Vacaflores A, Freedman SN, Chapman NM, Houtman JC. *Pretreatment of activated human CD8 T cells with IL-12 leads to enhanced TCR-induced signaling and cytokine production.* *Mol Immunol.* 2017 Jan;81:1–15.
 92. Freidin MB, Rudko AA, Kolokolova OV, et al. *Association between the 1188 A/C polymorphism in*

- the human IL12B gene and Th1-mediated infectious diseases.* Int J Immunogenet. 2006 Jun;33(3):231-2.
93. Morahan G, Kaur G, Singh M, et al. *Association of variants in the IL12B gene with leprosy and tuberculosis.* Tissue Antigens. 2007 Apr;69 Suppl 1:234-6.
 94. Morris GA, Edwards DR, Hill PC, Wejse C, et al. *Interleukin 12B (IL12B) genetic variation and pulmonary tuberculosis: a study of cohorts from The Gambia, Guinea-Bissau, United States and Argentina.* PLoS One. 2011 Feb 9;6(2):e16656.
 95. Remus N, El Baghdadi J, Fieschi C, et al. *Association of IL12RB1 polymorphisms with pulmonary tuberculosis in adults in Morocco.* J Infect Dis. 2004 Aug 1;190(3):580-7.
 96. Kusuvara K, Yamamoto K, Okada K, et al. *Association of IL12RB1 polymorphisms with susceptibility to and severity of tuberculosis in Japanese: a gene-based association analysis of 21 candidate genes.* Int J Immunogenet. 2007 Feb;34(1):35-44.
 97. Lee HW, Lee HS, Kim DK, et al. *Lack of an association between interleukin-12 receptor beta1 polymorphisms and tuberculosis in Koreans.* Respiration. 2005 Jul-Aug;72(4):365-8.
 98. McHenry ML, Bartlett J, Igo RP Jr, et al. *Interaction between host genes and Mycobacterium tuberculosis lineage can affect tuberculosis severity: Evidence for coevolution?* PLoS Genet. 2020 Apr 30;16(4):e1008728.
 99. Soedarsono S, Amin M, Tokunaga K, et al. *Association of disease severity with toll-like receptor polymorphisms in multidrug-resistant tuberculosis patients.* Int J Mycobacteriol. 2020 Oct-Dec;9(4):380-390.
 100. Torrado E, Cooper AM. *IL-17 and Th17 cells in tuberculosis.* Cytokine Growth Factor Rev. 2010 Dec;21(6):455-62.
 101. Yu ZG, Wang BZ, Li J, et al. *Association between interleukin-17 genetic polymorphisms and tuberculosis susceptibility: an updated meta-analysis.* Int J Tuberc Lung Dis. 2017 Dec 1;21(12):1307-1313.
 102. Schneider BE, Korbel D, Hagens K, et al. *A role for IL-18 in protective immunity against Mycobacterium tuberculosis.* Eur J Immunol. 2010 Feb;40(2):396-405.
 103. Zhen LB, Sun YP, Chen YY, Yin LS. *IL-18 polymorphisms and tuberculosis susceptibility: a meta-analysis.* Afr Health Sci. 2019 Mar;19(1):1311-1320.
 104. He C, Liu L. *Associations of polymorphisms in IL-6 and IL-18 with tuberculosis: Evidence from a meta-analysis.* Microb Pathog. 2020 Feb;139:103823.
 105. Saukkonen JJ, Bazydlo B, Thomas M, et al. *Beta-chemokines are induced by Mycobacterium tuberculosis and inhibit its growth.* Infect Immun. 2002 Apr;70(4):1684-93.
 106. Chu SF, Tam CM, Wong HS, et al. *Association between RANTES functional polymorphisms and tuberculosis in Hong Kong Chinese.* Genes Immun. 2007 Sep;8(6):475-9.
 107. Ben-Selma W, Harizi H, Bougmiza I, et al. *Polymorphisms in the RANTES gene increase susceptibility to active tuberculosis in Tunisia.* DNA Cell Biol. 2011 Oct;30(10):789-800.
 108. Kouhpayeh HR, Taheri M, Baziboroon M, et al. *CCL5 rs2107538 Polymorphism Increased the Risk of Tuberculosis in a Sample of Iranian Population.* Prague Med Rep. 2016;117(2-3):90-97.
 109. Varzari A, Tudor E, Bodrug N, Corloteanu A, Axentii E, Deyneko IV. *Age-Specific Association of CCL5 Gene Polymorphism with Pulmonary Tuberculosis: A Case-Control Study.* Genet Test Mol Biomarkers. 2018 May;22(5):281-287.
 110. Antony BS, Nagarajan C, Thomas KE, Stephen SB, et al. *IFN-gene polymorphisms as a risk factor for tuberculosis infection in Asian populations: A meta-analysis.* Int J Mycobacteriol. 2023 Jul-Sep;12(3):226-234.
 111. Lio D, Marino V, Serauto A, Gioia V, et al. *Genotype frequencies of the +874T->A single nucleotide polymorphism in the first intron of the interferon-gamma gene in a sample of Sicilian patients affected by tuberculosis.* Eur J Immunogenet. 2002 Oct;29(5):371-4.
 112. Ansari A, Talat N, Jamil B, Hasan Z, et al. *Cytokine gene polymorphisms across tuberculosis clinical spectrum in Pakistani patients.* PLoS One. 2009;4(3):e4778.
 113. Rossouw M, Nel HJ, Cooke GS, van Helden PD, Hoal EG. *Association between tuberculosis and a polymorphic NFkappaB binding site in the interferon gamma gene.* Lancet. 2003 May 31;361(9372):1871-2.
 114. López-Maderuelo D, Arnalich F, Serantes R, et al. *Interferon-gamma and interleukin-10 gene polymorphisms in pulmonary tuberculosis.* Am J Respir Crit Care Med. 2003 Apr 1;167(7):970-5.
 115. Tso HW, Ip WK, Chong WP, et al. *Association of interferon gamma and interleukin 10 genes with tuberculosis in Hong Kong Chinese.* Genes Immun. 2005 Jun;6(4):358-63.
 116. Pacheco AG, Cardoso CC, Moraes MO. *IFNG +874T/A, IL10 -1082G/A and TNF -308G/A polymorphisms in association with tuberculosis susceptibility: a meta-analysis study.* Hum Genet. 2008 Jun;123(5):477-84.
 117. Moran A, Ma X, Reich RA, Graviss EA. *No association between the +874T/A single nucleotide polymorphism in the IFN-gamma gene and susceptibility to TB.* Int J Tuberc Lung Dis. 2007 Jan;11(1):113-5.
 118. Cooke GS, Campbell SJ, Sillah J, et al. *Polymorphism within the interferon-gamma/receptor complex is associated with pulmonary tuberculosis.* Am J Respir Crit Care Med. 2006 Aug 1;174(3):339-43.
 119. Shin JG, Park BL, Kim LH, Namgoong S, et al. *Association study of polymorphisms in interferon-γ receptor genes with the risk of pulmonary tuberculosis.* Mol Med Rep. 2015 Jul;12(1):1568-78.

C.Z.U.: 616-002.5-036.65:612.017

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.3-80.35>

ASPECTE IMUNE ÎN RECIDIVA TUBERCULOZEI

Elena TUDOR, dr. în șt. med., conf. cercet., membru-cor. AȘMM

IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, Republica Moldova

e-mail: elenatudor:ifp@gmail.com

Rezumat.

Recidiva tuberculozei este asociată cu eșecul sistemului imunitar al gazdei de a controla răspunsul imun al organismului la *Mycobacterium tuberculosis*. Tulburări imune exprimate caracterizează recidiva tuberculozei, date reflectate în literatura contemporană de specialitate. Cunoașterea mecanismelor imunologice caracteristice recidivei tuberculozei poate facilita selecția rațională a medicației imunoterapeutice, proiectarea de vaccinuri eficiente și evaluarea eficacității acestora, evaluarea noilor medicamente și la dezvoltarea de noi instrumente imunodiagnostice.

Cuvinte cheie: tuberculoză, recidivă, răspuns imun, imunodiagnostică, sistem de oxidare, sistem imun celular și umoral, stres oxidativ.

Summary. Immune aspects in tuberculosis relapse.

The relapse of tuberculosis is associated with the host's immune system failure to control the body's immune response to *Mycobacterium tuberculosis*. Expressed immune disorders characterize the recurrence of tuberculosis, data reflected in contemporary specialized literature. The knowledge of the immunological mechanisms characteristic of the recidivism of tuberculosis can facilitate the rational selection of immunotherapeutic medication, the design of effective vaccines and the evaluation of their effectiveness, the evaluation of new drugs and in the development of new immunodiagnostic tools.

Keywords: tuberculosis, relapse, immune response, immunodiagnostics, oxidation system, cellular and humoral immune system, oxidative stress.

Резюме. Имунные аспекты при рецидиве туберкулеза.

Рецидив туберкулеза связан с неспособностью иммунной системы хозяина контролировать иммунный ответ организма на *Mycobacterium tuberculosis*. Выраженные иммунные расстройства характерны для рецидива туберкулеза, данные, отраженные в современной специализированной литературе. Знание иммунологических механизмов, характерных для рецидивизма туберкулеза, может способствовать рациональному отбору иммунотерапевтических препаратов, проектирования эффективных вакцин и оценки их эффективности, оценки новых лекарств и разработки новых иммунодиагностических инструментов.

Ключевые слова: туберкулез, рецидив, иммунный ответ, иммунодиагностика, система окисления, клеточный и гуморальный иммунитет, окислительный стресс.

Introducere.

Sistemul imun formează prima linie de apărare împotriva *M. tuberculosis* și contribuie atât la prevenirea infecției cât și la control. Interacțiunea dintre *M. tuberculosis* și gazdă are ca rezultat un răspuns imun complex și multivariat, care poate duce la dezvoltarea tuberculozei, inclusiv recidiva bolii [1]. În prezent, recidiva este o provocare majoră în controlul tuberculozei.

La baza răspunsului imun înăscut se află celulele epiteliale ale căilor respiratorii, celule epiteliale alveolare, neutrofile, celule NK, macrofage și celule dendritice [2, 3], iar la cel adaptativ sunt celulele T CD4⁺, celulele T CD8⁺ și leziunile granulomatoase [4, 5].

Scopul studiului.

Elucidarea aspectelor imune caracteristice recidivei tuberculozei.

Material și metode.

S-a selectat și sintetizat publicațiile științifice contemporane din bazele de date: PubMed, HINARI,

Google Scholar, ScienceDirect, Cochrane Library cu privire la caracteristicile imune ale recidivei tuberculozei.

Rezultate și discuții.

Un rol important în dezvoltarea recidivei tuberculozei îl joacă citokinele inflamatorii, cu un dezechilibru pronunțat al subpopulațiilor de limfocite T și modificări ale rețelei de citokine [340]. Ca și alți mediatori, citokinele servesc pentru semnalizarea intercelulară în timpul dezvoltării procesului inflamator. În stadiile sale inițiale, celulele tisulare locale pot secreta citokine precum IL-6, dar de îndată ce limfocitele și fagocitele mononucleare apar în focarul inflamației, ele pot, atunci când sunt activate prin acțiunea unui antigen, să secrete propriile citokine (TNF- α , INF- γ), care, acționând asupra endoteliului vaselor locale, îmbunătățește și mai mult migrația celulară [6, 7].

Citokinele acționează sub forma unei cascade. Sunt secretate de celule doar sub influențe externe,

oferind homeostazie și protecție imunitară. Activitatea principală a citokinelor este reglarea răspunsului imun. Sistemul de citokine joacă un rol important în reglarea proceselor inflamatorii. Tuberculoza este însoțită de modificări pronunțate ale sistemului de citokine. Unul dintre motivele evoluției nefavorabile a tuberculozei poate fi producția ridicată de citokine proinflamatorii [8, 9].

Unele studii relatează, că mai multe citokine inflamatorii (IL-1 β , IL-6, IL-2, IL-1RA, TNF- α) sunt asociate cu riscul de dezvoltare a recidivei TB [10-12]. Citokinele antiinflamatorii sunt capabile să suprimă activitatea citotoxică a celulelor imunocompetente [11].

Sistemul imunitar uman folosește stresul oxidativ pentru a lupta împotriva agenților patogeni, iar unele specii reactive de oxigen pot servi ca mediatori în căile de semnalizare celulară. Cu toate acestea, cea mai periculoasă componentă a stresului oxidativ, formarea speciilor reactive de oxigen (SRO), este foarte nefavorabilă pentru sistemul imun. Pentru a combate acest factor advers, există un sistem antioxidant. Nivelurile de antioxidanți și asigurarea unei bune protecții față de sistemele antioxidante sunt foarte importante în prevenirea stresului oxidativ. Enzime, precum superoxid dismutaza și catalaza, sunt implicate în mecanismele complexe de apărare antioxidantă, care sunt eliberate pentru a reduce nivelurile de SRO.

Schimbările în sistemul de oxidare a radicalilor liberi și de protecție antioxidantă afectează, de asemenea, cursul procesului de tuberculoză [9]. Un studiu comparativ al sintezei citokinelor proinflamatorii (TNF- α , IL-2, IL-6), al stării imunității celulare: (conținutul de limfocite CD-3, severitatea reacției de transformare blastică a limfocitelor în fitohemaglutinină (RBTL -fga) și tuberculină (RBTL-tub), NBT-test - indicator al activității, al reacțiilor de oxidare a radicalilor liberi (AOPP) și al protecției antioxidante (SOD) și catalaza la pacienții cu și fără recidivă a tuberculozei pulmonare, relatează la pacienții cu recidivă TB suprimare pronunțată a activității funcționale și specifice a limfocitelor și neutrofilelor, ceea ce este confirmat de niveluri înalte de peroxidare a lipidelor și niveluri scăzute ale sistemului antioxidant (SOD și catalază). Tudor E. și coaut. (2022) demonstrează, că citokinele proinflamatorii la pacienții cu recidivă a TB indică o activitate mai mare a procesului inflamator și corespunde unei rate scăzute de formare a blastului atât pentru fitohemaglutinină, cât și pentru tuberculină [13]. Schimbările în conținutul de citokine proinflamatorii, starea imunității celulare și caracteristicile reacțiilor de oxidare a radicalilor liberi și de protecție antioxidantă indică o activitate mai

înaltă a procesului inflamator la pacienții cu recidivă a tuberculozei pulmonare comparativ cu cazurile de tuberculoză pulmonară fără recidivă [13].

Nivelurile plasmatice semnificativ mai mari de IL6 și IL1 β , cunoscute că exercită efecte proinflamatorii, s-au dovedit a fi cei mai puternici predictorii ai recidivei TB [14, 15]. Mattos A.M. ș.a. (2010), menționează, că finalizarea tratamentului TB în subanaliza longitudinală a fost asociată cu scăderea exprimării IL6, sugerând în continuare că IL6 ar putea fi un biomarker și al bolii TB active, cât și al succesului tratamentului [15]. Un studiu realizat în Republica Moldova relevă, că proteinele de fază acută (indicii înalți a leucocitelor, proteină C reactivă, IL-6, VSH și a haptoglobinei) pot fi considerate predictorii de bază a neeficacității tratamentului antituberculos [16]. Alt studiu relatează intoxicație endogenă mai exprimată la pacienții cu recidivă a tuberculozei pulmonare, iar complexe imune circulante pot a fi un marker în diagnosticul și monitorizarea dinamicii evoluției a intoxicației endogene la pacienții cu tuberculoză pulmonară [17].

Tratamentul anti-TB nu a avut niciun efect asupra nivelurilor plasmatice de IL1 β , sugerând că IL1 β reflectă probabil efectele subclinice ale TB și ar putea fi utilizat ca biomarker al TB latentă [10]. Antagonistul receptorului de interleukină 1 (IL1R α) s-a dovedit a fi asociat semnificativ cu recidiva TB independent de numărul de CD4 și încărcătura virală în co-infecția TB/HIV. Creșterea nivelurilor serice de sIL1R α a fost asociată anterior cu activitatea bolii TB [18]. Tratamentul TB nu a avut niciun efect asupra nivelurilor sIL1R α , indicând în plus că sIL1R α poate reflecta direct răspunsul citokinei IL1 β [19].

Vivekanandan, M.M (2023) relatează, că citokinele IL-6, IP-10, IL-10, IL-22, IFN- γ și GM-CSF au fost semnificativ mai mari la pacienții cu tuberculoză în comparație cu contactele și patru dintre acestea IL-6, IP-10, IL-10 și IL-22 au fost indentificate la majoritatea pacienților cu tuberculoză. IL-8 nu a fost asociată cu tuberculoză. IL-6 a arătat cea mai puternică capacitate de diferențiere pentru TB activă și, în combinație cu concentrațiile de IL-10, a clasificat eficient cazurile de tuberculoză paucibacilară. Nivelurile de IL-6 și IP-10 au scăzut semnificativ după 6 săptămâni de tratament, iar analizele subgrupurilor cu răspuns nefavorabil la tratament au arătat o scădere întârziată a nivelurilor de IL-6. Astfel, autorii relatează combinațiile din citokinele plasmatice (IL-6, IL-10 și IP-10) au clasificat eficient pacienții cu tuberculoză cu încărcătură micobacteriană diferențială și în special IL-6 care s-a calificat ca un biomarker candidat pentru răspunsul timpuriu la tratament [6].

Mensah GI, și coaut (2021), demonstrează că TB-MDR este asociată cu niveluri mai scăzute de IFN- γ seric și niveluri mai mari de IL-4 în comparație cu TB sensibilă. Granzyme B, TNF- α , IFN- γ , IL-4 și IL-6 au prezentat cel mai înalt potențial de a distinge între No-TB și tuberculoză sensibilă sau TB-MDR [20]. Maseko, T.G., și coaut. (2023) relatează nivelurile plasmatice ridicate de interleukină-6 sunt asociate cu un risc crescut de TB cavitărară, evidențiind rolul interleukinei-6 în imunopatologia TB rezistentă la medicamente [21].

Astfel, conținutul de citokine proinflamatorii, starea imunității celulare și caracteristicile reacțiilor de oxidare a radicalilor liberi și de protecție antioxidantă indică la o activitate mai înaltă a procesului inflamator la pacienții cu recidivă a tuberculozei pulmonare. Cei mai puternici predictorii ai recidivei TB s-au dovedit a fi IL6 și IL1 β , IL-2, IL-1RA, TNF- α . IL-6 a fost identificat ca un marker al răspunsului la tratament timpuriu la pacienții cu tuberculoză și este promițător pentru monitorizarea tratamentului.

Vaccinurile terapeutice sunt promițătoare ca tratament adjuvant pentru tuberculoză sau ca prevenire a recidivei tuberculozei. Pe un model de șoareci cu recidivă a tuberculozei s-a studiat pentru a identifica modificările populațiilor Th (Th1, Th2, Th17 și Th22) și ale micromediului citokinilor (Th17 și Th22). În rezultatul terapiei medicamentoase, nivelul celulelor pulmonare Th17 și Th22 s-au micșorat, celulele Th1 au rămas crescute, în timp ce nivelurile celulelor Th care produc IL-4 sau IL-10 s-au mărit. În recidiva TB, celulele Th22 nu au reprodus în plămâni, în ciuda reprodusării moderate a celulelor Th1 și Th17 și a multifuncționalității crescute a citokinilor Th. Dinamica populațiilor Th a diferit în continuare în funcție de compartimentul de țesut și prezentarea bolii. Aceste rezultate identifică particularitățile imune a subpopulațiilor Th în timpul recidivei TB ca mecanisme candidate pentru patogeneză și ținte pentru vaccinarea terapeutică [22].

Cu toate acestea, pe lângă vaccinuri, studiile demonstrează, că antibioticele precum bedaquilina interacționează cu celulele imune umane pentru a accelera proprietățile de îmbunătățire a imunității. Aceasta oferă un potențial obiectiv pe termen lung pentru dezvoltarea medicamentelor [23].

Concluzii.

Pentru recidiva tuberculozei sunt caracteristice tulburări ale sistemului imun celular și umoral, a factorilor de reglare a imunității, derelări a activității fagocitare a macrofagelor și a neutrofilelor, cât și a sistemului antioxidant.

Cunoașterea mecanismelor imunologice caracteristice recidivei tuberculozei poate facilita

selecția rațională a medicației imunoterapeutice, proiectarea de vaccinuri eficiente și evaluarea eficacității acestora, evaluarea noilor medicamente și la dezvoltarea de noi instrumente imunodiagnostice.

Bibliografie.

1. de Martino M, Lodi L, Galli L, Chiappini E. *Immune response to mycobacterium tuberculosis: A narrative review*. Front Pediatr. (2019) 7:350.
2. Ravesloot-Chávez MM, Van Dis E, Stanley SA. *The Innate Immune Response to Mycobacterium tuberculosis Infection*. Annu Rev Immunol. 2021 Apr 26;39:611-637.
3. Sankar P, Mishra BB. *Early innate cell interactions with Mycobacterium tuberculosis in protection and pathology of tuberculosis*. Front Immunol. 2023 Oct 27;14:1260859.
4. Mayer-Barber KD, Barber DL. *Innate and Adaptive Cellular Immune Responses to Mycobacterium tuberculosis Infection*. Cold Spring Harb Perspect Med. 2015 Jul 17;5(12):a018424.
5. Wolf AJ, Desvignes L, Linas B, Banaiee N, Tamura T, Takatsu K, Ernst JD. *Initiation of the adaptive immune response to Mycobacterium tuberculosis depends on antigen production in the local lymph node, not the lungs*. J Exp Med. 2008 Jan 21;205(1):105-15.
6. Vivekanandan, M.M., Adankwah, E., Aniagyei, W. et al. Plasma cytokine levels characterize disease pathogenesis and treatment response in tuberculosis patients. 2023. Infection 51, 169–179.
7. Китаев М.И., Алишеров А.Ш., Дуденко Е.В., Сыдыкова С.С., Чонорова О.А. Цитокиновый профиль больных лекарственно-устойчивым и лекарственно-чувствительным туберкулезом легких. Вестник КРСУ. 2012. Том 12. No 2, с. 75-79.
8. Lin PL, Flynn JL. *CD8 T cells and Mycobacterium tuberculosis infection*. Semin Immunopathol. 2015 May;37(3):239-49.
9. Шепелев А. П., Шовкун Л. А. Перекисное окисление липидов и система антиоксидантов в норме и при патологии: монография. Ростов-на-Дону: ГБОУ ВПО РостГМУ Минздравсоцразвития России, 2012. 364с
10. Sivo A, McKinnon LR, Yende-Zuma N, Gengiah S, Samsunder N, Abdool Karim SS, Naidoo K. *Plasma Cytokine Predictors of Tuberculosis Recurrence in Antiretroviral-Treated Human Immunodeficiency Virus-infected Individuals from Durban, South Africa*. Clin Infect Dis. 2017 Sep 1;65(5):819-826.
11. Etna MP, Giacomini E, Severa M, Coccia EM. *Pro- and anti-inflammatory cytokines in tuberculosis: a two-edged sword in TB pathogenesis*. Semin Immunol. 2014 Dec;26(6):543-51.
12. Lago PM, Boéchat N, Migueis DP, Almeida AS, Lazzarini LC, Saldanha MM, Kritski AL, Ho JL, Lapa e Silva JR. *Interleukin-10 and interferon-gamma patterns during tuberculosis treatment: possible association with recurrence*. Int J Tuberc Lung Dis. 2012 May;16(5):656-9.

13. Tudor, E., Ghinda, S., Gudumak, V. *The production of pro-inflammatory cytokines and the state of cellular immunity in patients with pulmonary tuberculosis with and without relapse*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2022, nr. 3(74), pp. 100-104. ISSN 1857-0011.
14. Sullivan ZA, Wong EB, Ndung'u T, Kasprovicz VO, Bishai WR. *Latent and Active Tuberculosis Infection Increase Immune Activation in Individuals Co-Infected with HIV*. EBioMedicine. 2015 Apr 1;2(4):334-340.
15. Mattos AM, Almeida Cde S, Franken KL, Alves CC, Abramo C, de Souza MA, L'Hotellier M, Alves MJ, Ferreira AP, Oliveira SC, Ottenhoff TH, Teixeira HC. *Increased IgG1, IFN-gamma, TNF-alpha and IL-6 responses to Mycobacterium tuberculosis antigens in patients with tuberculosis are lower after chemotherapy*. Int Immunol. 2010 Sep;22(9):775-82.
16. Tudor, E. *Proteinele de fază acută la pacienții cu recidivă a tuberculozei pulmonare*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale Chișinău, 2023, 3(77), p. 88-90. ISSN 1857-0011.
17. Tudor E., Chiroșca V., Privalova E., Ghinda S., Gudumac V., Brumaru A., Bolotnicov V., Moscovciuc A., Sain D. *Statutul reactivității imunologice și exprimarea intoxicației endogene la pacienți cu recidivă a tuberculozei pulmonare*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2020, 3(67), p. 128-132. ISSN 1857-0011.
18. Juffermans NP, Verbon A, van Deventer SJ, van Deutekom H, Speelman P, van der Poll T. *Tumor necrosis factor and interleukin-1 inhibitors as markers of disease activity of tuberculosis*. Am J Respir Crit Care Med. 1998 Apr;157(4 Pt 1):1328-31.
19. Goletti D, Delogu G, Matteelli A, Migliori GB. *The role of IGRA in the diagnosis of tuberculosis infection, differentiating from active tuberculosis, and decision making for initiating treatment or preventive therapy of tuberculosis infection*. Int J Infect Dis. 2022 Nov;124 Suppl 1:S12-S19.
20. Mensah GI, Boakyee AN, Basingnaa A, Owusu E, Antwi-Baffour S, Ofori MF, Addo KK, Jackson-Sillah D, Adekambi T. *Identification of Serum Cytokine Biomarkers Associated with Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB)*. Immuno. 2021; 1(4):400-409.
21. Maseko, T.G., Ngubane, S., Letsoalo, M. et al. *Higher plasma interleukin – 6 levels are associated with lung cavitation in drug-resistant tuberculosis*. BMC Immunol, (2023). 24, 26
22. Martinez-Martinez, Y.B., Huante, M.B., Chauhan, S. et al. *Helper T cell bias following tuberculosis chemotherapy identifies opportunities for therapeutic vaccination to prevent relapse*. npj Vaccines 8, 165 (2023).
23. Giraud-Gatineau A, Coya JM, Maure A, Biton A, Thomson M, Bernard EM, et al. *The antibiotic bedaquiline activates host macrophage innate immune resistance to bacterial infection*. Elife. 2020;9:e55692.

C.Z.U.: 616.13-004.6-07-08:577.216.3

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.3-80.36>

THE ROLE OF MICRO-RNA IN ATHEROSCLEROSIS

Veronica SARDARI, dr. în şt. med., asist. univer.,**Roman MUNTEANU**, student**Dan UŞURELU**, asist. univer.,**Valeriana PANTEA**, dr. în şt. med., cercet. ştiinţific.**Olga TAGADIUC**, dr. hab. în şt. med., prof. univer.,**Azamat BAIRAMCULOV**, medic resident, asist. univer.

State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemitanu", Chisinau, Republic of Moldova.

e-mail: veronica.sardari@usmf.md

Summary.

Introduction. Micro-RNA (miRNA) are small ribonucleic acid (RNA) molecules that play a crucial role in regulating gene expression in eukaryotic cells. Currently, circulating microRNAs are considered promising biomarkers for diagnosis and potential therapeutic targets for treating cardiovascular diseases, including atherosclerosis.

Materials and Methods. A literature review of the last 10 years was conducted, using 30 bibliographic sources, including those from the "Nicolae Testemitanu" USMF Scientific Medical Library and electronic libraries such as PubMed, Elsevier, Cambridge Journals Online, Hinari, Medline, and MedScape.

Results. A number of studies have estimated the major role of miRNAs in the diagnosis and treatment of atherosclerosis. Hepatic overexpression of miR-30c significantly reduced atherosclerosis by decreasing cholesterol and ApoB-lipoprotein synthesis. Another study supports the conclusion that miR-30c-5p substantially protects human aortic endothelial cells from the cell death through pyroptosis. In one study, the administration of miR-23a-5p had a major impact on protection against atherosclerosis progression and improving plaque stability in dyslipidemic mice.

Conclusions. miRNAs play a major role in regulating molecular processes that contribute to the development and progression of atherosclerosis, including apoptosis, inflammation, and lipoprotein metabolism. Identifying specific microRNAs as biomarkers and therapeutic targets opens new perspectives for the development of more effective treatments and early diagnostic methods for atherosclerosis.

Keywords: micro-RNA, atherosclerosis, diagnosis, biomarkers, lipoproteins, treatment.

Rezumat. Rolul micro-ARN-ului în ateroscleroză.

Introducere. Micro-RNA (miRNA) sunt molecule mici de acid ribonucleic (RNA) care joacă un rol crucial în reglarea expresiei genice în celulele eucariote. În prezent, microRNA circulante sunt considerate biomarkeri promițători pentru diagnostic și potențiale ținte terapeutice pentru tratarea bolilor cardiovasculare, inclusiv ateroscleroza.

Materiale și Metode. S-a efectuat un reviu al literaturii din ultimii 10 ani, utilizând 30 de surse bibliografice, dintre care ale Bibliotecii Științifice Medicale ale USMF „Nicolae Testemitanu”, date ale bibliotecilor electronice PubMed, Elsevier, Cambridge Journals Online, Hinari, Medline și MedScape.

Rezultate. Un șir de cercetări au estimat rolul major al miRNA în diagnosticul și tratamentul aterosclerozei. Supraexpresia hepatică a miR-30c a redus semnificativ ateroscleroza prin scăderea sintezei de colesterol și ApoB-lipoproteine. Alt studiu susține concluzia că miR-30c-5p protejează semnificativ celulele endoteliale aortice umane de moartea celulară prin piroptoză. Într-un studiu administrarea de miR-23a-5p a avut un impact semnificativ în protejarea împotriva progresiei aterosclerozei și îmbunătățirea stabilității plăcii la șoarecii cu dislipidemie.

Concluzii. miRNA joacă un rol crucial în reglarea proceselor moleculare care contribuie la dezvoltarea și progresia aterosclerozei, inclusiv apoptoza, inflamația, metabolismul lipoproteinelor. Identificarea microRNA specifice ca biomarkeri și ținte terapeutice deschide noi perspective pentru elaborarea unor tratamente mai eficiente și metode de diagnostic precoce în ateroscleroză.

Cuvinte-cheie: micro-RNA, ateroscleroza, diagnostic, biomarkeri, lipoproteine, tratament.

Резюме. Роль микро-РНК в атеросклерозе.

Введение. Микро-РНК (миРНК) – это небольшие молекулы рибонуклеиновой кислоты (РНК), которые играют важную роль в регуляции генной экспрессии в эукариотических клетках. В настоящее время циркулирующие микроРНК считаются перспективными биомаркерами для диагностики и потенциальными терапевтическими мишенями для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, включая атеросклероз.

Материалы и методы. Был проведен обзор литературы за последние 10 лет, использовано 30 библиографических источников, включая библиотеку Научной медицинской библиотеки USMF «Николае Тестемитану» и электронные библиотеки, такие как PubMed, Elsevier, Cambridge Journals Online, Hinari, Medline и MedScape.

Результаты. Ряд исследований оценил важную роль микроРНК в диагностике и лечении атеросклероза. Печеночная сверхэкспрессия miR-30c значительно снижала атеросклероз за счет уменьшения синтеза холестерина и аполипопротеина В (АпоВ). Другое исследование подтверждает, что miR-30c-5p существенно защищает эндотелиальные клетки аорты человека от клеточной гибели посредством пироптоза. В одном исследовании введение miR-23a-5p оказало значительное влияние на защиту от прогрессирования атеросклероза и улучшение стабильности бляшек у дислипидемических мышей.

Выводы. МикроРНК играют важную роль в регуляции молекулярных процессов, которые способствуют развитию и прогрессированию атеросклероза, включая апоптоз, воспаление и метаболизм липопротеинов. Определение конкретных микроРНК в качестве биомаркеров и терапевтических мишеней открывает новые перспективы для разработки более эффективных методов лечения и ранней диагностики атеросклероза.

Ключевые слова: микро-РНК, атеросклероз, диагностика, биомаркеры, липопротеины, лечение.

Introduction.

Atherosclerosis is a chronic inflammatory disease of the arterial wall caused by endothelial injury and the subendothelial accumulation of lipids, extracellular matrix proteins, and calcium, especially in areas of disturbed blood flow, which ultimately forms the atherosclerotic plaque [1]. Several studies have shown that the plaque is characterized by an accumulation of immune cells, monocytes/macrophages, T lymphocytes, and dysfunctional endothelial cells undergoing endothelial-to-mesenchymal transition [2]. The formation of an atherosclerotic plaque in the coronary artery is the primary cause of stable coronary artery disease, and the subsequent rupture of the coronary atherosclerotic plaque, leading to coronary thrombosis, is the main reason for unstable angina and acute myocardial infarction [3].

Research over the last two decades has revealed that miRNAs play an essential role in regulating pathways that regulate lipid homeostasis. Therefore, they are significantly involved in the molecular mechanisms underlying the initiation and progression of the pathophysiological processes of coronary atherosclerotic plaques. Unbalanced levels of low-density lipoproteins (LDL) and high-density lipoproteins (HDL), both in cells and in circulation, are directly linked to various pathological processes in atherosclerotic diseases.

The importance of discovering new diagnostic and treatment methods for atherosclerosis is crucial, as it is a complex disorder and remains a major factor in morbidity and mortality to date.

Multiple treatment methods have been proposed to reduce the prevalence and incidence of atherosclerosis. One of these involves microRNAs—small ribonucleic acid (RNA) molecules that play an important role in regulating gene expression at the post-transcriptional level. The primary function of miRNAs is to control the translation of messenger RNA (mRNA) into proteins, thereby influencing protein production within the body's cells [1].

The discovery of new molecular mechanisms, including microRNA therapy or specific therapeutic targets, could open new directions in the development of drugs intended for the treatment of atherosclerosis. Continued research and innovation in this field are essential for medical progress and for improving the lives of patients with this condition.

Circulating miRNAs have been identified as potential biomarkers for cardiovascular diseases. Increasing evidence suggests that miRNAs are involved in the development and progression of atherosclerosis [4].

The aim of the work is to investigate and elucidate the role of microRNA as a biomarker in clinical diagnosis, as a potential therapeutic target and as an index to assess response to the treatment in atherosclerosis.

Material and methods.

The article was developed using the narrative synthesis method of specialized literature. To achieve the proposed goal, we analyzed literature published between 2014 and 2024. During the documentation process, the informational resources of the Scientific Medical Library of the “Nicolae Testemițanu” State University of Medicine and Pharmacy were consulted, as well as publications from specialized journals accessible through electronic databases such as PubMed, Medline, Medscape, Hinari, ScienceDirect, and UpToDate. Access to these resources was made through the Google search engine, using English key words such as micro-RNA, biomarkers, therapeutic target, cardiovascular diseases, and diagnosis. All information is analyzed only from publications in specialized scientific journals.

The criteria for including bibliographic sources were the relevance and accuracy of the information presented in the publications, the currency of the studies, and the publication years of the articles. For this topic, we used sources written in Romanian, Russian, and English.

Results.

MicroRNAs (miRNAs) represent a class of small RNA molecules, approximately 20-25 nucleotides in length, that play a crucial role in regulating gene expression. miRNAs function by binding to complementary messenger RNA (mRNA) molecules, thus causing their degradation or inhibiting their translation into proteins [5].

The biosynthesis of miRNA is a complex and important process in the regulation of cellular gene expression. Here is a detailed description of this process:

1. Transcription of miRNA: the process begins with the transcription of miRNA genes in the cell nucleus, resulting in the formation of the primary miRNA transcript (pri-miRNA).

2. Nuclear processing: this step leads to the formation of miRNA precursors (pre-miRNA).

3. Transport to the cytoplasm: this depends on a series of transport proteins, including exportin-5.

4. Cytoplasmic processing: the enzyme Dicer cuts the miRNA precursor, forming a mature miRNA double strand and its complementary sequence, known as anti-miRNA.

5. Integration into the RISC complex: the mature miRNA is then integrated into the RNA-induced silencing complex (RISC). Within this complex, miRNA serves as a guide, directing RISC to the mRNA molecules that need to be regulated.

6. Binding with mRNA: complementary binding occurs between miRNA and mRNA.

7. Targeting for degradation or repression: depending on the degree of matching between the miRNA and mRNA, RISC may either cause the degradation of the target mRNA or inhibit its translation. If the complementary sequences of miRNA and mRNA are nearly identical, it may lead to mRNA degradation. If the match is partial, mRNA may be subject to translation repression [6].

The biosynthesis of miRNA and gene expression regulation are illustrated in figure 1.

Thus, numerous studies in recent years demonstrate that circulating miRNAs can be used not only as potential biomarkers but also as therapeutic targets for atherosclerosis [8].

The synthesis and secretion of various lipoproteins into the blood are maintained by hepatocytes. Several miRNAs synthesized in the liver (miR-148a, miR-

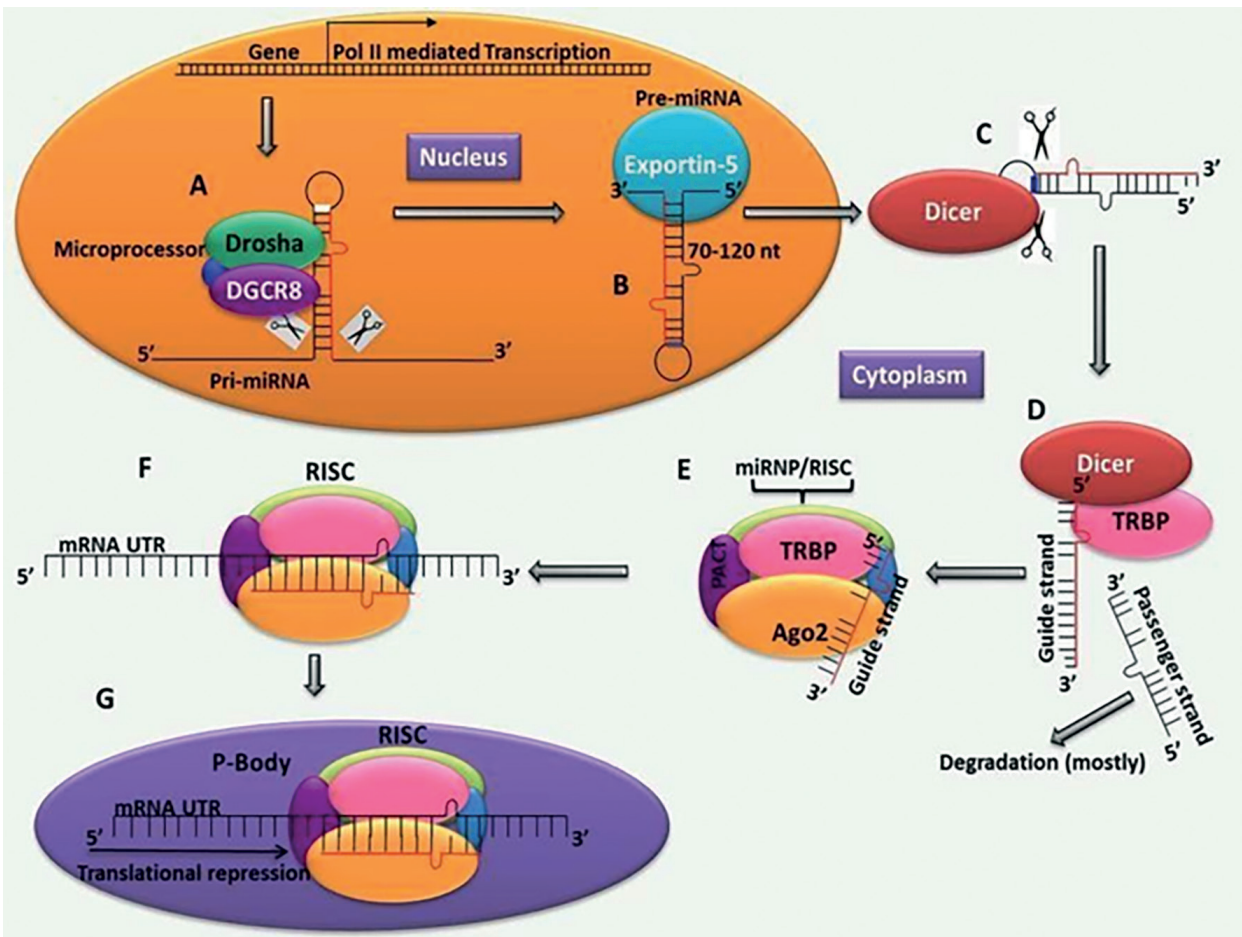


Figure 1. miRNA Biogenesis [7].

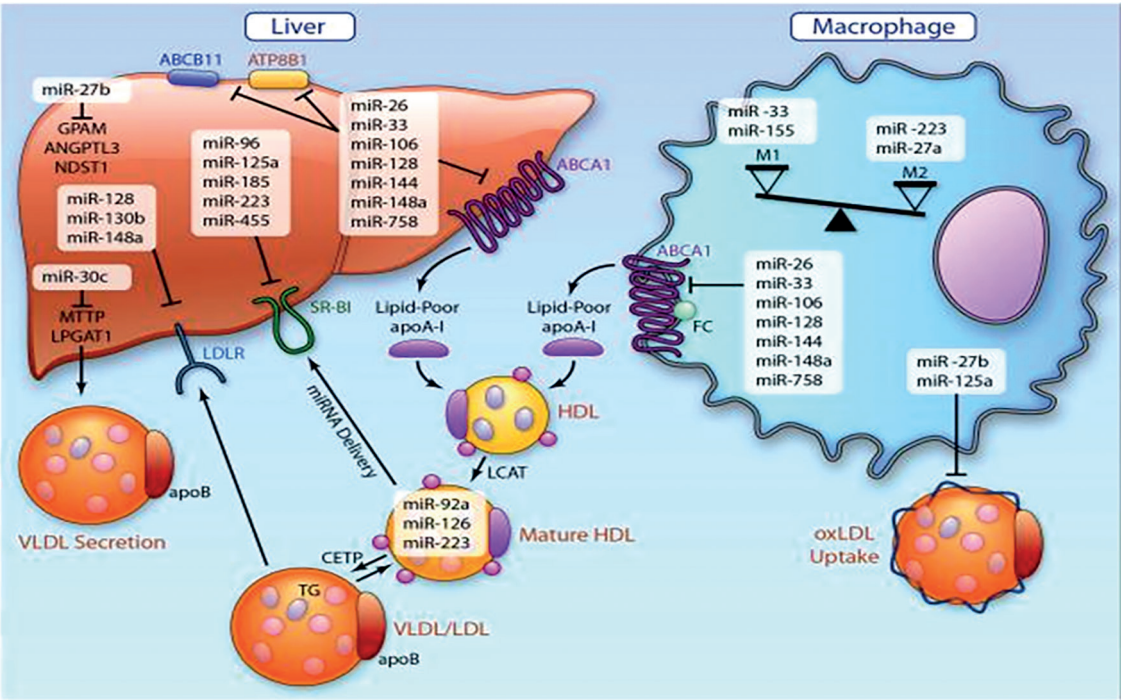


Figure 2. microRNA orchestration of cholesterol homeostasis and macrophage activation in atherosclerosis [9].

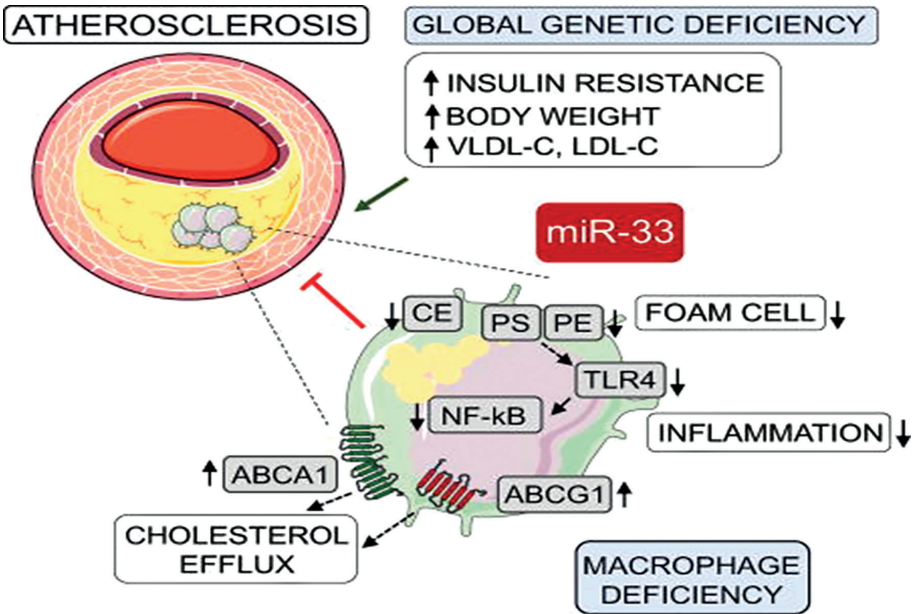


Figure 3. Effects of miR-33 inhibition in the process of atherosclerosis [15].

128-1, miR-130b, miR-122, miR-223, miR-27b, and miR-301b) have been well established as functional regulators of lipoprotein metabolism. Therefore, the imbalance of these miRNAs' homeostasis is critically involved in the onset of dyslipidemia and the development of atherosclerosis [9], as demonstrated in Figure 2.

In the same time, a study showed that hepatic overexpression of miR-30c significantly reduced atherosclerosis by decreasing cholesterol synthesis and ApoB lipoproteins in a hyperlipidemic mouse model,

while miR-30c inhibition induced dyslipidemia and atherosclerosis. Therefore, increasing miR-30c levels in the liver could be important for the treatment of hyperlipidemia and atherosclerosis [10].

Several studies have reported an important role of miRNAs in both humans and animals in the development of atherosclerosis. It has been shown that miR-31, miR-181-b, miR-10a/b, miR-126, and miR-17-3p are directly involved in the development of endothelial dysfunction [5]. Additionally, it has been observed that miR-122 and miR-33a/b are

key regulators of cholesterol homeostasis, while the expression of miR-26a, miR-221, miR-155, miR-21, and miR-125a-5p was changed in patients with atherosclerotic plaques. In atherosclerosis, foam cells containing oxidized LDL become activated and can secrete various inflammatory cytokines, including those involved in angiogenesis. Several different miRNAs, such as miR-210, miR-222, miR-155, miR-27a/b, and miR-221, may accompany foam cells participating in angiogenesis [11].

A recent study observed that miR-30c-5p significantly protects human aortic endothelial cells from cell death by pyroptosis mediated by caspase-1 of atherosclerotic plaque macrophages associated with oxidized LDL cholesterol by reducing the expression of the Nod-like receptor protein (NLRP3) through the forkhead box O3 (FOXO3) signaling pathway. This may represent a new treatment approach in atherosclerosis [12].

In the study conducted by DiStefano et al. [13], it was found that angiopoietin-like protein 8 (ANGPTL8) is associated with reduced HDL cholesterol levels and may contribute to the development of dyslipidemia. By inhibiting miR-143-3p, a significant suppression of ANGPTL8 expression, an increase in HDL cholesterol content, and an effective prevention of dyslipidemia and atherosclerosis progression were achieved.

Administration of miR-23a-5p had a significant impact on protecting against the progression of atherosclerosis and improving plaque stability in dyslipidemic mice. This beneficial effect was achieved by reducing foam cell formation and positively influencing the expression levels of ATP-binding cassette subfamily A member 1 (ABCA1/G1) genes, whose proteins, ABCA1 and ABCG1, play important roles in cellular cholesterol efflux to HDL and its apolipoproteins. Furthermore, ABCA1 and ABCG1 influence the secretion of pro-inflammatory cytokines by regulating cholesterol content in the plasma membrane and intracellular compartments [14].

A study conducted by Price et al. [15] demonstrated that miR-33 inhibition with anti-miR-33 led to an increase in HDL levels and a reduction in inflammation and lipid accumulation, inhibiting macrophage transformation into foam cells and thereby greatly reducing atherosclerotic plaque progression in mice. The effects of miR-33 inhibition are shown in Figure 3.

Additionally, miR-155 overexpression can significantly inhibit foam cell formation by activating cholesterol hydrolase in macrophages, reducing intracellular lipid accumulation, and preventing

atherosclerotic plaque formation. The amount of microRNA-155 was considerably elevated in patients with atherosclerosis compared to healthy individuals. At the same time, anti-miR-155 significantly reduced atherogenesis in mice by decreasing macrophage inflammatory response [16].

A study conducted by Sun et al. [17] demonstrated that the expression of miR-181b is significantly reduced in hyperlipidemic mice compared to the control group. Furthermore, the administration of miR-181b mimetic significantly reduced nuclear factor- κ B (NF- κ B) activity in endothelial cells and suppressed leukocyte recruitment, reducing the formation of atherosclerotic lesions in mice.

Additionally, the overexpression of miR-181b crucially inhibited thrombin-induced endothelial activation and reduced arterial thrombus formation by approximately 73%. Moreover, miR-181b significantly suppressed NF- κ B-dependent proteins, including intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), and E-selectin. Therefore, miR-181b, with its anti-inflammatory properties, represents a potential target for preventing blood clot formation [18].

Changes in the quantities of endothelial-specific microRNAs—miR-126, miR-17, and miR-92a, along with vascular smooth muscle-specific miR-145 and inflammation-related miR-155—were inversely proportional to atherosclerotic plaque formation, while a positive correlation was observed with the necrotic and necrolipidic tissue content of the plaque, which were significantly reduced in patients with coronary artery disease (CAD). Thus, increasing the serum content of these microRNAs through systemic administration of mimetics reduced the progression of atherosclerotic plaques [19].

A recent study found that increased expression of miR-19b significantly reduced the progression of coronary atherosclerotic plaques in CAD by inhibiting endothelial cell activation and the formation of new vessels through decreased expression of signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) [20].

Recently, Liang et al. [21] observed a decrease in miR-124 expression in CAD patients and in mice with atherosclerosis. At the same time, the administration of miR-124 mimetic significantly reduced pro-inflammatory cytokines and inhibited macrophage apoptosis by suppressing p38. These findings suggest that increasing miR-124 expression could represent a promising treatment for patients with atherosclerosis and CAD. The anti-atherosclerotic mechanisms of microRNAs are summarized in Table 1.

Table 1.

Therapeutic role of microRNA in atherosclerosis [22].

miRNA	Effects and targets
miR-30c mimetic	Reduces hyperlipidemia and the development of atherosclerosis by decreasing lipid synthesis and apolipoprotein B secretion through the inhibition of microsomal transfer protein activity in mice.
miR-30c-5p mimetic	Significantly reduces atherosclerosis in human aortic endothelial cells by decreasing the inflammatory expression of the NLRP3 protein and FOXO3.
Anti-miR-143-3p	Increases HDL cholesterol levels and prevents the progression of dyslipidemia and atherosclerosis by suppressing the ANGPTL8 protein in liver cells.
Anti-miR-23a-5p	Significantly protects against atherosclerosis and improves plaque stability in mice by increasing the expression of ABCA1/G1.
Anti-miR-33	Increases HDL levels, improves cholesterol clearance, inhibits inflammation and the transformation of macrophages into foam cells, and significantly reduces the progression of atherosclerotic plaques in mice.
Anti-miR-155	Reduces the formation of atherosclerotic lesions in mice by decreasing the inflammatory response of macrophages and improves cholesterol clearance.

Discussions.

Recent research regarding the role of miRNA in cardiovascular diseases has revealed that miRNAs play a key role in regulating the molecular processes that contribute to the development and progression of cardiac pathologies. The scientific studies estimate that these miRNAs, which are small RNA molecules, are involved in the regulating of gene expression and can affect the activity of important cells in the heart and blood vessels [6].

An essential aspect discussed in recent research is the influence of miRNAs on inflammatory processes in cardiovascular pathology. For instance, miR-155 and miR-146a are involved in regulating the inflammatory response in endothelial cells and macrophages. Other miRNAs, such as miR-1, miR-21, miR-133, and miR-208, play important roles in cellular regulation, apoptosis, proliferation, and inflammatory responses, all of which are associated with altered conditions leading to cardiovascular diseases. These findings suggest that miRNAs may control abnormal inflammation in the context of heart pathologies [19, 23].

It has also been observed that circulating miRNAs can serve as useful biomarkers for the diagnosis and prognosis of cardiovascular diseases. The expression profile of miRNAs in peripheral blood has been shown to be altered in various cardiovascular conditions, including atherosclerosis. This opens the way for the development of non-invasive diagnostic tests and monitoring of cardiovascular diseases based on miRNAs.

For example, an increased level of miR-143-3p leads to a reduction in HDL cholesterol levels, which causes the development of atherosclerosis. These discoveries provide promise in using miRNAs as

non-invasive indicators for cardiac lesions and for assessing cardiovascular risk [13].

An important aspect of current discussions is the association of miRNAs with cardiovascular risk, as they are evaluated as potential biomarkers for present and future cardiovascular manifestations. Thus, the expression of miRNAs signals not only the presence of cardiovascular diseases but also their potential for future development.

On the other hand, clinical applicability and research activity remain an active area of exploration. How miRNAs can be used in early diagnosis, how they can be targeted in drug development, and how they can be implemented in treatment strategies are questions that require precise and current answers.

The prospects for the application of miRNAs are not limited to treating existing cardiovascular diseases but extend the approach to new frontiers of prevention and personalized medicine. With the help of genomic technologies and massive analyses, miRNAs can be identified as potential biomarkers that inform the risk of developing cardiovascular diseases, providing personalized prevention and early investigations.

For true progress, it is essential that research studies expand, pursuing the development of new non-invasive technologies and massive analyses. This aspect encompasses new visions belonging to personalized medicine, aimed at the developing of new diagnostic techniques, personalized treatments, and prevention strategies for patients with heart disease [24].

Recent discussions regarding the role of miRNAs in cardiovascular diseases underscore the complexity and versatility of these molecules in regulating pathological processes. An important aspect in this

direction is the continuation of scientific and clinical research, contributing to identifying new development tactics that will lead to changes in diagnostic and treatment strategies. Molecular prospects, along with technological advancements, offer hope for achieving positive outcomes in the field of heart failure, thus contributing to improving the quality of life and reducing the prevalence of this condition [25,26].

Conclusions.

1. miRNAs, as important regulatory factors, significantly influence cellular homeostasis. The process of biogenesis and the diverse mechanisms of action of miRNAs, such as inhibiting protein synthesis, controlling apoptosis, and regulating the cell cycle, highlight the complexity of their influence on essential cellular functions not only in heart failure but also in other cardiovascular multiple pathologies.

2. miRNAs are involved in pathological processes, such as inflammation, vascular remodeling, and myocardial dysfunction. A detailed analysis of how miRNAs exert their functions, such as preventing the association of ribosomes with messenger RNA or degrading it, is essential for identifying potential innovative therapeutic strategies.

3. The potential of miRNAs as biomarkers in the diagnosis of cardiovascular diseases, including atherosclerosis, is due to their ability to be detected in biological fluids, thereby facilitating the diagnosis and prognosis of these conditions.

4. Specific miRNAs represent promising therapeutic targets in the treatment of cardiovascular diseases. For example, anti-miR-23a-5p and anti-miR-33 could be used in the treatment of atherosclerosis. The development of therapeutic strategies focused on regulating these miRNAs could bring significant benefits to patients with cardiovascular conditions.

References.

- Hansson GK, Libby P, Tabas I. *Inflammation and plaque vulnerability*. J Intern Med. 2015;278(5):483. doi:10.1111/JOIM.12406
- Jackson AO, Regine MA, Subrata C, Long S. *Molecular mechanisms and genetic regulation in atherosclerosis*. Int J Cardiol Hear Vasc. 2018;21:36. doi:10.1016/J.IJCHA.2018.09.006
- Dani SS, Lone AN, Javed Z, et al. *Trends in Premature Mortality From Acute Myocardial Infarction in the United States, 1999 to 2019*. J Am Heart Assoc. 2022;11(1):21682. doi:10.1161/JAHA.121.021682
- Zhou SS, Jin JP, Wang JQ, et al. *miRNAs in cardiovascular diseases: potential biomarkers, therapeutic targets and challenges*. Acta Pharmacol Sin. 2018;39(7):1073-1084. doi:10.1038/aps.2018.30
- Çakmak HA, Demir M. *MicroRNA and Cardiovascular Diseases*. Balkan Med J. 2020;37(2):60. doi:10.4274/BALKANMEDJ.GALENOS.2020.2020.1.94
- Colpaert RMW, Calore M. *MicroRNAs in cardiac diseases*. Cells. 2019;8(7). doi:10.3390/cells8070737
- Bhaskaran M, Mohan M. *MicroRNAs: History, Biogenesis, and Their Evolving Role in Animal Development and Disease*. Vet Pathol. 2014;51(4):759. doi:10.1177/0300985813502820
- Siasos G, Bletsas E, Stampoulouglou PK, et al. *MicroRNAs in cardiovascular disease*. Hell J Cardiol. 2020;61(3):165-173. doi:10.1016/j.hjc.2020.03.003
- Feinberg MW, Moore KJ. *MicroRNA regulation of atherosclerosis*. Circ Res. 2016;118(4):703. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306300
- Soh J, Iqbal J, Queiroz J, Fernandez-Hernando C, Hussain MM. *MicroRNA-30c reduces hyperlipidemia and atherosclerosis by decreasing lipid synthesis and lipoprotein secretion*. Nat Med. 2013;19(7):892. doi:10.1038/NM.3200
- da Silva DCP, Carneiro FD, Almeida KC de, Bottino CFDS. *Role of miRNAs on the Pathophysiology of Cardiovascular Diseases*. Arq Bras Cardiol. 2018;111(5):738. doi:10.5935/ABC.20180215
- Lao TD, Huyen Le TA. *MicroRNAs: Biogenesis, Functions and Potential Biomarkers for Early Screening, Prognosis and Therapeutic Molecular Monitoring of Nasopharyngeal Carcinoma*. Process 2020, Vol 8, Page 966. 2020;8(8):966. doi:10.3390/PR8080966
- DiStefano JK. *Angiopoietin-like 8 (ANGPTL8) expression is regulated by miR-143-3p in human hepatocytes*. Gene. 2019;681:1. doi:10.1016/J.GENE.2018.09.041
- Yang S, Ye Z ming, Chen S, et al. *MicroRNA-23a-5p promotes atherosclerotic plaque progression and vulnerability by repressing ATP-binding cassette transporter A1/G1 in macrophages*. J Mol Cell Cardiol. 2018;123:139-149. doi:10.1016/J.YJMCC.2018.09.004
- Price NL, Rotllan N, Canfrán-Duque A, et al. *Genetic dissection of the impact of miR-33a and miR-33b during the progression of atherosclerosis*. Cell Rep. 2017;21(5):1317. doi:10.1016/J.CELREP.2017.10.023
- Zhang F, Zhao J, Sun D, Wei N. *Mir-155 inhibits transformation of macrophages into foam cells via regulating CEH expression*. Biomed Pharmacother. 2018;104:645-651. doi:10.1016/J.BIOPHA.2018.05.068
- Sun X, He S, Wara AKM, et al. *Systemic Delivery of MicroRNA-181b Inhibits Nuclear Factor-κB Activation, Vascular Inflammation, and Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Deficient Mice*. Circ Res. 2014;114(1):32. doi:10.1161/CIRCRESAHA.113.302089
- Lin J, He S, Sun X, et al. *MicroRNA-181b inhibits thrombin-mediated endothelial activation and arterial thrombosis by targeting caspase recruitment domain family member 10*. FASEB J. 2016;30(9):3216-3226. doi:10.1096/FJ.201500163R/-/DC1

19. Knoka E, Trusinskis K, Mazule M, et al. *Circulating plasma microRNA-126, microRNA-145, and microRNA-155 and their association with atherosclerotic plaque characteristics*. J Clin Transl Res. 2020;5(2):60. doi:10.18053/jctres.05.201902.002
20. Li S, Geng Q, Chen H, et al. *The potential inhibitory effects of miR-19b on vulnerable plaque formation via the suppression of STAT3 transcriptional activity*. Int J Mol Med. 2018;41(2):859. doi:10.3892/IJMM.2017.3263
21. Liang X, Wang L, Wang M, et al. *MicroRNA-124 inhibits macrophage cell apoptosis via targeting p38/MAPK signaling pathway in atherosclerosis development*. Aging (Albany NY). 2020;12(13):13005. doi:10.18632/AGING.103387
22. Ali Sheikh MS, Alduraywish A, Almaeen A, et al. *Therapeutic Value of miRNAs in Coronary Artery Disease*. Oxid Med Cell Longev. 2021;2021. doi:10.1155/2021/8853748
23. Wang J, Yan Y, Song D, Liu B. *Reduced Plasma miR-146a Is a Predictor of Poor Coronary Collateral Circulation in Patients with Coronary Artery Disease*. Biomed Res Int. 2016;2016. doi:10.1155/2016/4285942
24. Mc Cormack BA, González-Cantó E, Agababyan C, et al. *miRNAs in the Era of Personalized Medicine: From Biomarkers to Therapeutics*. Int J Mol Sci. 2021;22(15). doi:10.3390/IJMS22158154
25. Baker AH, Giacca M. *Antagonism of miRNA in heart failure: first evidence in human*. Eur Heart J. 2021;42(2):189. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHAA967
26. Nicholls M. *Recognition for heart failure breakthrough*. Eur Heart J. 2022;43(2):93-94. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHAB321

CAZURI CLINICE

C.Z.U.:616.89.42+616.98.982.21

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.3-80.37>**SUSPECȚIE DE TULBURARE NEUROPSIHIATRICĂ AUTOIMUNĂ ASOCIATĂ INFECȚIEI STREPTOCOCCICĂ (PANS/PANDAS) - CAZ CLINIC**^{1,2}Mădălina CEBUC, medic rezident,^{1,2}Marina SANGHELI, conf. univ., dr., în șt., med.,¹Irina CERNEI, medic neurolog,¹Galina CORCEA, dr., în șt., med., cercet. șt.,¹IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”, Chișinău, Republica Moldova²IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldovae-mail: madalinacebuc@gmail.com**Rezumat.**

Tulburarea neuropsihiatrică autoimună asociată infecției streptococice (PANDAS) este un subtip rar de encefalită autoimună idiopatică care se manifestă prin ticuri și tulburare obsesiv compulsivă instalată la copii/adolescenți, recent după o infecție cu Streptococ beta-hemolitic din grupul A. Acest caz clinic ilustrează o situație rară de suspiciune PANS/PANDAS și vine să sensibilizeze la necesitatea unor protocoale naționale de management a patologiilor neurologice autoimune.

Cuvinte-cheie: PANDAS, PANS, reacție autoimună, streptococ, ticuri.

Summary. Suspected autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infection (PANDAS) - clinical case.

The autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infection (PANS/PANDAS) is a rare subtype of idiopathic autoimmune encephalitis that manifests as recently developed tics and obsessive-compulsive disorder following an infection with Group A beta-hemolytic Streptococcus. This clinical case illustrates a rare situation of suspected PANDAS and highlights the need for national management protocols for autoimmune neurological pathologies.

Keywords: PANDAS, PANS, autoimmune reaction, streptococcus, tics.

Резюме. Подозрение на аутоиммунное нейropsychическое нарушение, связанного со стрептококковой инфекцией (PANDAS) – клинический случай.

Аутоиммунное нейropsychиатрическое расстройство, связанное со стрептококковой инфекцией (PANS/PANDAS), является редким подтипом идиопатической аутоиммунной энцефалиты, которое проявляется недавними тиками и обсессивно-компульсивным расстройством после инфекции бета-гемолитическим стрептококком группы А. Этот клинический случай иллюстрирует редкую ситуацию подозрения на PANDAS и подчеркивает необходимость разработки национальных протоколов управления аутоиммунными неврологическими патологиями.

Ключевые слова: PANDAS, PANS, аутоиммунная реакция, стрептококк, тики.

Introducere.

Tulburarea neuropsihiatrică autoimună asociată infecției streptococice (PANDAS) care face parte din sindromul de instalare acută a tulburărilor neuropsihiatrice pediatrice (PANS) reprezintă un subgrup de encefalite autoimune idiopatice[1]. Instalarea acută a ticurilor și tulburărilor obsesiv-compulsive la copiii prepubertari în rezultatul unei infecții care produce reacții imune încrucișate cu structurile neuronale la nivelul ganglionilor bazali

[2]. Diferiți agenți infecțioși pot fi implicați, însă în mod particular este investigat rolul streptococului beta hemolitic din grupul A inclusiv responsabil de maladii precum febra reumatică acută sau coreea Sydenham [2].

Prezentarea cazului clinic.

O pacientă de 18 ani se prezintă în clinica neurologică cu acuzele principale: tulburări involuntare de mișcare (clipiri forțate, mișcări ale mușchilor abdominali), tulburări psiho-emoționale

și de comportament (gânduri obsesive sau/și de autovătămare corporală, performanțe școlare scăzute, irascibilitate, comportament pueril, crize colerice), tulburări alimentare (eructații forțate, disfagie, hiper-masticație, inapetență), hiperestezii și alodinii difuze, contractura mușchilor spatelui.

Din spusele părinților, debutul primelor simptome a fost înregistrat la vârsta de 10 ani instalându-se treptat la o lună după suportarea unei amigdalite acute confirmate bacteriologic cu *Streptococcus viridans*. Ulterior, se remarcă înrăutățirea situației prin deteriorarea comportamentului, urmate de apariția și înrăutățirea etapizată a tulburărilor de mișcare și psiho-emoționale. Pe parcursul anilor pacienta a fost consultată în afara țării de către medici neuropediatri care au suspectat PANS/PANDAS ȘI au încercat tratament specific. Părinții copilei au apelat și la medici psihiatri care au stabilit patologie psihiatrică și au inițiat tratament antipsihotic care a fost greu suportat de pacientă.

Pacienta este orientată, cu atitudine retrasă și contact vizual diminuat. La examenul obiectiv: IMC redus; hipotrofie musculară; încordarea musculaturii spinale cu ușoară deviere scoliotică spre dreapta

a coloanei vertebrale. Neurologic sunt observate: mișcări involuntare de tip tremor ritmic, inconsistent, variabil, de amplitudine redusă/medie, care se intensifică în situații stresante în membrul inferior stâng; reflexele osteo-tendinoase rotuliene înviorate; hiperestezii cu accent în regiunea abdominală.

Hemoleucograma în limitele normale. Lipsesc semne de inflamație: viteza de sedimentare a hematiilor 7mm/oră și proteina C reactivă 1,1mg/l. Analizele biochimice și panelul de anticorpi sunt prezentate în Tabel 1. Testele imunologice ilustrează: factorul reumatoid 8,6IU/ml; ASLO 32 IU/ml; anticorpii antiDNAase B <50 E/ml². Rezonanța magnetică nucleară cerebrală, mediastinală și electroencefalografia nu au evidențiat modificări patologice.

În contextul corespunderii anamnezei, tabloului clinic și a rezultatelor investigațiilor efectuate cu criteriile de diagnostic, se suspectă PANS/PANDAS.

Se inițiază un tratament etiopatogenetic constând din: injecții intramusculare cu soluție de benzatin benzilpenicilină 1 200 000UI, q. 21 zile; comprimate de amoxicilină/acid clavulanic 1g, 3qd timp de două săptămâni; plasmafereză asociată cu două infuzii de imunoglobuline (IVIG) 1g/kg/zi. Se reia tratamentul

Tabel 1.

Rezultatele investigațiilor de laborator.

Rezultatele investigațiilor biochimice									
Investigațiile biochimice		Profil vitaminic	Enzime intracelulare	Oligoelemente			Profil general		
Rezultate	Vit.D3-53nmol/l Vit.B12 999pg/ml Vit B9 16 ng/ml	CK-MB – 24.0 u/L; CK total 101.3 U/L LDH192.5 U/L ASAT 33 U/L ALAT22U/L	Zn seric 11,99mcmol/l Mg seric 0.91 mmol/l Fe seric 13mcmol/l Feritina 25,87mcg/l Ceruleplasma 21,1 mg/dl Cu seric 96,4 mcg/dl, Cu urinar 340,95mc/24ore	Gulcoza 4,95mmol/l Homocisteina 8,1mcmol/l Lactat 0.9 mmol/l Colesterol total 5,57mmol/l LDL 3,97 mmol/l HDL 1,63 mmol/l Trigliceride 0,94 mmol/l					
Vit., vitamina; CK, creatin kinaza; LDH, lactat dehidrogenza; ASAT, ; ALAT, ;									
Rezultatele panelului de anticorpi antimicrobieni, antinucleari și anti-boala celiacă									
Anticorpi anti – EBV		RV	CMV	HSV 1	HSV 2	TG	MP	BB	
IgM U/ml)	VCA 0.453	Negativ	0.389	7.65	7.38	Negativ	13.6	Negativ	
IgG (U/ml)	VCA 221 EA Negativ EBNA +/-	Pozitiv	<0.15	0.568	0.07	Negativ	0.07	Negativ	
Anticorpi anti-	pANCA	cANCA	ANA	JO	HMGCR	Ro52	Nucleosome	DMG	tTG
IgG (U/ml)	Negativ	Negativ	1:100	Eq	Eq	Eq	Eq	0,19	0,21

EBV, virusul EpsteinBarr; VCA, antigenul capsidei virale; EA, early antigen; EBNA, antigen nuclear; RV, virusul ruzelei; CMV, Citomegalovirus; HSV1, virusul herpes simplex 1; HSV2, virusul herepes simplex 2; TG, Toxoplasma Gondii; MP, Mycoplasma pneumoniae; BB, Borrelia burgdorferi; DMG, gliadina deaminată; tTG, transglutaminaza tisulară.

cu litium pe cale orală (unicul tratament tolerat de pacientă) și se recomandă continuarea psihoterapiei. După 3 luni de tratament, efectul rămâne ambiguu.

Discuții.

Stabilirea diagnosticului PANDAS/PANS la momentul actual este efectuat în baza criteriilor clinice prezentate în Tabelul 2 [3–5]. Cu toate că lipsesc biomarkeri patognomonici, analizele imunologice ne permit asocierea instalării și exacerbării simptomelor cu infecții acute: în PANDAS – infecția GAS; în PANS – infecția *Mycoplasma pneumoniae*, *Borrelia burgdorferii*, *Staphylococcus aureus*, virusul EpsteinBarr sau Varicella Zoster[5]. În cazul pacientei, sunt rezultate pozitive pentru o serie de agenți infecțioși (Tabel 1)– poate fi presupus un overlap PANDAS/PANS. Se remarcă exacerbarea afecțiunilor neuropsihiatrice în recurențele infecției GAS ceea ce susține diagnosticul de PANDAS [2].

Managementul PANDAS/PANS nu dispune de un protocol susținut de către instituții naționale sau internaționale fiind nozologii patologice recent evidențiate, puțin studiate și cu incidență redusă [3,6]. Recomandările care există au fost elaborate de către asociații de specialiști sub forma de consensus fără însă a avea un grad suficient de înalt de evidență pentru a constitui un ghid de practici [7,8]. Printre strategiile propuse se numără antibioticoterapia profilactică care presupune reducerea acțiunii trigger a microorganismului etiologic. Date limitate validează această tactică și lipsește o înțelegere asupra antibioticului de elecție [2]. Utilizarea beta-lactamicelor și azitromicinei demonstrează eficiență terapeutică în anumite studii caz-control, remisia simptomelor fiind mai frecventă în PANDAS [2,9]. Există opțiuni de terapie imunomodulatorie: plasmafereză; IVIG; rituximab; mecofenilat mofetil [6,8,10]. Un număr mai mare de studii favorizează tratament prin plasmafereză asociat IVIG [1,8,10], fiind tactica selectată în acest caz. Acest tip de

terapie este restricționat în Republica Moldova din cauza lipsei unei strategii naționale aprobate pentru managementul bolilor autoimune neurologice rare. Eficiența terapeutică a fost inconclisivă în cazul pacientei, probabil fiind necesare doze mai înalte de IVIG sau inițierea precoce a tratamentului în cursul bolii [10]. Manifestările neuropsihiatrice pot beneficia de tratamentul etiopatogenic, însă nu trebuie neglijată psihoterapia, în special cea cognitiv-comportamentală, care joacă un rol esențial în facilitarea incluziunii sociale și promovarea aderenței la tratamentul medicamentos [5,8].

Concluzie.

Encefalitele autoimune idiopatice sunt un grup de patologii cu spectru divers de manifestări precum ar fi tulburările de mișcare și simptomele neuropsihiatrice în PANDAS/PANS. Succesele obținute în ultimii ani în elucidarea și tratarea formelor rare de encefalite autoimune, impun încadrarea tacticilor de diagnostic și management moderne în protocoalele naționale pentru a asigura accesul pacienților la tratament calitativ și înalt specializat.

Bibliografie.

1. Hardin H, Shao W, Bernstein JA. *An updated review of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with Streptococcus/pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome, also known as idiopathic autoimmune encephalitis: What the allergist should know.* Ann Allergy, Asthma Immunol. 2023;131(5):567–75.
2. La Bella S, Scorrano G, Rinaldi M, et al. *Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections (PANDAS): Myth or Reality? The State of the Art on a Controversial Disease.* Microorganisms. 2023;11(10).
3. Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, et al. *Associated With Streptococcal Infections: Clinical Description of the First 50 Cases.* Am J Psychiatry. 1998;155:2(Febuary):264–71.
4. Maini B, Bathla M, Dhanjal GS, Sharma PD. *Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders*

Tabel 2.

Criteriile de diagnostic PANS/PANDAS.

Criteriile PANS	Criteriile PANDAS
1. Debut acut, dramatic a tulburării obsesiv compulsive sau a restricției severe de alimentare	4. Prezența tulburării obsesiv compulsive și/ sau a ticurilor (conform criteriilor DSM-5)
2. Prezența concomitentă a altor simptome neuropsihiatrice cu debut acut, cel puțin două din lista: anxietate; labilitate emoțională/depresie; iritabilitate; regresie comportamentală; deteriorarea performanței școlare; anomalii senzoriale sau motorii; semne și simptome somatice (tulburări de somn, enurezis, micțiuni imperioase)	5. Apariția simptomelor prepubertal
3. Simptomele nu sunt mai bine explicate prin alte patologii neurologice sau medicale cunoscute (ex. corea Sydenham, lupus sistemic eritematos, sindrom Tourette, etc.)	6. Instalarea acută a simptomelor cu o evoluție relapsing/remitting
	7. Asociere temporală între infecția GAS și apariția/exacerbarea simptomelor
	8. Asocierea cu alte anomalii neurologice (hiperkinezii, mișcări coreiforme)

- after streptococcus infection. Indian J Psychiatry. 2012;54(4):375–7.
5. Leonardi L, Perna C, Bernabei I, et al. *Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome (PANS) and Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections (PANDAS): Immunological Features Underpinning Controversial Entities*. Children. 2024;11(9):1043.
 6. Bottoms N, Rice S, Veerapandiyan A. Editorial: *Pediatric autoimmune neuropsychiatric syndrome*. Front Behav Neurosci. 2024;18.
 7. *Consensus statement on childhood neuropsychiatric presentations , with a focus on PANDAS / PANS*. Br Paediatr Neurol Assoc. 2023;(April).
 8. Frankovich J, Swedo SE, Murphy T, et al. *Clinical Management of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome : Part II - Use of Immunomodulatory Therapies*. J Child Adolesc Psychopharmacology. 2017;27(7):574–93.
 9. Sivakanthan A, Gedeon J, Sadaf S, Bodic M. *Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcal Infections Manifestations in a Teenager: Prim Care Companion CNS Disord*. 2023;25(5).
 10. Pavone P, Cacciaguerra G, Sapuppo A, et al. *PANS / PANDAS : Clinical Experience in IVIG Treatment and State of the Art in Rehabilitation Approaches Psychiatric manifestations Tics phenotypes*. Neurosciences. 2020;55(1):75–84.

C.Z.U.:616.134.91+616.145.13

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.3-80.38>

MALFORMAȚII ARTERIO – VENOASE SPINALE: CAZ CLINIC ȘI REVISTA LITERATURII

^{1,2}Diana ZETU-BUCIUȘCAN, medic rezident,^{1,2}Elena MANOLE, conf. univ., dr. în șt. med.,^{1,2}Anastasia LEVCA, medic rezident,²Galina TIMCIUC, medic imagist,¹Oxana GROSU, dr. în șt. med., cercet. șt. super.,²Ion PREGUZA, medic neurochirurg.¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova²IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie “Diomid Gherman”, Chișinău, Republica Moldovae-mail: zetudiana1@gmail.com

Rezumat.

Malformațiile vasculare ale măduvei spinării, și anume malformațiile arteriovenoase (MAV) și fistulele (FAV), reprezintă mai puțin de 5% din patologia intraspinală și provoacă simptome severe și progresive. În cele din urmă, această raritate și eterogenitate a MAV conduc la opțiuni de tratament foarte diverse, care depind de clasificarea MAV. Acestea reprezintă o anomalie de dezvoltare a sistemului vascular, care constituie încurcături de vase de sange slab formate, în care arterele de alimentare sunt conectate direct la o rețea de drenaj venos fără nici un sistem capilar interpus. Ele pot apărea oriunde în corp, însă de o importanță majoră sunt cele cerebrale și spinale, având un risc major de a provoca leziuni neurologice grave și pot prezenta provocări diagnostice și terapeutice pentru echipele radiologice și chirurgicale. Evaluarea acestor leziuni poate fi complicată și mai mult de lipsa unei scheme de clasificare universal acceptată. Diagnosticul precoce îmbunătățește rezultatele, deoarece pacienții pot beneficia de intervenția timpurie.

Cuvinte cheie: malformație, aretrie-venos, spinale.

Summary. Spinal Arterio-Venous Malformations: Clinical Case and Literature Review.

Vascular malformations of the spinal cord, namely arteriovenous malformations (AVMs) and fistulas (AVFs), account for less than 5% of intraspinal pathology and cause severe and progressive symptoms. Ultimately, this rarity and heterogeneity of AVMs leads to very diverse treatment options that depend on AVM classification. They represent a developmental abnormality of the vascular system, which is a tangle of poorly formed blood vessels in which the feeding arteries are directly connected to a network of venous drainage without any intervening capillary system. They can occur anywhere in the body, but of major importance are the cerebral and spinal, having a major risk of causing serious neurological damage and can present diagnostic and therapeutic challenges for the radiological and surgical teams. The evaluation of these injuries can be further complicated by the lack of a universally accepted classification scheme. Early diagnosis improves outcomes because patients can benefit from early intervention.

Key words: malformation, aretrie-venous, spinal.

Резюме. Артерио-венозные мальформации позвоночника: клинические случаи и обзор литературы.

Сосудистые мальформации спинного мозга, а именно артериовенозные мальформации (АВМ) и свищи (АВФ), составляют менее 5% внутриспинальной патологии и вызывают тяжелую и прогрессирующую симптоматику. В конечном счете, эта редкость и гетерогенность АВМ приводит к очень разнообразным вариантам лечения, которые зависят от классификации АВМ. Они представляют собой аномалию развития сосудистой системы, которая представляет собой клубок плохо сформированных кровеносных сосудов, в которых питающие артерии напрямую соединены с сетью венозного оттока без какой-либо промежуточной капиллярной системы. Они могут возникнуть в любой части тела, но наибольшее значение имеют головной и спинной мозг, поскольку они сопряжены с большим риском серьезного неврологического повреждения и могут представлять собой диагностические и терапевтические проблемы для радиологических и хирургических бригад. Оценка этих травм может быть еще более затруднена из-за отсутствия общепринятой схемы классификации. Ранняя диагностика улучшает результаты, поскольку раннее вмешательство может принести пользу пациентам.

Ключевые слова: порок развития, артериовенозный, спинальный.

Introducere.

Malformațiile arterio venoase (MAV) reprezintă o anomalie de dezvoltare a sistemului vascular, care constituie încurcături de vase de sânge slab formate, în care arterele de alimentare sunt conectate direct la o rețea de drenaj venos fără nici un sistem capilar interpus. MAV-urile pot apărea oriunde în corp, cu toate acestea, MAV-urile creierului sunt considerate de îngrijorare specială din cauza riscului inerent ridicat de declanșare a hemoragiei cu origine din vasele de sânge anormale care poate provoca leziuni neurologice. [1,2,18].

Malformațiile vasculare ale măduvei spinării, și anume malformațiile arteriovenoase (MAV) și fistulele (FAV), reprezintă mai puțin de 5% din patologia intra spinală și provoacă simptome severe și progresive. În cele din urmă, această raritate și eterogenitate a MAV conduc la opțiuni de tratament foarte diverse, care depind de clasificarea MAV. Din acest motiv, este important să înțelegem sistemul de clasificare MAV. În timp ce multe sisteme de clasificare au fost utilizate pe măsură ce înțelegerea ulterioară a dezvoltării MAV continuă, la moment se concentrează pe sistemul de clasificare mai larg utilizat al lui Anson și Spetzler în 1992 [2,15].

MAV-urile măduvei spinării pot deveni simptomatice de obicei în decada a 3-a de viață, dar pot fi diagnosticate la copiii < 16 ani în 20% din cazuri. Când este inclusă populația pediatrică, se evidențiază o predominanță masculină, ceea ce nu se păstrează la populația adultă. Hemoragia este cea mai frecventă manifestare care poate apărea la 50% din toți pacienții cu MAV măduvei spinării și este adesea asociată cu debut brusc de noi deficite neurologice sau cu agravarea deficitelor preexistente. Sindromul tipic al hemoragiei coloanei vertebrale este caracterizat prin dureri de spate acute severe care se răspândesc de-a lungul axei coloanei vertebrale și a picioarelor. Pot apărea simptome motorii și senzoriale și disfuncția vezicii urinare și a intestinului. La un procent mic de pacienți (25%), sunt prezente simptome preexistente ale măduvei spinării sau ale rădăcinii nervoase. În cele din urmă, vom trece în revistă cazul clinic a unui pacient cu MAV spinal de tip I, fiind la fel de rar întâlnit și cu manifestări neurologice specifice, care a provocat discuții și dificultăți în stabilirea diagnosticului final.

Scopul studiului: prezentarea unui caz clinic de MAV spinal și revista literaturii de specialitate.

Materiale și metode.

Pentru realizarea acestui studiu au fost selectate publicațiile în limba română și engleză cu ajutorul - PubMed și Google Scholar. Căutarea a fost efectuată cu

ajutorul următoarelor cuvinte cheie : “malformație”, “arterio-venos”, “spinale” în intervalul 2014-2024. Pentru a identifica surse suplimentare, au fost accesate sursele din referințele bibliografice ale articolelor incluse în studiul evaluat. Au fost excluse serii de cazuri și articole cu revista literaturii care nu corespund tematicii, și care nu se include în intervalul de timp propus, însă numărul articolelor cu revista literaturii fiind limitată. Din Figura 1 se observă că numărul de surse potențiale identificate este de 452, dintre care 115 la număr au fost neconcludente, o mare parte din ele fiind rezumate a studiilor sau studii cu conținut pur chirurgical. Au fost excluse studiile generale bazate pe copii și adolescenți, sau articole care nu pot fi ușor accesate sau cu informații insuficiente. Din numărul total identificat 267 sunt studii de caz, după analiza cărora au fost selectate și introduse în bibliografia finală 18 articole. Au fost analizate și selectate articolele după conținutul teoretic corespunzător tematicii, cazurile clinice și metodologia examinării pacientului.

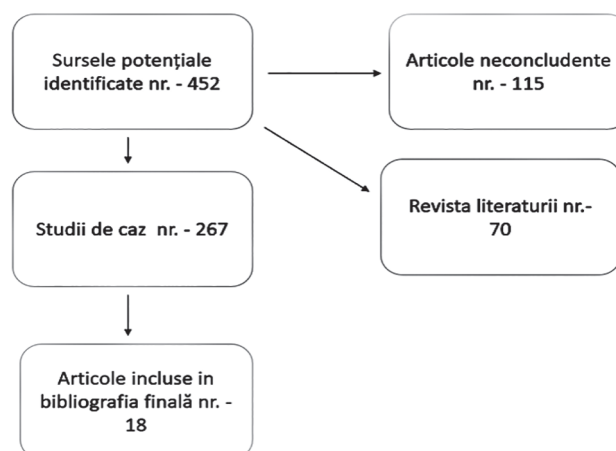


Figura 1. Metodologia selectării surselor bibliografice.

Rezultate și discuții.

Cauza MAV-urilor este încă necunoscută, deși, posibil este multifactorială, aparent, atât mutația genetică, cât și stimularea angiogenă (procesul fiziologic de formare a noilor vase de sânge din vase preexistente) au importanță în dezvoltarea de MAV. Unii autori presupun ca MAV-urile se dezvoltă încă din perioada intrauterină. În timp ce alții pledează pentru o reacție angiopatică, sau în urma fie unui eveniment ischemic, fie hemoragic ca factor primar în dezvoltarea lor [3,5,8]. Mecanismul dezvoltării MAV spinale nu este complet înțeles, însă se consideră că majoritatea apar la naștere [2,6]. Datorită șuntării sângelui arterial către sistemul venos fără acces și rezistență capilară, peste 70% din presiunea arterială este transmisă sistemului venos [3,7]. Hipertensiunea venoasă poate precipita multe deficite neurologice secundare efectului de masa și perturbării normale a

fluxului sanguin al coloanei vertebrale, împreună cu risc crescut de hemoragie [4].

Clasificare.

Tip I: Fistula arterio-venoasă durală spinală

Fistulele arterio-venoase durale spinale (FAVDS) sunt cel mai frecvent tip de malformație vasculară spinală, reprezentând până la 85% din cazuri [4,5,7]. FAVDS spinal afectează în mod obișnuit bărbații, cu un raport bărbați: femei de 5:1. În plus, acest tip de MAV se prezintă cu parapareză inferioară, dureri de spate sau dureri radiculare la pacienții cu vârsta cuprinsă între 50 și 60 de ani [6,9]. După cum sugerează și numele lor, FAVDS -urile sunt fistule existente pe suprafața durală. Aceste fistule drenează intradural prin nidus (comunicarea arterio - venoasă), în mod retrograd prin vena medulară și spre plexul venos coronal. Prin urmare, cauza probabilă a prezentării clinice este "înghițirea" plexului venos [5,10,12].

Tipul II: Malformație arterio-venoasă intramedulară "in glomus"

MAV intra medular – reprezintă 19%-45% din toate MAV spinale, aceasta este o malformație

congenitală, cu flux mare, care apare cel mai frecvent în regiunea toraco-lombară, în special la nivelurile T4 - L3, care pot fi toracice (51%), cervicale (29%) sau lombare/conus (20%) (Figura 2) [4]. Din punct de vedere clinic, MAV de tip II sunt prezente în mod obișnuit la adulții tineri cu o vârstă medie de 20 ani [4,8,11]. Pacienții pot prezenta mielopatie secundară prin efectul de masă, ischemie sau hemoragie. Probabilitatea crescută de hemoragie cu MAV intramedulare contribuie la rata mai mare a mortalității [4].

Tipul III: Malformații arterio-venoase extradurale - intradurale

MAV intradural- extradurale ale coloanei vertebrale, denumite și malformații vasculare juvenile (5,4% și 9%, majoritatea cazurilor implică coloana toracală, urmată de coloana cervicală) (fig 3) [4,2,12], este o leziune rară, complexă și agresivă local, care poate afecta oasele, mușchii, dura, măduva spinării și rădăcinile nervoase [10,13]. Această leziune se prezintă de obicei la pacienții mai tineri, ducând la o vârstă medie de 15 ani [11]. În timp ce MAV de

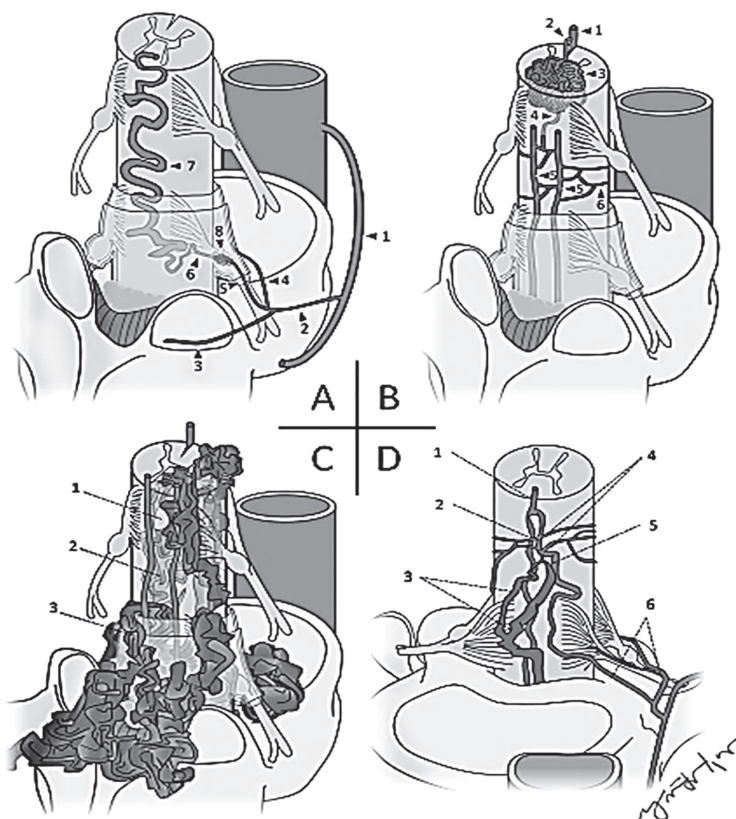


Figura 2. A, Anatomie arterială normală: 1, ramuri intramedulare; 2, artera sulcală; 3, artera spinală anterioară; 4, perforatoare radiale; 5, plexul arterial pial; 6, arterele spinale posterioare; 7, artera segmentară; 8, artera spinală; 9, ramura dorsală a arterei dorso-spinale; 10, ramura ventrală a arterei dorso-spinale; 11, plexul epidural ventral; 12, plexul epidural dorsal; 13, artera durală; 14, artera radiculară; 15, artera radiculară ventrală; 16, artera radiculară dorsală; 17, artera medulară. B, Anatomie venoasă normală: 1, Vene intramedulare; 2, vena sulcală; 3, vene radiale; 4, plexul venos pial; 5, vena spinală anterioară; 6, vene spinale posterioare; 7, vena medulară; 8, vena radiculară ventrală; 9, vena radiculară dorsală; 10, vena emisară; 11, vena intervertebrală; 12, ramuri din plexul venos epidural ventral; 13, ramuri din plexul venos epidural dorsal.[4]



Figura 3. IRMN toracal cu contrast,.

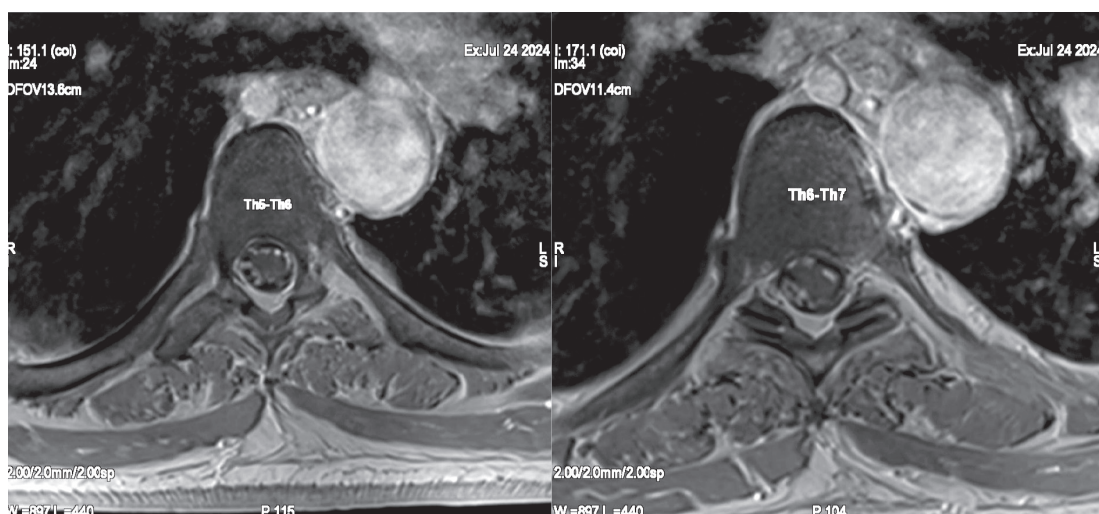


Figura 4. IRMN toracal (Th5-Th7) cu contrast.

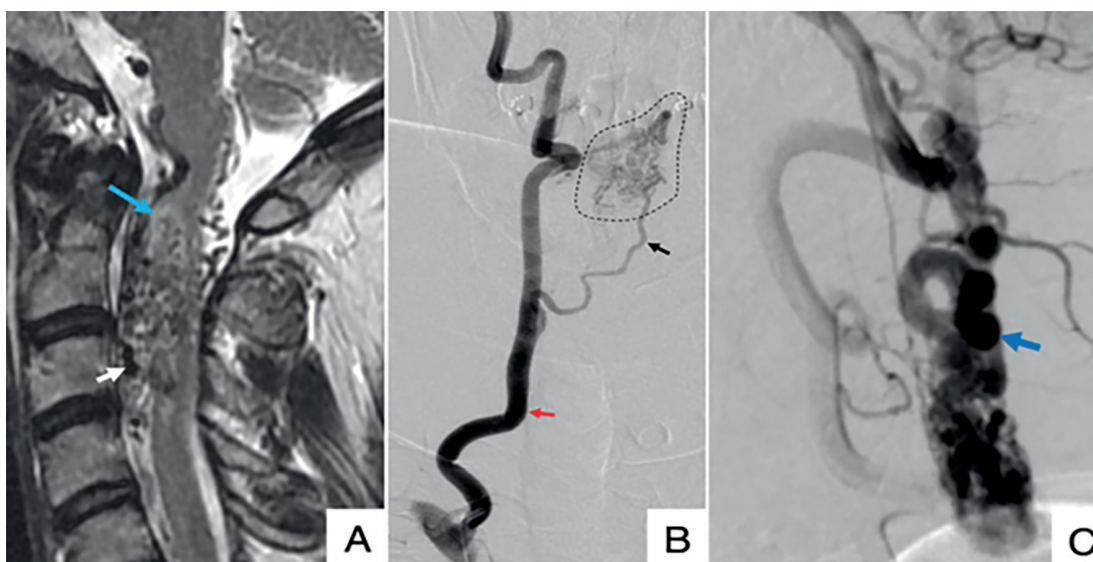


Figura 5. Bărbat de 45 de ani cu MAV glomus spinal de tip II. A, Imagistica RM sagitală T2 a coloanei cervicale arată goluri serpiginoase de flux intramedular și perimedular (săgeată albă), cu hiperintensitate a cordonului adiacent (săgeată albastră). B, Vedere frontală Injecția ASD a arterei vertebrale drepte (săgeată roșie) arată opacificarea unei ramuri arteriale de alimentare (săgeata neagră) și elemente nidale (contur întrerupt). C, Vedere laterală ASD arată umplerea precoce a venelor perimedulare ectatice (săgeată albastră) [4].

tip III se pot prezenta în mod similar cu tipul II, cu hemoragii acute și mielopatie, ele pot fi diferențiate prin prezența semnelor de implicare locală a țesuturilor. Un exemplu este prezența instabilității coloanei vertebrale din cauza implicării corpului vertebral și a degenerării după hemoragia MAV [4,12]. Probabilitatea ca MAV de tip III să aibă mai multe vase de hrănire pune în pericol posibilitatea abordării chirurgicale a pacientului, prin urmare, principala metodă de tratament este embolizarea pentru ameliorarea simptomatică și profilaxia hemoragiilor [3,11,13].

Tipul IV: Fistula arterio-venoasă (FAV) perimedulară intradurală

FAV perimedulară intradurală este o fistulă rară cauzată de prezența unui șunt între o arteră radiculară și venele intradurale care conduc la "înghițirea" acestor vene. În timp ce aceste leziuni sunt rare și rata de incidență reală este dificil de definit, studiile anterioare au variat de la 4% la 17% într-o serie mare de MAV spinale [13]. Clinic, aceste leziuni prezintă mielopatie progresivă, deficite neurologice acute sau hemoragie subarahnoidiană. Datorită posibilității de hemoragie subarahnoidiană, embolizarea este utilizată în mod normal pentru a elimina fistula [4,5,14].

FAV perimedulară intradurală este leziune piale furnizate de ASA (artera spinala anterioară) și/sau ASP (artera spinala posterioară), uneori cu un mic nidus intermediar. În 1987, Gueguen și colab. au propus tipurile I-III în funcție de mărimea și numărul de alimentatori arteriali, acum frecvent referiți ca subtipurile IVa, IVb și IVc (fig. 4) [4,15,18].

Simptomologie clinică.

Tip I: Fistula arterio-venoasă durală spinală

Prezentarea tipică este la bărbați în interval de vârstă de 55-60 ani) (raport bărbați/femei 5:1) cu antecedente de simptome mielopatice progresive nespecifice. Tabloul clinic este uneori denumit sindrom Foix – Alajouanine, care constă în plegie a brațelor și picioarelor, amorțeală și pierderea sensibilității și disfuncții sfincteriene, iar examenul patologic evidențiază moartea celulelor nervoase diseminate în măduva spinării. Simptomele sunt legate de edemul cordonului și ischemia rezultată din presiunea intravenoasă arterializată, care concurează cu drenajul cordonului, deși a fost descrisă și tromboza venoasă [4,14,16].

Ca și în cazul pacientului nostru, un bărbat de 48 ani, care s-a prezentat în cadrul clinicii noastre cu simptome de: amorțeală în mâini cu accent în porțiunea distală a mâinii stângi și hemifața stângă, diminuarea auzului pe stânga, slăbiciune în membrele inferioare cu accent din stânga, amorțeli în picioare cu caracter ascendent (piciorul drept complet

inclusiv degetele 1-2), piciorul stâng complet până la nivelul toracal bilateral. Instabilitate severă la mers și posturală. Dureri musculare în picioare bilateral, cu accent din stânga. Dereglări de mers (cu suport unilateral) și auto îngrijire, tulburări sfincteriene tip retenție de urina, constipație.

Din spusele pacientului, boala a debutat cu doi ani înainte de prezentarea acestuia la clinică. Evoluția maladiei fiind lent progresivă. Boala a debutat cu amorțeli în picioare cu caracter ascendent inclusiv și în hemifața stângă, în asociere cu slăbiciuni în picioare cu accent din stânga, instabilitate la mers și posturală, tulburări sfincteriene. Însă remarcă starea cu agravare ultimele 6 luni. când a progresat amorțeala până la nivelul rebordului costal, s-a accentuat slăbiciunea în picioare, s-au acutizat durerile musculare.

A fost stabilit diagnosticul prezumtiv de: Polineuropatie (axonopatie) senzitivă-motorie, preponderent în membrele inferioare. Tetrapareza spastico-hipotrofica, cu accent în membrele inferioare. Ataxie senzitivă. Durere neuropată proiectată în membrele inferioare. Sindrom de tunel carpian bilateral cu bloc ușor-moderat de conducere. A urmat tratament simptomatic, fără ameliorarea stării.

Tip II: Malformație arterio-venoasă intramedulară "în glomus"

Pacienții sunt de obicei în deceniile a doua până la a patra de viață (vârsta medie – 28 de ani) fără predilecție sexuală. Aproximativ 50%-75% dintre pacienți prezintă simptome acute sau subacute legate de hemoragia subarahnoidiană sau, mai rar, tromboză venoasă [1,4,15].

Tipul III: Malformații arterio-venoase extradurale - intradurale

Deși frecvența scăzută a acestui tip, limitează datele disponibile, vârsta tipică de prezentare este mai mică de 15 ani, cu o ușoară predominanță masculină (raport bărbați/femei 1,7:1). După cum s-a raportat într-o meta-analiză din 2014 a 51 de cazuri de MAVEI [4,5,16], cea mai frecventă prezentare a fost un deficit neurologic progresiv în 35%, urmat rapid de hemoragie acută (31%) și un deficit neurologic acut fără hemoragie (22%). Douăsprezece la sută din cazuri au fost descoperiri accidentale. Sindromul Cobb se referă la manifestările clinice care implică toate țesuturile metamerului implicat. Sindromul Cobb este o afecțiune congenitală, dar manifestările clinice nu se văd adesea decât mai târziu în viață. Pacienții experimentează, de obicei, debutul brusc al durerii, amorțelii sau slăbiciunii la nivelul extremităților, când sunt copii sau adulți tineri. Aceste simptome pot ceda sau rămân stabile, și adesea pot fi localizate sub un anumit dermatom. Simptomele tind să se agraveze în timp, fie prin pași discreți, fie

continuu. Dezvoltarea timpurie a slăbiciunii poate prevesti un curs mai agresiv. Mai rar, slăbiciunea sau disfuncția intestinului și a vezicii urinare pot prezenta simptome [4,14].

Debitate majoră a sindromului Cobb este apariția slăbiciunii, parezei, pierderii sensibilității și pierderea controlului intestinului și vezicii urinare. O posibilă complicație dacă tratamentul este întârziat este sindromul Foix-Alajouanine sau mielopatia necrotică subacută datorată trombozei în angiomul spinal [15]. Leziunile cutanate pot fi distribuite oriunde în dermatom, de la linia mediană a spatelui până la abdomen. Leziunile pe linia mediană a spatelui pot fi asociate cu spina bifida. Leziunea cutanată poate fi foarte slabă și poate fi mai pronunțată atunci când pacientul efectuează o manevră Valsalva care crește presiunea abdominală și determină umplerea preferențială a angiomului cutanat [13,6]. Examenul neurologic va evidenția slăbiciune sau paralizie și amorțeală, sau scăderea sensibilității.

Tipul IV: Fistula arterio-venoasă perimedulară intradurală

Deși prezentarea clinică variază în funcție de subtip, aproximativ 93% dintre pacienți prezintă deficite neurologice, dintre care 29% sunt acute, care rezultă de obicei din hemoragia subarahnoidiană [4] mai frecvent la bărbați (raport bărbați/femei 1,4:1), cu o vârstă medie de 46,9 ani. Vârstele medii pentru subtipurile IVb și IVc au fost 34,3 și 18,7 ani, ambele fără predilecție sexuală. Au fost raportate asociații sindromice cu FAV perimedulare intradurale, inclusiv sindroamele Osler-Weber-Rendu, Proteus, Klippel-Trenaunay și Down [4,5,11]

Diagnostic Imagistic.

Tomografia computerizată. La CT fără contrast, nidusul are aceeași densitate ca și sângele și, prin urmare, de obicei apare imagine hiperdensă în comparație cu țesutul adiacent, respectiv pot fi observate venele drenante mărite și calcificarea. Deși multe dintre ele sunt mari, totuși, nu este prezent niciun efect de masă sau edem decât dacă este prezentă hemoragia [3,16,17]. Pe imaginea CT post contrast, în special pe angio-CT, sunt ușor vizibile arterele dilatate care alimentează acest nidus și vene de drenare care creează așa-numitul aspect de „sac de vierme”. Sensibilitatea CT pentru identificarea MAV spinale sau cerebrale într-o situație de hemoragie acută, este redusă din cauza compresiei nidusului de către hematoma, astfel încât sunt necesare tehnici mai sensibile, cum ar fi IRM sau angiografia [4,18].

În cazul pacientului nostru, acesta a fost examinat adițional prin CT cerebral, toracal, lombar și a bazinului. În cadrul CT-ului cerebral, nu s-a depistat semne patologice la momentul examinării. CT toracal

relevă semne de osteocondroză polisegmentară cu dereglări de statică. Scleroză subcondrală a suprafețelor discale, cu osteofitoza marginală anterioară și mici noduli SMORL la diferite niveluri. Accentuarea cifozei toracale. Spondilo-artroza interfasetară polisegmentară incipientă. Protruzie paramediana stângă a discului Th7-Th8, ceea ce nu oferă informația necesară pentru diagnosticul final. Din acest motiv, s-a efectuat și CT lombar ce a identificat doar protruzie dorsal semicirculară a discului L3-L4 3.6 mm; L4-L5 4.1 mm; L5-S1 5.2 mm. Rezultatele CT a bazinului nu a demonstrat date semnificative. Pentru precizarea diagnosticului clinic definitiv s-a recomandat de a efectua IRM cerebral și IRM toracal (Figura 3 și 4) a diagnosticului diferențial cu: scleroza multiplă forma cerebro-spinală, MAV spinal, mielita autoimună, proces de volum intramedular, miopatii inflamatorii, polineuropatie demielinizantă cronică.

Angiografie cu substracție digitală spinală a coloanei vertebrale (ASD) – rămâne gold standard-ul pentru diagnostic și tratament planic în MAV atât spinal cât și cerebral. Configurația nidusului și vasele de drenaj sunt evaluate cu precizie. Timpul de tranzit al contrastului, care se referă la starea de curgere a leziunii, care poate oferi informații critice pentru planificarea tratamentului endovascular [1,18].

La pacientul prezentat a fost efectuat această investigație, determinând – fistulă durală arterio-venoasă cu alimentare din a. intercostală Th9, Th10 pe dreapta.

Imagistica prin Rezonanță Magnetică Nucleară. IRMN-ul este foarte sensibil pentru depistarea locației nidusului MAV spinal și, adesea, a unei vene de drenaj asociate sau a oricărui eveniment hemoragic la distanță. Fluxul rapid într-un conglomerat de vase de sânge încurcate generează goluri de flux serpiginoase observate atât pe imaginea ponderată T1, cât și pe T2, totuși, cel mai mult evident sunt pe imaginile ponderate T2. Pot fi observate complicații precum hemoragia anterioară, edem adiacent și atrofie [4,5,18]. La IRMN-ul cerebral al pacientului nu au fost înregistrate date patologice, însă IRM regiunii toracale cu contrast (Figura 3 și 4) la nivel intradural extramedular pe întreg ax toracal, cu accent pe contur posterior al cordonului medular raportat nivelului Th5–Th9 – se determina goluri de flux cu aspect serpiginos (“Flow voids”) în T2w, T2tirm, cu contrast, are evidența în secvențele postcontrast, edem perifocal intramedular pe ax Th6-Th9- modificări sugestive pentru MAV (fistula arteriovenoasă?). Necesită confirmare prin CT-angio spinal sau ASD.

Datele imagistice obținute au fost prezentate medicilor neurochirurghi, care împreună cu pacientul au decis să abordeze tactica de tratament chirurgical.

A fost efectuată Angiografia cu substracție digitală spinală, a fost determinată prezența fistulei arterio-venoase Th10 cu alimentare din a. intercostală Th9, Th10 pe dreapta. În cele din urmă a fost efectuată embolizarea din a. intercostală Th10. Postoperator, starea pacientului cu dinamica ușor pozitivă

Angio-CT- Angiografia prin tomografie computerizată (angio-CT) s-a dovedit a fi o opțiune viabilă pentru vizualizarea a MAV spinale. Progresele recente și utilizarea angio-CT cu spirală multi-detector au crescut rezoluția spațială, permițând o utilizare sporită a acestei modalități [19]. Cu toate acestea, rezoluția spațială este superioară în ASD, ceea ce o face o modalitate mai utilă pentru planificarea preoperatorie [2,18].

Constatări imagistice.

Tip I: Fistula arteriovenoasă durală spinală.

Imagistica RM ponderată T2 ilustrează goluri de flux perimedular serpiginos, de obicei deasupra cordonului dorsal și conusului, fără nidus intramedular “Tabelul 1”. Mielopatia congestivă secundară este, de asemenea, cel mai bine descrisă în imagistica de rutină ponderată în T2 ca semnal nespecific, hiperintens în cadrul unui cordon expandat, și compromiterea barierei măduvei spinării. Prezența unei margini subțiri hipointense T2 poate fi mai specifică FAVDS, posibil datorită prezenței deoxihemoglobinei în capilarele periferice dilatate ale măduvei dilatate [4,7,18].

Tip II: Malformație arterio-venoasă intramedulară “in glomus”

Nidul excentric (necentrat) al acestui tip prezintă o intensificare variabilă și poate fi parțial sau complet intramedular (Figura 5) și “Tabelul 1” [4]. Hiperintensitatea T2 înconjurătoare cu expansiune regională a cordonului poate reprezenta edem, glioza și/sau ischemie. Pierderea semnalului subarahnoid sau intramedular la imagistica prin Rezonanță Magnetică în gradient poate reflecta hemoragia.

Injectiile selective în timpul angiografiei cu substracție digitală, arată de obicei ramura de hrănire de care provine din ASA, ASP sau arterele vertebrale îndreptate către nidusul intramedular. Aneurismele intramedulare se pot opacifica în până la o treime din cazuri. Drenajul se face de obicei prin vene ale plexurilor venoase coronale și epidurale, care pot fi sau nu îngorgate [3,7].

Tip III Malformații arterio-venoase extradurale-intradurale

Imagistica ponderată T2 descrie goluri extinse de flux intramedular ectatic cu implicare variabilă a spațiilor subarahnoidiene și epidurale, precum și elementele coloanei vertebrale înconjurătoare și țesuturile extraspinală într-o distribuție metamerică Tabelul 1 [4]. Numeroase șunturi intra și extramedulare ectactice cu flux mare sunt prezente de obicei cu drenaj antegrad extrem de rapid prin căile venoase perimedulare și epidurale adesea dilatate.

Tabelul 1.

Constatări imagistice ale șunturilor vasculare spinale de tip I-IV [4].

Tipuri de MAV	RMN	Angio CT/RMN	Angiografia cu substracție digitală
Tipul I	T2 edem luminos al cordonului, +/- margini subțiri T2 întunecate Expansiunea cordonului . Goluri proeminente ale fluxului perimedular dorsal.	Poate localiza artera durală implicată de-a lungul manșonului rădăcinii durale dorsale. Vena medulară drenantă proeminentă.	Localizare definitivă a șunturilor. Staza arterială spinală în stabilirea edemului medular.
Tipul II	Goluri excentrice de flux intramedular ale nidusului pe T2WI. T2 edem luminos al cordonului. +/- Gol de curgere perimedular proeminent.	Intensificare nidală eterogenă. Poate reprezenta o multitudine de alimentatoare arteriale.	Delimitarea alimentatoarelor arteriale. Aneurisme în o treime din cazuri. +/- Venele perimedulare dilatate.
Tipul III	Golurile de flux extinse, ectactice pot implica orice țesut dintr-un singur metamer. Țesut normal al cordonului în interstițiile nidale. +/- Compresia cordonului din structurile vasculare mari.	Îmbunătățirea variabilă a structurilor vasculare larg implicate	Numeroase șunturi intra și extramedulare ectactice cu debit mare. Drenaj rapid antegrad prin structuri venoase intra- sau extramedulare
Tipul IV	Goluri proeminente de flux perimedular ventral pe imagistica RM - T2. +/- Comprimarea cordonului din ectazia venoasă perimedulară +/-Edemul/expansiunea cordonului la imagistica RM T2	≥ alimentator arterial si drenaj vene de dimensiuni variabile pe baza subtip +/- Îmbunătățirea arahnoidului Pia	Creșterea progresivă a vitezei de curgere cu subtipurile IVa-c. Poate reprezenta dilatarea arterelor mici de suprafață piala sau a aneurismelor venoase.

Tip IV: Fistula arterio-venoasă perimedulară intradurală

Imagistica RM ponderată T2 demonstrează goluri proeminente de flux perimedular, de obicei de-a lungul suprafeței cordonului ventral, spre deosebire de FAVDS, care sunt de obicei dorsale. În funcție de gradul de ectazie arterială și venoasă, pot fi prezente compresia și deplasarea cordonului. Mai puțin consecvent, poate fi prezentă hiperintensitatea semnalului T2 care reflectă edemul cordonului, ischemia și/sau glioză, precum și îmbunătățirea pia-arahnoidului [5,6,18].

Descoperirile angio-arhitecturale ale tipului IV descrise pe angio-CT sau IRMN depind de subtip. Descoperirile leziunilor de subtip IVa includ intensificarea unei ramuri ASA de calibru normal și a unei vene perimedulare ușor dilatate de-a lungul suprafețelor ventrale ale conului medular sau filum terminale [4,5,8]. Subtipurile IVb și IVc prezintă ambele un alimentator arterial și/sau un șunt, cu drenaj perimedular ectatic. Subtipul IVc are, în general, un număr și o dimensiune mai mare de vase și șunturi implicate în comparație cu subtipul IVb [17]. Injecția selectivă cu ASD poate descrie această multiplicitate șunt/vas ca o tranziție bruscă la un vas de calibru mai mare, cu diluție de contrast de la alimentatoarele convergente neopacificite, rata de progresie a contrastului prin elementele vasculare crește odată cu ordinea subtipului [4,15].

Diagnostic diferențial.

Mase vasculare spinale. Masele vasculare ale cordonului pot prezenta caracteristici imagistice similare cu cele ale nidului unei MAV spinale de tip II. De exemplu, hemangioblastoamele pot fi însoțite de edem de cordon înconjurător și de o venă de drenaj dilatată. Distincția se face prin multifocalitatea leziunii și asociațiile sindromice, cum ar fi boala Von Hippel-Lindau [3,4].

Efectul de masă uneori conferit de malformațiile poate duce la afectarea venoasă regională [40]. Cu toate acestea, o margine subțire de pierdere a semnalului de susceptibilitate legată de colorarea de către hemosiderină, precum și modelul caracteristic de semnal „popcorn” din punct de vedere angiografic, pot distinge o malformație cavernoasă dintr-o MAV spinală de tip II [5,8,10].

Tratament/Management.

Modalitățile de tratament – Managementul invaziv este recomandat pentru pacienții mai tineri care prezintă una sau mai multe caracteristici de risc înalt a rupturii de MAV, în timp ce, în cazul persoanelor în vârstă, fără caracteristici de risc ridicat, cel mai bun tratament obișnuit este managementul terapeutic. Mai multe studii raportează că un istoric al rupturii de MAV

este unul dintre cei mai importanți factori de risc care prezic riscul de sângerare pe termen lung. Alți factori importanți includ vârsta pacientului, localizarea MAV, prezența anevrismelor concomitente, dimensiunea și alte caracteristici vasculare.

Excizia chirurgicală – excizie microchirurgicală deschisă este pilonul de bază al tratamentului și oferă tratarea pacienților considerați a fi cu risc crescut de hemoragie.

Radioterapia și embolizarea endovasculară nu sunt doar alternative utile la tratamentul chirurgical la pacienții cu risc crescut pentru terapie chirurgicală, dar pot fi și adjuvanți utili la managementul chirurgical principal.

Tip I: FAV durală. Managementul operator implică ligatura venei fistulizate printr-o laminectomie [4,6]. Managementul endovascular implică de obicei canularea arterei segmentare implicate, urmată de embolizarea fistulei și a venei de drenaj.

În cadrul cazului prezentat, a fost efectuată embolizarea din a. intercostala Th10. Starea cu dinamica ușor pozitivă. Locul punctiei a. femurale pe dreapta fiind fără particularități.

Tipul II: Glomus MAV. Deși tehnica variază în funcție de localizarea leziunii și preferințele operatorului, laminectomiile pe mai multe niveluri oferă de obicei un acces suficient la leziune pentru rezecția microchirurgicală a elementelor extramedulare. Embolizarea preoperatorie poate realiza obliterarea parțială a leziunii și poate facilita localizarea intraoperatorie prin aplicarea materialului embolic [1,4,15].

Radiochirurgia stereotactică este o strategie de tratament în curs de dezvoltare, cu 2 studii unic centrale care demonstrează rate de reducere a dimensiunii leziunii între 50% și 100%, cu rate de obliterare completă de până la 19% [1,4,17].

Tipul III: Malformații arterio-venoase extradurale-intradurale (Juvenilă spinală). MAVJ-urile nu sunt adesea susceptibile pentru intervenție, iar beneficiile sunt adesea rezervate, fiind necesare rate ridicate de proceduri suplimentare [2,4,6,8,10]. Când este încercată, embolizarea este în general privită ca terapie de primă linie pentru MAVJ datorită ratelor ridicate de hemoragie intraoperatorie.

Tipul IV: FAV intradural perimedular. Abordarea tratamentului depinde de numărul și dimensiunea alimentatorilor arteriali implicați și, prin urmare, de subtipul acestora. Terapia constă în general în embolizare endovasculară, intervenție chirurgicală sau o combinație a ambelor [15,16].

Prognoză.

Există diferite sisteme de scor pentru a identifica morbiditatea și mortalitatea asociate cu observarea

vs intervenție în diferite tipuri de MAV spinale și cerebrale. Principalele sunt:

1. Scara Spetzler-Martin - pentru microchirurgie
2. Scala suplimentară Spetzler-Martin - pentru microchirurgie
3. Scala de gradare MAV bazată pe radiochirurgie din Pittsburgh
4. Scorul Toronto - pentru microchirurgie
5. Buffalo Score - pentru tratament endovascular

Complicații.

Principalele complicații asociate cu MAV includ: sângerare intracraniană, efect de masă, convulsii, fenomen de furt, deficiențe neurologice.

În cazul pacientului prezentat, se raportează că, după 2 zile post-externare, pacientul decedează subit la domiciliu, iar la analiza cazului se identifică ca cauză – tromboembolism pulmonar.

Concluzii.

Natura relativ rară și complexă din punct de vedere anatomic a șunturilor vasculare spinale poate prezenta provocări diagnostice și terapeutice pentru echipele de medici neurologi, radiologi și neurochirurghi. Evaluarea acestor leziuni poate fi complicată și mai mult de lipsa unei scheme de clasificare universal acceptată. Cu toate acestea, cunoașterea de lucru a celor 4 tipuri cele mai frecvent descrise de șunturi vasculare spinale permite o evaluare inițială utilă a acestor leziuni. Imagistica este esențială, iar radiologii joacă un rol esențial în sugerarea unui diagnostic și planificarea opțiunilor de tratament selectiv. Diagnosticul precoce îmbunătățește rezultatele, deoarece pacienții pot beneficia de intervenția timpurie [1,4,11].

Abrevieri:

MAV – Malformații arterio-venoase

FAV – Fistulă arterio-venoasă

FAVDS - Fistulele arterio-venoase durale spinale

ASP - Artera spinală posterioară

ASA - Artera spinală anterioară

MAVEI – Malformație arterio-venoasă extra-intradurală.

CT – Computer tomografie

IRMN – Imagistica prin rezonanță magnetică nucleară

Angio-CT – Angiografie prin tomografie computerizată

ASD – Angiografie cu substrație digitală

JMAV – Malformație arterio-venoasă juvenilă.

Bibliografie.

1. Patchana T, Savla P, Taka T M, et al., *Spinal Arteriovenous Malformation: Case Report and Review of the Literature*. Cureus., (November 21, 2020); 12(11): e11614.
2. Lad SP, Santarelli JG, Patil CG, Steinberg GK, Boakye M, *National trends in spinal arteriovenous malformations*. Neurosurg Focus, 2009, 26:1-5.
3. G. Esposito et al. (eds.), *Trends in Cerebrovascular Surgery and Interventions*, Acta Neurochirurgica Supplement 132, The Author(s), 2021; 129.
4. Kona MP, Buch K, Singh J, Rohatgi S., *Spinal Vascular Shunts: A Patterned Approach*. AJNR Am J Neuroradiol., 2021 Dec; 42(12):2110-2118.
5. Gross BA, Du R., *Spinal juvenile (type III) extradural-intradural arteriovenous malformations*. J Neurosurg Spine - CrossRef Medline, 2014; 20:452-58.
6. Vuong SM, Jeong WJ, Morales H, et al., *Vascular diseases of the spinal cord: infarction, hemorrhage, and venous congestive myelopathy*. Semin Ultrasound CT MR, CrossRef Medline, 2016; 37:466-81.
7. Singh R, Lucke-Wold B, Gyure K, et al., *A review of vascular abnormalities of the spine*. Ann Vasc Med Res Medline, 2016; 3:1045.
8. Takai K., *Spinal arteriovenous shunts: angio-architecture and historical changes in classification*. Neurol Med Chir (Tokyo), CrossRef Medline, 2017; 57:356-65.
9. Gross BA, Du R., *Spinal pial (type IV) arteriovenous fistulae: a systematic pooled analysis of demographics, hemorrhage risk, and treatment results*. Neurosurgery, 2013; 73:141-51.
10. Kalani MA, Choudhri O, Gibbs IC, et al., *Stereotactic radiosurgery for intramedullary spinal arteriovenous malformations*. J Clin Neurosci, 2016; 29:162-67.
11. Singh B, Behari S, Jaiswal AK, et al., *Spinal arteriovenous malformations: is surgery indicated?*. Asian J Neurosurg, 2016; 11:134.
12. Sorenson T, Giordan E, Cannizzaro D, et al., *Surgical ligation of spinal dural arteriovenous fistula*. Acta Neurochir (Wien), 2018; 160:191-94.
13. Goyal A, Cesare J, Lu VM, et al., *Outcomes following surgical versus endovascular treatment of spinal dural arteriovenous fistula: a systematic review and meta-analysis*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2019;90:1139-46.
14. Samonenko YM, Shcheglov DV, Sviridyuk OE, et al., *Endovascular and microsurgical treatment for spinal arteriovenous malformations: our experience*. Endovasc Neuroradiol, 2019; 27:32-40.
15. Sasamori T, Hida K, Yano S, et al., *Long-term outcomes after surgical and endovascular treatment of spinal dural arteriovenous fistulae*. Eur Spine J., 2016; 25:748-54.
16. Kular S, Tse G, Budu A, et al., *Transarterial CT angiography for surgical planning of spinal dural arteriovenous fistula*. Br J Radiol, 2020; 93:20200020.
17. Mathur S, Bharatha A, Huynh TJ, et al., *Comparison of time-resolved and first-pass contrast-enhanced MR angiography in pretherapeutic evaluation of spinal dural arteriovenous fistulas*. AJNR Am J Neuroradiol, 2017; 38:206-12.
18. Marini TJ, Chughtai K, Nuffer Z, et al., *Blood finds a way: pictorial review of thoracic collateral vessels*. Insights Imaging, 2019;10:63-68.

CZU: 616.131-005.7:616.12-973.43

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.3-80.39>

TROMBEMBOLISM PULMONAR LA FEMEI IN MENOPAUZĂ: PREZENTARE DE CAZ

¹Doina RANGA, studentă doctorandă, an. II,²Svetlana ȘVEȚ, medic, secția Pneumologie,^{1,2}Andrei CEALAN, imagist, asist. univ.,¹Sergiu MATCOVSCHI, dr. hab. în șt. med., prof. univ.,¹Ton SÎRBU, asist. univ.,¹Hristiana CAPROȘ, dr. în șt. med., conf. univ.,¹Cornelia TALMACI, dr. în șt. med., conf. univ.,¹Natalia CAPROȘ, dr. hab. în șt. med., prof. univ.¹IP Universitatea de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova²IMSP Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime”, Chișinău, Republica Moldova

Chișinău, Republica Moldova

e-mail: domnica2604@gmail.com

Rezumat.

Studiul de față prezintă cazul unei paciente de 73 de ani, cu multiple comorbidități cardiovasculare. Particularitățile cazului prezentat sunt: simptome nespecifice și adresare tardivă cu evoluție dramatică, deși s-a instituit tratamentul complex, inclusiv anticoagulant. Studiile incluse în analiza literaturii au vizat următoarele: incidența și severitatea TEP la femei versus bărbați, rolul comorbidităților cu impact pe riscul de TEP, diferențele în utilizarea trombolizei.

Cuvinte cheie: Trombembolismul pulmonar, femei.

Summary. Pulmonary embolism in postmenopausal women: a case report.

This study presents the case of a 73-year-old female patient with multiple cardiovascular comorbidities. The case's particularities include nonspecific symptoms, delayed presentation, and a dramatic outcome despite the implementation of complex treatment, including anticoagulation. The literature review focused on the following aspects: the incidence and severity of PE in women versus men, the role of comorbidities in influencing PE risk, and differences in thrombolysis usage.

Key words: Pulmonary thromboembolism, women.

Резюме. Тромбоэмболия лёгочной артерии у женщин в постменопаузе: клинический случай.

В данном исследовании представлен случай 73-летней пациентки с множественными сердечно-сосудистыми сопутствующими заболеваниями. Особенности случая включают неспецифические симптомы, позднее обращение за медицинской помощью и драматичный исход, несмотря на проведение комплексного лечения, включая антикоагуляцию. Обзор литературы сосредоточен на следующих аспектах: частота и тяжесть ТЭЛА у женщин по сравнению с мужчинами, роль сопутствующих заболеваний в повышении риска ТЭЛА и различия в использовании тромболитической терапии.

Ключевые слова: Тромбоэмболия легочной артерии, женщины.

Introducere.

Tromboembolismul pulmonar (TEP) este o afecțiune medicală severă cu risc vital, caracterizată prin obstrucția arterei pulmonare sau a unei ramuri a acesteia de către un tromb sânge, adesea provenit din circulația venoasă profundă, ce poate reduce dramatic fluxul de sanguin către plămâni. Deși a fost descrisă prezența disparităților de gen în bolile cardiovasculare, dar există o neconcordanță de date cu privire la impactul sexului și vârstei în TEP.

Scopul acestui studiu a fost de a analiza particularitățile clinice, investigațiile paraclinice și managementul terapeutic al unui caz complex de

tromboembolism pulmonar la o femeie în vârstă de 73 de ani cu multiple comorbidități cardiovasculare.

Material și metode.

A fost analizat cazul unei paciente internate cu suspiciune de TEP la IM Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime”, având un istoric de comorbidități cardiovasculare și simptome clinice sugestive pentru TEP. Cazul a fost analizat comparativ cu literatura de specialitate privind diferențele de gen și vârstă în prezentarea și managementul TEP. Studiile incluse în analiza literaturii au vizat următoarele: incidența și severitatea TEP la femei versus bărbați, rolul hormonilor și comorbidităților cu impact pe riscul

de TEP, diferențele în utilizarea trombolizei și alte metode de tratament în funcție de gen. Datele colectate au fost integrate într-o discuție amplă, subliniind importanța diagnosticării precoce și managementului multidisciplinar.

Rezultate. Prezentarea cazului

O pacientă în vârstă de 73 de ani s-a prezentat la IM Spitalul clinic municipal *Sfinta Treime* cu dureri toracice persistente și hemoptizie timp de 12 zile, asociate cu febră continuă. Era cunoscută cu multiple comorbidități cardiovasculare, inclusiv hipertensiune arterială, cardiopatie ischemică, angor pectoral, obezitate și dislipidemie. Simptomele au început în timpul unei călătorii cu avionul pe distanțe mari, manifestându-se inițial prin durere toracică pe partea dreaptă și o tuse ușoară cu spută mucopurulentă. În ciuda tratamentului simptomatic administrat ambulator (analgice, suprimante ale tusei, medicamente antipiretice), starea pacientei nu s-a îmbunătățit. Cu o săptămână înainte de internare, pacienta a dezvoltat febră și a fost diagnosticată cu pneumonie comunitară și tratată cu antibiotice. Deși febra a cedat, durerile toracice și hemoptizia au continuat, iar pacienta a prezentat dificultăți de respirație. La internare, examenul fizic a evidențiat următoarele: tensiune arterială: 135/75 mmHg, saturație de oxigen: 82%, zgomote respiratorii diminuate în lobul inferior drept, cu raluri umede, edeme moderate la nivelul extremităților inferioare. Investigațiile suplimentare au relevat electrocardiografic tahicardie sinusală și modificări ale undelor T pe ECG. Angio-CT arterelor pulmonare cu contrast: emboli în trunchiul principal al arterei pulmonare drepte și ramurile sale din lobii superior, mijlociu și inferior ai plămânului drept, precum și o cantitate mică de lichid în unghiul costofrenic drept.

Ecocardiografic a fost relevat funcție diastolică redusă a ventriculului stâng și regurgitare tricuspidiană,

indicând o posibilă suprasarcină pe cordul drept. Analiza gazelor sanguine: presiune parțială a oxigenului de 75,00 mm Hg. Studii de coagulare: fibrinogen de 6,3 g/L și D-dimer de 11,45 mg/L. Analize de sânge: proteina C-reactivă de 12,32 mg/L, culturile bacteriene au fost negative. Diagnosticul diferențial a inclus: pneumonie comunitară, efuziune pleurală, hemoragie pulmonară, abces pulmonar acut, bronșiectazii cu infecție. Inițial, pacienta a fost tratată cu: terapie cu oxygen, anticoagulante (heparină 5.000 UI de două ori pe zi subcutanat), antibiotice, antiplachetare, vasodilatatoare, tratament simptomatic pentru durerile toracice și dificultățile respiratorii. Deși monitorizarea pacientei a fost sistematică în unitate intensivă, iar tratamentul a fost complex cu măsuri de resuscitare, în scurt timp pacienta a dezvoltat stop cardio-respirator și a decedat subit.

Discuții.

Cazul descris este complex, iar tabloul clinic al pacientei sugerează o embolie pulmonară masivă ca principală cauză a deteriorării stării generale și, în final, a decesului. Câteva puncte esențiale care pot fi discutate în cadrul unei analize de caz sunt: posibila întârziere în inițierea tratamentului a contribuit la progresia complicațiilor letale. Importanța recunoașterii precoce a TEP: hemoptizia și durerea toracică apărute în context de risc crescut ar trebui să determine un diagnostic rapid și inițierea tratamentului anticoagulant. Rolul trombolizei: la pacienții cu embolie pulmonară masivă și instabilitate hemodinamică, tromboliza poate fi salvatoare. Absența trombolizei în acest caz poate ridica întrebări despre eligibilitatea pacientei pentru o astfel de terapie. Management multidisciplinar: cazurile complexe necesită colaborarea rapidă între cardiologi, pneumologi și specialiști în terapie intensivă.

Multiple studii prospective și retrospective au contribuit la literatura medicală privind TEP



Figura 1. Angio-CT arterelor pulmonare cu contrast: emboli în trunchiul principal al arterei pulmonare drepte.

acut, abordând diferențele de gen în prezentarea și managementul TEP. Majoritatea studiilor relatează că femeile au prezentări clinice și profiluri de comorbiditate și de rezultate la distanță diferite în comparație cu bărbații. Deși TEP poate apărea la persoane de orice gen și vârstă, femeile prezintă anumite riscuri specifice în anumite perioade ale vieții lor, cum ar fi în timpul sarcinii, în perioada postnatală, sau în menopauză, atunci când urmează tratamente hormonale, ce indică o posibilă influență a factorilor hormonal și a diferențelor fiziologice în funcție de gen asupra riscului de TEP.

Robert-Ebadi H. et al., 2010, au analizat diferențele în prezentarea clinică a TEP între femei și bărbați, utilizând date retrospective din trei cohorte prospective care au inclus 3414 pacienți ambulatori cu TEP suspectată. Prevalența TEP a fost similară între femei și bărbați (22,3% vs. 23,1%), iar scorurile Geneva și Wells au performat în mod egal pentru ambele genuri. Cu toate acestea, bărbații au prezentat mai frecvent tromboză venoasă profundă (TVP) proximală asociată cu TEP (43% vs. 33%), iar rata de recurență a TEP a fost semnificativ mai mare la bărbați (5,0% vs. 2,3%) [1].

Studiul Ramos A., 2015, a analizat un total de 115.671 de pacienți, dintre care 54,3% erau femei. Femeile aveau o vârstă medie mai mare ($67,8 \pm 15,3$ ani față de $72,8 \pm 15,8$ ani) și un indice de comorbiditate mai mic (> 2 comorbidități: 20,8% la bărbați versus 14,8% la femei). Angiografia tomografică computerizată a fost realizată mai frecvent la bărbați (57,8% față de 53,4%), în timp ce scintigrafia pulmonară V/Q a fost efectuată mai des la femei (20,3% față de 17,1%). Durata medie a spitalizării a fost semnificativ mai scurtă la bărbați ($11,19 \pm 11,06$ zile față de $11,63 \pm 10,50$ zile), iar mortalitatea a fost mai mare la femei (9,71% față de 10,67%) [2].

Studiul realizat de Tanabe et al., 2018 a inclus 1428 de pacienți tratați în instituțiile cardiovasculare din Tokyo între 2010 și 2014, dintre care femei 55,7% și mai în vârstă decât bărbații. Cazurile severe cu TEP masiv au fost mai frecvente la femei comparativ cu bărbați. Utilizarea filtrelor de vena cavă inferioară a fost mai scăzută la femei, iar mortalitatea legată de PE la 30 de zile a fost semnificativ mai mare la femei (5,0% față de 2,8%) [3].

Studiul realizat de Yoshikawa et al., în 2019, inclus 3027 de pacienți cu TEP acut din 29 de centre din Japonia, între ianuarie 2010 și august 2014. Au fost comparate caracteristicile clinice și rezultatele între bărbați și femei. Dintre aceștia, 1169 (39%) au fost bărbați și 1.858 (61%) femei. Comparativ cu femeile, bărbații erau mai tineri ($64,9 \pm 14,7$ ani față

de $68,6 \pm 15,6$ ani), aveau mai frecvent antecedente de TVP (7,2% față de 5,1%) [4].

Studiul retrospectiv efectuat de Ciarambino T., 2019, a analizat datele din registrele de externare, incluzând toți pacienții externati cu diagnosticul principal de TEP. Dintre cei 4.795 de pacienți incluși, majoritatea au fost femei (57,6%). Femeile au avut o vârstă medie semnificativ mai mare la momentul spitalizării (73,0 ani față de 67,9 ani la bărbați). Au fost observate diferențe semnificative și în prevalența comorbidităților: femeile au prezentat mai frecvent hipertensiune, aritmii, diabet zaharat și obezitate. Incidența generală a fost mai mare la femei, la fel ca și rata generală a mortalității (1,3% vs 0,9%) [5].

Studiul Keller K. et al., 2019, a investigat diferențele specifice de sex în TEP în studiul prospectiv pe o perioadă de 10 ani, în care au fost incluși 569 de pacienți cu TEP confirmată, dintre care 55,9% erau femei. Rezultatele au arătat că femeile prezentau mai frecvent factori de risc precum vârsta înaintată, intervențiile chirurgicale, trauma, imobilizarea sau utilizarea terapiei hormonale [6].

Studiul realizat de Moreuil C. et al. în 2020 a evaluat riscul de recurență pe termen lung al TEP la pacienții sub 50 de ani, 875 de pacienți (315 bărbați, 560 femei) cu un prim episod de TRP simptomatic, urmărit pe o perioadă medie de 7,0 ani. La momentul diagnosticării, 84,3% dintre femei aveau un TEP provocat de tratamente hormonale. În timpul perioadei de urmărire, recurența TEV a avut loc la mai rar la femei [7].

În cadrul unui studiului Pribish A. et al., 2020, au fost analizați 2031 de pacienți cu TEP acut, dintre care 53,2% erau femei. Din semnele clinice, femeile se prezentau mai frecvent cu dispnee și mai puțin cu hemoptizie (1,9% față de 4,0%) și erau mai în vârstă deși eeveritatea TEP era similară [8].

Studiul realizat de Giustozzi M. et al., 2021, a inclus un număr de 3455 de pacienți cu TEP acut, femeile aveau mai frecvent factori provocatori tranzitori majori și minori, iar bărbații - mai des cancer. La urmărirea la 12 luni, recurența TEP a fost raportată similar [9].

Studiului Tian H. et al., 2020 a înrolat 15203 pacienți cu TEP acut, la care incidența dispneei, febrei și sincopelor a fost mai mare la femei. Hemoptizia și dispneea au fost asociate cu creșterea mortalității în spital la bărbați, în timp ce dispneea, febra și palpitațiile erau legate de o mortalitate mai mare la femei [10].

Studiul efectuat în 2024 de Newman J., a analizat datele a 5722 de pacienți cu TEP, dintre care 49,6% erau femei. Rezultatele au arătat că sexul feminin a fost un predictor al mortalității intraspitalicești [11].

Concluzii.

Cazul prezentat evidențiază TEP masiv ca fiind cauza principală a deteriorării stării generale și a decesului pacientei. Recunoașterea precoce a acestei afecțiuni este esențială, în special în prezența simptomelor caracteristice precum hemoptizia și durerea toracică, mai ales atunci când acestea sunt asociate cu factori de risc specifici, cum ar fi imobilizarea prelungită sau comorbiditățile cardiovasculare. Femeile, în special cele în menopauză, tind să prezinte forme mai severe ale bolii și un risc mai mare de mortalitate comparativ cu bărbații.

Bibliografie.

1. Robert-Ebadi H, Le Gal G, Carrier M, et al. *Differences in clinical presentation of pulmonary embolism in women and men.* J Thromb Haemost. 2010 Apr;8(4):693-8.
2. Ramos, A., Flores M., Benzant I. et al. *Pulmonary embolism in Spain: Differences between men and women.* European Respiratory Journal. 2015; 20(1):546.
3. Tanabe Y., Yamamoto T., Murata T. et al. *Gender Differences Among Patients With Acute Pulmonary Embolism.* Am J Cardiol. 2018 Sep 15;122(6):1079-1084.
4. Yoshikawa Y, Yamashita Y, Morimoto T. et al. *COMMAND VTE Registry Investigators. Sex Differences in Clinical Characteristics and Outcomes of Patients With Venous Thromboembolism - From the COMMAND VTE Registry.* Circ J. 2019 Jun 25;83(7):1581-1589.
5. Ciarambino, T.; Crispino, P.; Para, O.; Giordano, M. *Gender Medicine: A New Possible Frontiers of Venous Thromboembolism.* Stresses. 2023, 3, 167-181.
6. Keller K., Rappold L., Gerhold-Ay A. et al. *Sex-specific differences in pulmonary embolism.* Thromb Res. 2019 Jun;178:173-181.
7. de Moreuil C, Le Mao R, Le Moigne E. et al. *Long-term recurrence risk after a first venous thromboembolism in men and women under 50 years old: A French prospective cohort.* Eur J Intern Med. 2021 Feb;84:24-31.
8. Pribish AM, Beyer SE, Krawisz AK., et al. *Sex differences in presentation, management, and outcomes among patients hospitalized with acute pulmonary embolism.* Vasc Med. 2020 Dec;25(6):541-548.
9. Giustozzi M, Valerio L, Agnelli G, et al. *Sex-specific differences in the presentation, clinical course, and quality of life of patients with acute venous thromboembolism according to baseline risk factors. Insights from the PREFER in VTE.* Eur J Intern Med. 2021 Jun;88:43-51.
10. Tian H, Zhang Y, Liu J, et al. *CURES investigators. Sex disparities of clinical manifestations in acute pulmonary embolism and predictive value for in-hospital mortality: Insights from CURES.* Thromb Res. 2024 Nov;243:109146.
11. Newman J, Bruno E, Allen S, et al. *The influence of patient sex on pulmonary embolism evaluation, treatment modality, and outcomes.* Vasc Med. 2024 Sep 12;1358863X241281872.

C.Z.U.: 616.131-005.7:616.12-973.43

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.3-80.40>

TROMBOEMBOLISM PULMONAR SUBCLINIC ÎN CONTEXTUL PATOLOGIEI CARDIOVASCULARE: CAZ CLINIC

¹Artemie ȚELINSCHI, medic rezident an II,¹Ecaterina MEDVEDEVA, medic rezident an II,¹Adelina SÎRBU, medic rezident an II,¹Doina RANGA, studentă doctorandă an II,¹Sergiu MATCOVSCHI, dr. hab. în șt. med., prof. univ.,¹Olga CORLĂTEANU, asist. univ.,¹Cornelia TALMACI, dr. în șt. med., conf. univ.,¹Natalia CAPROȘ, dr. hab. în șt. med., prof. univ.¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldovae-mail: tselinskiy1998@gmail.com

Rezumat.

Scopul studiului a fost să prezentăm un caz de bărbat în vârstă de 72 de ani cu tromboembolism pulmonar în contextul patologiei cardiovasculare. Acest raport de caz subliniază importanța diagnosticării și tratamentului precoce pentru a evita consecințe fatale. Identificarea tromboembolismului pulmonar în cazurile de patologie cardiovasculară poate fi complexă din cauza suprapunerii simptomatologiei, influenței tratamentului asupra testelor diagnostice și dificultăților de interpretare ale investigațiilor imagistice.

Cuvinte cheie: tromboembolism pulmonar, patologie cardiovasculară.

Summary. Subclinical pulmonary thromboembolism in the context of cardiovascular pathology: a case report.

The aim of the study was to present a case of a 72-year-old man with pulmonary thromboembolism in the context of cardiovascular pathology. This case report highlights the importance of early diagnosis and treatment to prevent fatal outcomes. Identifying pulmonary thromboembolism in cases of cardiovascular pathology can be challenging due to overlapping symptoms, the influence of treatment on diagnostic tests, and difficulties in interpreting imaging investigations.

Keywords: pulmonary thromboembolism, cardiovascular pathology.

Резюме. Субклинический легочный тромбоэмболизм в контексте сердечно-сосудистой патологии: клинический случай.

Целью исследования было представить случай 72-летнего мужчины с легочным тромбоэмболизмом на фоне сердечно-сосудистой патологии. Этот клинический случай подчеркивает важность ранней диагностики и лечения для предотвращения фатальных исходов. Выявление легочного тромбоэмболизма в случаях сердечно-сосудистой патологии может быть сложным из-за пересечения симптомов, влияния лечения на диагностические тесты и трудностей в интерпретации данных визуализации.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, сердечно-сосудистая патология.

Abrevieri.

CT – tomografie computerizată;

IC – insuficiența cardiacă; I

RA – insuficiența respiratorie acută;

SpO₂ – saturația periferică a sângelui cu oxygen;

TEAP – tromboembolie arterei pulmonare;

VAo – valva aortală

Introducere.

Tromboembolismul arterei pulmonare (TEAP) continuă să fie o problemă majoră de sănătate publică care cauzează peste 300 000 de decese anual în SUA, situându-se la un nivel de frunte printre cauzele mortalității cardiovasculare [1].

TEAP reprezintă condiția clinică care rezultă din obstrucția trombotică a arterelor pulmonare sau a ramurilor acesteia [2].

TEAP poate fi atât o cauză a afecțiunilor cardiace (sau agravării evoluției lor), cât și poate apărea ca o complicație serioasă și frecventă a bolilor cardiace.

Identificarea TEAP în cazul pacienților cu patologie cardiovasculară poate fi o provocare semnificativă din cauza mai multor obstacole: simptome comune, iar acest lucru poate duce la întârzieri în diagnostic și tratament. Testele și investigațiile folosite pentru diagnosticarea TEAP pot fi afectate de prezența unei patologii cardiovasculare. De exemplu, d-dimerii care reprezintă un marker de descompunere a fibrinei și poate fi crescut și în patologie cardiovasculară, ceea ce poate face interpretarea acestui test mai puțin specifică pentru TEAP [1,4].

Caz clinic.

Bărbatul de 71 ani, fumător în trecut, a fost transportat de către serviciul AMU în secția Pneumologie. Pacientul obnubilat, contact verbal nu este posibil din cauza patologiilor neurologice concomitente. Din relatările soției: dispnee mixtă la efort fizic minimal și în repaos, tusea semi-productivă cu expectorații sero-purulente, febră până la 39°C, transpirații nocturne timp de 3-4 zile. Din bolile concomitente cunoscut cu By-pass aortocoronarian 2014, valvuloplastie valvei aortice în 2014, boala Parkinson cu demență vasculară din 2020. S-au menționat 3 spitalizări în ultimul an cu pneumonie de etiologie neprecizată.

Stare generală a pacientului era gravă. Obiectiv am apreciat acrocianoză, rigiditate musculară, auscultativ în plămâni - raluri crepitante bazal pe stânga, raluri ronflante difuz bilateral, SpO2 88% la aer ambiental, frecvența respiratorie - 23 r/min.

Diagnosticul diferențial a inclus pneumonie comunitară, evoluție severă, endocardita infecțioasă, sindromul coronarian acut, cronic, aneurismul disecant al aortei, trombolismul pulmonar, abdomenul acut, insuficiența cardiacă și respiratorie acută [3,4]. Tratament inițial a inclus antibioticoterapie, glicozide cardiace, terapie de detoxifiere, bronhodilatatoare + oxigenoterapie.

Din datele de laborator – d-dimeri măriți (27 mg/l), markerii inflamației pozitivi - Procalcitonina 2.26 ng/ml, LDH – 321 U/l, Proteina C-reactivă – 132 mg/l. S-a indicat terapie cu anticoagulante (Heparina).

A fost efectuată radiografia cutiei toracice (fig.1.), unde putem evidenția infiltrația peribronhovasculară hilo-bazală pe stânga, desenul pulmonar îmbogățit hilo-bazal bilateral.

La electrocardiografie se observă tahicardie sinusală cu FCC-120 bpm. AEC deviată spre stânga.

Bloc anterior stâng. QS în DIII – Sechele post infarct regiunii inferioare. R = S în V5 – suprasolicitarea ventriculului drept.

Conform protocolului clinic național s-a efectuat ecocardiografia transtoracică: PSAP 55mmHg; afectarea relaxării miocardului VS; FE 53%-Simpson, SIV 12 mm, dilatarea VD, regurgitarea valvei mitrale gr.II, tricuspide gr.II-III și îndurația valvei aortice.

Următorul pas de diagnostic pentru confirmarea TEAP a fost CT a toracelui cu contrast (Figura 2.) Din datele CT: TEAP în ramurile mici subsegmentare în S4, S5 pe stânga și S6 pe dreapta. Trunchiul pulmonar – 2.8 cm, a. pulmonară dreapta–2.6 cm, stânga – 2.2 cm. Infiltrație inflamatorie în rezorbție incompletă bilaterală preponderent pe stânga în segmentele bazale.

Luând în considerare confirmarea diagnosticului de TEAP, pacientul a fost transferat în secția Reanimare pentru monitorizarea și terapia intensivă.

Discuții.

Există factori predispozanți, prezenți în aproximativ 80% din cazuri de embolie pulmonară. Aceștia pot fi factori ce țin de pacient (permanenți) și factori ce țin de mediu (temporari). Pacientul prezenta următorii factori de risc pentru dezvoltarea TEAP: spitalizare pentru IC în ultimile 3 luni, insuficiența cardiacă sau respiratorie cronice, repaus la pat > 3zile, vârsta avansată [1].

Deși semnele, simptomele și testele uzuale au specificitate și sensibilitate limitată, combinarea acestora, evaluată pe baza judecății clinice, cu ajutorul scorurilor de predilecție, permite clasificarea bolnavilor suspecti de embolie pulmonară în categorii de probabilitate clinică. Un astfel de scor, frecvent utilizat în practică este scorul Geneva revizuit (tab. 1). Conform Scorului Geneva, pacientul a colectat 4 puncte, ce corespunde riscului intermediar (20-30%) pentru dezvoltarea TEAP [1].

Tabelul 1.

Scorul Geneva revizuit [1].

Scorul Geneva revizuit	Puncte
Frecvență cardiacă 75-94 b/min	3
Frecvență cardiacă ≥95 b/min	5
Intervenție chirurgicală sau fractură în ultima lună	2
Hemoptizie	2
Cancer activ	2
Durere unilaterală a membrelor inferioare	3
Durere la palparea venelor membrelor inferioare și edem unilateral	4
Vârsta >65 ani	1
Probabilitate clinică	
Scăzută	0-3
Intermediară	4-10
Înaltă	mai mult de 11

Diagnosticul TEAP este de obicei realizat printr-o combinație de evaluare clinică și teste imagistice, printre care: teste precum scorul Wells sau scorul Geneva ajută la estimarea probabilității unui TEAP pe baza simptomelor și a factorilor de risc. Factorii ce țin de pacient cu predicție moderată includ: trombofilia ereditară sau dobândită, TEAP în antecedente, accident vascular cerebral asociat cu deficit motor, consumul de contraceptive orale, neoplaziile, terapia de substituție hormonală pe bază de estrogeni, insuficiența cardiacă, sau respiratorie cronică, boli inflamatorii intestinale, sindromul nefrotic, infecțiile acute severe, sepsisul, iar cu predicție slabă cuprind: vârsta avansată (peste 40 ani), obezitatea, sarcina/ perioada, antepartum, prezența varicelor, fumatul. Factori ce țin de situații particulare includ: factori cu predicție puternică (traumatisme majore, traumatisme medulare, chirurgia generală majoră, protezare șold, genunchi, fracturi șold, membre inferioare), factori cu predicție moderată (sarcina/ postpartum, chimioterapia, persistența cateterelor centrale, chirurgia artroscopică genunchi) și factori cu predicție slabă (imobilizare mai mult de 3 zile la pat, călătorii lungi, chirurgie laparoscopică) [4].

Ecografia Doppler este utilizată pentru a identifica prezența cheagurilor în venele profunde ale membrelor inferioare, care sunt adesea sursa trombusurilor care provoacă TEAP. Tomografia computerizată (CT) cu angiografie: este cel mai frecvent utilizat test pentru confirmarea diagnosticului de tromboembolism pulmonar, ajutând la vizualizarea blocajelor din arterele pulmonare. Scintigrafia pulmonară: un alt test imagistic, mai ales când CT nu este disponibil sau nu poate fi utilizat din cauza contraindicațiilor, cum ar fi insuficiența renală severă. Analizele de sânge: teste precum nivelul de D-dimeri, care sunt fragmente ale fibrinei rezultate din degradarea cheagurilor de sânge, pot ajuta la evaluarea riscului de tromboembolism pulmonar [4].

Obiectivele tratamentului sunt: prevenirea morții prin episodul tromboembolie; prevenirea extensiei trombului și a TEAP recurent; reducerea dereglărilor clinice și fiziopatologice produse de TEAP, prevenirea dezvoltării hipertensiunii pulmonare cronice tromboembolice [5].

Tratamentul complex include: oxigenoterapie, ventilarea, anticoagulante, trombolitice, în special pacienților cu embolism masiv și hipotensiune arterială persistentă, în ciuda măsurilor de intervenție. Tratamentul chirurgical constă în intreruperea venei cave inferioare sau embolectomie pulmonară [5].

Concluzii.

Identificarea tromboembolismului pulmonar în cazurile de patologie cardiovasculară poate fi

complexă din cauza suprapunerii simptomatologiei, influenței tratamentului asupra testelor diagnostice și dificultăților de interpretare ale investigațiilor imagistice. Este esențial ca medicii să rămână atenți la posibilitatea unui TEAP și să efectueze o evaluare completă a pacientului, pentru a evita întârzierile în tratament și complicațiile severe.



Figura 1. Radiografia cutiei toracice.

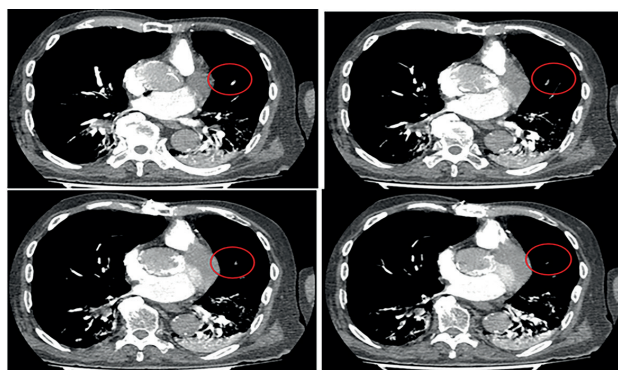


Figura 2. Tomografia computerizată cu contrast a cutiei toracice: tromboembolism pulmonar subsegmentar bilateral.

Bibliografie.

1. Konstantinides SV, Meyer G., Becattini C. et al. 2019 *ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS)*. European Heart Journal. 2020; 41: 543-603.
2. Buruiană S., Caproș N., Corlăteanu O., et al. *Diagnosticul diferențial în medicina internă: Manual*. Chișinău, 2023, 483 p. ISBN 978-9975-175-13-5.
3. Caproș N., T Dumitraș T., Nichita S., Draguța N., Vlasov L., Corlăteanu O. *Diferential diagnosis in internal medicine*. Chișinău: 2019. Tipogr. "Print Caro". 447 p. ISBN 978-9975-56-705-3. 616-07(075.8) D 41.
4. Grosu A., Diaconu N., David L. et al. *Tromboembolismul pulmonar*. Protocol Clinic Național, Chișinău, 2020, 56pps.
5. Konstantinides SV, Barco S, Lankeit M, Meyer G. *Management of pulmonary embolism: an update*. J Am Coll Cardiol 2016;67:976–990.

C.Z.U.: 618.166-006.2-07-08

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.3-80.41>

CHISTUL GLANDEI SKENE

¹Ana MIȘINA, dr. hab. în șt. med.,¹Patricia HAREA, dr. în șt. med.,²Ala SUMAN, dr. în șt. med., conf. cercet.¹IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova²IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,

Chișinău, Republica Moldova

E-mail: anna_mishina@mail.ru

Rezumat.

Glandele Skene, cunoscute și sub denumirea de glande parauretrale, sunt situate inferolateral pe ambele părți ale uretrei feminine și sunt considerate omologul feminin al prostatei masculine, care provine din sinusul urogenital. Anomaliile glandei Skene sunt rare și incidența este necunoscută. Autorii au prezentat o observație clinică a unui chist al glandei Skene și o revizuire narativă a literaturii despre această patologie.

Cuvinte cheie: Chistul glandei Skene, chist parauretral, diagnostic, tratament.

Summary. Skene's gland cyst.

Skene glands, also known as the paraurethral glands, are located inferolaterally on either side of the female urethra and are considered the female homolog of the male prostate, originating from the urogenital sinus. Skene gland abnormalities are infrequent and the incidence is unknown. The authors presented a clinical observation of a Skene gland cyst and a narrative review of the literature on this pathology.

Keywords: Skene's gland cyst, paraurethral cyst, diagnosis, treatment.

Резюме. Киста железы Скена.

Железы Скена, также известные как парауретральные железы, расположены ниже и латерально с обеих сторон женской уретры и считаются женским гомологом мужской простаты, происходящими из мочепоолового синуса. Патология скеновых желез встречается редко и частота неизвестна. Авторами представлено клиническое наблюдение кисты железы Скена и наротивный обзор литературы по данной патологии.

Ключевые слова: киста железы Скена, парауретральная киста, диагностика, лечение

Introducere.

Glandele Skene sau glandele parauretrale provin din sinusul urogenital și sunt omologi embriologici ai prostatei masculine [1-3]. Chisturile glandei Skene sunt o patologie relativ rară și în literatura de specialitate există publicații sporadice pe această problemă [4, 5].

Până în prezent, sunt folosite câteva variante de tratament chirurgical al chisturilor glandei Skene cu rezultate echivalente, dar nu a fost stabilită metoda cea mai optimă [4, 6, 7]. Având în vedere raritatea chisturilor glandei Skene, prezentăm o observație clinică documentată și o trecere în revistă narativă a literaturii despre această patologie.

Descrierea observației clinice.

O pacientă de 19 ani (G0P0) s-a adresat în secția de ginecologie chirurgicală cu acuze la prezența unei formațiuni de volum în regiunea organelor genitale externe și periodic dificultăți la urinare. Formațiunea a apărut timp de 6 luni cu creșterea treptată a ei.

La examinare pacienta este de o constituție normală, BMI – 18.6 kg/m², caracteristicile sexuale

secundare sunt corect dezvoltate (Tanner V). Menstruațiile de la 13 ani, câte 3-4 zile, regulate, moderate, indolore. Viața sexuală de la 18 ani.



Figural. Formațiune chistică parauretrală.

Organele genitale externe sunt dezvoltate corect, mai jos și lateral de orificiul extern al uretrei se vizualizează o formațiune chistică (~3x1.5 cm), de formă ovoidă, la palpare de o consistență moale-elastică, lichidiană, mobilă. La comprimarea formațiunii chistice din uretră eliminări nu sunt (Fig. 1).

Ecografia perineală (Fig. 2): se vizualizează o formațiune lichidiană cu pereți subțiri, de 36.4x12.5 mm, situată în apropierea uretrei și care nu comunică cu ea.

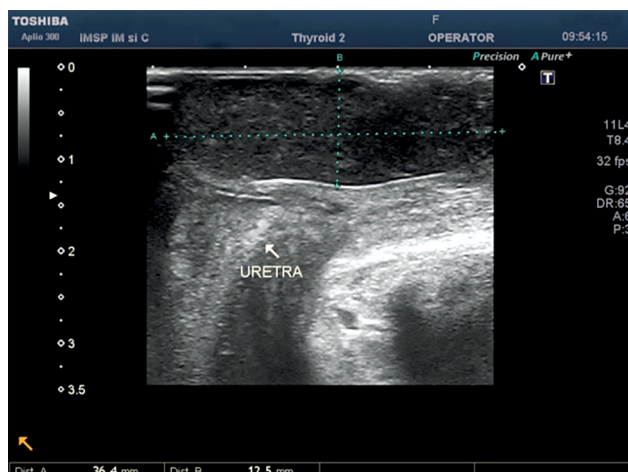


Figura 2. Ultrasonografie: chist parauretral 36.4x12.5 mm. (*)



Figura 3. Incizia mucoasei vaginale cu vizualizarea chistului. Cateter Foley in situ.

Sub anestezie generală s-a efectuat excizia pereților anterior și laterali a chistului parauretral, marsupilizare (fig. 3, 4) cu prelucrarea ulterioară a capsulei cu nitrat de argint de 30% pe un interval de 24 ore. Examen de control peste 11 luni – date de recidivă nu se constată.



Figura 4. Etapa finală – marsupilizarea.

Discuții.

Pentru prima dată glandele parauretrale au fost descrise de anatomistul olandez Reinier de Graaf în 1672 și a fost propus conceptul de „prostată feminină”. Aceste formațiuni anatomice și-au primit numele omonim după ce medicul obstetrician-ginecolog american Alexander J.C. Skene le-a descris în detaliu în 1880 și a sugerat că au o anumită funcție secretorie [3].

Funcția principală a glandelor Skene este de a lubrifia uretra și vaginul după stimularea sexuală [1]. Principalele cauze ale formării chisturilor glandelor parauretrale sunt: obstrucția ductului glandelor parauretrale [1, 6] și infecția [8]. Într-o serie de pacienți cu chisturi a glandelor Skene, publicată de Sharifiaghdas F. și coaut. [6] s-a constatat că această patologie a fost semnificativ mai frecventă la femeile care au născut de mai multe ori decât la femeile care nu au născut niciodată (89.4% față de 10.6%). Trebuie remarcat faptul că un model similar a fost observat și în alte studii, unde 100% din cazurile de chisturi ale glandelor Skene au fost observate la femei care au născut de mai multe ori [5].

Chisturile glandelor Skene pot fi observate la orice vârstă, iar apogeul bolii se observă în a treia până la a patra decadă de viață [1, 6]. Deci, în publicația lui Foster J. și coaut. [8] vârsta medie a pacienților cu această patologie a fost de 45 de ani și a variat între 23 și 66 de ani. Cu toate acestea, în literatură au fost publicate observații sporadice ale acestei patologii la nou-născuți [2, 9, 10]. Deci, conform lui Saito J. și coaut. (2020) din 2000 până în 2019, 25 de cazuri de chisturi ale glandelor Skene la nou-născuți au fost descrise în literatura anglo-saxonă (conform PubMed) [10].

Chisturile glandelor Skene pot fi asimptomatice, iar odată cu creșterea dimensiunii formațiunii (>2 cm), se remarcă o senzație de formare asemănătoare tumorii în organele genitale externe, dispareunie, infecții ale tractului urinar și tulburări urinare [5, 6, 8, 11]. Este în general acceptat că anamneza și examenul extern ne permit stabilirea diagnosticului de chist a

glandelor Skene [1, 5, 6]. Chisturile glandelor Skene sunt de obicei unice și unilaterale, cu dimensiuni cuprinse între 0.5 și 4.5 cm, situate jos și lateral de partea distală a uretrei [6].

Diagnosticul diferențial include diverticuli uretrali, chisturi Mülleriene, chisturi epidermoide și prolaps de organe pelvine [4, 5]. Pentru diagnosticul diferențial cu diverticul uretral este necesară efectuarea ultrasonografiei transvaginale, perineale [4, 5, 12, 13], ureterocistoscopiei [3-5, 12] și imagistică prin rezonanță magnetică [1, 3, 7, 8, 10].

Pentru chisturile asimptomatice ale glandelor Skene, în marea majoritate a cazurilor, se urmează tactica expectativă, întrucât s-a observat un scenariu de regresie completă sau parțială a acestor formațiuni chistice într-o perioadă de la câteva zile până la 10 luni [10].

Până în prezent, nu există un consens în literatura de specialitate cu privire la metoda optimă de tratament pentru chisturile parauretrale din cauza rarității patologiei [4, 6, 7, 14]. Pentru chisturile glandelor Skene se folosesc diverse opțiuni de tratament chirurgical: puncție și aspirație [9], excizia parțială a chistului/marsupilizare [3, 14], excizia pereților anterolaterali ai chistului cu electrocoagularea pereților adiacenți uretrei [3, 5] și excizia totală a chistului [4, 5, 7, 8, 11, 12].

Potrivit lui Tzelepis K. și coaut. (2023) excizia parțială a chistului urmată de marsupilizare este volumul optim de tratament chirurgical cu un procent scăzut de complicații postoperatorii și recidive [3]. Trebuie de avut în vedere că excizia completă a chisturilor glandelor Skene este potențial asociată cu riscul de leziuni uretrale [1].

La examenul histopatologic, chisturile glandelor Skene sunt formațiuni chistice căptușite de epiteliu stratificat plat și/sau de tranziție și, în marea majoritate a cazurilor, sunt benigne [3, 4-8]. Cu toate acestea, în literatura de specialitate anglo-saxonă au fost descrise 20 de cazuri de carcinoame ale glandelor Skene, iar în majoritatea cazurilor aceste tumori seamănă cu adenocarcinoamele de prostată [15-17].

În majoritatea cazurilor, după tratamentul chirurgical al chisturilor glandelor Skene, nu a fost observată nicio recidivă a bolii [4, 5, 7, 8]. Într-un studiu realizat de Sharifiaghdas F. și coaut. [6] după marsupilizarea chisturilor Skene, s-au observat recidive în 2.35% din cazuri cu o supraviețuire medie de 5.5 ani.

Concluzii.

Chisturile glandelor Skene sunt o patologie destul de rară. Diverticuli uretrali sunt principala patologie pentru diagnosticul diferențial. Dacă se suspectează un diverticul uretral, sunt necesare ureterocistoscopia și imagistica prin rezonanță magnetică. Excizia completă a chisturilor sau excizia parțială cu marsupilizare sunt principalele metode de tratament chirurgical pentru chisturile glandelor Skene.

Bibliografie.

1. Zuo SW, Napoe GS. *Evaluation and management of urethral and periurethral masses in women*. Curr Opin Obstet Gynecol. 2023;35(6):517-524.
2. Sousa P, Correia-de-Oliveira S, Guimarães M, Dias Â, Moreira-Pinto J. *Skene's gland cyst - Case report of a 2-year-old girl*. Fetal Pediatr Pathol. 2023;42(4):685-689.
3. Tzelepis K, Zacharouli K, Samara AA, Koutras A, Kontomanolis EN, Perivoliotis K, Pavlidou E, Sotiriou S. *Large cyst of Skene gland: A rare perineum mass*. Surg J (N Y). 2023;9(2):e71-e74.
4. Karadeniz O, Yarım Çalışkan M. *Complete excision of a Skene gland cyst mimicking cystocele*. J Turk Ger Gynecol Assoc. 2024;25(1):56-59.
5. Köse O, Aydemir H, Metin O, Budak S, Sonbahar A, Adsan O. *Experiences with the management of paraurethral cysts in adult women*. Cent European J Urol. 2014;66(4):477-80.
6. Sharifiaghdas F, Daneshpajoo A, Mirzaei M. *Paraurethral cyst in adult women: experience with 85 cases*. Urol J. 2014;11(5):1896-9.
7. Shin T, Sato R, Shibuya T, Ando T, Mimata H. *Adult-onset Skene's gland cyst following a history of multiple gynecological treatment interventions*. Urol Case Rep. 2021;36:101586.
8. Foster J, Lemack G, Zimmern P. *Skene's gland cyst excision*. Int Urogynecol J. 2016;27(5):817-20.
9. Bataineh ZA, Al Quran TM, Alabdulghany MH, Dahroug IS, Ibrahim HK, Al Malki YA. *Neonatal para-urethral cyst: A report of three cases*. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2022;35(1):85-87.
10. Saito J, Tanaka H, Hoshina M, Ishibashi N, Suzuki S. *Paraurethral cyst in a female newborn: A case report*. Pediatr Int. 2020;62(1):103-105.
11. Jacox N, Yao HH, Baverstock R, Trpkov K, Carlson K. *Periurethral and anterior vaginal wall masses: Etiology, presentation, and treatment outcomes*. Obstet Gynecol. 2022;140(5):778-783.
12. Milani R, Manodoro S, Cola A, Palmieri S, Reato C, Frigerio M. *Surgical excision of paraurethral cyst*. Int Braz J Urol. 2020;46(2):298-299.
13. Yang H, Gu JJ, Jiang L, Wang J, Lin L, Wang XL. *Ultrasonographic imaging features of female urethral and peri-urethral masses: A retrospective study of 95 patients*. Ultrasound Med Biol. 2020;46(8):1896-1907.
14. Laura M, Neeraja C, Denise B, Lisa C, Willy DG. *Skene's gland cyst: a simple marsupialization technique*. Int Urogynecol J. 2017;28(7):1101-1102.
15. Gao Q, Liu X, Ye L, Lv T, Teng Y, Lan J, Li T, Tian M, Chen J, He S, Xie S, Zou Y. *Adenosquamous carcinoma of Skene's gland: A case report and literature review*. Front Oncol. 2022;12:893980.
16. Saeed F, Osunkoya AO. *Skene gland adenocarcinoma: Clinicopathologic features, comprehensive biomarker analysis, and review of the literature*. Pathol Int. 2021;71(10):712-714.
17. Slopnick EA, Bagby C, Mahran A, Nagel C, Garcia J, El-Nashar S, Hijaz AK. *Skene's gland malignancy: A case report and systematic review*. Urology. 2022;165:36-43.

C.Z.U.: 616.34-007.253-031.64:616.67

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.3-80.42>

FISTULA FECALĂ ENTERO-SCROTALĂ CA O COMPLICAȚIE A HERNIEI INGHINALE STRANGULATE

Elina ȘOR, dr. în șt. med.,

Igor MIȘIN, dr. hab. în șt. med., prof. cercet.

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

e-mail: elina.sor@usmf.md

Rezumat.

Fistula fecală entero-scrotală este o prezentare sau o complicație foarte rară a herniei inghinale strangulate. S-a efectuat o revizuire sistematică a literaturii, conform PRISMA de la PubMed și Google Scholar cu identificarea a 20 de cazuri raportate în perioada 1993-2023, iar majoritatea acestor cazuri au fost publicate din țări în curs de dezvoltare. Chirurgia electivă a herniilor inghinale reprezintă cea mai eficientă modalitate de a preveni complicațiile (morbidity și mortalitatea).

Cuvinte cheie: fistula entero-scrotală, hernia inghinală strangulată.

Summary. Entero-scrotal faecal fistula as a complication of strangulated inguinal hernia.

Entero-scrotal faecal fistula is a very rare presentation or complication of strangulated inguinal hernia. A systematic literature review was performed, according to the PRISMA statement from PubMed and Google Scholar with the identification of 20 cases reported in the period 1993-2023 and most of these cases published were from developing countries. Elective repair of inguinal hernias is the most effective way to prevent complications (morbidity and mortality).

Key words: entero-scrotal fistula, strangulated inguinal hernia.

Резюме. Каловый кишечно-мошоночный свищ как проявление ущемленной паховой грыжи.

Каловый кишечно-мошоночный свищ является очень редким проявлением или осложнением ущемленной паховой грыжи. Проведен систематический обзор библиографических источников, согласно требованиям PRISMA из PubMed и Google Scholar с идентификацией 20 случаев, зарегистрированных в период 1993-2023 гг, большинство из опубликованных случаев были из развивающихся стран. Плановое хирургическое вмешательство паховых грыж является наиболее эффективным способом предотвращения осложнений (заболеваемости и смертности).

Ключевые слова: кишечно-мошоночный свищ, ущемленная паховая грыжа.

Introducere.

Hernia inghinală (HI) reprezintă o patologie chirurgicală frecventă, iar strangularea este o complicație majoră, severă și binecunoscută a herniei [1]. Fistula fecală entero-scrotală după HI încarcerată constituie o entitate extrem de rară, care necesită intervenție chirurgicală de urgență [1 – 4].

Scopul lucrării.

Revizuirea literaturii cu privire la fistula fecală entero-scrotală în urma unei herniei inghinale strangulate.

Materiale și metode.

Pentru realizarea acestui articol am studiat sursele bibliografice din bazele de date on-line PubMed și Google Scholar. Căutarea a fost efectuată după următoarele cuvinte cheie: „strangulated inguinal hernia” și „entero-scrotal fistula”.

Rezultate și discuții.

Prelucrarea articolelor din bazele de date susmenționate, în concordanță cu criteriile de căutare

și conform PRISMA, au evidențiat 20 de cazuri raportate în perioada 1993-2023 din literatura de specialitate de origine anglo-saxonă, care au fost utilizate pentru dezvoltarea și realizarea ideilor principale ale acestei tematici.

Hernia inghinală reprezintă o afecțiune chirurgicală frecvent întâlnită la diferite grupe de vârstă [5]. Cu toate acestea, nefiind tratată în timp util, pot apărea o serie de complicații (cum ar fi: strangulare, inflamație, etc...), necesitând intervenție promptă [1, 2]. Respectiv, până în prezent literatura de specialitate a fost limitată la câteva rapoarte de caz [1, 2, 4 – 8, 10 – 20] și serii de cazuri foarte mici [9], în total fiind publicate aproximativ 20 de cazuri. Cea mai cuprinzătoare revizuire a literaturii anglo-saxone legate de fistula fecală enteroscrotală la copii a fost publicată de Houegban ASCR et al. în 2020, prezentând 14 de cazuri, inclusiv datele proprii [1].

Aspectul epidemiologic.

Conform literaturii de specialitate fistula fecală entero-scrotală (FFES) se detectă atât la adulți

precum și la copii, variind de la 20 de zile până la 62 de ani, iar cercetarea confirmă predominarea semnificativă ($p < 0,0001$) a incidenței FFES la copii aproximativ în 75% din toate cazurile. Vârsta medie a pacienților adulți ($n=5$) raportate în literatura de profil constituie 44.60 ± 6.765 ani (95% CI: 25.82 – 63.38); variind 26 ani - 62 ani. La copii sunt descrise 15 de cazuri cu vârsta medie 29.93 ± 3.36 de zile (95% CI: 27.73 – 37.14); interval de 14 zile - 60 de zile. Rajamanickam S et al. [16] a menționat, că hernia *per se* nu reprezintă o afecțiune chirurgicală dificilă pentru diagnostic și tratament, dar își asumă importanță în țările cu resurse limitate, cum ar fi India, Pakistan, Nigeria, etc... unde analfabetismul și lipsa finanțelor duc la întârzierea căutării de asistență medicală, ceea ce duce în cele din urmă la creșterea morbidității și mortalității. Atitudinea familiei față de managementul bolilor chirurgicale este modificată de tradiția și cultura proprie comunității din care provine copilul [10]. Această situație ar putea explica anumite condiții dramatice și excepționale, cum ar fi fistula enteroscrotală în urma unei hernii inghinale strangulate [1] cu adresarea tardivă după ajutorul medical de la a 2-a [7, 11] până la 11-a [2] zi de la debutul bolii, ce este legat conform avizului experților cu sărăcia, necărturăria populației și lipsa posibilităților pentru acordarea ajutorului medical în țările susmenționate [1, 2, 10].

Aspectul etiopatofiziologic.

Conform literaturii de specialitate, hernia inghinală reprezintă o problemă chirurgicală frecventă la nou-născuți [15]. Kurnaz D et al. [15] a subliniat, că grupul cel mai frecvent afectat sunt nou-născuții prematuri, iar frecvența crește invers cu săptămâna gestațională. Revizuirea literaturii detectă că fistula enteroscrotală în urma herniei inghinale încarcerate este o entitate extrem de rară, care necesită intervenție chirurgicală de urgență [1, 2, 4 – 15]. Incidența încarcerării este de aproximativ 12% în copilărie, crește la 30% la copiii cu vârsta sub un an și 60% în primele șase luni [21]. Până în prezent, în literatură au fost raportate doar doi prematuri, dintre care unul a fost născut la 24 de săptămâni [1, 15]. La copiii prematuri de sex masculin născuți la 24 de săptămâni de gestație, incidența herniei inghinale raportată ajunge la 40% [15]. Incidența mai mare la sugarii de sex masculin se explică prin faptul că canalul inghinal rămâne deschis mai mult timp pentru finalizarea coborârii testiculare. Anatomia regiunii inghinale a prematurilor, ventilația artificială, afecțiunile care cresc presiunea intraabdominală precum constipația și displazia bronhopulmonară sunt factori predispozanți pentru hernia inghinală [15, 22]. Într-un studiu raportat de Kumar VH et al., expunerea la

dexametazonă, ventilația de înaltă frecvență și durata șederii ventilatorului au fost asociate cu dezvoltarea herniei inghinale [23]. Incidența strangulării în hernia inghinală este mai mică la sugarii prematuri comparativ cu sugarii la termen și a fost raportată a fi de 14-31% [15, 22]. Edemul și presiunea crescută care se dezvoltă ca urmare a obstrucției întoarcerii venoase de către țesutul fascial intern sau extern în regiunea herniei inghinale perturbă perfuzia în țesutul din interiorul herniei și provoacă infarct în țesutul din interiorul sacului [15, 24].

Deși patogeniza enterocolitei necrozante care deseori este responsabilă pentru dezvoltarea FFES nu este pe deplin înțeleasă, au fost propuse diferite mecanisme [15]. Faptul că 90% din cazurile cu enterocolită necrozantă sunt premature sugerează că etiologia de bază se bazează pe imaturitatea intestinală, se știe că factorii multipli sunt eficienți în dezvoltarea bolii, cum ar fi: disbioza microbiană, hipoxia, ischemia și inflamația sunt principalii factori implicați în etiopatogenie [15]. Alimentația artificială, hipoxia, anemia, corioamnionita, asfizia la naștere, greutatea mică la naștere sunt principalii factori de risc raportate în literatura de specialitate [15, 25].

Atât pentru adulți, cât și pentru copii unele medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, cum ar fi Ibuprofenul, sunt asociate cu unele complicații datorită efectului său vasoconstrictor puternic asupra sistemului renal și gastrointestinal [15, 26]. Astfel Hällström M. et al [27] a menționat că scăderea fluxului sanguin gastrointestinal datorită furtului ductal sistemic în prezența canalului arterios patentat și scăderea sintezei de prostaglandine-E în mucoasa tractului digestiv sunt factori de risc importanți pentru perforația intestinală spontană și enterocolita necrozantă [27].

Dezvoltarea fistulei fecale spontane secundare herniilor inghinale încarcerate este mult mai rară în rândul populației adulte în comparație cu grupa de vârstă pediatrică [19]. Apariția fistulei stercorale este legată cu strangularea de lungă durată cu dezvoltarea modificărilor ischemice a peretelui intestinal și răspândirea necrozei la țesuturile adiacente [9, 17, 28]. Conform Nwabunike [28], deseori hernia strangulată rămâne nediagnosticată la timp din cauza strangulării parietale – hernia de tip Richter. Ahi KS et al. [19] a menționat că hernia Richter apare în inele mici de hernie suficient de mari pentru a prinde circumferința parțială a peretelui intestinal, dar suficient de mici pentru a preveni proeminența unei anse a intestinului, cu margini ferme care apar frecvent în inelul femural (72 – 88%), urmate prin canal inghinal (12 – 24%) și herniile incizionale ale peretelui abdominal (4 – 25 %). Cercetarea detectă că au fost raportate cazuri și

la locurile de inserare a porturilor laparoscopice [29] sau locul de inserare a tubului de drenaj în urma unei intervenții chirurgicale abdominale deschise, ca o hernie Spigeliană, prin foramenul sacral [30]. Hernia lui Richter progresează mai rapid spre gangrenă din cauza inelului constrictiv care exercită o presiune directă asupra peretelui intestinal și, prin urmare, compromite aportul de sânge [19]. Este necesar de menționat că la implicarea mai puțin de două treimi din circumferința peretelui intestinal, semnele și simptomele obstrucției intestinale sunt absente [17], ceea ce duce la un diagnostic tardiv sau chiar la un diagnostic greșit și, astfel, permite dezvoltarea necrozei intestinale [30]. Revizuirea literaturii detectă că orice parte a intestinului poate fi încarcerată, dar cel mai frecvent implică ileonul distal, cecumul și colonul sigmoid [19, 31]. Întrucât este implicat doar un segment de intestin, continuitatea luminală este menținută, astfel că există doar o obstrucție intestinală parțială cu semne clinice minime [31].

De asemenea este necesar de menționat că apariția FFES poate fi în rezultatul manipulațiilor de taxis cu pseudoreductibilitate [8, 17]. Astfel pacienți cu destrangulare de sinestătătoare sau prin metode de taxis sunt spitalizați și monitorizați timp de 48 ore [9, 17, 28].

Revizuirea literaturii detectă că partea dreaptă cu predominare semnificativă ($p < 0,0001$) a fost mai frecvent (80%) implicată [1, 2, 4 – 7, 9 – 11, 13 – 16, 19, 20] și doar patru autori au raportat afectare pe stânga [8, 12, 17, 18].

Aspectul diagnostic.

Conform unui număr de studii, o evaluare detaliată a anamnezei cu detectarea eliminărilor patologice în regiunea herniei și un examen clinic minuțios pot ajuta la sugerarea diagnosticului [17]. Conform Houegban ASCR et al [1], diagnosticul fistulei enteroscrotale este în principal clinic, astfel prin urmare nu necesită investigații suplimentare; deși 35% dintre autori au efectuat radiografia abdominală simplă [4, 8, 13 – 17], ecografia abdominală [16, 17], fistulografie [10] sau tomografie computerizată [19].

Evaluarea *testelor de laborator* de rutină deseori prezintă un răspuns inflamator manifestat prin leucocitoză posibilă cu deviere spre stânga și creșterea nivelului de proteină C reactivă [1, 4, 15, 17, 19, 20].

Radiografia simplă a abdomenului este utilă în detectarea prezenței obstrucției sau perforației [16]. Folosirea coloranților uneori este necesară pentru confirmarea originii și comunicării fistulelor, în special în cadrul bolii Crohn, însă în general studiile de coloranți intraluminali evitate în situația acută, deoarece sunt consumatoare de timp și servesc puțin [16].

Tomografie computerizată în situațiile de urgență chirurgicală permite identificarea cu o oarecare acuratețe ansa intestinală care a herniat în canalul inghinal și poate oferi informații despre starea conținutului sugrumat [16]. Prezența edemului peretelui intestinal și neamplificarea peretelui intestinal ca urmare a contrastului intravenos prefigurează un intestin gangrenos [16, 17].

Managementul.

Revizuirea literaturii detectă că resuscitarea viguroasă pentru a corecta deficitul lichidiene și acido-bazice este de primă importanță [1, 9, 16 – 20]. Conform Rajamanickam S et al. la astfel de pacienți, tratamentul chirurgical imediat este absolut indicat, deoarece conținutul fecal ar putea distruge zone mari atât din piele, cât și din țesutul înconjurător, astfel pielea devitalizată și țesutul subcutanat trebuie să fie debridate și testiculul alăturat verificat pentru viabilitate [16]. O cercetare a literaturii demonstrează că au fost raportate diferite tipuri de aborduri chirurgicale: inghinal [4, 6, 7, 9 – 11, 18], inghinoscrotal [2, 8, 13, 17] și abdominal [1, 5, 14 – 16, 19, 20], într-un caz nu a fost raportat [12], care oferă o bună expunere și facilitează excizia țesuturilor necrozate. În toate cazurile descrise porțiunea neviabilă a intestinului a fost rezectată cu aplicarea anastomozei [1, 2, 4 – 11, 13 – 15, 17 – 20] sau iliostomei terminale [16], într-un caz volumul chirurgical nu a fost raportat [12]. Este necesar de menționat, că comprimarea vaselor spermatice poate compromite viabilitatea testiculului ipsilateral. Progresia ulterioară poate fi gangrena testiculară, astfel încât orhiectomia ar putea fi inevitabilă [6, 7]. Celelalte complicații au variat de la infecția plăgii [9], până la sepsis sever [4, 13], care duce creșterea duratei spitalizării și la deces în unele cazuri [4, 12, 14].

Concluzii.

Fistula fecală entero-scrotală ca complicație a herniei inghinale strangulate reprezintă o afecțiune rară, fiind publicate în literatura de specialitate circa 20 de cazuri. Solicitarea promptă și precoce a asistenței medicale pentru herniile inghinale încarcerate cu tratament chirurgical imediat reduce morbiditatea și mortalitatea și poate preveni complicațiile evolutive rare cum ar fi fistula stercorală. Chirurgia electivă în timp util nu numai salvează pacientul cu hernie inghinală de astfel de complicații, dar și reduce costul tratamentului și durata spitalizării.

Bibliografie.

1. Houegban ASCR, Assan BR, Guedenon MA, Noukpozoukou SB, Gogan MVLSB, Yassegoungbe MG, Gbenou AS. *Spontaneous enteroscrotal fistula following an incarcerated inguinal hernia in a neonate: Case report and literature review*. Int J Surg Case Rep. 2022;90:106656.

2. Raj P, Birua H, Prasad VK. *Enteroscrotal fistula in a neonate following incarcerated inguinal hernia*. J Neonatal Surg. 2017;6(3):71.
3. Harvey MH, Johnstone MJ, Fossard DP. *Inguinal herniotomy in children: a five year survey*. Br J Surg. 1985;72(6):485-7.
4. Ghritlaharey Rajendra K, Shrivastava DK, Kushwaha AS. *Spontaneous scrotal faecal fistula in infant: A case report and literature review*. J Clin Diagn Res. 2007;4:303-6.
5. Sharif M, Ijaz L, Iqbal S, Sheikh A. *Enteroscrotal fistula: a rare complication of incarcerated inguinal hernia*. APSP J Case Rep. 2010;1(2):21.
6. Gupta DK, Rohatgi M. *Inguinal hernia in children: an Indian experience*. Pediatr Surg Int 1993;8:466-8.
7. Rattan KN, Garg P. *Neonatal scrotal faecal fistula*. Pediatr Surg Int. 1998;13(5-6):440-1.
8. Kasat LS, Waingankar VS, Kamat T, Anilkumar, Bahety G, Meisheri IV. *Spontaneous scrotal faecal fistula in an infant*. Pediatr Surg Int. 2000;16(5-6):443-4.
9. Ameh EA, Awotula OP, Amoah JN. *Spontaneous scrotal faecal fistula in infants*. Pediatr Surg Int. 2002;18(5-6):524-5.
10. Chirdan LB, Uba AF, Iya D, Dakum NK. *Spontaneous scrotal faecal fistula in a neonate: report of a case*. Niger. J. Surg. Res. 2004;6:59-60.
11. Sowande OA, Adejuyigbe O, Ogundoyin OO, Uba AF, Chinda JY. *Spontaneous scrotal faecal fistula: a rare complication of incarcerated inguinal hernia in infancy*. J. Indian Assoc. Pediatr. Surg. 2006;11:244-245.
12. Roshan Khan T, Maletha M, Tandon R. *Neonatal incarcerated inguinal hernia with spontaneous scroto-fecal fistula*. J Pediatr Surg. 2009;44(9):1846-7.
13. Panagidis A, Sinopidis X, Zachos K, Alexopoulos V, Vareli A, Varvarigou A, Georgiou G. *Neonatal perforated Amyand's hernia presenting as an enterocutaneous scrotal fistula*. Asian J Surg. 2015;38(3):177-9.
14. Smith CA, McAdams RM, Lisse G, Avansino JR. *Scrotal enteric fistula in an extremely low birth weight premature neonate*. J. Pediatr. Surg. Case Rep. 2018;30:44-45.
15. Kurnaz D, Cebeci B, Nuyukkayhan D. *Enteroscrotal fistula following incarcerated inguinal hernia that presented as NEC in a preterm baby*. Mathews J Pediatr. 2023; 8(2):31.
16. Rajamanickam S, Yadav A, Rai A, Singh D, Sonkar AA. *A complicated true sliding hernia presenting as a spontaneous enteroscrotal fistula in an adult*. J Emerg Trauma Shock. 2010;3(1):62-5.
17. Ghidirim Gh, Milin I, Ignatenco S, Şor E, Tugui N. *Fistulă stercorală a scrotului: complicație rară în hernia inghinală strangulată*. Journal of Surgery. 2010; 1(6), 70-73.
18. Ohene-Yeboah M. *Entero-scrotal fistula in a Ghanaian adult: a case report of the spontaneous rupture of a neglected strangulated inguinal hernia*. Hernia. 2011;15(4):455-7.
19. Ahi KS, Moudgi A, Aggarwal K, Sharma C, Singh K. *A rare case of spontaneous inguinal faecal fistula as a complication of incarcerated Richter's hernia with brief review of literature*. BMC Surg. 2015; 15(67):1-5.
20. Amoako JKA, Wordui T, Kumassah PK, Amissah JM, Ohene-Yeboah M. *Entero-scrotal fistula in an adult: a complication of traditional health care practice in Ghana*. Clin Surg. 2018; 3: 2025.
21. Bronsther B, Abrams MW, Elboim C. *Inguinal hernias in children – a study of 1,000 cases and a review of the literature*. J Am Med Womens Assoc. 1972; 27(10):522-525.
22. Unal S, Isik DU, Bas AY, Arslan Z, Demirel N. *Inguinal hernia development in very low-birth-weight infants: a case-control study*. Eur J Pediatr Surg. 2017;27(4):341-345.
23. Kumar VH, Clive J, Rosenkrantz TS, Bourque MD, Hussain N. *Inguinal hernia in preterm infants (< or = 32-week gestation)*. Pediatr Surg Int. 2002;18(2-3):147-52.
24. Ramachandran V, Edwards CF, Bichianu DC. *Inguinal hernia in premature infants*. Neoreviews. 2020;21(6):e392-e403.
25. Wertheimer F, Arcinue R, Niklas V. *Necrotizing enterocolitis: enhancing awareness for the general practitioner*. Pediatr Rev. 2019;40(10):517-527.
26. Groves AM, Kuschel CA, Knight DB, Skinner JR. *Does retrograde diastolic flow in the descending aorta signify impaired systemic perfusion in preterm infants?* Pediatr Res. 2008;63(1):89-94.
27. Hällström M, Koivisto AM, Janas M, Tammela O. *Laboratory parameters predictive of developing necrotizing enterocolitis in infants born before 33 weeks of gestation*. J Pediatr Surg. 2006;41(4):792-8.
28. Nwabunike TO. *Enterocutaneous fistulas in Enugu, Nigeria*. Dis Colon Rectum. 1984;27(8):542-4.
29. Boughey JC, Nottingham JM, Walls AC. *Richter's hernia in the laparoscopic era: four case reports and review of the literature*. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2003;13(1):55-8.
30. Shahbaz Habib F, Bushra S, Mohd Amanullah K, Afzal A, Syed Asmat A. *Suprapubic faecal fistula due to Richter's inguinal hernia: a case report and review of literature*. Iran J Med Sci. 2013;38(2):129-31.
31. Mou CY, Lu HE, Yen SJ, Su CJ, Tan KH, Ku ZA. *Richter's hernia: report of six cases*. J Med Sci. 2000;20(4):201-6.

VARIA

CZU: 616.327.2-006.6-07-08

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.3-80.43>**CARCINOMUL NAZOFARINGIAN – PROBLEME ȘI SOLUȚII****Natalia TABAC**, rezident, anul IV, specialitatea Otorinolaringologie

Universitatea din Oradea,

Spitalul Clinic Județean de Urgență Bihor, România

e-mail: natalia.tabac@gmail.com**Rezumat.****Scopul:** evidențierea carcinomului nazofaringian (CN) ca problemă medico-socială și clinică, soluții de rezolvare.**Materiale și metode:** studiul a inclus studii bibliografice actuale și analiza lor, 26 pacienți cu CN, cu vârsta medie 46,5±0,5 ani. Pacienții au fost evaluați clinic, paraclinic, scanări CT, RMN, PET, investigații de laborator, analize histopatologice.**Rezultate:** Bolnavii cu CN s-au repartizat 7 femei (26,9%), 19 (73,7%) bărbați cu vârsta medie de 46,5 ani. Au fost examinați 26 (100%) clinic și paraclinic, CT – 25(96,1%), RMN – 26 (100%), PET – 22(84,6%), care au demonstrat schimbări radiologice și imagistice caracteristice pentru CN. Metastazele au fost confirmate la 18 bolnavi (69,2%). Analizele histopatologice – G₁ – 5(19,3%), G₂ – 15(57,7%), G₃ – 6(23,0%), tipul cheratinizat 7 (26,9%) și necheratinizat – 19 (73,1%). Virusul Epstein Barr a fost pozitiv la 13 (50%) bolnavi.**Concluzii.** Au fost evidențiați la cei 26 bolnavi cu CN următorii factori de risc – consum excesiv de alimente conservate cu sare – 24 (92,3%), fumatul – 6 (23%), virusul Epstein Barr (EBV) – 12 (46,1%). Dezvoltarea CN depinde și de factorii genetici și de proteine latente ale membranei și altor molecule – antigene tumorale. Tehnologiile avansate de imagistică, precum RMN și PET-CT, pot îmbunătăți detectarea timpurie a CN. De asemenea dezvoltarea biomarkerilor specifici pentru CN ar putea permite diagnosticarea precoce prin teste de sânge sau salivă. Accesul mai bun la aceste tehnologii în regiunile cu resurse limitate ar putea avea un impact semnificativ asupra rezultatelor pacienților.**Cuvinte cheie:** carcinom nazofaringian, factori de risc, diagnostic, tratament personalizat, susceptibilitatea genetică.**Summary. Nasopharyngeal carcinoma – problems and solutions.****The aim:** to highlight nasopharyngeal carcinoma (CN) as a medico-social and clinical problem, solutions.**Materials and methods:** the study included current bibliographic studies and their analysis, 26 CN patients, with a mean age of 46.5±0.5 years. Patients were evaluated clinically, paraclinically, CT scans, MRI, PET, laboratory investigations, histopathological analyses.**Results.** CN patients were 7 women (26.9%), 19 (73.7%) men with an average age of 46.5 years. 26 (100%) were examined clinically and paraclinically, CT – 25(96.1%), MRI – 26 (100%), PET – 22(84.6%), which demonstrated radiological and imaging changes characteristic of CN. Metastases were confirmed in 18 patients (69.2%). Histopathology analyzes – G₁ – 5(19.3%), G₂ – 15(57.7%), G₃ – 6(23.0%), keratinized type 7 (26.9%) and non-keratinized – 19 (73.1%). Epstein Barr virus was positive in 13 (50%) patients.**Conclusions.** The following risk factors were identified in the 26 patients with CN - excessive consumption of food preserved with salt - 24 (92.3%), smoking - 6 (23%), Epstein Barr virus (EBV) - 12 (46.1%). CN development also depends on genetic factors and latent membrane proteins and other molecules – tumor antigens. Advanced imaging technologies such as MRI and PET-CT can improve the early detection of CN. Also, the development of specific biomarkers for CN could allow early diagnosis through blood or saliva tests. Better access to these technologies in resource-limited regions could have a significant impact on patient outcomes.**Key words:** nasopharyngeal carcinoma, risk factors, diagnosis, personalized treatment, genetic susceptibility.**Резюме. Рак носоглотки – проблемы и решения.****Цель:** осветить рак носоглотки (РН) как медико-социальную и клиническую проблему, пути ее решения.**Материалы и методы:** в исследование включены текущие библиографические исследования и их анализ, 26 больных ХН, средний возраст 46,5±0,5 года. Пациентов оценивали клинически, параклинически, КТ, МРТ, ПЭТ, лабораторные исследования, гистопатологические анализы.**Полученные результаты.** Больными ХН были 7 женщин (26,9%), мужчин 19 (73,7%), средний возраст 46,5 лет. Клинически и параклинически обследовано 26 (100%), КТ – 25 (96,1%), МРТ – 26 (100%), ПЭТ – 22

(84,6%), что выявило рентгенологические и визуализирующие изменения, характерные для ХН. Метастазы были подтверждены у 18 пациентов (69,2%). Гистопатологические анализы – G1 – 5 (19,3%), G2 – 15 (57,7%), G3 – 6 (23,0%), ороговеющий тип 7 (26,9%) и неороговевающий – 19 (73,1%). Вирус Эпштейна-Барра оказался положительным у 13 (50%) пациентов.

Выводы. У 26 больных ХН были выявлены следующие факторы риска: чрезмерное употребление продуктов, консервированных солью, – 24 (92,3%), курение – 6 (23%), вирус Эпштейна-Барра (ВЭБ) – 12 (46,1%). Развитие ХН также зависит от генетических факторов и латентных мембранных белков и других молекул – опухолевых антигенов. Передовые технологии визуализации, такие как МРТ и ПЭТ-КТ, могут улучшить раннее выявление ХН. Кроме того, разработка специфических биомаркеров ХН может позволить раннюю диагностику с помощью анализов крови или слюны. Улучшение доступа к этим технологиям в регионах с ограниченными ресурсами может оказать существенное влияние на результаты лечения пациентов.

Ключевые слова: рак носоглотки, факторы риска, диагностика, персонализированное лечение, генетическая предрасположенность.

Introducere.

Carcinomul nazofaringian (CN), cunoscut anterior sub numele de limfoepiteliom, este o afecțiune malignă care apare din epiteliul nazofaringelui. Endemică în China, malignitatea prezintă o rată variabilă de apariție variind de la o incidență mare în partea de sud a Chinei până la o rată scăzută în populația albă și în nordul Chinei, cu o incidență cuprinsă între 15 și 50 la 100.000 de locuitori. O interacțiune complexă a susceptibilității genetice și infecția cu virusul Epstein Barr (EBV) este responsabilă pentru boală [1].

O interacțiune a factorilor de mediu, structura genetică și infecția cu EBV este implicată în etiologia bolii. Factorii de mediu, inclusiv fumatul în populația vestică și nitrozaminele care conțin agenți alimentari, au fost considerați a fi implicați. În al doilea rând, structura genetică a demografiei implicate joacă, de asemenea, un rol vital, așa cum se explică prin incidența coplesitoare în populația chineză. În cele din urmă, infecția cu EBV, cuplată cu susceptibilitatea genetică, a demonstrat o relevanță substanțială pentru boală [2].

Carcinomul nazofaringian este extrem de endemic în China de Sud, Malay și populația indoneziană, împreună cu persoanele din Asia de Sud-Est. Rata variază de la o valoare minusculă de mai puțin de 1 la 100.000 de indivizi în zonele neendemice la o valoare ridicată de 25 până la 30 și, respectiv, 15 până la 20 de bărbați și femele la 100.000 de indivizi în zonele endemice [3].

Evaluarea histopatologică poate elucida în ce categorie se încadrează tumora. Din motive histopatologice, carcinomul nazofaringian poate fi clasificat în trei subgrupe principale conform clasificării OMS: Tip cheratinizant (20% până la 25%); Nekeratinizant: acest tip este asociat în principal cu EBV. Este subdivizat în 2 subgrupe: Tip nediferențiat nekeratinizant (60% până la 65%), Tip diferențiat nekeratinizant (10% până la 15%).

Investigațiile inițiale care includ hemoleucograma completă, teste ale funcției renale și hepatice pot fi

trimise pentru examinare inițială. O anomalie ar fi detectată în cazurile în care se suspectează o extensie hepatică împreună cu o deteriorare a funcției renale, deoarece tumora se divide într-un ritm rapid.

Virusul Epstein Barr a fost implicat invariabil în patogeneza procesului bolii. Pentru a stabili o asociere, trebuie comandate nivelurile serice de IgA. Acestea au semnificație atât diagnostică, cât și prognostică pentru procesul bolii.

CT: O tumoare locală poate fi vizualizată extinzându-se de la acoperișul faringelui. Scanarea CT este modalitatea de elecție în ceea ce privește invazia osoasă, iar extensia intracraniană trebuie vizualizată. Cu toate acestea, expunerea la radiații și valoarea sa limitată în ceea ce privește extensia țesuturilor moi și metastazele ganglionare fac ca RMN să fie modalitatea preferată.

Scanarea RMN: RMN este modalitatea superioară de evaluare a extensiei tumorii în musculatură și a metastazelor ganglionare. Volumul tumorii, împreună cu invazia locală, poate fi ușor de vizualizat și nu reprezintă nicio amenințare de radiație.

Scanarea PET: este modalitatea de alegere pentru evaluarea remisiunii și pentru investigarea recidivei. Scanarea PET-CT poate crește amploarea metastazelor la distanță, deoarece este o scanare a întregului corp. Cu toate acestea, RMN poate oferi un nivel mai mare de delimitare locală, făcându-l în continuare investigația de alegere pentru răspândirea locală [6].

Tumora poate fi vizualizată prin nasofaringoscopie, iar extensia locală împreună cu dimensiunea tumorii poate fi evaluată și poate fi luată biopsie. Cu toate acestea, evaluarea poate fi împiedicată dacă masa este prea mare pentru a accesa pasajul nazal.

Principalul tratament pentru carcinomul nazofaringian este radioterapia în leziunile locoregionale, deoarece varietatea nekeratinizantă este foarte radiosensibilă. Intervenția chirurgicală se limitează la procedurile de salvare în boli recurente,

în timp ce chimioterapia este preferată concomitent cu radiațiile în stadii avansate.

Radiația este tratamentul de elecție pentru leziunea locoregională. Radioterapia este eficientă în toate cazurile, cu excepția celor pentru metastaze la distanță, deci de la stadiul I la stadiul IVA. CN arată o tendință de răspândire rapidă la nivel regional, mai ales că nazofaringe este o cavitate mică, astfel încât răspândit în spațiile paranazofaringiene, musculatură și noduri comune. De asemenea, implicarea progresivă a părții controlaterale nu este un eveniment rar. În consecință, o doză de aproximativ 65 Gy pentru tumora primară cu 50 până la 55 Gy este, de asemenea, necesară pentru gâturile nodale negative [5].

O inovație recentă în sistemul de livrare utilizat pentru radiații este modularea intensității sau radioterapia cu intensitate modulată (IMRT). Sistemul este echipat cu un CT care preia bucăți din zona implicată. Medicul specifică zona vizată a fasciculului și modulează intensitatea fasciculului folosit.

Brahiterapia este o altă tehnică inovatoare pentru radioterapia țintită. Tehnica folosită este implantarea de granule de aur sau implanturi de iridiu, acoperite pentru radioterapie localizată, printr-o incizie divizată a palatului moale. Tehnica este utilă pentru volumul tumoral localizat care nu a prezentat nicio extensie intracraniană. Tehnica scutește orice afectare locală a organelor vitale.

Radioterapia este, de asemenea, utilizată atunci când se observă eșecul sau recurența tratamentului. S-a dovedit utilă atât în recidivele locale, cât și în defecțiunile ganglionare. În astfel de cazuri, brahiterapia este considerată ținând cont de friabilitatea țesutului local, de starea generală a pacientului și de impactul asupra organelor vitale ale regiunii.

CN este foarte chimiosensibil și radiosensibil. În boala locoregională avansată, chimioradioterapia concomitentă este principalul management. Boala răspunde mai bine prin inducție, iar terapia concomitentă este semnificativă în micșorarea volumului tumorii. Cel mai obișnuit agent utilizat ca linie inițială de intervenție chimioterapeutică este cisplatina. Standardul de îngrijire este o doză de 100 mg la fiecare trei săptămâni.

Chimioterapia este, de asemenea, opțiunea de alegere atunci când este implicată metastaza la distanță. CN cu polimetastază la distanță i se oferă chimioterapie paliativă. Agenții de elecție sunt cisplatin și 5-fluorouracil. Cu progresele recente, există o serie de agenți chimioterapeutici care sunt disponibili pentru continuarea terapiei. Cu toate acestea, rata medie de supraviețuire nu este mai mare de un an [6].

Intervenția chirurgicală este folosită doar ca opțiune de salvare. Nazofaringe este o zonă mică și adâncă, greu accesibilă, ceea ce face ca abordul chirurgical să fie dificil și poate fi inadecvat. Cu toate acestea, atunci când boala recurentă local este întâlnită, pacienților ar trebui să li se ofere opțiunea intervenției chirurgicale. Chirurgia este, de asemenea, unul dintre modurile cheie de management pentru oligo-metastaza la distanță în combinație cu radioterapia și radioablația [7].

Prognosticul general și rata de supraviețuire la 5 ani s-au îmbunătățit cu siguranță de la apariția nuanțelor în tehnicile de radioterapie. Acest lucru a scăzut drastic mortalitatea și morbiditatea asociate cu boală de la o supraviețuire raportată la 5 ani de 20% până la 40% la aproximativ 70% în ultimul deceniu [8].

Cu toate acestea, valoarea predictivă pentru prognostic în sistemul clasic de stadializare anatomică nu este suficientă și nici exactă. Adăugarea statusului ADN EBV al pacientului la noua (ediția a 8-a) face ca acest sistem să fie mai precis pentru estimarea prognosticului. În plus, alte studii arată alți biomarkeri eficienți pentru evaluarea prognosticului acestei tumori, cum ar fi metilarea miARN și ADN.

Leziunile pot avea complicații locale, inclusiv obstrucția trompelor lui Eustachie care provoacă otită medie cu revărsat (OME), obstrucție nazală persistentă și obstrucția căilor respiratorii orofaringiene. Efectul de masă care provoacă blocarea orofaringelui împiedică înghițirea și, dacă rămâne necontrolat, progresia acestuia poate duce la blocarea căilor respiratorii. Extensia intracraniană și implicarea nervilor cranieni sunt debilitante și pot avea o dizabilitate pe tot parcursul vieții chiar și după management.

Material și metode.

Au fost studiate datele științifice actuale conform bibliografiei selective. În studiu au fost incluși pacienți cu vârsta de 17-76 ani (17 (65,4%) din mediul rural și 9 (34,6% din mediul urban)) cu diagnosticul stabilit de cancer nazofaringian G_1-G_3 , $T_1-T_4N_0$, $M_{0-1,X}$. Diagnosticul a fost stabilit în conformitate cu localizarea anatomică, simptome inițiale, tehnici medicale avansate, scanarea CT, RMN, PET și investigațiilor de laborator – hemoleucograma, teste ale funcțiilor renale și hepatice, biopsia și analiza histopatologică, dar și examinarea la virusul EBV, Epstein Baar. Bolnavii au fost chestionați referitor la factorii de risc.

Rezultate.

Bolnavii cu CN s-au repartizat 7 femei (26,9%), 19 (73,7%) bărbați cu vârsta medie de 46,5 ani. Au fost examinați 26 (100%) clinic și paraclinic, CT –

25(96,1%), RMN – 26 (100%), PET – 22(84,6%), care au demonstrat schimbări radiologice și imagistice caracteristice pentru CN. Metastazele au fost confirmate la 18 bolnavi (69,2%). Analizele histopatologie – G_1 – 5(19,3%), G_2 – 15(57,7%), G_3 – 6(23,0%), tipul cheratinizat 7 (26,9%) și necheratinizat – 19 (73,1%). Virusul Epstein Barr a fost pozitiv la 13 (50%) bolnavi.

Concluzii.

1. Au fost evidențiate la cei 26 bolnavi cu CN următorii factori de risc – consum excesiv de alimente conservate cu sare – 24 (92,3%), fumatul – 6 (23%), virusul Epstein Barr (EBV) – 12 (46,1%).

2. Dezvoltarea carcinomului nazofaringian depinde de mai mulți factori, cum ar fi susceptibilitatea genetică, factorii de mediu și infecții precum infecția cu virusul Epstein-Barr (EBV). Multe studii au legat gene multiple de patogenza CN; una dintre aceste gene este o regiune în genele antigenului leucocitar uman (HLA) la cromozomul 6. Alte gene au fost identificate în diferite locații pe diferiți cromozomi, cum ar fi 13q12, 3q26, 5p15, 6p21 și 9p21. În afara de genele gazdă, EBV este foarte asociat cu CN [4]. Multe studii ilustrează multiple procese și mecanisme pe care EBV le poate activa sau inhiba în celula gazdă în timp ce o transformă într-o celulă canceroasă. EBV afectează celulele aducând proteinele codificate sau moleculele de ARN care afectează celulele gazdă, iar aceste molecule ar putea fi rezumate, dar nu limitate.

Proteina membranară latentă 1 (LMP1): este o proteină membranară codificată de virus și joacă un rol major în inducerea tumorigenezei. Efectul său principal este legat de factorul nuclear-kappa B (NF-kB). Activarea NF-kB va duce la afectarea multor alte proteine care joacă un rol important în diviziunea celulară, adeziune, diferențiere celulară, supraviețuire celulară. În plus față de NF-kB, LMP1 afectează mulți alți factori, proteine și procese de reglare a ADN-ului care afectează procesul de oncogeneză, cum ar fi TP53, EGFR, VEGF, gene legate de stemness, fibronectina etc. LMP1 este asociat cu un prognostic slab. **Latent Membrane Protein 2A (LMP2A):** este o oncoproteină membranară care este codificată în ADN-ul viral, are rol în tranziția epitelial-mezenchimală, deci invazie și migrare; **MicroARN (miARN):** sunt molecule de ARN necodante care au o funcție în reglarea procesului de exprimare a genelor și, prin urmare, afectează funcțiile și diviziunea celulară. EBV exprimă un nivel ridicat de miARN, cum ar fi transcriptele catenelor complementare, adică transcriptele spre dreapta BamHI-A (BART), care sunt foarte asociate cu patogenia CN, de exemplu, miR-BART3, miR-BART7 și miR-BART13. Deoarece aceste molecule

sunt abundente și ar putea fi excretate extracelular, acești miARN pot fi utilizați ca biomarker pentru diagnostic și predicție; **Alte molecule:** cum ar fi antigenul tumoral metastatic 1 (MTA1), care este corelat cu metastaza tumorii. Proteina antigenului nuclear Epstein-Barr 1 (EBNA1) este o proteină nucleară care este asociată cu transcripția virusului și cu metastaza limfatică [5].

3. Bolnavii cu CN s-au repartizat 7 femei (26,9%), 19 (73,7%) bărbați cu vârstă medie de 46,5 ani. Au fost examinați 26 (100%) clinic și paraclinic, CT – 25(96,1%), RMN – 26 (100%), PET – 22(84,6%), care au demonstrat schimbări radiologice și imagistice caracteristice pentru CN. Metastazele au fost confirmate la 18 bolnavi (69,2%). Analizele histopatologie – G_1 – 5(19,3%), G_2 – 15(57,7%), G_3 – 6(23,0%), tipul cheratinizat 7 (26,9%) și necheratinizat – 19 (73,1%). Virusul Epstein Barr a fost pozitiv la 13 (50%) bolnavi.

4. Tehnologiile avansate de imagistică, precum RMN și PET-CT, pot îmbunătăți detectarea timpurie a CN. De asemenea dezvoltarea biomarkerilor specifici pentru CN ar putea permite diagnosticarea precoce prin teste de sânge sau salivă. Accesul mai bun la aceste tehnologii în regiunile cu resurse limitate ar putea avea un impact semnificativ asupra rezultatelor pacienților.

5. Tratamentul CN trebuie să fie adaptat specific fiecărui pacient. Radioterapia este tratamentul de bază pentru CN, dar combinarea acesteia cu chimioterapia sau imunoterapia poate fi necesară în cazurile avansate. Progresele în tehnicile de radioterapie, cum ar fi radioterapia conformațională și radioterapia cu intensitate modulată (IMRT), permit țintirea mai precisă a tumorilor, reducând efectele secundare asupra țesuturilor sănătoase.

Bibliografie

1. Du T, Xiao J, Qiu Z, Wu K. Eficacitatea radioterapiei cu intensitatea modulată față de 2D-RT pentru tratamentul carcinomului nazofaringian: O revizuire sistematică și meta-analiză. Plus unu. 2019.
2. Sun L, Wang Y, Shi J, Zhu W, Wang X. Asociația plasmatică a virusului Epstein-Barr LMP1 și EBER1 cu celule tumorale circulante și metastaza carcinomului nazofaringian. Pathol Oncol Res. 2020 iulie.
3. Cao SM, Simons MJ, Qian CN. Prevalența și prevenirea carcinomului nazofaringian în China. Chin J Cancer. 2011 februarie.
4. Chen YP, Chan ATC, Le QT, Blanchard P, Sun Y, Ma J. Carcinom nazofaringian. Lancet. 06 iulie 2019.
5. Zhang H, Wang J, Yu D, Liu Y, Xue K, Zhao X. Rolul virusului Epstein-Barr în dezvoltarea carcinomului nazofaringian. Open Med (Războaie). 2017.
6. Adoga AA, Kokong DD, Ma'an ND, Silas OA, Dauda AM, Yaro JP, Mugu JG, Mgbachi CJ, Yabak CJ.

- Epidemiologia, tratamentul și factorii determinanți ai rezultatului cancerelor primare ale capului și gâtului la Spitalul Universitar Jos. *Cancerul J din Asia de Sud*. 2018.
7. Hay A, Simo R, Sala G, Tharavai S, Oakley R, Fry A, Cascarini L, Lei M, Guerro-Urbano T, Jeannon JP. Rezultatele intervenției chirurgicale de salvare pentru orofaringe și laringe: o experiență contemporană într-un centru de cancer din Regatul Unit. *Eur Arch Otorinolaringol.* apr 2019.
 8. Li J, Chen S, Peng S, Liu Y, Xing S, He X, Chen H. Nomograma prognostică pentru pacienții cu carcinom nazofaringian care încorporează biomarkeri hematologici și caracteristici clinice. *Int J Biol Sci.* 2018.
 9. Mereuță, I., Țîbîrnă, Gh., Năstase, C. Aspecte etiopatogenice ale carcinogenezei. Etapele ei și acțiunea carcinogenilor. In: *Sănătatea, medicina și bioetica în societatea contemporană: Studii inter și pluridisciplinare*, Ed. Ediția a 4-a, 29-30 octombrie 2021, Chișinău. Chișinău, Republica Moldova: „Print-Caro” SRL, 2021, Ediția a 4-a, pp. 317-324. ISBN 978-9975-56-935-4.
 10. Țîbîrnă, Gh., Gudumac, E., Railean, S., Lisița, N., Țîbîrnă, A., Lupan, R. Epidemiologia tumorilor maligne la copii. In: *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, 21-23 octombrie 2020, Chișinău. Chișinău: USMF, 2020, p. 731.*
 11. Țîbîrnă, Gh., Darii, V., Stratan, V. și al. Optimizarea tratamentului multimodal al cancerului laringian în baza evidențierii particularităților clinicomorfoimunologice. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2019, nr. 4(64), pp. 89-97. ISSN 1857-0011.
 12. Țîbîrnă, Gh., Clipca, A., Ciorici, V., Marandiuc, A., Ureche, V., Soltan, A. Caz clinic de tratament combinat al cancerului cavității orale. In: *Conferințele Institutului Regional de Oncologie Iasi*, 22-25 noiembrie 2018, Iași. Iași, România: Institutul Regional de Oncologie Iasi, 2018, Vol. 7, p. 417.

CZU: [618.3+618.19-006.6]-085.874.2

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.3-80.44>

PRINCIPIILE DIETETICE ALE PACIENTELOR CU CANCER MAMAR ASOCIAT CU SARCINA

^{1,2}Corneliu URECHE, doctor în științe medicale,³Vladimir CARAUȘ, doctor în științe biologice, cercetător științific superior,¹IMSP Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova²Spitalul „Repromed+”, Chișinău, Republica Moldova³IMSP Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie al Universității de Stat din Moldova,
Chișinău, Republica Moldovae-mail: ureche8cornel@gmail.com

Rezumat.

Gestionarea nutrițională a femeilor însărcinate cu cancer mamar este crucială pentru a asigura sănătatea atât a mamei, cât și a fătului. Interacțiunea dintre progresia cancerului, sarcină și dietă prezintă provocări unice care necesită o abordare cuprinzătoare a tratamentului.

Obiectiv: Revizuirea perspectivelor științifice internaționale cu privire la principiile dietetice cele mai potrivite pentru gestionarea femeilor însărcinate cu cancer mamar, concentrându-se pe echilibrarea sănătății materne și fetale, minimizarea efectelor secundare ale tratamentelor împotriva cancerului și menținerea unui statut nutrițional optim.

Metode: A fost efectuată o revizuire amplă a literaturii științifice internaționale și naționale actuale pentru a identifica componentele dietetice cheie, intervențiile nutriționale și ghidurile care influențează rezultatele pentru pacientele cu cancer mamar asociat sarcinii.

Rezultate: O dietă optimă este caracterizată de un aport energetic adecvat, proteine de înaltă calitate, acizi grași omega-3, micronutrienți și alimente bogate în antioxidanți, evitând în același timp alimentele carcinogene, pro-inflamatorii și cele cu activitate hormonală.

Concluzie: Terapia nutrițională pentru femeile însărcinate cu cancer mamar necesită o abordare individualizată, bazată pe dovezi, având ca scop optimizarea sănătății materne și fetale, susținerea terapiei împotriva cancerului și îmbunătățirea prognosticului. Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a stabili protocoale dietetice standardizate.

Cuvinte cheie: Cancer mamar, sarcină, nutriție, terapie dietetică, nutriție oncologică.

Abstract. Dietary principles for patients with pregnancy-associated breast cancer.

Background: The nutritional management of pregnant women with breast cancer is crucial to ensure the health of both the mother and the fetus. The interplay between cancer progression, pregnancy, and diet poses unique challenges that require a comprehensive approach to treatment.

Objective: To review the international scientific perspectives on the dietary principles best suited for managing pregnant women with breast cancer, focusing on balancing maternal and fetal health, minimizing side effects of cancer treatments, and maintaining optimal nutritional status.

Methods: An extensive review of current international scientific literature was conducted to identify key dietary components, nutritional interventions, and guidelines that influence outcomes for pregnant breast cancer patients.

Results: An optimal diet is characterized by adequate energy intake, high-quality proteins, omega-3 fatty acids, micronutrients, and antioxidant-rich foods, while avoiding carcinogenic, pro-inflammatory, and hormonally active foods.

Conclusion: Nutritional therapy for pregnant women with breast cancer requires an individualized, evidence-based approach, aimed at optimizing maternal and fetal health, supporting cancer therapy, and enhancing prognosis. Further research is needed to establish standardized dietary protocols.

Keywords: Breast cancer, pregnancy, nutrition, diet therapy, oncological nutrition.

Introducere.

Cancerul mamar asociat cu sarcina (CMAS) reprezintă una dintre provocările majore ale medicinei oncologice moderne. Deși incidența sa este relativ scăzută, fiind estimată la 1 caz la 3000-10.000 de sarcini [1], complexitatea interacțiunii dintre creșterea neoplazică, statusul hormonal și nevoile nutriționale crescute ale sarcinii face ca abordarea terapeutică să fie dificilă. Managementul nutrițional reprezintă un

pilon esențial al îngrijirii multidisciplinare a acestor paciente, având rolul de a susține atât starea de nutriție a mamei, cât și dezvoltarea fetală optimă, în contextul unui diagnostic de cancer și a tratamentelor asociate [11, 12].

Materiale și metode.

S-a efectuat o analiză aprofundată a literaturii de specialitate internaționale din bazele de date *PubMed*, *Cochrane Library*, și *ScienceDirect* pentru

a identifica studii clinice, meta-analize și ghiduri practice relevante pentru nutriția în contextul CMAS. Criteriile de includere au vizat articolele publicate între 2005-2023, care au abordat interacțiunea dintre dieta și evoluția cancerului mamar în timpul sarcinii. Termenii de căutare au inclus: „Pregnancy-associated breast cancer”, „Breast cancer nutrition”, „Diet in pregnancy and cancer”, „Maternal-fetal nutrition”. Un total de 72 de articole au fost incluse în revizuirea finală, după eliminarea articolelor fără relevanță practică sau cu date incomplete.

Rezultate.

Analiza literaturii de specialitate a permis identificarea unor principii dietetice fundamentale pentru pacientele gravide cu cancer mamar, ținând cont de particularitățile fiziologice și patologice ale acestei asocieri.

1. Aportul caloric adecvat și individualizat

În timpul sarcinii, necesarul energetic este crescut pentru a susține atât metabolismul bazal al mamei, cât și creșterea și dezvoltarea fetală. În prezența unui diagnostic de cancer mamar, necesarul caloric poate fi influențat de tratamentul oncologic (chirurgie, chimioterapie, radioterapie) și de efectele secundare ale acestuia, cum ar fi **cachexia**, **anorexia** sau **greuța** [5]. Aportul caloric ar trebui ajustat la 30-35 kcal/kg greutate corporală ideală pe zi, cu o creștere suplimentară de 300-500 kcal/zi în al doilea și al treilea trimestru.

2. Aportul optim de proteine de calitate superioară

Proteinele sunt esențiale pentru sinteza tisulară, producția de enzime și hormoni, și pentru susținerea răspunsului imun. Studiile au arătat că aportul insuficient de proteine poate compromite dezvoltarea fetală și poate afecta răspunsul organismului la terapia oncologică [4]. Se recomandă o doză zilnică de 1,2-1,5 g/kg greutate corporală, prioritară pentru surse proteice de înaltă valoare biologică, precum carne slabă, pește, lactate, ouă și leguminoase.

3. Aportul de grăsimi sănătoase, în special acizi grași omega-3

Grăsimile sănătoase, în special acizii grași polinesaturați omega-3, contribuie la reducerea inflamației sistemice și pot avea efecte benefice asupra metabolismului hormonal [18]. Se recomandă un aport de 20-30% din totalul kaloriilor zilnice sub formă de grăsimi, cu o atenție specială asupra surselor de omega-3, precum peștele gras (somon, macrou), uleiul de in și semințele de chia. Consumarea grăsimilor saturate și trans trebuie limitată.

4. Carbohidrați cu indice glicemic scăzut

Controlul glicemiei este crucial în contextul CMAS, deoarece fluctuațiile glicemice pot stimula

producția de insulină și a factorului de creștere insulin-like (IGF-1), care au un rol în creșterea tumorală [6]. Carbohidrații complecși, cu **indice glicemic scăzut** (ovăz, quinoa, orez brun, fructe cu conținut scăzut de zahăr) sunt preferați, iar consumul de zahăr rafinat și alimente procesate trebuie evitat.

5. Rolul antioxidant al vitaminelor și mineralelor

Pacientele cu CMAS au nevoie de un aport optim de micronutrienți, printre care vitamina D, fier, calciu, seleniu și acid folic, datorită rolului lor în metabolismul osos, hematopoieză și reglarea imunității [9]. Vitamina D, în special, a fost asociată cu un **prognostic mai bun** în cazurile de cancer mamar, iar deficitul acesteia trebuie corectat prin suplimentare. Se recomandă administrarea de suplimente multivitaminice prenatal recomandate de specialist.

6. Hidratarea optimă și suportul electrolitic

Hidratarea adecvată (2-3 litri de apă pe zi) și monitorizarea statusului electrolitic sunt esențiale pentru a preveni deshidratarea, mai ales în cazul chimioterapiei, care poate provoca diaree sau vărsături [15].

7. Evitarea alimentelor cu potențial dăunător

Alimentele care pot conține compuși pro-carcinogeni sau care stimulează inflamația trebuie evitate. Acestea includ:

- **Carnea procesată** și prăjită, care poate conține aminer heterociclice și hidrocarburi aromatice policiclice.
- **Alcoolul**, care poate crește riscul recurenței cancerului și poate afecta dezvoltarea fetală.
- **Alimente bogate în fitoestrogeni** (de exemplu, soia), care pot influența nivelurile de estrogen în organism.

Discuții

Literatura de specialitate subliniază importanța unei abordări nutriționale personalizate pentru pacientele cu CMAS, ținând cont de particularitățile oncologice, stadiul sarcinii și statusul nutrițional inițial. Diferite studii clinice au demonstrat că un aport nutrițional echilibrat poate ameliora simptomele asociate chimioterapiei [13] și poate îmbunătăți răspunsul la tratamentul oncologic. De asemenea, aportul optim de proteine și micronutrienți poate preveni **malnutriția proteico-calorică**, care este frecventă la pacientele cu cancer și sarcină și poate afecta atât dezvoltarea fetală, cât și prognosticul bolii.

Influența statusului hormonal asupra nutriției în CMAS este un aspect crucial, deoarece sarcina induce modificări hormonale semnificative, iar estrogenul și progesteronul pot afecta metabolismul tumoral și răspunsul la tratament. De exemplu, o creștere a

nivelurilor de **insulină** și **IGF-1** în sarcină a fost asociată cu o creștere a riscului de dezvoltare a cancerului mamar și cu o evoluție nefavorabilă a bolii [7].

Beneficiul consumului de alimente cu proprietăți antioxidante și antiinflamatorii, precum fructele de pădure, legumele crucifere (broccoli, varză, conopidă), nucile și ceaiul verde, este susținut de numeroase studii. Aceste alimente pot reduce stresul oxidativ și inflamația sistemică, având astfel un efect protector atât asupra mamei, cât și a fătului [10].

În ceea ce privește **toleranța la chimioterapie**, administrarea suplimentelor bogate în **acizi grași omega-3** a arătat efecte benefice asupra reducerii greaței și a pierderii în greutate asociate tratamentelor oncologice, precum și în ameliorarea simptomatologiei gastrointestinale [2].

Limitări ale studiilor actuale: Multe dintre ghidurile nutriționale pentru CMAS se bazează pe studii observaționale sau pe date limitate, iar abordarea personalizată a fiecărui caz este esențială. Variabilitatea în răspunsul pacienților la dietă și tratament, diferențele genetice și metabolice, precum și influențele socio-economice fac dificilă stabilirea unor recomandări universale.

Concluzii.

Gestionarea nutrițională a pacienților cu cancer mamar asociat sarcinii este esențială pentru optimizarea prognosticului și pentru susținerea sănătății materno-fetale. O abordare dietetică personalizată, bazată pe principii științifice, poate susține eficiența tratamentului oncologic, poate îmbunătăți toleranța la terapie și poate reduce riscul de complicații nutriționale și obstetricale. Dieta trebuie să asigure un aport echilibrat de proteine de calitate, grăsimi sănătoase, carbohidrați cu indice glicemic scăzut și micronutrienți esențiali, având în același timp grijă să evite alimentele pro-inflamatorii și potențial dăunătoare.

Este necesară elaborarea unor studii clinice randomizate, care să valideze impactul intervențiilor dietetice specifice asupra evoluției cancerului mamar în timpul sarcinii și asupra dezvoltării fetale. De asemenea, dezvoltarea unor ghiduri nutriționale standardizate ar fi deosebit de benefică pentru practicieni și pacienți.

Exemple de dietă:

1. Dieta mediteraneană

Dieta mediteraneană este una dintre cele mai studiate și eficiente diete pentru prevenirea cancerului și pentru sprijinirea pacienților cu cancer. Această dietă se concentrează pe alimente proaspete și naturale, fiind bogată în antioxidanți, fibre și acizi grași sănătoși.

Caracteristici cheie:

- **Grăsimi sănătoase:** Consumul de ulei de măsline extravirgin ca sursă principală de grăsimi.
- **Fructe și legume:** Aport ridicat de fructe, legume, leguminoase, nuci și semințe.
- **Cereale integrale:** Consumul de pâine integrală, orez brun, ovăz, quinoa.
- **Pește și fructe de mare:** Consum ridicat de pește gras (somon, sardine, macrou) și fructe de mare, ca surse de acizi grași omega-3.

● **Limitarea cărnii roșii și a zahărului:** Carnea roșie este limitată la o porție mică pe săptămână, iar zahărul și alimentele procesate sunt evitate.

Studii și beneficii:

- O metaanaliză a evidențiat că dieta mediteraneană poate reduce riscul de cancer mamar cu până la 57% și de cancer colorectal cu până la 40% [14].

2. Dieta pe bază de plante

O dietă pe bază de plante se concentrează pe consumul de fructe, legume, cereale integrale, nuci și semințe, cu limitarea sau eliminarea produselor de origine animală. Această dietă oferă o abundență de antioxidanți, vitamine, minerale și fibre, contribuind la reducerea inflamației și la susținerea sistemului imunitar.

Caracteristici cheie:

- **Alimente proaspete:** Prioritizarea fructelor și legumelor proaspete, în special a celor cu proprietăți anticancerigene (broccoli, roșii, fructe de pădure, usturoi, ceapă).
- **Leguminoase:** Consum frecvent de fasole, linte, năut și alte leguminoase, bogate în proteine și fibre.
- **Cereale integrale:** Evitarea cerealelor rafinate și alegerea celor integrale, precum orezul brun, hrișca, ovăzul și quinoa.

● **Limitarea alimentelor procesate:** Eliminarea alimentelor procesate și a zaharurilor adăugate, precum și limitarea alimentelor de origine animală.

Studii și beneficii:

- Un studiu efectuat pe 69.120 de participanți a arătat că cei care urmau o dietă pe bază de plante aveau un risc cu 15% mai mic de a dezvolta cancer [16].

3. Dieta ketogenică în context oncologic

Dieta ketogenică este o dietă săracă în carbohidrați și bogată în grăsimi, care induce starea de cetoză – procesul prin care organismul folosește grăsimile ca sursă principală de energie. În contextul cancerului, unele studii sugerează că reducerea aportului de carbohidrați poate limita disponibilitatea glucozei pentru celulele canceroase, potențial inhibându-le creșterea.

Caracteristici cheie:

- **Grăsimi sănătoase:** Aport crescut de grăsimi sănătoase (ulei de cocos, avocado, ulei de măsline, unt, nuci).

- **Proteine moderate:** Consum moderat de proteine, provenite din carne slabă, ouă, pește și produse lactate cu conținut scăzut de carbohidrați.

- **Aport scăzut de carbohidrați:** Limitați la aproximativ 5-10% din calorii, proveniți în principal din legume cu conținut scăzut de carbohidrați (verdețuri, conopidă, broccoli).

Studii și beneficii:

- Studiile sugerează că dieta ketogenică poate ajuta la îmbunătățirea calității vieții pacienților cu cancer și la reducerea efectelor secundare ale chimioterapiei [8]. Cu toate acestea, această dietă trebuie supravegheată de un specialist, deoarece nu este recomandată pentru toate tipurile de cancer.

4. Dieta DASH adaptată

Inițial concepută pentru a reduce tensiunea arterială, dieta DASH s-a dovedit benefică și în reducerea riscului de cancer. Această dietă pune accent pe un aport ridicat de fructe, legume, cereale integrale și lactate cu conținut scăzut de grăsimi, oferind un profil nutrițional echilibrat care susține sănătatea generală.

Caracteristici cheie:

- **Fructe și legume:** Minimum 4-5 porții de fructe și 4-5 porții de legume pe zi.

- **Cereale integrale:** Pâine integrală, orez brun, paste integrale.

- **Grăsimi sănătoase și lactate slabe:** Aport moderat de grăsimi și lactate cu conținut redus de grăsimi, precum iaurt și lapte degresat.

- **Limitarea sării și a alimentelor procesate:** Reducerea consumului de sare, alimente procesate și carne roșie.

Studii și beneficii:

- Un studiu publicat în *American Journal of Clinical Nutrition* a evidențiat că dieta DASH este asociată cu un risc scăzut de cancer colorectal, datorită consumului ridicat de antioxidanți și fibre [17].

5. Dieta de tip "Whole-Food, Plant-Based" (WFPB)

Această dietă, asemănătoare cu dieta pe bază de plante, pune accent pe consumul alimentelor în forma lor cea mai naturală, minim procesată. Alimentele integrale sunt consumate aproape de starea lor naturală, oferind un profil nutrițional bogat și echilibrat.

Caracteristici cheie:

- **Alimente integrale:** Consumul de alimente minim procesate sau neprocesate, precum fructele, legumele, cerealele integrale, nucile, semințele și leguminoasele.

- **Fibre și fitochimicale:** Aport ridicat de fibre și compuși fitochimici cu proprietăți antioxidante și antiinflamatorii.

- **Reducerea alimentelor de origine animală:** Evitarea cărnii, lactatelor și ouălor, sau consumarea lor într-o cantitate foarte limitată.

Studii și beneficii:

- Dieta WFPB a fost asociată cu o reducere semnificativă a riscului de cancer de prostată, sân și colorectal, datorită efectelor sale antiinflamatorii și antioxidante [3].

Mulțumiri.

Autorii mulțumesc Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie pentru sprijinul acordat în procesul de cercetare și elaborare a acestei lucrări, precum și personalului clinic implicat în monitorizarea și tratamentul pacienților.

Referințe bibliografice.

1. Anders, C.K. et al. Pregnancy and Breast Cancer. In: *Cancer*. 2009, pp. 2494-2502.
2. Baracos, V.E. et al. Omega-3 Fatty Acids and Cancer Therapy. In: *The Lancet Oncology*. 2018, pp. 235-245.
3. Campbell, T.C. *The China Study*. 2016, pp. 168-195.
4. Ferguson L.R., et al. Nutrigenomics, Epigenetics and Diet in Cancer Prevention. In: *Nutrition Reviews*. 2014, pp. 30-42.
5. Ferlay, J. et al. Global Cancer Statistics. In: *International Journal of Cancer*. 2015, pp. E359-E386.
6. Gallagher, E.J. et al. Insulin Resistance and Cancer. In: *The Lancet*. 2016, pp. 973-983.
7. Key, T.J. et al. Hormones and Breast Cancer Risk. In: *Breast Cancer Research*. 2013, pp. 13-19.
8. Klement, R.J. et al. Ketogenic Diets in Cancer Therapy. In: *Nutrition & Metabolism*. 2016, pp. 11-29.
9. Kotsopoulos, J. et al. Nutrition and Breast Cancer: Epidemiological Evidence. In: *Breast Cancer Research and Treatment*. 2010, pp. 377-386.
10. Luna-Vital, D.A. et al. Anti-inflammatory and Antioxidant Effects of Diet on Cancer. In: *Phytochemistry Reviews*. 2017, pp. 295-308.
11. Mereuță, I. *Oncologia*. Chișinău: 2024. 680 p. ISBN 978-9975-3658-7-1.
12. Mereuță, I., Strutinschi, T. Sănătatea și alimentația – o nouă paradigmă. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științele vieții*. 2019, nr. 3(339), pp. 47-56. ISSN 1857-064X.
13. Mourouti, N. et al. Dietary Patterns and Breast Cancer Risk. In: *Journal of the American Dietetic Association*. 2015, pp. 1026-1037.
14. Schwingshackl, L. et al. Dietary Patterns, Risk of Cancer, and Cardiovascular Disease. In: *American Journal of Clinical Nutrition*. 2017, pp. 605-616.
15. Shils, M.E., et al. Nutrition in Cancer Care. In: *Modern Nutrition in Health and Disease*. 2012, pp. 1072-1092.
16. Tantamango-Bartley, Y. et al. Vegetarian Diets and the Incidence of Cancer. In: *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2013, pp. 2907-2917.
17. Wirth, M.D. et al. Inflammatory Dietary Patterns and Cancer Risk. In: *American Journal of Clinical Nutrition*. 2014, pp. 2156-2163.
18. Yam, D. et al. Diet and Breast Cancer Risk. In: *Cancer Research*. 2001, pp. 6119-6123.

CZU: CZU: 614.1/.2:368.9.06(478)

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.3-80.45>

UNELE MODALITĂȚI DE ANALIZĂ A SISTEMULUI DE ASIGURĂRI MEDICALE: REFLECȚII ȘI SUGESTII

¹Efim ARAMĂ, profesor consultant,²Natalia GAȘIȚOI, dr., conf. univ., rector³Svetlana LOZOVANU, dr. în șt. med., conf. univ.,³Andrei GANENCO, asist. univ.,¹Catedra de Fiziologie a omului și Biofizică, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”

Chișinău, Republica Moldova

²Universitatea de Stat „Alecu Russo” din Bălți³Catedra de Fiziologie a omului și Biofizică

Rezumat.

Premise: În articol se face o analiză a tratărilor de către diferiți autori a sistemului de asigurări medicale în Republica Moldova; sunt enumerați și analizați factorii cu impact asupra sănătății omului. Printre acești factori relevanți este mediul care poate contribui la creșterea numărului pacienților, deoarece în anumite cazuri el se transformă într-un generator de cele mai diverse riscuri pentru sănătatea populației.

Obiective: Autorii propun luarea în considerare a diverselor riscuri pentru sănătatea populației și posibilitatea de ameliorarea acesteia folosind tehnologiile avansate și metodele matematice.

Materiale și metode. În calitate de materiale au servit datele statistice ale Biroului Național de Statistică. Ca metode au fost utilizate analiza și calculele matematice.

Rezultate: Este analizat soldul natalitate-mortalitate la 1000 de locuitori în Republica Moldova; este caracterizată statistica repartizării fondurilor de bază pe tipuri de activități medicale; sunt identificate componentele sistemului ocrotirii sănătății în Republica Moldova, inclusiv sistemul informațional, medical, managerial. În baza datelor statistice în articol sunt cuantificate dependențele corelative, este propus algoritmul de calcul al parametrilor ecuațiilor de regresie.

Concluzii: În perioada 2003-2018, Republica Moldova a înregistrat un sold negativ al natalității și mortalității, ceea ce înseamnă că rata natalității la 1000 de locuitori a fost mai mică decât rata mortalității. Problema acestui sold, într-o anumită măsură, ar putea fi soluționată prin optimizarea repartizării fondurilor de bază pe tipuri de activități medicale. În acest scop este necesară analiza dependenței mortalității pe tipurile de activități medicale. Elaborarea unui sistem de ecuații de regresie ar putea contribui la redistribuirea unor fonduri în scopul reducerii nivelului de mortalitate.

Materialul propus prezintă interes pentru un diapazon larg de cititori, inclusiv și pentru potențialii pacienți.

Cuvinte cheie: Sistemul ocrotirii sănătății, sistemul de asigurări medicale, servicii medicale, eforturi științifice, rata mortalității, rata natalității.

Abstract. Some ways of analyzing the health insurance system: reflections and suggestions.

Premises: The article analyzes how different authors address the healthcare insurance system in the Republic of Moldova. It identifies and examines factors impacting human health. Among these relevant factors, the environment is highlighted as a contributor to the increase in the number of patients, as it can, in some cases, become a generator of diverse health risks for the population.

Objectives: The authors suggest taking into account various health risks for the population and exploring ways to improve public health using advanced technologies and mathematical methods.

Materials and Methods: Statistical data from the National Bureau of Statistics served as the material for the study. Analysis and mathematical calculations were employed as methods.

Results: The article analyzes the birth-mortality balance per 1,000 inhabitants in the Republic of Moldova. It characterizes the statistical distribution of basic funds by types of medical activities and identifies components of the healthcare system in the Republic of Moldova, including informational, medical, and managerial systems. Based on statistical data, the article quantifies correlative dependencies and proposes an algorithm for calculating regression equation parameters.

Conclusions: Between 2003 and 2018, the Republic of Moldova recorded a negative birth-mortality balance, meaning that the birth rate per 1,000 inhabitants was lower than the mortality rate. The issue of this balance could be partially addressed by optimizing the allocation of basic funds among different types of medical activities. To this end, analyzing the dependence of mortality on types of medical activities is necessary. Developing a system of regression equations could contribute to redistributing some funds to reduce the mortality rate.

The proposed material is of interest to a wide range of readers, including potential patients.

Keywords: Healthcare system, health insurance system, medical services, scientific efforts, mortality rate, birth rate.

1. Preliminarii

Eficiența oricărui proces, inclusiv a activității de tratament medical al populației, este determinată de raportul Efecte – Eforturi. Tratarea unui bolnav costă. Însă, dacă sunt depuse eforturi preventive, adică eforturi pentru prevenirea unor factori de risc, eficiența va crește. Pentru că este dificil să enumerăm totalitatea de maladii ce afectează sănătatea populației Republicii Moldova, ne putem limita, spre exemplu, la maladiile cardiovasculare [1]- [8]. Tratamentele medicale nu întotdeauna sunt însoțite și de succese. O parte din rezultatele negative (decesele premature) apriori ar fi fost posibil de preîntâmpinat [9] prin crearea și promovarea unui mod de viață sănătos, promovarea unei asistențe medicale echitabile, extinderea și perfecționarea sistemului medical de supraveghere, reducerea consumului de alcool, tutun, sodiu, consilierea populației și promovarea unui stil de viață sănătos. În acest context unel activități publice ale producătorilor de vinuri ar trebui interzise **sub forma în care au loc astăzi, urmând reorientarea lor spre educarea oamenilor spre un consum moderat și civilizat**. Eliminarea factorilor de risc pentru sănătatea populației poate contribui la reducerea costurilor pentru tratarea pacienților potențiali. Multe maladii (hipertensiunea, hiperglicemia, hipercolesterolemia) sunt generate de consumul de tutun, alcool, regimul alimentar nesănătos. Figurativ vorbind, **sistemul de asigurare a culturilor agricole pentru a evita unele cheltuieli potențiale, recurg la spulberarea norilor de gheață**. Deci, sistemul de asigurări medicale din Republica Moldova trebuie să-și orienteze unele resurse financiare destinate inițierii populației în cunoștințe elementare despre sănătate.

2. Factori cu impact negativ asupra sănătății omului

Unii autori [10] propun o „diagramă de flux a identificării eligibilității respondenților pentru participare în interviu telefonic privind monitorizarea factorilor de risc pentru bolile cardiovasculare.” Este o propunere, în viziunea noastră, discutabilă. O alternativă ar fi: activitățile de serviciu ale fiecărui medic de familie sunt imprimate în baza de date ale acestuia (ale medicului). Acestea (datele) în mod automat sunt transmise pentru a fi luate la evidență și procesate în baza de date integrale. Datele despre evoluția sănătății, a impactului factorilor de risc trebuie să fie veridice, rezultate din analizele specialiștilor, experților. Suplimentar, analiza, de exemplu, a ratei standartizate a mortalității prin boala ischemică cardiacă în funcție de vârstă și gen la 100 mii locuitori, în Republica Moldova necesită a fi analizată concomitent cu apariția în dotarea medicilor a unor noi tehnologii și medicamente.

La baza eficientizării funcționării sistemului de asigurări medicale trebuie să fie puse și eforturile pentru identificarea rezervelor organizaționale, manageriale, de supraveghere a factorilor de risc pentru orice maladie, inclusiv pentru cele cardiovasculare. Factorii de risc necesită o supraveghere permanentă. Aceștia sunt cei mai diferiți: calitatea apei potabile, a produselor agroalimentare, a celor de uz casnic, calitatea aerului respirat de populația Republicii Moldova. În lucrarea ”Estimarea igienică a conținutului de plumb în factorii de risc și posibilități de reducere a riscului asociat pentru sănătate”, USMF, 2018 autorul E. Jordan [11] se referă la estimarea conținutului de plumb în factorii de mediu din Republica Moldova și elaborarea măsurilor privind reducerea impactului nefast asupra sănătății populației. Pentru realizarea acestui scop autorul propune: determinarea concentrației de plumb în componentele mediului ambiant (aer, sol, apă, produse alimentare, vegetație); determinarea concentrației de plumb în mediile biologice (sânge, urină, alte substraturi ale organismului uman); evaluarea riscului pentru sănătate asociat expunerii populației țării la sursele de plumb; elaborarea măsurilor complexe de minimizare a gradului de expunere a populației la sursele de plumb. Autorul recomandă 1/ pentru autoritățile publice centrale: fortificarea suportului legal privind ocrotirea sănătății populației și protecția mediului; consolidarea capacităților autorităților competente abilitate cu controlul calității, autorizarea importului și comercializarea produselor cu risc sporit, pentru verificarea conformității, calității și respectării legislației de către agenții economici care activează în domeniul dat; acordarea unei atenții mai mari supravegherii conținutului de substanțe toxice, efectuarea testărilor periodice selective periodice ale conținutului de plumb în mediu și în unele produse; reglementarea și monitorizarea concentrației de plumb în sânge; interzicerea comercializării combustibililor pe bază de plumb; monitorizarea plumbului în aerul atmosferic; reglementarea și monitorizarea plumbului în apa potabilă; interzicerea lucrărilor de construcții și reparații cu utilizarea vopselelor emaliate; 2/ pentru instituțiile de sănătate publică, instituțiile de cercetare și medico-sanitare: actualizarea normativelor admise pentru plumb în factorii de mediu și produsele nealimentare destinate copiilor; supravegherea și reglementarea expunerii populației la sursele de plumb; implementarea în practică a recomandărilor instituțiilor internaționale; monitorizarea concentrației de plumb în sânge în scopul prevenirii intoxicațiilor; 3/ pentru populație: informarea populației despre pericolul plumbului asupra sănătății și prevenirea intoxicațiilor cu acest metal; distribuirea pliantelor

informative; solicitarea investigațiilor privind concentrația plumbului în sânge; informarea corectă a tuturor cetățenilor prin intermediul mass-media cu privire la pericolul potențial al surselor de plumb și măsurile de prevenție; consumatorii trebuie să evite procurarea produselor de larg consum cu conținut de plumb; în perimetrul casnic, al școlilor, grădinițelor, terenuri de joacă etc. să fie utilizate doar vopsele care nu conțin plumb; industria de producere a vopselelor și importatorii acestora să stopeze producerea, importul vopselelor cu conținut de plumb. Din cele expuse mai sus se poate concluziona: riscurile potențiale necesită a fi depistate, identificate; riscurile pot fi eliminate prin comportamentul populației și elaborarea unor acte normative la nivel macro, micro; riscurile persoanelor de a deveni pacienți generează costuri din partea sistemului de asigurări medicale. Metaforic, asigurarea sănătății unei persoane poate fi interpretată ca „vinderea” riscurilor potențiale care pot afecta sănătatea respectivei persoane. Asigurătorul, „cumpărând” riscurile, își asumă tratamentele medicale gratuite. Riscurile pot fi active și pasive. Riscurile active pot fi prevenite, ocolite, „comercializate”. Cele pasive (cutremur de pământ, de exemplu) nu pot fi nici prevenite, nici ocolite.

Frecvent unii autori vorbesc despre managementul riscurilor, ceea ce este discutabil. Dacă riscurile ar putea fi „conduse”, atunci acestea nu ar trebui să se numească riscuri. Vinderea, comercializarea riscului nu înseamnă dispariția potențială a acestuia. Riscul cu aceiași probabilitate se va realiza, doar că pierderile de bunuri, costurile de tratament a sănătății vor fi suportate deja de către asigurător. Poate sau nu să se lipsească societatea de asigurări de tot felul? Admitem răspunsul „da”. În acest caz, dacă riscul potențial devine realitate, persoana afectată trebuie să suporte financiar toate afecțiunile generate de riscul respectiv. În acest caz, costurile ar putea depăși posibilitățile financiare ale pacientului. Tratarea unei maladii nu se reduce doar la costurile serviciilor prestate de către medic. Acestea includ costul utilajelor, tehnologiilor utilizate în procesul de tratare a maladii respective. Costurile enorme de tratament medical pot fi acoperite doar cu contribuția tuturor. Odată cu creșterea numărului de persoane asigurate, capacitățile de perfecționare a sistemului medical cresc; contribuțiile per persoană pot fi reduse. În situația când toată populație este asigurată, cei sănătoși achită costul tratamentului pentru cei bolnavi. În principiu sistemul de ocrotire a sănătății din Republica Moldova își poate prognoza numărul pacienților potențiali în profilul maladiilor, în profilul localităților. În baza unor astfel de prognoze pot fi elaborate programe strategice de funcționare a

sistemului medical. Unele maladii sunt bine cunoscute de populația țării, altele rămân în „umbră”. O analiză complexă și, în viziunea noastră științific reușită tratată a maladiilor din „umbră” o găsim în lucrarea autorului Serghei Vârlan [12].

În scopul eficientizării activităților sistemului de asigurări medicale sunt necesare eforturi științifico-practice pentru identificarea riscurilor generatoare de cele mai diverse maladii, inclusiv studierea variațiilor concentrațiilor de radon în aerul interior al locuințelor și edificiilor din republică. În acest context sunt necesare studii științifico-practice de identificat în profil teritorial tipurile de radiații ionizante; riscurile expunerii populației la radiații ionizante, care pot genera diferite tipuri de cancer. În Republica Moldova sunt efectuate cercetări: evaluarea sanitaro-igienică a concentrațiilor radionuclizilor în materialele de construcții, în sol, în ape, în aerul de interior din încăperile locative și de producție. Separat este identificată structura morbidității cauzate de maladiile oncologice în profilul Nord, Centru, Sud. Sunt necesare, în acest context: identificarea corelației între nivelul de concentrație a radionuclizilor și structura morbidității în profil teritorial; identificarea elasticității morbidității în raport cu nivelul de concentrație a radionuclizilor. Cunoscând dinamica radionuclizilor, poate fi identificată dinamica morbidității cauzate de maladii oncologice. O astfel de informație poate fi utilă pentru sistemul de asigurări medicale, care își poate eficientiza activitățile prin dotarea sistemului medical cu tehnologii, aparate, prin prevenirea unor maladii oncologice, deci, prin reducerea unor cheltuieli potențiale, prin contribuții la creșterea longevității vieții. Riscurile pot fi prevenite, depășite, comercializate (asigurările), dar și „acceptabile”. De exemplu, persoanele care își injectează droguri pot fi considerate persoane ce și-au creat un risc și îl „acceptă”. La nivel global, astfel de persoane sunt peste 250 milioane, circa 0,3 % din populația Terrei. Unica soluție, în procesele de reducere a numărului de persoane, care și injectează droguri, în viziunea noastră, este promovarea pe toate căile în toate instituțiile de educație a unui stil de viață sănătos cu creșterea responsabilității față de propria persoană. Pentru orice om sănătatea reprezintă o valoare vitală, net superioară tuturor valorilor de bunuri. Sănătatea ocupă cea mai înaltă treaptă în ierarhia tuturor valorilor. Sănătatea este un activ necesar care îi permite omului să-și crească potențialul fizic și intelectual, potențialul creativ, inovativ pe parcursul întregii vieți. Sănătatea îi permite omului să facă față unor situații periculoase, șocurilor economice, calamităților naturale. Dreptul la sănătate este un drept social, la care trebuie să aibă acces fiecare

membru al societății umane. Și sănătatea, și boala pot fi interpretate ca stări biologice, psihice, sociale ale omului: practic a fost demonstrat că oamenii cu o anumită pregătire intelectuală, inteligenți au o longevitate a vieții relativ mai mare decât persoanele cu intelectul redus. Sănătatea este dependentă de specificul muncii, de calitatea vieții, de calitatea sistemului medical. Deosebim factori ce fortifică sănătatea și factori cu impact negativ asupra sănătății (consumul de alcool, tutun, narcotice, mediul nociv etc.) Omul trebuie să evite, să nu accepte activitățile generatoare de riscuri. Sistemul de asigurare medicală a sănătății este o formă de depășire a unor riscuri.

Începând cu 01.01.2004 în Republica Moldova asistența medicală, în caz de necesitate a devenit obligatorie, în consecință a crescut gradul de stabilitate financiară a sistemului medical, s-a îmbunătățit accesul populației la serviciile medicale de bază. Asigurarea obligatorie a asistenței medicale (AOAM) a contribuit la creșterea cererii de asistență medicală. În aceste condiții, sistemul medical este impus de situație să-și optimizeze, sporească eficiența activităților. Starea de sănătate a omului este determinată de un șir de factori, inclusiv: 1- de comportamentul omului în diverse situații pe parcursul vieții; 2 – de progresul tehnologic, inovațional la nivel global; 3 – de îngrijirile de propria sănătate; 4 – de realizările științifice, practice, inovaționale ale sistemului medical național; 5 – de mediul de trai și de muncă; 6 – de calitatea vieții; 7- de biologia omului; 8 – de nivelul de dezvoltare intelectuală a omului.

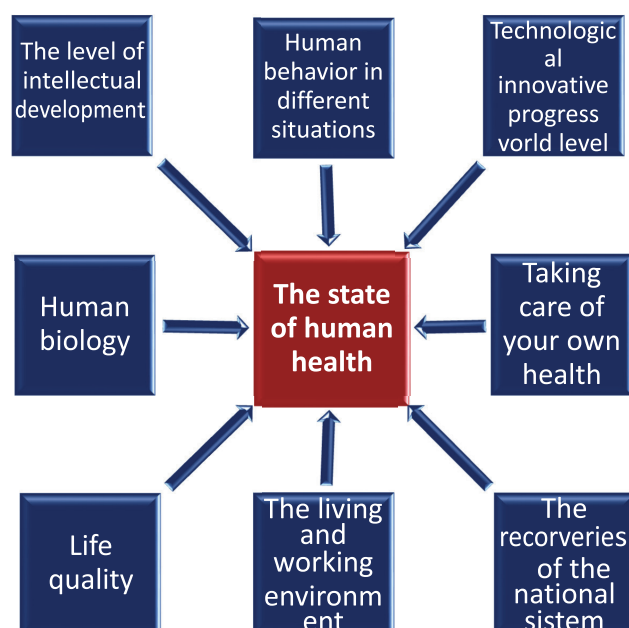


Figura 1. Starea de sănătate a omului.

Uneori unii pacienți pun semnul egalității între tratarea unei maladii și repararea unui autovehicul. Pacientul se revoltă că a plătit, dar rezultatele tratării

nu sunt cele sperate. Funcționarea biologică a organismului uman, în mare măsură, pentru știința medicală este considerată o cutie neagră, pentru care sunt cunoscute intrările (input-ul) și ieșirile (output-ul). Actualmente posibilitățile tratării multor maladii sunt limitate. În Republica Moldova eforturile, ponderea cheltuielilor pentru ocrotirea sănătății depășesc 5,5% din PIB; cu sistemul AOAM sunt cuprinse peste 90% din populație; circa 50% din cheltuieli provin din surse bugetare. Însă cheltuielile pentru sănătate per locuitor sunt mult sub nivelul țărilor industriale puternic dezvoltate. În Republica Moldova, în viziunea unor locuitori, mai persistă conceptul sovietic: statul este obligat să fie responsabil de prestările gratuite ale serviciilor medicale. Astfel de viziuni nu contribuie la creșterea AOAM. Unele boli sunt asociate cu sărăcia. În viziunea noastră, acestea trebuie asociate cu nivelul intelectual redus, căci dacă pentru alcool, tutun, droguri se găsesc bani, de ce nu se găsesc și pentru sănătate? Fiecare om este necesar să conștientizeze că toate activele materiale ale sale sunt secunde în comparație cu eforturile de tot felul, inclusiv financiare, de a-și ocroti sănătatea. Statul este doar un partener în procesele de menținere a sănătății; omul este principalul responsabil de propria sănătate.

3. Asigurarea obligatorie a asistenței medicale și sistemul de ocrotire a sănătății.

Sunt necesare de elaborat coșul de servicii medicale prestate gratuit (maladii transmisibile, social periculoase); coșul de AOAM. Datorită AOAM speranța de viață în Republica Moldova a crescut în ultimi 30 de ani cu peste 6.7 ani. Indicele dezvoltării umane al Republicii Moldova depășește acest indice al grupului de țări cu o dezvoltare umană medie de 1,1 ori, dar constituie doar 92,6% din indicele statelor din Europa. Conform datelor BNS soldul natalitate-mortalitate la 1000 de locuitori este negativ (Tabelul 1). Cauzele deceselor: 57,8 bolile aparatului circulator; 15,3 – tumori; 9,4 – bolile aparatului digestiv; 6,9%- accidente, intoxicații; 4,6 – bolile aparatului respirator; 6% - alte cauze. Cunoscând cauzele deceselor, prognozele maladiilor potențiale sistemul de asigurări medicale își poate programa cheltuielile pentru procurarea unor aparate, tehnici de tratarea maladiilor respective. Mijloacele financiare ale SAM necesită a fi utilizate nu numai pentru serviciile medicale curente, pentru asistența medicală, pentru administrarea (reglarea) sistemului, ci și pentru prevenirea unor maladii potențiale, generate de anumite riscuri, pentru modernizarea metodelor de tratament, pentru servicii medicale de o înaltă performanță.

Repartizarea fondului de bază pe tipuri de asistență medicală poate fi efectuată utilizând datele

Tabelul 1.

Soldul natalitate-mortalitate la 1000 de locuitori.

Anul	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Natalitatea	10.1	10.6	10.5	10.5	10.6	10.9	11.4	11.4	11.0	11.1	10.6	10.9	10.9	10.8	10.7	10.6
Mortalitatea	11.9	11.6	12.04	12.0	11.5	11.8	11.8	12.3	11.0	11.1	11.7	10.9	11.2	11.1	11.2	11.8
Spor natural	-0.8	-1.0	-1.9	-1.5	-0.9	-0.9	-0.4	-0.9	0	0	-11.1	0	-0.3	-0.3	-0.5	-1.2

Tabelul 2.

Repartizarea în % a fondului de bază pe tipuri de activități medicale

Anul Activit. medic	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Asistență Medicală Urgent	10.9	10.3	9.0	8.6	9.3	9.1	9.1	8.8	8.6	8.4	8.5	8.3	8.5	8.7
Asistență Medicală primară	25.1	29.8	30.9	30.1	30.6	31.1	30.1	30.0	30.0	30.1	30.1	32.2	33.6	35.2
Asistență medicală specializată	4.3	5.2	6.5	6.7	7.4	7.7	7.1	7.5	7.4	7.4	7.3	7.3	7.4	7.5
Asistență medicală spitalicească	59.7	53.1	52.1	52.1	50.1	49.8	50.7	51.0	50.4	50.4	50.5	48.7	46.6	44.3
Asistență medicală de performanșă	-	1.6	1.4	2.3	2.5	2.2	2.3	2.5	3.5	3.5	3.5	3.3	3.8	4.2
Ingrigiri medicale comunitare	-	-	0.07	0.2	0.1	0.1	0.7	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1	0.1
Total	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

statistice, sau în baza recomandărilor unor medici notorii. Totuși, datele statistice reflectă structura serviciilor medicale (Tabelul 2).

În sistemul de asigurări medicale din Republica Moldova cheltuielile maxime le constituie cele legate de asistența medicală spitalicească; cheltuielile minime – îngrijirile medicale comunitare. Total, cheltuielile medicale, de exemplu, în 2017 au constituit circa 6 miliarde de lei. O modalitate de reducere a cheltuielilor legate de asistența medicală spitalicească o constituie asistența medicală primară (Figura 2). Sistemul de asigurări medicale, majorând cheltuielile destinate asistenței primare medicale, soluționează 2 probleme: 1/ contribuie la reducerea numărului maladiilor potențiale; 2/ își crește potențialul financiar, destinat altor activități medicale necesare. Prevenirea maladiilor costă mai ieftin decât tratarea acestora. Repartizarea fondului de bază pe tipuri de activități medicale în profilul anilor 2004-2015 poate fi transcrisă în mărimi relative, în ponderi care se determină după relația de calcul:

$$P_t = \frac{X_t}{\sum_{t=1}^6 X_t}; t = 1; 2; \dots; 14$$

Ponderile acestea sunt date în tabelul 2.

Se poate de definit sau nu noțiunea de sănătate? Este știut că definițiile, în orice știință, nu sunt mai mult decât un limbaj în care autorul respectiv intenționează să-și expună un material. Definiția este o operațiune logică prin care se specifică proprietățile caracteristice

ale unui obiect sau înțelesul unui termen. Definițiile sunt expresii mult „condensate”, cu un număr minim de cuvinte. Exemplu poate servi definiția sănătății, formulată de Hippocrate: “Sănătatea prezintă o stare de echilibru între corp, minte și mediu”. Alte definiții ale noțiunii de sănătate sunt lipsă. Toate încercările de a defini sănătatea sunt doar interpretări ale unor stări ale omului. Este sau nu vre-o corelație dintre sănătate și durata vieții omului? Pot fi găsite exemple când unii oameni au fost bolnavi toată viața, dar au ajuns până la adânci bătrânețe. Pot fi găsite cazuri când omul moare “sănătos”. Încercările de a defini sănătatea sunt inutile. Eforturile de a crea condiții ca omul să fie sănătos sunt necesare, în primul rând, din partea acestuia (omului) și în al doilea rând – din partea sistemului de asigurări medicale. Actualmente suntem martorii celei de a patra revoluții industriale. Tehnologiile informaționale, cu certitudine, vor invada și medicina. Sănătatea omului este asigurată de funcționarea în organismul omului o mulțime de homeostate. Homeostatele sunt niște sisteme biologice care se autoreglează. De exemplu, dacă în stomacul omului aciditatea depășește norma biologică, homeostatul pune în “funcție” glandele care reduc aciditatea; dacă în stomacul omului aciditatea este sub nivelul biologic necesar, atunci homeostatul pune în “funcție” alte glande care sporesc aciditatea. Astfel de homeostate în sistemul biologic uman funcționează fără ca să intervină sistemul nervos central. Orice deviere de la normativele biologice poate fi considerată micromaladie. Omul își poate da

seama de apariția unei maladii în situațiile când au ieșit din “funcțiune” unele sau altele din sistemele biologice cu funcții de atenuare, de reducere a unor abateri. Pornind de la acest concept, medicul trebuie să trateze nu consecințele (abaterile), ci cauza, homeostaza respectivă. Coordonatorul general cu activitatea homeostazelor este Hipotalamusul. Deci, starea sănătății omului poate fi interpretată ca prezența sau absența unor abateri de la normele biologice. Pe parcursul celei de a patra revoluții industriale (durata 2010-2030) pot fi creați senzori care, fiind introduși în organismul uman vor transmite în continuu date despre “sănătatea” homeostazelor. Nici o tehnologie medicală modernă, dotată cu diverși senzori nu va putea contribui la menținerea sănătății, dacă omul respectiv nu-și orientează stilul de viață în direcția protejării sănătății. Este firesc că și medicii de familie pot contribui la creșterea nivelului de sănătate a societății. Actualmente medicii de familie sunt ocupați preponderent (70%) cu asistența medicală curativă. Prevenirea bolilor potențiale prin promovarea unui stil de viață sănătos ar putea contribui la reduceri considerabile ale cheltuielilor pentru tratarea bolilor. Identificarea factorilor de risc pentru sănătatea potențialilor pacienți trebuie să devină pentru medicii de familie activitatea de primă importanță.

4. Sistemul de ocrotire a sănătății și noile tehnologii.

În activitățile medicale sunt necesare de formulat și soluționat un șir de probleme, inclusiv: planificarea serviciilor medicale prestate de către ambulatorii în profil teritorial; identificarea rezervelor optime de diverse materiale; asigurarea pacienților potențială cu acces la telemedicină; studierea bolilor specifice unor activități umane, unor zone, unor profesii; crearea unor baze de date, unor sisteme informaționale despre evoluția unor maladii a pacienților luați la evidență de către medic. În linii mari, sistemul ocrotirii sănătății (SOS), în viziunea noastră, este constituit dintr-o mulțime de servicii și eforturi medicale orientate spre ocrotirea sănătății umane.

La nivel macro SOS este constituit din subsistemele: 1/ specificul problemelor SOS; 2/ metodele cercetărilor operaționale, matematice în SOS; 3/ planificarea sistemului SOS; 4/ funcționarea SOS în condițiile telemedicinii [13]; 5/ modalități de repartizare a fondurilor (finanțelor) în SOS; 6/ modalități de perfecționare a SOS (Figura 2).

Procesul prestării serviciilor medicale este constituit din două etape: 1/ controlul profilactic, privind nivelul de sănătate a populației; 2/ adoptarea deciziei de tratament medical în cazul identificării unor devieri de la starea normală.

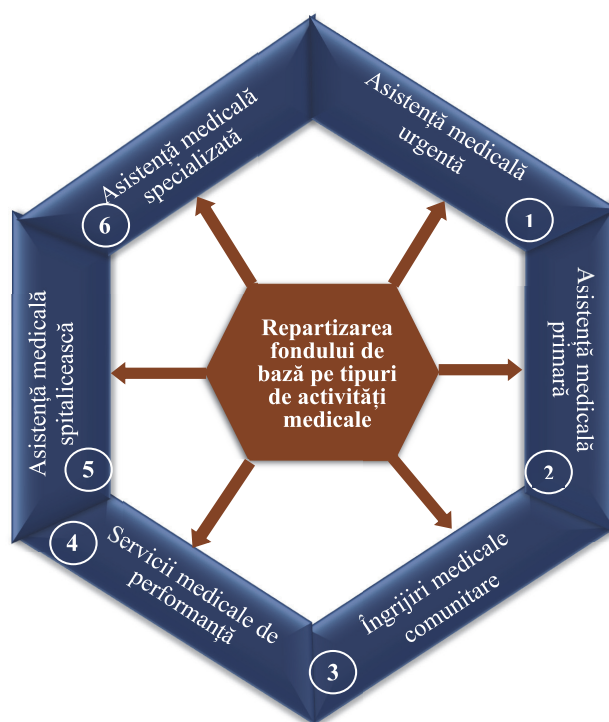


Figura 2. Repartizare fondurilor de bază pe tipuri de activități medicale.

În procesul de tratare a unei maladii este important biologic individul (pacientul) și mijloacele de tratament; procesul de tratare a bolii respective se transformă într-un proces complex ce evoluează în timp (de regulă, spre bine). SOS din Republica Moldova urmează a fi amplasat optim în profilul raioanelor, localităților. Această amplasare poate fi realizată cu ajutorul metodelor matematice, cercetărilor operaționale [14-18]. SOS în profilul teritorial presupune existența anumitor infrastructuri. Și, fiindcă SOS include interesele statului, ale societății, este de o importanță socială deosebită amplasarea structurilor medicale în localitățile din Republica Moldova, ce nu trebuie să pornească din considerente economice. Sănătatea populației nu poate fi transformată într-o formă de business. Populația din spațiul rural trebuie să fie asigurată cu toată infrastructura medicală. Serviciile medicale, prestate de către ambulatorii generează două efecte: 1- ocrotirea sănătății populației; 2/ reducerea numărului riscurilor generatoare de maladii și deci reducerea cheltuielilor potențiale din partea SOS. Resursele financiare în acest caz pot fi orientate la creșterea calității serviciilor medicale, la dotarea ambulatoriilor cu diverse utilaje, tehnologii medicale. SOS își poate eficientiza funcționarea, utilizând unele metode economico-matematice de amplasare teritorială optimă a ambulatoriilor; de repartizare optimă a resurselor financiare în procesul de procurare a unor tehnici, tehnologii medicale moderne [10]. O problemă separată o constituie

serviciile medicale spitalicești. Reducerea numărului spitalelor din spațiul rural al Republicii Moldova, în viziunea noastră, rămâne a fi discutabilă. În condițiile actuale, când sistemele informaționale la distanță pot fi puse la dispoziția medicilor din spațiul rural, spitalele trebuie să fie dotate cu aparataj și tehnici de colectare a analizelor pacienților; numărul medicilor poate fi redus la nivelul minim. Spitalele din spațiul rural pot fi asigurate cu prestații din partea unor medici din exterior, inclusiv din alte state. Accentul, în acest caz, se pune pe dotarea spitalelor cu utilaje medicale. Prezența unui număr minim de personal medical poate contribui la asigurarea populației din spațiul rural cu asistență medicală de performanță. Sistemele informaționale în SOS pot acoperi patru domenii, necesități (Tabelul 4).

5. Utilizarea sistemului informațional în SOS

SOS poate funcționa eficient dacă este planificat. Sistemul trebuie să fie dotat cu diverse tehnici medicale, cu personal medical specializat în diverse domenii medicale. Necesarul de personal, tehnologii, aparate medicale este determinat de cererea creată de către pacienții potențiali. În acest context statistica maladiilor pentru SOS devine de primă importanță. Problema economică: de identificat disponibilul de finanțe; necesarul de activități medicale; de stabilit criteriile de optimizare; de formulat problema în limbajul economico-matematic; de identificat sau de elaborat algoritmul de rezolvare a problemei [10]. Problema medicală: de identificat trendul, evoluția maladiilor; de identificat apariția, dispariția unor maladii; de stabilit necesarul de tehnici, tehnologii de

Tabelul 3.

Determinarea dispersiei în raport cu media aritmetică, pentru natalitate.

Anul	Natalitatea Y t	Media aritmetică Ȳ	Abaterea de la media arit- metică	Abaterea de la media aritmetică la patrat	Media aritmetică a abaterii patrate
}2015	1	10.75	10.9-10.75=0.15	0.025	0.0125
2016	2	10.75	10.8-10.75=0.05	0.025	0.0125
}2017	3	10.75	10.7-10.75= - 0.05	0.025	0.0125
2018	4	10.75	10.6-10.75= - 0.15	0.025	0.0125
			Suma algebrică a deviațiilor 0.15+0.05-0.05-0.15=0	Suma deviațiilor luate la patrat 0.05	$S_y^2=0.0125$

$S_y^2=0.0125$ – numită dispersia în raport cu media aritmetică
 $S_y = \sqrt{0,012} = 0.112$ – media abaterilor patrate.

Tabelul 4.

Determinarea coeficientului de corelare pentru natalitate

Anul	t	Natalitatea	Ȳ	Squared deviations
2015	1	10.9	$\hat{Y}_1=11-0.1\cdot1=10.9$	0
2016	2	10.8	$\hat{Y}_2=11-0.1\cdot2=10.8$	0
2017	3	10.7	$\hat{Y}_3=11-0.1\cdot3=10.7$	0
2018	4	10.6	$\hat{Y}_4=11-0.1\cdot4=10.6$	0
				$S_{yt}^2=0$

Tabelul 5.

Determinarea dispersiei în raport cu media aritmetică, pentru mortalitate

Anul	t	Mortalitatea Y_1	Media aritmetică $\bar{Y}_1$	Abaterea de la media aritmetică	Abaterea de la me- dia aritmetică la patrat	Media aritmetică a abaterilor patrate
2015	1	11.2	11.325	-0.125	+0.15625	0.076875
2016	2	11.1	11.325	-0.125	+0.050625	0.076875
2017	3	11.2	11.325	-0.125	+0.015625	0.076875
2018	4	11.325	11.325	0.475	0.225622	0.076875

tratare a pacienților în profilul maladiilor. Problema SOS este complexă, soluționarea ei necesită eforturi a unui grup de experți în medicină, care cunosc succesele medicinei naționale și din alte țări, experți în economie, în tehnologii informaționale.

6. Ecuatiile de regresie în suportul sistemului de ocrotire a sănătății.

Evoluția (trendul) maladiilor poate fi identificată, folosind metodele statistice de calcul. De exemplu, analizei statistice este supusă natalitatea și mortalitatea în Republica Moldova. În tabelele 3-6 în baza datelor inițiale, este expus algoritmul de calcul al parametrilor ecuațiilor de regresie; determinarea coeficienților de corelație.

Proгноza natalității poate fi calculată din ecuația de regresie de forma $Y=a_0+a_1t$, unde a_0 ; a_1 –parametri ce necesită a fi determinați. În baza datelor din tabelul 1 și sistemului de ecuații normale:

$$4a_0 + a_1 \sum_{t=1}^4 t = 10.9 + 10.8 + 10.7 + 10.6 = 43$$
$$a_0 \sum_{t=1}^4 t + (1^2 + 2^2 + 3^2 + 4^2); a_1 = 10.9 \cdot 1 + 10.8 \cdot 2 + 10.7 \cdot 3 + 10.6 \cdot 4 = 107$$

Sau $4a_0 + 10a_1 = 43$
 $10a_0 + 30a_1 = 107$

de unde determinăm parametrii ecuației de regresie:

$a_0=11,0 \quad a_1=0,1$

Ecuția de regresie care poate fi pusă la baza prognozării nivelului de natalitate pentru următorul an (t=5) are forma:

$\hat{Y}=11-0,1t$

Și prin urmare pentru anul 2019 (t=5) natalitatea va constitui $Y_{2019}=10,5$

Coeficientul de corelare

$$r = \sqrt{\frac{S_y^2 - S_{\hat{y}}^2}{S_y^2}} = \sqrt{\frac{0.0125-0}{0.0125}} \approx 1$$

Dependența corelativă, în acest caz, este și dependență funcțională.

Proгноza mortalității poate fi calculată din ecuația de regresie de forma:

$Y_1 = m_0+m_1t_1$, unde m_0 și m_1 - parametri ce necesită a fi determinați. În baza datelor din tabel și sistemul de ecuații normale

$$4m_0 + m_1(1+2+3+4)=11.2+11.1+11.2+11.8$$
$$m_0(1+2+3+4)+(1^2+2^2+3^2+4^2)m_1=11.2\cdot1+11.1\cdot2+11.2\cdot3+11.8\cdot4$$

sau
 $4m_0 + 10m_1 = 45,3$
 $10m_0 + 10m_1 = 45.3$

De unde $m_0= 10.85$ și $m_1=0.19$

Ecuția de regresie pentru mortalitate în acest caz are forma: $\hat{Y}_1 = 10.85 + 0.19t$

Pentru anul 2019 (t=5) mortalitatea va constitui $Y_1(2019)=10.85+0.19\cdot5=11.8$ – la nivelul anului 2018.

Soldul: $10.5-11.8=-1.3$ (în 2018 a fost (-1.2)).

- mărime numită dispersie în raport cu valoarea calculată după ecuația de regresie

$S_{Yt}^z = 0.03175$

$S_{Yt=0.178}$

Determinăm coeficientul

$$r^2 = \frac{S_{Y1}^2 - S_{Yt}^2}{S_{Yt1}^2} = \frac{0.076875 - 0.03175}{0.076875} = \frac{0.045125}{0.076875} = 0.587$$

Coeficientul de corelare

$$Z = \sqrt{0.58699186991} = 0.766$$

Concluzii.

Eficiența oricărui sistem, inclusiv a celui de asigurări medicale, îl constituie raportul efecte către eforturi, măiestria managerială de a repartiza optim eforturile depuse de medici, eforturile materiale, financiare, organizatorice pentru a realiza efectele aspirate în procesele de tratare a celor mai diverse maladii.

Bibliografia prezentată orientată spre eficientizarea sistemului de asigurări medicale constituie un argument în plus că tema este actuală și pentru soluționarea problemelor din sistemul medical sunt depuse eforturi intelectuale de către un șir de autori.

Tabelul 6.

Determinarea coeficientului de corelare pentru mortalitate

Anul	t	Mortalitatea Y_1	Mortalitatea calculată $\hat{Y}_1=10.85+19t$	Abaterea valorii calculate de la cea reală	Abaterea patratică	Media aritmetică a abaterii patratre
2015	1	11.2	$\hat{Y}_1=10.85+19\cdot1=11.04$	$11.2-11.4=0.16$	$0.16^2=0.0256$	0.03175
2016	2	11.1	$\hat{Y}_1=10.85+19\cdot2=11.23$	$11.1-11.23=-0.13$	$(-0.13)^2=0.0169$	0.03175
2017	3	11.2	$\hat{Y}_1=10.85+19\cdot3=11.42$	$11.2-11.42=-0.22$	$(-0.22)^2=0.0484$	0.03175
2018	4	11.8	$\hat{Y}_1=10.85+19\cdot4=11.61$	$11.8-11.61=0.19$	$0.19^2=0.0361$	0.03175

Mediul în unele cazuri contribuie la creşterea numărului pacienţilor, căci în unele cazuri el se transformă într-un generator de cele mai diverse riscuri pentru sănătatea populaţiei. De aceea şi mediul, la rândul său, s-a transformat într-un „pacient” al medicului. Doar că medicii în acest caz nu sunt cei cu diplome de medic, ci cei de la guvernare, politicieni, ecologişti, producători de bunuri materiale, prestatori de cele mai diverse servicii.

Soldul dintre natalitate şi mortalitate în Republica Moldova în perioada 2003-2018 a fost negativ, ceea ce înseamnă că numărul naşterilor la 1000 de locuitori a fost mai mic decât cel al deceselor. Problema acestui sold, într-o anumită măsură, ar putea fi soluţionată prin optimizarea repartizării fondurilor de bază pe tipuri de activităţi medicale. În acest scop sunt necesare dependenţele mortalităţilor pe tipurile de activităţi medicale. Elaborarea unui sistem de ecuaţii de regresie ar putea contribui la redistribuirea unor fonduri în scopul reducerii nivelului de mortalitate.

Sistemul ocrotirii sănătăţii în Republica Moldova, în linii mari, ar putea fi interpretat ca un sistem ce conţine 6 subsisteme: 1/ specificul, problemele sistemului (ocrotirea sănătăţii, serviciile de stat; ocrotirea sănătăţii – servicii publice; ocrotirea sănătăţii – servicii sociale); 2/ metodele cercetărilor operaţionale în sistem (servicii medicale prestate de către ambulatorii; servicii medicale spitaliceşti; servicii medicale de urgenţă; sisteme informaţionale în sistemul ocrotirii sănătăţii); 3/ planificarea sistemului de ocrotire a sănătăţii (planificarea necesarului de personal; conducerea profesionistă ştiinţifico-practic argumentată a sistemului ocrotirii sănătăţii; servicii medicale de profilactică); 4/ sistemul ocrotirii sănătăţii în condiţiile telemedicinei (activităţi medical în condiţiile noi; elaborarea unor senzori destinaţi pacienţilor; activităţi medicale în spaţiul rural); 5/ modalităţi de repartizare a fondurilor în sistemul ocrotirii sănătăţii (identificarea echipei de experţi, specialiştii în medicină, economie; folosirea metodelor matematice în sistemul ocrotirii sănătăţii); 6/ modalităţi de perfecţionare a sistemului de ocrotire a sănătăţii (crearea unor tehnici inovaţionale de diagnosticare, de tratare a maladiilor; organizarea învăţământului continuu al medicilor).

Problemele enunţate pot fi soluţionate cu succes, dacă în profilul acestor subsisteme vor fi create sisteme informaţionale, softuri, dacă sistematic vor fi identificate trendurile negative, dacă vor fi cuantificate dependenţele corelative. Sistemul ocrotirii sănătăţii trebuie să fie în atenţia cercetărilor ştiinţifico-practice, în atenţia guvernanţilor, a populaţiei.

Bibliografie.

1. Guvernul Republicii Moldova [Government of the Republic of Moldova]. Hotărârea nr. 1128 din 14.10.2004, cu privire aprobarea Concepţiei Sistemului Informaţional Medical Integrat [Decision no. 1128 of October 14, 2004, on the approval of the Concept of the Integrated Medical Information System]. Monitorul Oficial al Republicii Moldova. 2004 Oct 29;(193-198): art. 1333. Romanian.
2. Republica Moldova, Parlamentul. [Republic of Moldova, The Parliament]. Legea nr. 278 din 14.12.2007 privind controlul tutunului [Law no. 278 of 14 December 2007 regarding tobacco control]. Monitorul Oficial al Republicii Moldova. 2007 March 7;(47-48):art. 139. Romanian.
3. Ciocanu, M. Strategia de dezvoltare a asigurărilor obligatorii de asistenţă medicală în Republica Moldova [The strategy for the development of mandatory medical assistance insurance in the Republic of Moldova]. Chişinău: Epigraf; 2009. 320 p. ISBN 978-9975-947-72-5. Romanian.
4. Raevschi, E, Obreja, G. Consideraţii asupra dezvoltării funcţionalităţii sistemului de supraveghere a factorilor de risc pentru bolile netransmisibile în Republica Moldova = Considerations of the development of functionality of noncommunicable diseases surveillance system in the Republic of Moldova. *Mold J Health Sci.* 2018;(2):73-81. Romanian, English.
5. Raevschi, E, Ababii, I, Obreja, G. Suggestions on strengthening of noncommunicable diseases risk factors surveillance management in the Republic of Moldova. *Acta Medica Transilvanica (Sibiu, Romania).* 2017;22(4):1-5.
6. Penina, O. Cardiovascular mortality in Central and Eastern Europe: differences and similarities. In: *Romanian Medical Journal.* 2022, nr. 69(2), pp. 50-56. ISSN 1220-5478. BDI:
7. Ciocanu, M, Buga, M, Eţco, C. Preocupările importante în elaborarea politicilor în cadrul asigurărilor sociale de sănătate în ţările din Europa de Vest [Important policy-making concerns in social health insurance in Western European countries]. [Public Health Econ Manag Med] (Chişinău). 2007;(6/21):35-42. Romanian.
8. World Health Organization. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. Geneva: WHO; 2013. 102 p.
9. Penina, O. Regional mortality disparities in the Republic of Moldova. Chisinau: CEP Medicina, 2022. 116 p. ISBN 978-9975-82-234-3. <https://library.usmf.md/ro/library/mgdicint> L2. monograJii colective I.2.L
10. Raevschi, E. [Management of risk factor surveillance in reducing premature cardiovascular mortality of the population of the Republic of Moldova] [dissertation]. Chisinau: *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy; 2019. 249 p. Romanian.
11. Jardan, E. [Hygienic estimation of lead content in risk factors and possibilities of reducing the associated risk to health] [dissertation]. Chisinau: National Public Health Agency; 2018. 162 p. Romanian.

12. Virlan, S. [Risk assessment of exposure to natural sources of ionizing radiation among the population of the Republic of Moldova] [dissertation]. Chisinau: National Public Health Agency; 2018. 214 p. Romanian.
13. Arama, E, Maximilian, S, Rotaru, I, Vovc, V. Telemedicine – advanced technology at the service of society. In: Tiginianu I, Sontea V, Railean S, editors. 4th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering. ICNBME 2019: IFMBE Proceedings. Vol. 77. Cham: Springer; 2020. https://doi.org/10.1007/978-3-030-31866-6_116.
14. Penina, O., Mesle, F., Vallin, J. Mortality trends by causes of death in the Republic of Moldova. Chisinau: CEP Medicina, 2022. 277 p. ISBN 978-9975-82-233-6.
15. Ababii I, Vataman E, Raevschi, E, Pautz L. Pilot cross-sectional telephone survey test mainly based on the – U.S. BRFSS's protocol conducted in the Republic of Moldova: challenges of the surveillance quality. *Int J Humanit Soc Sci*. 2016;5(6):73-81.
16. Bogatyrev, ID. O kriteriiakh effektivnosti dlia matematicheskogo modelirovaniia razlichnykh vidov meditsinskoi pomoshchi naseleniiu [Evaluation criteria for mathematical modelling of various form of medical care]. [Soviet healthcare]. 1969;(5):8-13. Russian.
17. Bodenham, KE, Welmann, F. Foundations for health services management: a Scicon report for the Scottish Home and Health Department on the requirements for a health service information system. London: Oxford University Press; 1972.
18. Barnett, GO. The use of computers in clinical data management: the ten commandments, in committee on computer system in medicine. In: Symposium on Computer Systems in Medicine. Chicago: American Medical Association; 1971. p. 85-89.

CZU: 159.923:[316.6+004]

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.3-80.46>

THE ADAPTABILITY OF THE HUMAN BEING TO THE RAPID CHANGES OF CONTEMPORARY SOCIETY

^{1,2}Ion MEREUȚĂ, univ. professor, acad. ASM «Gh. Țibîrnă»,³Gheorghe DUCA, Professor, Acad., Institute of Chemistry of the State University of Moldova⁴Daria BEREȚARI, psychology student¹Institute of Physiology and Sanocreatology of the State University of Moldova,²State University of Medicine and Pharmacy «N. Testemitanu» Chisinau, Republic of Moldova³Institute of Chemistry of the State University of Moldova⁴University of Essex, UK

Abstract.

The article presents the context of the rapid changes in contemporary society – technology, globalization, social and economic crises. Human adaptability and its importance in the face of these changes are defined.

The psychological and sociological theories related to adaptability and resilience and the models of adaptation and coping – stress-adaptation, individual vs. collective resilience, etc. are analyzed. The authors also analyze the specific changes in contemporary society and the impact on adaptability, digitalization and the impact of technology on daily life, global mobility and cultural diversity, including strategies for developing adaptability – psychological interventions: mindfulness techniques, stress management, coping skills development; social policies: social support programs, adaptive education, preparation for change; The role of technology in improving adaptive capacity.

Keywords: society, rapid societal changes, human adaptability.

Rezumat. Adaptabilitatea ființei umane la schimbările rapide din societatea contemporană.

Articolul prezintă contextul schimbărilor rapide din societatea contemporană – tehnologie, globalizare, crize sociale și economice. Sunt definite adaptabilitatea umană și importanța acesteia în fața acestor schimbări.

Sunt analizate teoriile psihologice și sociologice legate de adaptabilitate și reziliență, precum și modelele de adaptare și coping – stres-adaptare, reziliență individuală vs. colectivă etc. Autorii examinează, de asemenea, schimbările specifice din societatea contemporană și impactul acestora asupra adaptabilității: digitalizarea și impactul tehnologiei asupra vieții cotidiene, mobilitatea globală și diversitatea culturală. Sunt prezentate strategii pentru dezvoltarea adaptabilității – intervenții psihologice: tehnici de mindfulness, managementul stresului, dezvoltarea abilităților de coping; politici sociale: programe de sprijin social, educație adaptativă, pregătire pentru schimbare; rolul tehnologiei în îmbunătățirea capacității de adaptare.

Cuvinte-cheie: societate, schimbări rapide în societate, adaptabilitate umană.

Rapid changes in contemporary society are the result of multiple factors, including technological advances, intensified globalization, and social and economic crises. These changes profoundly influence the way people live, work and interact, creating a dynamic but also complex environment. Each of these factors contributes to an ever-changing socio-economic landscape, such as technological change, which is one of the most important factors shaping modern society. This advance is manifested in several essential directions: digitalization and the information revolution – the internet and digital technologies have radically transformed access to information, communication and the work process. Instant access to data and information has become a normality, influencing learning, decision-making, and social interactions. Social networks have redefined interpersonal relationships, creating

global virtual communities, but also challenges, such as misinformation and addiction to technology; Artificial intelligence (AI) and automation – advances in artificial intelligence and automation are radically changing industries and the labor market. Many manual and repetitive tasks are taken over by robots and algorithms, which increases efficiency but can lead to job losses in traditional sectors. Adaptability is key for workers, who need to develop new skills to stay relevant; Mobile technology and global connectivity – mobile devices and communication networks enable constant connectivity, influencing the way we work and lifestyle. From remote work to online shopping and telemedicine, mobile technology is radically changing economic and social interactions; Innovations in health and biotechnology – Advances in biotechnology and medical research allow for new and personalized treatments, but also bring ethical

challenges related to genetic manipulation and access to state-of-the-art technology.

Globalization is the process of intensifying economic, cultural and political ties between states, regions and populations. It contributes to an increasingly interconnected but also more complex socio-economic environment: economic interdependence – international trade, foreign investment and labour mobility have increased economic interdependence between countries. It brings benefits, such as access to larger markets and resources, but exposes local economies to global risks, such as fluctuations in financial markets and economic crises; cultural diversity and migration – globalization facilitates human mobility, leading to large-scale migrations and increased cultural diversity. This phenomenon brings cultural enrichment and exchange of ideas, but also challenges related to the integration of migrants, social tensions and the management of multiple cultural identities; Cultural standardization and uniformity – Globalization has led to the spread of globally standardized cultural products and practices, such as international brands and digital entertainment. While this facilitates intercultural exchanges, it can also lead to the loss of cultural diversity and the „westernization” of other cultures.

Contemporary society is facing a series of crises that influence the stability and well-being of populations, including: economic crises – economic recessions, fluctuations in financial markets and rising income inequalities create economic uncertainties and affect the standard of living of many people. For example, the global financial crisis of 2008 and subsequent recessions showed how vulnerable the global economic system can be to sudden shocks; the COVID-19 pandemic – the pandemic has had a profound impact on all aspects of life, generating a global health crisis and forcing people to quickly adapt to social distancing measures, remote working and new economic conditions. It highlighted the need for a resilient health system and well-developed social support networks; Climate change and natural disasters – global warming, extreme weather events and natural disasters are becoming more frequent and severe, affecting food security, access to water and housing. These changes put pressure on natural resources and require urgent adaptation and mitigation measures; Social and political crises – Political tensions, armed conflicts and humanitarian crises (e.g. waves of refugees) affect regional and global stability. The rise of populism and nationalism exacerbates political polarization and challenges modern democracies.

The rapid changes in contemporary society are a complex phenomenon that involves profound transformations in all areas of life. These transformations require increased adaptability on the part of individuals and societies to cope with uncertainty and take advantage of new opportunities that arise. Adaptability becomes an essential skill in this dynamic and challenging landscape.

Human adaptability can be defined as a person's ability to adjust their behaviors, attitudes, and thinking to cope with changes and new circumstances. This implies not only acceptance and accommodation to external changes, but also an active ability to learn from experiences, to develop and to find innovative solutions to challenges. Essentially, adaptability involves mental and emotional flexibility, as well as problem-solving skills.

Adaptability is not a singular process, but encompasses several dimensions, including: cognitive flexibility – the ability to change perspective and approach problems from different angles. It is essential to learn from new experiences and develop creative solutions to challenges; Emotional flexibility – the ability to adjust your emotional responses according to the context. Adaptable people manage to manage the stress and anxiety associated with rapid change, remaining resilient in the face of difficulties; problem-solving and decision-making – adaptability involves identifying and implementing effective solutions to new problems, even in situations of uncertainty. It requires critical thinking and the ability to make decisions based on incomplete or contradictory information; Continuous learning – Adaptable people are eager to learn new skills and accumulate knowledge to adapt to changes in their environment. This lifelong learning process is crucial in the context of rapid change.

The importance of adaptability in the face of the rapid changes of contemporary society has become a central skill in today's society, marked by accelerated changes. Here are some reasons why it's essential: In an ever-changing environment characterized by unpredictability, adaptability allows people to better manage uncertainty. This gives them the flexibility to navigate complex challenges and make decisions even in conditions of risk or lack of information. In the context of rapid technological changes, such as automation and artificial intelligence, traditional workplaces are undergoing continuous transformation. Adaptability helps individuals develop new skills and remain relevant in the job market, preparing them to cope with technological change and retrain when necessary. Whether it's economic, social or health crises, adaptability allows

people to recover faster and find ways to reorganize. The COVID-19 pandemic has shown how important it is to adapt to an event that fundamentally changes the way of life. The ability to adapt to change reduces the stress and anxiety associated with uncertainty. Adaptable people are more resilient and are more likely to cope with stressors, which contributes to their psychological well-being. Adaptability is closely related to the desire to learn and develop. People who are open to change take risks more easily, seek to overcome their limits and continuously improve themselves, which allows them to evolve in various fields. In a globalized world, people need to adapt to cultural diversity and changing social norms. Adaptability facilitates integration into diverse cultural environments and allows the individual to understand and respect different perspectives and values.

Thus, human adaptability is not only a passive ability to conform to changes, but also an active process of personal and professional transformation. In the face of the rapid changes in contemporary society, it becomes essential for individual success and well-being, allowing people to successfully navigate an ever-changing socio-economic landscape. Thus, developing and cultivating adaptability are key priorities at both the individual and societal levels.

Adaptability and resilience are central concepts in psychology and sociology, being studied extensively to understand how individuals and communities cope with changes and challenges. In this context, several psychological and sociological theories help explain how people adapt and become resilient to stressors and rapid changes.

Several psychological theories of adaptability and resilience are known. Theory of cognitive development (Jean Piaget) – according to Piaget, human adaptability is an active balancing process between assimilation (integration of new information into existing cognitive schemas) and accommodation (modification of cognitive schemas according to new information). These processes allow individuals to adjust their thinking and behaviors according to new experiences, favoring adaptation and cognitive development. Cognitive adaptability, therefore, is essential to cope with rapid changes in the environment. Stress and coping theory (Lazarus and Folkman) – Richard Lazarus and Susan Folkman developed a theory of stress that emphasizes the importance of how people perceive and respond to stress. According to this theory, resilience and adaptability depend on coping skills – the cognitive and behavioral strategies used to manage external and internal demands perceived as difficult or exceeding

available resources. Coping can be problem-oriented (trying to change the situation) or emotion-oriented (altering the emotional response to the situation), both of which are important for adaptation. Resilience Theory (Ann Masten) – Ann Masten describes resilience as «positive development despite significant adversity.» This theory suggests that resilience is not a rare or special trait, but a common ability of individuals to adapt to adverse circumstances. Key factors for building resilience include social support, personal resources (such as self-efficacy), and external protective factors (such as access to education and health services). Emotional Intelligence Theory (Daniel Goleman) – Daniel Goleman popularized the concept of emotional intelligence, which refers to the ability to recognize, understand, and manage one's own emotions and those of others. People with a high level of emotional intelligence are better equipped to cope with stress and adapt to changes. It plays an essential role in developing adaptability and resilience, as it involves emotional self-regulation and positive interpersonal relationships. Self-efficacy theory (Albert Bandura) – according to Bandura, self-efficacy is the conviction of a person in his or her ability to perform the tasks necessary to achieve a certain goal. A high level of self-efficacy fosters resilience and adaptability, as individuals are more confident in their abilities to manage change and challenges. Successful experiences and positive feedback are essential for developing self-efficacy.

Contemporary science also knows the sociological theories of adaptability and resilience:

The Theory of Social Capital (Pierre Bourdieu and Robert Putnam). Social capital refers to the resources available through social networks, such as community support, friends, and social organizations. According to this theory, adaptability and resilience are influenced by individuals' social networks. People with strong social capital have access to emotional and material support, which helps them cope better with change and stress. In addition, communities with high social capital are more resilient to crises such as natural disasters or economic crises; Functionalist theory (Emile Durkheim). Functionalism holds that society is a system of interdependent parts, each with specific roles and functions. Adaptability, from a functionalist perspective, occurs when individuals and groups conform to social norms and rules in order to maintain social balance. Social or economic crises can generate changes in the social structure, and adaptability consists in the ability of the social system to reorganize and stabilize itself; The theory of social change (Karl Marx). Marx argued that social

changes are inevitable and are caused by tensions and conflicts between different social classes. Adaptability can be seen as an ability of individuals and groups to navigate and adjust to these changes, either through resistance or through the transformation of their social roles. In modern capitalist societies, adaptability is often linked to the ability to cope with economic changes and integrate into new work structures; Social Systems Theory (Niklas Luhmann). Luhmann approached adaptability from the perspective of social systems, seeing society as a set of interacting subsystems (e.g., the economic, political, educational system). The adaptability of a social system depends on its ability to respond to changes in the environment and to self-regulate in order to maintain functioning and stability. This is important in a context of globalisation and economic interdependence.

Ann Masten's Theory of Resilience, 2001, develops knowledge in the field of ordinary resilience. Ann Masten formulated the concept of «ordinary resilience», arguing that resilience is not an extraordinary characteristic, but a common one, based on normal coping mechanisms. Masten emphasizes that resilience is developed through the interaction between individuals and their environment, and protective factors, such as social relationships and community support, are essential for maintaining well-being.

Resilience is defined as the ability to adapt positively in the face of adversity, and according to Masten, there are three main factors that contribute to its development: **Individual factors:** Internal resources, such as self-efficacy, problem-solving skills, and emotion regulation; **Contextual factors:** Social support, support networks and community resources play a crucial role in promoting resilience; **Developmental factors:** Life experiences and learning from the past influence how a person copes with stress and change.

Martin Seligman, the founder of positive psychology, emphasizes the importance of **optimism** and **psychological resilience** in adaptability. According to Seligman, optimistic individuals tend to perceive challenges and changes as opportunities rather than threats. This positive outlook allows them to find creative solutions and better adapt to new conditions.

According to Talcott Parsons' theory of social systems, society is a dynamic and interconnected system, in which changes in one part of the system affect the whole. The adaptability of an individual or group is influenced by the roles and functions they perform within this system. According to Parsons,

any social system must adapt to changes in its external environment in order to remain stable.

Social adaptability involves individuals adjusting their behaviors and social roles to respond to new demands or structures in society. This theory explains how social groups and communities adapt to economic, political, and cultural changes.

Robert Putnam developed the concept of **social capital**, referring to the networks of social relationships that facilitate collective action. Social capital is essential for **the resilience of communities**, as mutual support and collaboration between individuals enable them to cope with change and adapt to new challenges – **social bonds** between individuals, groups and organisations strengthen the collective capacity to respond to crises; social norms and **trust** it also plays a central role in social cohesion and in the ability of groups to work together in the face of difficulties.

Pitirim Sorokin studied **social mobility** and highlighted how individuals and groups can change their social status over time. Vertical social mobility (upward or downward) is often influenced by the individual's **adaptability** to changing economic and social conditions. In a modern society marked by globalization and rapid economic transformations, individuals who are able to develop new skills and adapt to new social structures are more likely to succeed.

Psychological and sociological theories provide a solid foundation for understanding the mechanisms underlying **human adaptability and resilience**. While psychological theories focus on the individual's internal abilities and resources, sociological theories emphasize the importance of social interactions, community support, and social capital. These theories suggest that adaptability and resilience are not only individual traits, but also the result of the interaction between personal factors and social context. In an environment characterized by rapid change, people need to develop cognitive, emotional, and social skills to adapt. Also, community support and access to resources are essential to promote resilience both individually and collectively.

Individual resilience vs. collective resilience is a goal that needs to be revealed.

Resilience can be viewed from both an individual and a collective perspective, each with different characteristics and processes.

Individual resilience—refers to a person's ability to recover and adapt to adverse circumstances. Factors that contribute to individual resilience include self-efficacy, social support, emotional intelligence, and previous experiences of success

in the face of difficulties. This manifests itself in the ability to stay motivated, maintain a positive attitude, and use internal resources to manage stress. Factors that contribute to individual resilience are: **social support** – positive relationships and emotional support from family and friends help individuals cope with stress; personal resources – emotional skills, such as emotional self-regulation, and personality characteristics, such as optimism and conscientiousness, can foster resilience; **Life experiences** – people who have gone through difficult experiences and have learned to manage them can develop increased resilience.

Collective resilience – represents the ability of a group, community or organization to adapt to stress and significant changes. This requires collaboration, solidarity and the use of common resources to overcome difficulties. Factors influencing collective resilience include social cohesion, social capital (social relationships and networks), effective community leaders, and organizational culture. Factors that contribute to collective resilience: **social cohesion** – united groups, sharing common values and mutual support, have a greater capacity to cope with adversity; **social capital** – support networks and resources available within the community (e.g. non-governmental organisations, local institutions) can facilitate access to help in times of crisis; **Effective leadership** – Competent leaders can guide groups during crises, securing the necessary resources and coordinating responses to emergencies.

Complementary coping and adaptation models are – **The General Adaptation Model (Hans Selye)**. Developed by Hans Selye, this model describes how the body responds to stress through a series of stages: alarm (the initial reaction to stress), resistance (the effort to adapt to maintain balance) and exhaustion (when resources are insufficient to cope with long-term stress). These stages illustrate the body's physiological and psychological responses to stress and adaptation, highlighting the need to manage stress to avoid burnout; **The theory of self-efficacy and perceived control (Albert Bandura)**. Self-efficacy refers to belief in one's own ability to perform the tasks necessary to achieve desired results. Perceived control over a situation influences coping and coping responses, and people who feel they have high control over their lives are more resilient. Strategies that increase self-efficacy (e.g., setting small goals, getting positive feedback) can improve adaptability; **The biopsychosocial model** – Adaptation is seen from the perspective of the interaction between biological, psychological and social factors. Health status, mental and emotional resources, as well as

social support influence how a person copes with stress and develops resilience. The model emphasizes that adaptability is a complex process, influenced by multiple variables, not just individual characteristics.

It is appropriate to develop strategies and implications for the development of adaptation strategies. Coping and coping patterns have practical implications for improving resilience and adaptability, and can be – **Proactive coping strategies** – They involve addressing problems before they become overwhelming. For example, planning ahead or developing time management skills can reduce stress; **Psychological interventions** – Cognitive-behavioral techniques can help individuals adjust their thinking in the face of stress, develop self-efficacy and adopt more effective coping strategies; **Social support and community resources** – Promoting social capital and supporting community initiatives can help build collective resilience and manage crises more effectively.

Adaptability and coping are essential for maintaining physical and mental health, and understanding them can help individuals and societies better adapt to the rapid changes and challenges of the contemporary world.

Contemporary society is also facing a number of significant changes that influence the way individuals and communities need to adapt. These changes have a profound impact on social, economic and cultural life, and adaptability becomes an essential skill to face new challenges.

Technological advances have fundamentally changed the way we live, work, and interact. Technology has transformed most areas of life, including communication, education, healthcare, and industry. These changes have some notable effects on adaptability: **adapting to automation and artificial intelligence** – the increased use of artificial intelligence and automation has led to significant changes in the labor market, replacing certain jobs and demanding new skills. To stay relevant, employees must continuously learn and develop their skills in areas such as programming, data analysis, and technology management; **Dependence on technology** – In a world where technology is ubiquitous, individuals must be able to navigate the digital environment effectively. At the same time, mental health challenges arise, such as internet addiction or information overload, which require new coping strategies to maintain a healthy balance; **Changing the way we communicate** – Digital technology has transformed interpersonal communication, moving it from the physical to the virtual space. The ability to adapt to online interactions, use new communication

platforms and develop digital skills becomes essential for personal and professional success.

We must also mention the importance of the social and economic crisis. Contemporary society is increasingly facing crises, such as economic recessions, pandemics and climate change, which have a significant impact on daily life and require increased adaptability of the human being: **economic instability** – recessions, inflation and economic uncertainties influence job security and living conditions. People need to diversify their sources of income, retrain for new occupations, and manage their financial resources more effectively to adapt to uncertainties; **impact on mental and physical health** – social crises, such as the COVID-19 pandemic, have had negative effects on mental and physical health, generating anxiety, depression and other health problems. The ability to develop coping strategies, such as emotional resilience and adapting to new living conditions (e.g. working from home) is crucial to cope with these challenges; **Adaptation to climate change** – Extreme weather events and environmental degradation require continuous adaptation of urban lifestyles and infrastructures. People need to adopt sustainable behaviors and prepare for potential natural disasters, developing communities that are more resilient to climate change.

Changes in family and social structure are also challenges. The traditional family structure and social relationships have changed significantly, with implications for adaptability in everyday life. Changes in family structure can lead to the need for significant adjustments in everyday life. Children and parents in single-parent families need to develop new time and resource management strategies to adapt to additional challenges. In many societies, the population is aging rapidly, which creates challenges in caring for the elderly and ensuring their well-being. Adaptability in this context involves finding innovative solutions for home care, developing support networks, and adjusting health and social care systems. Gender equality and the change of traditional roles in the family and society require a constant adaptation of social norms and values. Individuals need to adapt to more flexible roles, and companies need to create more inclusive and equitable policies.

Changes in lifestyle and public health are also evident – increased pace of life and stress – the modern lifestyle, characterized by speed and high volume of activities, can lead to chronic stress and health problems. Adaptability in this context involves developing stress management skills, adopting a healthy lifestyle and balancing time between work and personal life; **Urbanization trend** – migration

from rural to urban areas brings changes in the way of life, requiring adaptation to new conditions of living, transport and working. Cities are becoming more and more crowded, and the ability to navigate a complex urban environment is an important skill for everyday life.

These specific changes in contemporary society illustrate the need for increased adaptability to face challenges. This involves both the development of personal skills and the implementation of social and economic policies that support individuals and communities in managing change.

Digitalization and technological progress have profoundly changed daily life, bringing numerous benefits but also challenges. The impact of digitalization can be seen in all aspects of life, from the way we work and communicate, to the way we access information and services. Here are some of the main effects of digitalisation on everyday life:

In contemporary society, the transformation of the labor market is also taking place. Digitalization has significantly transformed the labor market, both through changes to existing jobs and through the creation of new professions: **automation and robotization** – automation has replaced many repetitive or manual jobs, especially in the manufacturing and service industries. At the same time, new opportunities have emerged in areas such as programming, data analysis and the development of artificial intelligence. Adapting to these changes requires the acquisition of new digital skills and flexibility in reskilling; **Remote work and teleworking** – digital technology has facilitated the transition to remote work, especially during the COVID-19 pandemic. Online collaboration platforms, video conferencing applications, and cloud infrastructure have allowed employees to work from anywhere, which has led to changes in the structure of organizations and new requirements for time management and work-life balance; **gig economy and freelance** – digitalization has facilitated the emergence of the «gig» economy (temporary or part-time jobs) and freelancing. Online platforms allow employers to access the global workforce, and workers can provide remote services, leading to a more flexible labour market, but also challenges related to job security and social benefits.

The change in the way of communication and social interaction takes place. Digital technology has revolutionized the way people communicate, having a profound impact on social relationships and human behavior: **social networks and online communication** – social networks such as Facebook, Instagram and Twitter have changed the way people

interact, allowing instant connection globally. These platforms influence identity formation, social norms and can generate both advantages (support networks, quick access to information) and disadvantages (social isolation, «fear of missing out» phenomenon, addiction to social networks); **Real-time communication** – technology has facilitated rapid communication through instant messaging, video conferencing, and email. However, constant accessibility can lead to digital burnout and the need to develop healthy boundaries to maintain a work-life balance; **Impact on data privacy and security** – Digitalization brings challenges related to data privacy and the security of personal information. The increase in cyberattacks, data leaks, and excessive collection of personal information by companies raises privacy concerns.

Access to information and education imposes risks and adaptability. Digitalization has democratized access to information and transformed the way people learn and develop professionally: **online education and digital courses** – online learning platforms such as Coursera, edX and Khan Academy have enabled access to quality education for millions of people. Digitalisation has made it possible to continuously train and retrain, which are essential aspects in adapting to the rapid changes in the economy and on the labour market; **quick access to information and knowledge** – the internet offers a huge volume of information available at a click away, which facilitates the learning and information process. However, the large amount of information can lead to information overload and difficulties in evaluating reliable sources; **Transforming libraries and the educational environment** – libraries and educational institutions have adopted digital solutions, such as e-books and online courses, to meet the needs of the new generation of learners, accustomed to digital access.

The digitalisation of trade and services has revolutionised the way people buy goods and services, transforming trade and the economy: **e-commerce and online shopping** – online stores and e-commerce platforms such as Amazon and Alibaba have fundamentally changed consumer behaviour, offering the ability to shop anytime and anywhere. This has led to the expansion of the global market, but also to changes in logistics and consumer preferences; **Digital banking and fintech** – financial services have digitized rapidly, with the emergence of payment applications, cryptocurrencies and fintechs that offer banking and investment services. It has improved the accessibility of financial services, but has also created regulatory and security challenges;

Digital public services – Governments around the world have adopted digital solutions to provide public services, such as paying taxes, requesting documents, and accessing health services. This facilitates citizens' access to essential services, but also implies an adaptation of the population to new technologies.

The health and lifestyle impact of digitalization significantly influences health and lifestyle, both through access to medical information and through behavior modification: **health technology (e-health)** – digital technology has enabled the development of health monitoring applications, telemedicine and electronic health records. These innovations facilitate access to healthcare and improve the management of chronic conditions, but also raise issues related to the confidentiality of medical data; **Fitness and digital health** – Fitness tracking apps and devices, such as smartwatches and fitness apps, have increased health awareness and encouraged the adoption of an active lifestyle. However, excessive use of technology can contribute to a sedentary lifestyle and posture problems; **Mental health challenges** – Digitalization can have a negative impact on mental health, by increasing the level of anxiety and stress associated with the excessive use of technology, the «fear of missing out» phenomenon and the pressure from social media to present an idealized life.

Changing the way we consume culture and entertainment: **streaming and digital content** – streaming platforms such as Netflix, Spotify and YouTube have transformed the way we consume music, movies and series. Consumers now have access to a wide range of on-demand content, but this also leads to concentration problems and fragmentation of attention; **Video games and virtual reality** – video games and virtual and augmented reality technologies have become an important part of the entertainment industry, offering interactive and educational experiences, but also raising concerns about game addiction and the impact on cognitive development.

Digitalization has brought significant benefits in everyday life, but it has also generated new challenges that require the development of effective adaptation strategies. Flexibility, the ability to learn throughout life, and mental and physical health management are key to reaping the benefits of technology while avoiding negative effects.

Global mobility and cultural diversity are two interconnected aspects that have been profoundly influenced by globalization processes and technological advances in recent decades. These phenomena have brought about a number of significant changes in contemporary society, offering

both opportunities and challenges for individuals and communities.

Contemporary global mobility refers to the increase in the international movement of people for work, study, tourism or migration. Advances in transportation and communication have made moving between countries more accessible and faster than ever before, leading to an increased flow of people across the globe.

In search of a better life, millions of people choose to immigrate to countries with more developed economies, where there are more job opportunities. This economic migration can benefit both host countries, which gain diverse labour power, and migrants, who improve their standard of living. However, migration can also create social tensions, integration problems and competition for jobs.

International education has become a common practice, with an increasing number of students choosing to study abroad in order to receive a quality education or improve their career prospects. This mobility stimulates cultural exchange and enriches educational environments, but can raise problems related to cultural adaptation and differences in the educational system.

The increase in accessibility of international travel has turned tourism into a billion-dollar global industry. Tourism promotes cultural diversity and provides economic opportunities, but it can affect the environment and local communities through overtourism and the deterioration of cultural heritage.

Cultural diversity refers to the presence of a variety of cultures, languages, religions, and ways of life in a society. Global mobility has contributed to the spread of cultural diversity, especially in large cities, which have become cosmopolitan centers with heterogeneous populations.

As communities become more diverse, multiculturalism is becoming a hallmark of modern societies. This implies accepting and respecting cultural differences, but also integrating these cultures in a harmonious way. Integration challenges include adapting to different social norms, language barriers, and social tensions that can arise between ethnic groups.

International cultural exchanges have led to cultural globalization, which consists of the adoption and mixing of elements from various cultures. A country's movies, music, fashion, and gastronomy can become popular worldwide, creating a hybrid «global culture.» This trend can lead to the loss of local cultural traditions and cultural uniformity, but it can also promote greater intercultural understanding.

Multicultural teams are often more innovative and creative due to the diverse perspectives that members

bring. Cultural diversity in companies and institutions can lead to better solutions to complex problems and an increased ability to address international markets. However, managing diversity requires appropriate leadership skills and policies to avoid cultural conflicts and encourage collaboration.

The challenges associated with global mobility and cultural diversities also present challenges that require specific approaches.

Increasing diversity can lead to the emergence of prejudice and xenophobic attitudes towards different ethnic or cultural groups. In many countries, migrants face discrimination in access to jobs, housing and services, which affects their social integration.

Cultural differences can cause misunderstandings and conflicts between groups, especially in contexts where cultural norms are very different. Intercultural education and training in intercultural communication skills are necessary to manage these differences and promote mutual understanding.

Global mobility and external cultural influences can affect local identities, leading to a loss of indigenous cultural traditions and values. In some cases, local communities may perceive cultural diversity as a threat to their national or regional identity.

To reap the benefits of global mobility and cultural diversity, policies and strategies are needed to support integration and reduce tensions. Governments can adopt immigration policies that encourage the social and economic integration of migrants by providing them with access to education, social assistance and employment. Cultural integration programmes, such as language and culture courses, can also make it easier for migrants to adapt to their new societies. The introduction of intercultural education in schools and workplaces can help to increase tolerance and understanding between different cultural groups. Education about diversity and the promotion of intercultural dialogue are essential to reduce prejudice and promote social cohesion. Cultural exchange programmes, such as Erasmus for students or experience exchanges for professionals, can encourage greater international mobility and a better understanding of different cultures. Such programmes contribute to building international networks and developing global skills that are essential for modern society.

Global mobility and cultural diversity are essential elements of contemporary society, having a major impact on economic, social and cultural life. While these phenomena offer valuable opportunities for cultural exchanges, innovation and economic growth, they also bring challenges that require adaptation

strategies and supportive policies. Effectively managing diversity and promoting global mobility can help create more inclusive and resilient societies in the face of global change.

Psychological interventions have become increasingly important in the context of the challenges and rapid changes of contemporary society. Techniques such as mindfulness, stress management, and the development of coping skills play a crucial role in supporting individuals in adapting to these changes.

Stress management refers to the practice of being aware of the present moment, thoughts, emotions, and bodily sensations, without judging them. This practice is based on ancient meditative traditions, especially from Buddhism, but has been adapted and integrated into contemporary psychology.

Benefits are: reduced anxiety and stress – studies show that mindfulness practices can significantly reduce anxiety and stress levels, contributing to an overall well-being; **improving concentration** – mindfulness helps to develop attention and increase the ability to concentrate, which can increase academic and professional performance; **Emotional regulation** – Mindfulness practices can make it easier to manage emotions, helping individuals become more aware of their reactions and react in a more balanced way.

The techniques we can use are different. Some **involve allocating specific time to meditate, focusing on breathing, body sensations, or the environment. It can be done in various forms, including guided meditation;** it involves focusing on the breath, observing each inhale and exhale. It is a simple method that can be used at any time to calm the mind; the practice of mindful walking, which involves attention to steps, contact with the ground and physical sensations, contributing to the integration of mindfulness into daily activities.

Stress management refers to a set of techniques and strategies that help individuals cope with stress, improve their emotional responses, and optimize their overall well-being.

The benefits are: **reduction of physical symptoms** – through stress management techniques, physical symptoms associated with stress can be reduced, such as headaches, muscle tension and digestive problems; **improving mental health – stress management helps prevent and treat mental** conditions such as anxiety and depression; **Developing coping skills** – Learning stress management techniques helps individuals become more resilient and cope with life's challenges more easily.

Techniques are implemented: **exercise** – regular physical activity is an effective way to reduce

stress, improving mood and increasing energy levels; **relaxation techniques** – practices such as deep breathing, progressive muscle relaxation and visualization can help reduce tension and induce a state of calm; **Planning and organization** – Setting realistic goals and managing time can reduce stress related to deadlines and excessive tasks.

Coping skills refer to the strategies and techniques used by individuals to cope with challenges, stress, and difficulties. These skills are essential for helping individuals manage stress and adapt to changes.

The benefits are: improved resilience – developing coping skills helps individuals become more resilient, which allows them to better cope with difficulties and challenges; managing emotions – coping skills allow individuals to better manage negative emotions, reducing the risk of psychological conditions; Increased self-confidence – A threat that develops effective coping skills tend to feel more confident in their ability to manage stress and challenges.

The techniques would be: active coping – involves directly addressing problems and looking for solutions. This may include asking for help, analyzing the problem, and developing resolution strategies; **emotional coping** – this approach focuses on managing stress-related emotions, such as expressing feelings, seeking social support, and self-compassion practices; **Avoidance coping** – although not always recommended in the long term, some people use avoidance strategies, such as distraction, to cope with stressful situations temporarily. It is important to identify and develop more constructive strategies.

Psychological interventions, such as mindfulness techniques, stress management, and the development of coping skills, are essential for supporting individuals in the face of the challenges and rapid changes of contemporary society. These techniques not only help reduce stress and improve mental health, but also help develop essential skills for adapting to an ever-changing environment. By integrating these strategies into their daily lives, individuals can learn to cope more effectively with challenges and improve their quality of life.

Social policies play a crucial role in supporting individuals and communities in the face of the challenges and rapid changes of contemporary society. Social support programs, adaptive education and preparation for change are essential tools that contribute to building a resilient and adaptable society.

Social support programs refer to initiatives aimed at helping individuals and communities cope with economic, social, and psychological hardships. These

programs may include financial assistance, mental health services, counseling, and other resources designed to support the vulnerable.

The benefits of social support programs would be: **reducing inequalities** – social support programs can help reduce economic and social inequalities by providing help to those who face difficulties; **improving mental health** – access to social support services and counselling can reduce stress and anxiety, promoting psychological well-being; **community building** – these programs can foster solidarity and social cohesion by encouraging collaboration and mutual support among community members.

Programs can be selective, namely: **social assistance** – government programs that provide financial aid for low-income people or families in difficulty; counseling services – programs that provide psychological and emotional support for people facing mental or stressful problems; **community centers** – spaces that offer various services, from education and vocational training, to recreational and socialization activities.

Adaptive education refers to flexible educational approaches that meet the diverse needs of students, preparing them for future challenges and developing the skills needed in an ever-changing world. **Benefits of adaptive education: development of critical skills** – adaptive education promotes critical thinking, creativity and problem-solving skills, essential in modern society; **accessibility and inclusion** – this type of education focuses on ensuring access to learning for all students, including those with disabilities or special needs; **Improving employability** – By providing relevant knowledge and skills, adaptive education prepares young people for the ever-changing labour market.

Initiatives can be: **flexible curriculum** – schools that adopt a flexible curriculum allow students to choose courses that suit their interests and abilities; **community-based educational projects** – projects that involve the community in the educational process help students understand the social context and develop practical skills; **Educational technologies** – The use of technology in education, such as online learning platforms, facilitates access to resources and knowledge, providing learning tailored to individual needs.

Change preparedness refers to the process of equipping individuals and communities with the skills and resources needed to cope with social, economic, and technological changes.

The most important benefits would be: **increased resilience** – adequate preparation allows individuals to adapt more easily to unforeseen changes, reducing

their negative impact on their lives; improving **adaptability** – providing training and resources for developing coping skills helps to increase self-confidence and the ability to cope with challenges; **promoting innovation** – preparing for change encourages innovative thinking and developing new solutions to emerging problems.

Strategies must be implemented through: **continuous training programs** – offering courses and workshops for the development of professional and personal skills, helping employees to adapt to changes in their fields of activity; **crisis management drills and drills** – organising drills and drills to prepare individuals and communities to respond effectively to crisis situations such as natural disasters or economic crises; Information and awareness campaigns – information and resources about the importance of adaptability and change management can help individuals better understand the processes in which they are involved.

Social policies, including social support programmes, adaptive education and preparation for change, are essential for supporting individuals and communities in the face of contemporary challenges. These initiatives not only improve the quality of life, but also contribute to building a more resilient and adaptable society. By implementing these policies, it can facilitate the integration and development of a culture of adaptability, which is essential in an ever-changing world.

The role of technology in improving the adaptive capacity of individuals and communities is essential in the context of the rapid and complex changes of contemporary society. Technology not only facilitates access to information, but also supports the development of the skills needed to face emerging challenges.

Technology provides quick access to a vast amount of information through the internet, social media platforms, and mobile apps.

Real-time information – individuals can access up-to-date information on various topics, such as market trends, technological innovations, or social issues, helping them to adapt quickly to changes.

Continuous learning – online learning platforms allow people to acquire new skills and knowledge, reinvent themselves professionally and improve their employability.

Technology facilitates collaboration between individuals and groups, regardless of geographical distances.

Collaborative projects – collaboration apps allow teams to work together in real-time, share ideas and resources, enhancing innovation and creativity.

Social support – social media platforms provide emotional and social support, allowing individuals to connect and share their experiences in the face of change.

There are a variety of apps and technologies that help manage stress and improve mental health.

Mindfulness techniques – meditation and mindfulness apps offer techniques and guides to help users manage their stress and improve mental health.

Health monitoring – wearable devices can track health parameters (heart rate, sleep quality, etc.), helping individuals become more aware of their well-being and react to signs of stress.

Technology has transformed education through online learning platforms, video courses, and interactive resources.

Personalized education – online learning platforms allow educational material to be adapted to the individual needs of students, facilitating learning at their own pace.

Accessibility – technology allows access to education for people from disadvantaged areas or for those with reduced mobility, offering opportunities for professional development.

Process automation through technology improves efficiency and reduces repetitive tasks.

Reduced reaction time – technology allows organizations to respond quickly to changes by adapting their processes and services.

Freeing up resources – Automation allows individuals to focus on creative and innovative activities that require critical thinking and problem-solving.

Technology plays an important role in crisis preparedness and response, providing tools for monitoring and managing emergency situations.

Alert systems – communication technologies allow the rapid transmission of information in case of emergency, helping communities to react effectively to critical situations.

Planning and simulation – simulation technologies help organizations develop contingency plans and test their effectiveness, preparing for potential crises.

The role of technology in improving adaptability is multifaceted and essential in the context of contemporary challenges. By facilitating access to information, supporting collaboration, stress management, innovation in education, automating processes and preparing for crises, technology becomes an important ally in developing resilience and adaptability. As technology continues to evolve, it is crucial for individuals and communities to integrate it into their lives in order to effectively adapt to the constant changes in society.

Bibliography.

1. Bauman, Zygmunt. *Liquid Modernity*. Cambridge: Polity Press, 2000.
2. Harari, Yuval Noah. *21 Lessons for the 21st Century*. London: Jonathan Cape, 2018.
3. Toffler, Alvin. *Future Shock*. New York: Bantam Books, 1970.
4. Sennett, Richard. *The Corrosion of Character: The Personal Consequences of Work in the New Capitalism*. New York: W.W. Norton & Company, 1998.
5. Carr, Nicholas. „Is Google Making Us Stupid? What the Internet is Doing to Our Brains.” *The Atlantic*, 2008.
6. Lyons, Paul. „Adapting to Change: How Individuals and Organizations Learn to Thrive in a Rapidly Changing Environment.” *Journal of Change Management*, 2002.
7. Rosa, Hartmut. „Social Acceleration: Ethical and Political Consequences of a Desynchronized High-Speed Society.” *Constellations*, 2010.
8. World Economic Forum. *The Future of Jobs Report 2023*. Geneva: World Economic Forum, 2023.
9. McKinsey Global Institute. *Jobs Lost, Jobs Gained: Workforce Transitions in a Time of Automation*. McKinsey & Company, 2017.
10. Deleuze, Gilles, and Félix Guattari. *A Thousand Plateaus: Capitalism and Schizophrenia*. London: Bloomsbury Academic, 1987.
11. Bergson, Henri. *Creative Evolution*. New York: Henry Holt and Company, 1911.

CZU: 618.19-006.6-078:616.379-008.64

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.3-80.47>

HER2/NEU AND CD3 EXPRESSION IN BREAST CANCER ASSOCIATED WITH DIABETES

¹Dumitru BRÎNZA, medic morfopatolog,²Elena PORTNOI, medic morfopatolog,³Ecaterina FOCA, dr. în șt. med., confer. univer.,⁴Valeriu DAVID, dr. în șt. med., confer. univer.,⁵Lilian ȘAPTEFRĂȚI, dr. hab. în șt. med., prof. univer.,⁶Valentina STRATAN, dr. în înșt. biolog,⁷Veaceslav FULGA, dr. hab. în șt. med., confer. univer.^{1,2,6}PMSI of Oncology, Chisinau, Republic of Moldova.^{3,4,5,7}Laboratory of morphology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldovae-mail: dumitrubrinza19@gmail.com

Rezumat. HER2/neu și expresia cd3 în cancerul de sân asociat cu diabetul.

Cancerul de sân reprezintă una dintre cele mai frecvente neoplazii la nivel global, fiind responsabil pentru o mortalitate ridicată, mai ales în prezența comorbidităților precum diabetul zaharat de tip 2. În acest context, markerii moleculari precum CD3 și HER2/neu joacă un rol esențial. CD3 este o proteină crucială pentru funcționarea și activarea celulelor T, având un rol central în imunitatea antitumorală. În paralel, receptorul HER2/neu, un membru al familiei receptorilor factorului de creștere epidermică (EGFR), este implicat direct în procesele de proliferare celulară, angieneză și agresivitate tumorală în cancerul de sân. Scopul acestui studiu a fost evaluarea expresiei markerilor CD3 și HER2/neu în carcinoamele mamare NST (non-special type) la pacienții cu și fără DZ de tip 2. Analiza urmărește corelarea nivelului de expresie al acestor markeri cu prezența diabetului zaharat și cu caracteristicile clinico-patologice ale tumorilor.

Cuvinte-cheie: Cancer de sân, diabet zaharat, CD3, HER2/neu, carcinoame NST.

Abstract.

Breast cancer is one of the most common neoplasms globally, being responsible for a high mortality rate, especially in the presence of comorbidities such as diabetes mellitus (DM). In this context, molecular markers such as CD3 and HER2/neu play an essential role. CD3 is a crucial protein for the function and activation of T cells, playing a central role in antitumor immunity. Similarly, the HER2/neu receptor, a member of the epidermal growth factor receptor (EGFR) family, is directly involved in processes of cellular proliferation, angiogenesis and tumor aggressiveness in breast cancer. The aim of this study was to evaluate the expression of CD3 and HER2/neu markers in NST (non-special type) breast carcinomas in patients with and without type 2 DM. The analysis focuses on correlating the expression levels of these markers with the presence of diabetes mellitus and the clinicopathological characteristics of the tumors.

Keywords: Breast cancer, diabetes mellitus, CD3, HER2/neu, NST carcinomas.

Резюме. Экспрессия HER2/NEU и CD3 при раке молочной железы, ассоциированном с диабетом.

Рак молочной железы является одним из самых распространенных новообразований в мире, отвечающих за высокий уровень смертности, особенно при наличии сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет. В этом контексте молекулярные маркеры, такие как CD3 и HER2/neu, играют ключевую роль. CD3 рецептор является жизненно важным для функции Т-клеток, исполняя важную роль в противоопухолевом иммунитете. Рецептор HER2/neu, являющийся членом семейства рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR), напрямую участвует в процессах клеточной пролиферации, ангиогенеза и опухолевой агрессивности при раке молочной железы. Целью данного исследования было оценить экспрессию маркеров CD3 и HER2/neu в карциномах NST (неспецифического типа) молочной железы у пациенток с сахарным диабетом 2 типа и без него. Анализ направлен на корреляцию уровня экспрессии этих маркеров с наличием сахарного диабета и клинико-патологическими характеристиками опухолей.

Ключевые слова: Рак молочной железы, сахарный диабет, CD3, HER2/neu, карциномы NST.

Introduction.

Cancer represents a complex disease that affects individuals regardless of age, ethnicity, or geographic location. A notable example is breast cancer, which originates in the glandular tissue of the breast. This pathology is characterized by distinct features at the microscopic, clinical, and imaging levels, as well as in its therapeutic management. According to data published by GLOBOCAN 2020, breast cancer constitutes approximately 10% of all cancer cases worldwide, including in the Republic of Moldova [1], [2].

On the other hand, diabetes mellitus is a chronic metabolic disorder with a complex and multifactorial etiology, stemming from genetic or acquired dysfunctions related to insulin secretion and/or peripheral tissue resistance to its action. This condition causes significant disturbances in carbohydrate, lipid, protein, and ionic metabolism and is often accompanied by immune dysfunctions. The chronic complications of diabetes are primarily the result of microangiopathy, associated with sustained and elevated levels of hyperglycemia. The impact of diabetes is substantial, affecting approximately 9% of the population both globally and nationally [2], [3], [4].

CD3 is an essential protein in the functioning of T cells, playing a central role in their activation. [5], [6]. Structurally, CD3 is a transmembrane protein located on the surface of T cells, where it forms a complex with the T-cell receptor (TCR). Its structure comprises four distinct membrane protein isoforms: CD3-delta (δ), CD3-epsilon (ϵ), CD3-gamma (γ), and CD3-zeta (ζ). These subunits are organized into three sets of dimers: CD3-epsilon-delta, CD3-epsilon-gamma, and CD3-zeta-zeta. Understanding this structure is critical due to its impact on T cell functionality, as structural deficiencies, particularly in the delta and epsilon subunits, can severely impair T lymphocyte differentiation. According to Fischer et al. (2005), such structural anomalies compromise cellular immunity and are associated with numerous clinical consequences, underscoring the pivotal role of CD3 in immune homeostasis. [7].

The HER2/neu receptor, also known as ErbB2, is a transmembrane receptor with a molecular weight of approximately 185 kDa and is part of the epidermal growth factor receptor (EGFR) family. Its function involves activating intracellular signaling pathways that regulate cellular growth and survival processes. [8].

Current evidence indicates that HER2/neu contributes to mammary tissue development and the maintenance of its homeostasis. However, in approximately 20% of breast carcinoma cases, HER2/neu is amplified, leading to a significant increase in tumor aggressiveness [9], [10].

HER2/neu overexpression is associated with accelerated cellular proliferation, increased tumor invasiveness, and a poorer prognosis [11], [12]. Current evidence demonstrates that tumor cells with high levels of HER2/neu expression become more susceptible to immune system attacks through T cell activation, highlighting the importance of assessing this marker's expression in immune therapeutic strategies [12].

Recent studies in the field have demonstrated the efficacy of bispecific antibodies targeting both HER2/neu and CD3, paving the way for new therapeutic strategies in the treatment of HER2-positive breast cancer. These bispecific antibodies function by actively recruiting cytotoxic T cells into the tumor microenvironment, thereby stimulating a specific immune response against the carcinoma. A notable example is the bispecific anti-HER2/anti-CD3 antibody, known as BiHC, which has shown remarkable cytotoxic activity. BiHC facilitates the formation of an immune synapse between T cells and HER2-positive tumor cells, leading to their lysis through cell-mediated mechanisms. Preclinical data have reported a significant reduction in tumor mass in experimental models, underscoring the clinical potential of these approaches. [13], [14], [15], [16].

The interactions between HER2/neu and CD3 in the tumor microenvironment play a critical role in regulating the immune response and can directly influence tumor progression. For instance, T cell activation via CD3 can stimulate the secretion of pro-inflammatory cytokines, such as interferon-gamma ($\text{IFN-}\gamma$), which, in turn, can modulate HER2/neu expression on tumor cells (Li et al., 2018; Zhou et al., 2015). This alteration in HER2/neu expression establishes an immunological feedback loop that simultaneously impacts tumor cell behavior and promotes further recruitment of T cells to the tumor microenvironment. [16], [17].

The presence of CD3+ T cells within the tumor is well-documented and is considered a positive prognostic factor in HER2-positive breast cancer. Studies by Okabe et al. (2017) and Hou et al. (2018) have shown that a higher density of T cells, particularly CD8+ T cells, is associated with improved survival, suggesting that their activation via CD3 plays a significant role in controlling tumor progression. This correlation highlights the importance of simultaneously assessing HER2/neu and CD3 expression to stratify risks, identify patients eligible for immunotherapy, and personalize treatment strategies [18], [19].

To date, there is limited evidence regarding how associated diabetes mellitus may influence the

presence of CD3+ T cells and HER2/neu receptor expression in the tumor microenvironment and peritumoral area of breast cancer. The aim of this study was to elucidate how diabetes mellitus, a condition that affects multiple tissues, can alter the immune and molecular landscape of breast tumors. Thus, we investigated the distribution of CD3+ T cells and the level of HER2/neu expression in both unaffected mammary parenchyma and breast carcinomas obtained from patients with and without type 2 diabetes mellitus. Our analysis revealed that diabetic status does not significantly impact the density of CD3+ T lymphocytes in intra- and peritumoral regions or the level of HER2/neu expression by malignant cells. However, the interaction between CD3-mediated immune activation and HER2/neu signaling remains a critical aspect in understanding tumor progression and optimizing therapeutic strategies for breast cancer, regardless of the presence of diabetes mellitus. Further studies are needed to explore potential subtle differences and their implications for targeted therapies and immunotherapy.

Materials and methods.

This descriptive, retrospective study was conducted on a sample of 58 cases of invasive ductal breast carcinomas of NST (non-special type) registered between 2021 and 2022 at the Oncology Institute of the Republic of Moldova. In 29 of these cases, the tumor was associated with type 2 diabetes mellitus (T2DM). The mean age of patients in the T2DM group was 63.2 ± 6.5 years, while the mean age in the non-diabetic group was 64.5 ± 7.9 years. Preoperative blood glucose levels were determined using the colorimetric method with the Selectra Pro XL biochemical analyzer (Netherlands).

The control group consisted of 30 mammary tissue samples obtained from women who had died accidentally, with no history of oncological diseases. The mean age in the control group was 64.2 ± 6.2 years.

Immunohistochemical procedures were performed to evaluate the expression of CD3 and HER2/neu. The analysis of CD3+ lymphocytic infiltration was conducted following the methodology proposed by Salgado et al. (2015), which specifies the use of appropriate magnifications (20x–40x) for a detailed assessment of lymphocytic infiltration [20].

HER2/neu assessment was performed according to the guidelines of the American Society of Clinical Oncology (ASCO) and the College of American Pathologists (CAP).

The histopathological evaluation was performed by two experienced pathologists, who carefully selected the cases included in the immunohistochemical analysis to ensure the quality and relevance of the data.

Quantification and statistical analysis.

Quantitative assessments were performed in ten microscopic fields (intra-/peritumoral or periductal/peri-acinar in the control group, x200), selecting areas with the highest density of immunohistochemical expression.

The cases were divided into two groups (tumors associated with diabetes and tumors without diabetes) based on clinical and morphological data, using MS Access 2007. Descriptive statistical analysis was conducted using WINSTAT 2012.1 software (R. Fitch Software, Bad Krozingen, Germany), with $X \pm SD$ values and medians calculated. Associations between variables were determined using Spearman's correlation coefficient (r_s).

CD3 and HER2/neu values in the two groups were compared using the t-Student test for paired and unpaired samples. A significance threshold of $p \leq 0.05$ was considered statistically significant for all tests.

The study was approved by the Ethics Committee of the "Nicolae Testemițanu" State University of Medicine and Pharmacy (no. 7, 12.11.2021), which respects the ethical standards for clinical research and patient data protection.

Results.

In the unaffected mammary gland parenchyma, CD3+ T cells were identified as infiltrates localized in the intralobular, interlobular, and intraepithelial stroma, with a noticeable concentration around glandular ducts and acini. In the extralobular stroma, the presence of CD3+ T cells was less prominent, being observed mainly around the ducts. Within the mammary stroma, CD3 marker reactivity was mild, indicating a predominantly periductal and peri-acinar distribution around glandular structures.

The average number of intraepithelial CD3+ T cells was 22.2 ± 18.4 (ranging from 6 to 55, with a median of 17.5). CD3 expression in the ductal and peri-acinar areas averaged 22.2 ± 15.7 (ranging from 14 to 54, with a median value of 16.5). To assess the relationship between CD3 expression in intraepithelial ductal and periductal areas, the correlation coefficient was calculated. Statistical analysis revealed that this association was not statistically significant ($r_s = -0.35$, $p = 0.25$).

In cases of invasive ductal carcinoma without associated diabetes, CD3+ T cells were unevenly distributed. The peritumoral areas showed a higher density of CD3+ cells, particularly around medium-sized blood vessels. At the interface between the tumor and cancer-free areas, a sharp decrease in CD3+ lymphocytic infiltration was observed. The content of CD3+ T cells within the tumor was evaluated at 16.6 ± 14.5 (ranging from 0 to 57, with a median of

15). In peritumoral areas, the number of CD3+ T cells was 33.6 ± 16.3 (ranging from 0 to 62, with a median of 20).

Comparing intra- and peritumoral areas, statistically significant differences were identified using both the independent t-test ($t = -4.19$, $p = 0.0001$) and the paired t-test ($t = -4.19$, $p = 0.00025$). Statistically significant differences were also observed in cases associated with diabetes mellitus between the density of CD3+ T lymphocytes in intra- and peritumoral areas. These differences were confirmed using both the independent t-test ($t = -3.87$, $p = 0.00028$) and the paired t-test ($t = -3.53$, $p = 0.00145$) Figure 1.

Examining the relationship between the absence of diabetes, HER2/neu marker expression, and intra- and peritumoral CD3 levels, the following results were obtained: for HER2/neu and intratumoral CD3, the correlation did not reach statistical significance ($r_s = 0.01$, $p = 0.48$). Similarly, for HER2/neu and peritumoral CD3, the correlation was negative and low but also not statistically significant ($r_s = -0.21$, $p = 0.14$).

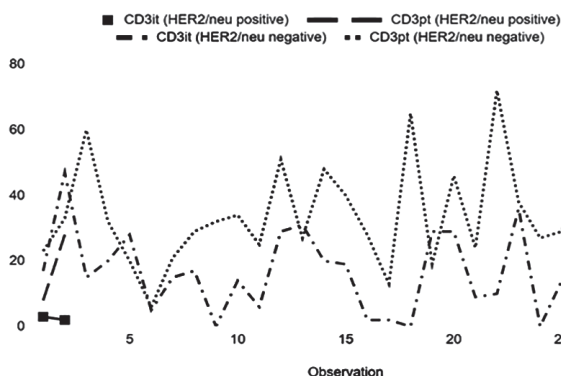


Figure 1. Trends in CD3it (intratumoral site) and CD3pt (peritumoral) expression based on HER2/neu status in non-diabetic CGM. This chart highlights CD3 values according to HER2/neu status (positive or negative) for non-diabetic patients. Clear differences between CD3it and CD3pt values can be observed, with more pronounced variations in patients with HER2/neu-negative status.

In the analysis of statistical associations in cases with associated diabetes, it was found that the correlation between HER2/neu and intratumoral CD3 was negative but not statistically significant ($r_s = -0.27$, $p = 0.07$). However, for HER2/neu and peritumoral CD3, the correlation was positive and statistically significant ($r_s = 0.33$, $p = 0.04$).

These results indicate an inverse statistical relationship between the presence of diabetes and intratumoral CD3 infiltration, suggesting a potential reduction in the density of CD3+ T lymphocytes within the tumor in the presence of metabolic dysregulation.

Conversely, the moderate and positive correlation observed for peritumoral CD3 suggests that diabetes may promote the recruitment of CD3+ T lymphocytes to the tumor margins. The statistical significance achieved for peritumoral CD3 in diabetes highlights the importance of further studies to elucidate the mechanisms underlying these differences Figure 2.

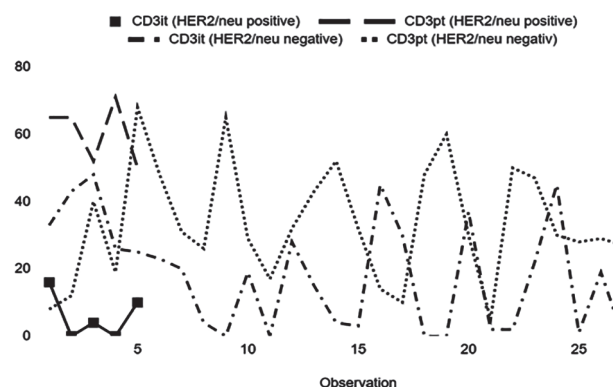


Figure 2. Trends in CD3it (intratumoral) and CD3pt (peritumoral) expression based on HER2/neu status in diabetic CGM. This chart provides a visual representation of the impact of HER2/neu expression on CD3 values among diabetic patients. The differences between CD3it and CD3pt highlight the role of HER2/neu expression in shaping the immune response, an aspect that warrants further investigation.

Discussions.

The immune system plays a crucial role in monitoring and maintaining tissue homeostasis, including in the mammary parenchyma. CD3+ T cells predominantly accumulate in the intralobular stroma and around glandular structures, indicating active presence near ducts and acini. However, in the extralobular stroma, the density of these cells is visibly lower, which may reflect differing defense needs in this region.

This seemingly harmonious distribution is disrupted in the presence of invasive ductal carcinoma. The current study highlighted that in cases without associated diabetes, CD3+ T lymphocytes predominantly cluster in the peritumoral areas, particularly around medium-caliber blood vessels. This morphological pattern suggests the presence of a “protective barrier” at the tumor margin, which, for various reasons, fails to penetrate the tumor interior. Furthermore, the sharp reduction in CD3+ infiltration density at the interface between the tumor and cancer-free tissue clearly underscores this phenomenon. The tumor microenvironment, known for its sophisticated mechanisms of immune evasion, appears to create an invisible yet powerful barrier that prevents T cell infiltration into the carcinoma.

Additionally, the analysis of CD3+ density between intra- and peritumoral areas confirmed a

statistically significant difference. This pattern is observed in both cases without diabetes and those associated with diabetes mellitus, leading to an important question: what is the role of diabetes in this immunological dynamic?

Our study highlights that diabetes influences the density of peritumoral CD3+ T cells, with these cells being more numerous in the presence of diabetes. Interestingly, however, diabetes does not significantly increase CD3+ density within the tumor itself. It is possible that the systemic inflammation associated with diabetes amplifies immunological activity at the tumor periphery but fails to overcome the internal immunosuppressive barriers created by the tumor. In this study, we also analyzed the relationship between HER2/neu markers and the density of CD3+ lymphocytes. Surprisingly, we did not identify a significant correlation between HER2/neu and CD3 density in either intra- or peritumoral regions. These results suggest that HER2/neu status does not directly influence the local immune response, although previous studies have suggested that HER2 overexpression can modulate the tumor microenvironment [21]. However, when we analyzed the impact of diabetes on the relationship between HER2/neu and CD3 density, we observed a significant positive correlation between diabetes and peritumoral CD3 density. This finding raises important questions about how metabolic status influences local immunological activity.

The results of this study contribute to the existing data on the complexity of interactions between the immune response, metabolic status, and tumor biology. While the increased peritumoral lymphocytic infiltration may indicate an active immune response [22], it is evident that immune escape mechanisms succeed in limiting this response, particularly within the carcinoma itself [23], [24]. In addition, diabetes, known for its systemic pro-inflammatory effects, appears to play a paradoxical role: on one hand, it amplifies lymphocyte density at the tumor periphery, while on the other, it contributes to maintaining a low immune infiltration within the tumor itself.

In conclusion, this study adds new pieces to a complex puzzle, highlighting the importance of the local immune response in breast cancer and how it is influenced by factors such as diabetes mellitus. The findings suggest that the tumor microenvironment can block the local immune response, while the metabolic alterations induced by diabetes may influence the immune response around the tumor. The intra- and peritumoral content of CD3+ lymphocytes differs depending on the presence or absence of metabolic dysregulation caused by diabetes. Moreover, the

increased expression of HER2/neu in neoplasms associated with diabetes enhances the infiltration of CD3+ T lymphocytes into the peritumoral stroma. These observations open new fields for research, focusing on the mechanisms that regulate intra- and peritumoral immune responses, as well as the development of novel therapies targeting these complex interactions, taking into account the systemic dysregulation induced by diabetes mellitus.

Bibliography.

1. F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. L. Siegel, L. A. Torre, și A. Jemal, „Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries”, *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, vol. 68, nr. 6, pp. 394–424, 2018, doi: <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
2. „PCN-33-DZ.pdf”. Data accesării: 31 iulie 2022. [Online]. Disponibil la: <https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2021/02/PCN-33-DZ.pdf>
3. P. Saeedi *et al.*, „Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition”, *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol. 157, nov. 2019, doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843.
4. M. J. L. Verhulst, B. G. Loos, V. E. A. Gerdes, și W. J. Teeuw, „Evaluating All Potential Oral Complications of Diabetes Mellitus”, *Front Endocrinol (Lausanne)*, vol. 10, p. 56, feb. 2019, doi: 10.3389/fendo.2019.00056.
5. R. Chetty și K. Gatter, „CD3: Structure, function, and role of immunostaining in clinical practice”, *The Journal of Pathology*, vol. 173, nr. 4, pp. 303–307, 1994, doi: 10.1002/path.1711730404.
6. R. A. Mariuzza, P. Agnihotri, și J. Orban, „The structural basis of T-cell receptor (TCR) activation: An enduring enigma”, *Journal of Biological Chemistry*, vol. 295, nr. 4, pp. 914–925, ian. 2020, doi: 10.1016/S0021-9258(17)49904-2.
7. A. Fischer, G. de Saint Basile, și F. Le Deist, „CD3 deficiencies”, *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, vol. 5, nr. 6, pp. 491–495, dec. 2005, doi: 10.1097/01.all.0000191886.12645.79.
8. H. Xu *et al.*, „Antibody conjugated magnetic iron oxide nanoparticles for cancer cell separation in fresh whole blood”, *Biomaterials*, vol. 32, nr. 36, pp. 9758–9765, dec. 2011, doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.08.076.
9. J. Baumann, J. Wong, Y. Sun, și D. S. Conklin, „Palmitate-induced ER stress increases trastuzumab sensitivity in HER2/neu-positive breast cancer cells”, *BMC Cancer*, vol. 16, nr. 1, p. 551, iul. 2016, doi: 10.1186/s12885-016-2611-8.
10. L. Blasquez, H. Bouzinba-Segard, S. Bourdoulous, și C. Faure, „Ebselen oxide and derivatives are new allosteric HER2 inhibitors for HER2-positive cancers”, *Molecular Oncology*, vol. 17, nr. 10, pp. 1981–1999, 2023, doi: 10.1002/1878-0261.13419.
11. M. D. Onsum *et al.*, „Single-Cell Quantitative HER2 Measurement Identifies Heterogeneity and

- Distinct Subgroups within Traditionally Defined HER2-Positive Patients”, *The American Journal of Pathology*, vol. 183, nr. 5, pp. 1446–1460, nov. 2013, doi: 10.1016/j.ajpath.2013.07.015.
12. U. Wuellner *et al.*, „Bispecific CD3/HER2 Targeting FynomAb Induces Redirected T Cell-Mediated Cytolysis with High Potency and Enhanced Tumor Selectivity”, *Antibodies*, vol. 4, nr. 4, Art. nr. 4, dec. 2015, doi: 10.3390/antib4040426.
 13. J. Xing *et al.*, „BiHC, a T-Cell-Engaging Bispecific Recombinant Antibody, Has Potent Cytotoxic Activity Against Her2 Tumor Cells”, *Translational Oncology*, vol. 10, nr. 5, pp. 780–785, oct. 2017, doi: 10.1016/j.tranon.2017.07.003.
 14. A. Lopez-Albaitero *et al.*, „Overcoming resistance to HER2-targeted therapy with a novel HER2/CD3 bispecific antibody”, *OncolImmunology*, vol. 6, nr. 3, p. e1267891, mar. 2017, doi: 10.1080/2162402X.2016.1267891.
 15. D. Slaga *et al.*, „Avidity-based binding to HER2 results in selective killing of HER2-overexpressing cells by anti-HER2/CD3”, *Science Translational Medicine*, vol. 10, nr. 463, p. eaat5775, oct. 2018, doi: 10.1126/scitranslmed.aat5775.
 16. J. Li *et al.*, „IFN γ -induced Chemokines Are Required for CXCR3-mediated T-Cell Recruitment and Antitumor Efficacy of Anti-HER2/CD3 Bispecific Antibody”, *Clinical Cancer Research*, vol. 24, nr. 24, pp. 6447–6458, dec. 2018, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1139.
 17. Y. Zhou *et al.*, „Fully human HER2/cluster of differentiation 3 bispecific antibody triggers potent and specific cytotoxicity of T lymphocytes against breast cancer”, *Molecular Medicine Reports*, vol. 12, nr. 1, pp. 147–154, iul. 2015, doi: 10.3892/mmr.2015.3441.
 18. M. Okabe *et al.*, „Predictive factors of the tumor immunological microenvironment for long-term follow-up in early stage breast cancer”, *Cancer Science*, vol. 108, nr. 1, pp. 81–90, 2017, doi: 10.1111/cas.13114.
 19. Y. Hou *et al.*, „PD-L1 expression and CD8-positive T cells are associated with favorable survival in HER2-positive invasive breast cancer”, *The Breast Journal*, vol. 24, nr. 6, pp. 911–919, 2018, doi: 10.1111/tbj.13112.
 20. R. Salgado *et al.*, „The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014”, *Ann Oncol*, vol. 26, nr. 2, pp. 259–271, feb. 2015, doi: 10.1093/annonc/mdl450.
 21. S. S. Chung, N. Giehl, Y. Wu, și J. V. Vadgama, „STAT3 activation in HER2-overexpressing breast cancer promotes epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cell traits”, *International Journal of Oncology*, vol. 44, nr. 2, pp. 403–411, feb. 2014, doi: 10.3892/ijo.2013.2195.
 22. X. Wang, N. Zhang, S. Li, D. Yin, și Y. Liu, „Prognostic implications of stromal tumor-infiltrating lymphocytes and programmed death ligand 1 expression in HER2-positive invasive breast cancer”, 4 iunie 2020, *Research Square*. doi: 10.21203/rs.3.rs-29327/v2.
 23. L.-C. Tsao *et al.*, „CD47 blockade augmentation of trastuzumab antitumor efficacy dependent on antibody-dependent cellular phagocytosis”, *JCI Insight*, vol. 4, nr. 24, dec. 2019, doi: 10.1172/jci.insight.131882.
 24. M. Z. Ladjemi, W. Jacot, T. Chardès, A. Pèlerin, și I. Navarro-Teulon, „Anti-HER2 vaccines: new prospects for breast cancer therapy”, *Cancer Immunol Immunother*, vol. 59, nr. 9, pp. 1295–1312, sep. 2010, doi: 10.1007/s00262-010-0869-2.

CZU: 616.721.1-007.43-073.43

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.3-80.48>

EVALUAREA IMAGISTICII PRIN REZONANȚA MAGNETICĂ ÎN DETECTAREA HERNIILOR DE DISC LOMBARE ÎN RAPORT CU SEMNELE CLINICE

Victoria SEU, asist. univ.,

Oxana MALÎGA, dr. în șt. med., conf. univ., șef catedră.

Catedra de radiologie și imagistică medicală, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova.

e-mail: victoria.seu@usmf.md

Rezumat.

Introducere: În practica clinică, diagnosticul radiculopatiei lombo-sacrale implică examenul neurologic clinic și examenul imagistic. Testele neurologice clinice includ testările senzoriale, motorii, reflexe, neurodinamice. Examenul prin IRM este cea mai informativă metodă în diagnosticul herniei de disc, în special pentru determinarea prezenței, localizării, formei a herniei. Rolul IRM-ului în ceea ce privește diagnosticul radiculopatiei este limitat, prin vizualizarea doar herniilor de disc și a stenozei canalului medular.

Material și metode: Studiu a inclus 51 de pacienți cu semne de sindrom neurocompresiv lombar. Toți pacienții au fost expuși unui examen clinico-neurologic în secția Neurochirurgie, examenului prin IRM a coloanei vertebrale lombare care a fost efectuat la un aparat Siemens Magnetom Skyra.

Rezultate: Analiza multivariată cu simptomatologia clinică a sugerat o corelație între protruziile discale și tulburările de mers, pragul de semnificație fiind însă doar de 10% ($p < 0.10\%$). Extruziile discale au demonstrat însă o corelație semnificativă cu tulburările de mers și pierderea sensibilității la nivelul membrului inferior ($p < 0.05\%$). Analiza multivariată a extruziilor discale la diverse niveluri a relevat o corelație semnificativă între extruziile discale intervertebrale L4-L5 și L5-S1 cu tulburările de mers ($p=0.042$) și slăbiciunile musculare la nivelul membrului inferior ($p=0.019$).

Concluzii: Indicații în vederea efectuării IRM se constată ar fi durerea lombară, deficite senzoriale, slăbiciune motorie. Sunt recomandate: testele specifice, examenul neurologic, examinarea reflexelor osteotendinoase, manevra Lasegue, determinarea tulburărilor senzoriale, a deficitului motor. În absența tulburărilor neurologice examenul prin IRM nu se recomandă a fi efectuat.

Cuvinte cheie: Radiculopatie, examenul clinic, examenul neurologic, IRM.

Abstract. Evaluation of Magnetic Resonance Imaging in the detection of lumbar disc herniations in relation to clinical signs.

Introduction: In clinical practice, the diagnosis of lumbosacral radiculopathy involves clinical neurological examination and imaging examination. Clinical neurological tests include sensory, motor, reflex, neurodynamic testing. The MRI examination is the most informative method in the diagnosis of disc herniation, especially for determining the presence, location, shape of the herniation. The role of MRI in the diagnosis of radiculopathy is limited, by visualizing only disc herniations and spinal canal stenosis.

Material and methods: The study included 51 patients with signs of lumbar neurocompressive syndrome. All patients underwent a clinical neurological examination in the Department of Neurosurgery and an MRI examination of the lumbar spine that was performed using a Siemens Magnetom Skyra machine.

Results: Multivariate analysis suggested a correlation between disc protrusions and gait disorders, but the significance threshold was only 10% ($p < 0.10\%$). Disc extrusions, however, demonstrated a significant correlation with gait disturbances and loss of sensation in the lower limb ($p < 0.05\%$). The multivariate analysis of disc extrusions at various levels revealed a significant correlation between L4-L5 and L5-S1 intervertebral disc extrusions with gait disorders ($p=0.042$) and muscle weakness in the lower limb ($p=0.019$).

Conclusions: Indications for performing MRI are found to be lumbar pain, sensory deficit, and motor weakness. Specific clinical tests, neurological examination, examination of osteotendinous reflexes, Lasegue maneuver, determination of sensory disorders and of motor deficit are recommended to precise the indications. In the absence of neurological disorders, the MRI examination is not recommended.

Key words: Radiculopathy, clinical examination, neurological examination, MRI.

Резюме. Оценка магнитно-резонансной томографии, в зависимости от клинических признаков при выявлении грыж дисков поясничного отдела позвоночника.

Введение: В клинической практике диагностика пояснично-крестцовой радикулопатии включает клиническое неврологическое обследование и методы лучевой диагностики. Клинические неврологические тесты включают сенсорное, моторное, рефлекторное, нейродинамическое тестирование. МРТ-исследование является наиболее

информативным методом в диагностике грыжи диска, особенно для определения наличия, локализации, формы грыжи. Роль МРТ в диагностике радикулопатии ограничена, поскольку позволяет визуализировать только грыжи дисков и стенозы позвоночного канала.

Материал и методы: В исследование включены 51 пациент с признаками поясничной компрессионной невропатии. Всем пациентам было проведено клиничко-неврологическое обследование в отделении нейрохирургии, МРТ поясничного отдела позвоночника, выполнено на аппарате Siemens Magnetom Skyra.

Результаты: Многофакторный анализ клинической симптоматики позволил определить наличие корреляции между протрузиями дисков и нарушениями походки, однако порог значимости составил всего 10% ($p < 0,10\%$). По экструзиям дисков было продемонстрировано значительная корреляция с нарушениями походки и потерей чувствительности в нижних конечностях ($p < 0,05\%$). Многофакторный анализ экструзий дисков на различных уровнях выявил достоверную корреляцию между экструзиями межпозвоночных дисков L4-L5 и L5-S1 с нарушениями походки ($p = 0,042$) и мышечной слабостью нижних конечностей ($p = 0,019$).

Выводы: Показаниями к проведению МРТ являются боли в пояснице, нарушение чувствительности, двигательная слабость. Для диагностики радикулопатии рекомендуются: специфические тесты, неврологический осмотр, оценка сухожильных рефлексов, симптом Ласега, определение нарушений чувствительности, двигательной слабости. При отсутствии неврологических нарушений проведение МРТ-исследование не рекомендуется.

Ключевые слова: радикулопатия, клиническое обследование, неврологическое обследование, МРТ.

Introducere.

Radiculopatia reprezintă asocierea durerii lombare cu durerea membrului inferior, care în general este caracterizată drept o durere ce iriază inferior de genunchi, spre laba piciorului și degete, cu diferite tulburări neurologice. Odată cu îmbătrânirea populației, numărul pacienților cu hernie de disc lombară multisegmentară crește treptat [1]. Sciatica este în general definită ca "durere în partea inferioară a spatelui și șoldului iradiind în zona de distribuție a nervului sciatic". Sunt o mulțime de cauze intra- și extra – spinale variind de la tulburări nervoase primare la tumori și tulburări metabolice, care pot fi cauza de bază a sciaticii. Radiculopatia poate fi cauzată de patologii serioase care stau la bază, cum ar fi: hernierea discului, stenoza spinală, infecții, inflamații, tumori sau fracturi [2, 3].

Radiculopatia cel mai frecvent cauzată de herniile de disc. Factorii patofiziologici a radiculopatiei principali constituie factorul mecanic și inflamator produs la nivelul nervului sciatic de către hernia de disc [4].

În practica clinică, diagnosticul radiculopatiei lombo-sacrale implică utilizarea diferitelor instrumente și proceduri, inclusiv screeningul durerii neuropatice, examenul neurologic clinic, electrodiagnosticul și imagistica radiologică [5, 6]. Testele neurologice clinice includ testările senzoriale, motorii, reflexe, neurodinamice și de palpare a trunchiului nervos concepute pentru a evalua starea fiziologică și biomecanică a rădăcinilor nervoase lombare specifice considerate a fi responsabile pentru semnele și simptomele clinice [6]. Determinarea prezenței sau absenței radiculopatiei depinde de conștientizarea de către examinator a semnelor și simptomelor clinice, examinarea fizică, cunoașterea patologiei posibile, mecanismele de leziune și

capacitatea de a efectua corect testele [7]. Utilitatea clinică a testelor de examinare neurologică este determinată în mare măsură de precizia cu care se determină prezența sau absența modificărilor patofiziologice suspectate.

În cercetările clinice recente privind hernia de disc lombară, Arslan și Ebraheim [8, 9] și alții, în studiile pe cadavre, au constatat că originea rădăcinii nervului S1 este situată în principal deasupra discului intervertebral și a planului discului intervertebral; originea rădăcinii nervoase L5 este localizată în principal la planul discului intervertebral; originea rădăcinii nervoase L4 este în principal sub discul intervertebral; iar originea rădăcinilor nervoase L2 și L3 este aproape toate sub discul intervertebral. Datele anatomice obținute de la diferite cadavre sunt diferite [10], ceea ce poate fi explicat prin pierderea apei în țesuturi și prin modificarea înălțimii, grosimii sau lungime structurilor anatomice. Prin urmare, conform unei serii de studii anatomice ale pacienților cu hernie de disc lombară multisegmentară, nu toate herniile de disc intervertebrale comprimă rădăcina nervului și provoacă simptome de ischialgie. În observațiile clinice anterioare, sa ajuns la concluzii similare ca și în studiile anterioare [8-10].

Aproximativ 75% din flexia și extensiile lombare sunt efectuate în articulația lombosacrală la nivelul L5/S1, 20% la nivelul L4/L5, iar restul de 5% la nivelul lombar superior. Acesta este motivul pentru care hernia de disc lombară este localizată în 90% din cazuri la cele două niveluri inferioare, cele de la nivelul L5 / S1 fiind de două ori mai frecvente decât nivelul superior adiacent [11].

Semnele degenerativ-distrofice regiunii lombare a coloanei vertebrale vizualizate la Imagistică prin Rezonanță Magnetică (IRM): scăderea în înălțime a discului intervertebral, prezența fisurării, edemului,

vacuumului, calcificărilor la nivelul discului intervertebral, modificările semnalului la nivelul aparatului ligamentar, măduvei spinării, prezența osteofitelor marginale, herniilor de disc, listezelor și stenozele, modificărilor de tip Modic la nivelul corpurilor vertebrale [12].

Modificările degenerativ-distrofice sunt însoțite de schimbările la nivelul mușchiului lung al spatelui, caracterizate prin semnele de atrofie și imbibitițe grăsoasă [13], la fel și mușchiului psoas mare. Unii autori descriu modificările atrofice ale mușchiului psoas în ceea ce privește hernia lombară unilaterală de disc, precum și în caz de durere unilaterală lombară [13].

Imagistica prin IRM reflectă degenerarea discului prin scăderea intensității semnalului în secvențele T2 ponderate, dar este puțin sigur dacă acesta este un indicator sigur al schimbărilor structurale degenerative [14]. Degenerarea discului determinat prin creșterea intensității semnalului IRM nu identifică zona de interes responsabilă de tabloul clinic. Totodată schimbările degenerative la nivelul plăcilor subcondrale, identificate la IRM pot fi responsabile de durere [15].

Examenul prin IRM este cea mai informativă metodă în diagnosticul herniei de disc, în special pentru determinarea prezenței, localizării, formei a herniei; aprecierea interacțiunii dintre țesutul discal herniat, structurile nervoase, spațiu lichidian și aparatul ligamentar [16].

Studiile arată că rolul IRM-ului în ceea ce privește diagnosticul radiculopatiei este limitat, prin vizualizarea doar herniilor de disc și a stenozei canalului medular. În plus studiile nu au furnizat informații concludente despre exactitatea diagnosticului prin IRM [17]. Acest lucru este explicat în mare măsură prin absența unui standard "de aur" pentru identificarea unei patologii vertebrale grave în cadrul radiculopatiei [18]. Prezența anumitor schimbări la IRM la persoanele asimptomatice pot reprezenta markeri ai bolii în curs de dezvoltare. Aceștia sunt în primul rând bătrânii, la cine probabilitatea constatărilor degenerative este crescută [19]. IRM este deosebit de informativ în caz de asocierea herniei de disc cu spndilolisteză, stenoza de canal lombar, excluderea sau confirmarea modificărilor și relațiilor duro-radiculare cu țesuturile moi rahidiene [20].

Material și metode.

Studiu a inclus 51 de pacienți cu semne de sindrom neurocompresiv lombar. Toți pacienții au fost expuși unui examen clinico-neurologic în secția Neurochirurgie, examenului prin IRM a coloanei vertebrale lombare. Motivul adresării la medic a fost durerea lombară cu iradiere în picior.

Pacienții incluși în studiu:

1. Pacienții cu semne de radiculopatie, confirmată clinic.

2. Persoanele care nu prezintă contraindicații absolute la explorarea prin IRM.

Pacienții excluși din studiu:

1. Cu sindromul de abdomen acut;

2. Cu tumori, malformații arterio-venoase și infecții spinale;

3. Cu traumatisme spinale;

4. Cu toate formele de instabilitate de disc intervertebral;

5. Cu maladii de sistem, cu sau fără manifestări intestinale (confirmate clinic și de laborator);

6. Persoanele care au contraindicații absolute la explorarea prin IRM.

Examenul clinic a inclus: anamnezicul bolii, Scala analog Vizuală a Durerii, scala de apreciere a modificărilor psihologici (scala HADS), aprecierea tulburărilor de adaptare socială și profesională (scala ODI), satisfacția pacienților, calitatea vieții (EQ-5D – Euro Quality of Life 5 Dimension), teste specifice, examenul neurologic. Imagistica prin rezonanță magnetică a fost efectuată la un aparat Siemens Magnetom Skyra de tip închis, cu puterea a câmpului magnetic de 3 Tesla. Toate planurile de examinare au fost realizate cu un pas de 4 mm folosind secvențele T1 și T2 ponderate, T2 FS (cu supresiune de grăsimi), PD FS.

Rezultatele obținute au fost procesate în tabele Excel. Datele au fost prelucrate computerizat. Pentru estimarea diferențelor semnificative a datelor imagistice și a semnelor clinice în lotul de studiu a fost utilizat testul exact Fisher. Pragul de semnificație a fost considerat obținerea unui $p < 0,10$. Datele sunt prezentate drept valori absolute și relative sau drept medie și deviere standard.

Rezultate.

Hernii discale au fost înregistrate la toți pacienții investigați prin rezonanță magnetică. De menționat este faptul că toți pacienții incluși în studiu au prezentat dureri în regiunea lombară cu iradiere în partea inferioară a corpului și simptomatologie clinică fiind sugestivă herniilor discale.

Analiza multivariată cu simptomatologia clinică a sugerat o corelație între protruziile discale și tulburările de mers, pragul de semnificație fiind însă doar de 10% ($p < 0,10\%$, Tabel 1). Extruziile discale au demonstrat însă o corelație semnificativă cu tulburările de mers și pierderea sensibilității la nivelul membrului inferior ($p < 0,05\%$, Tabel 2). Analiza multivariată a extruziilor discale la diverse niveluri a relevat o corelație semnificativă între extruziile discale intervertebrale L4-L5 și L5-S1 cu tulburările de mers ($p=0,042$) și slăbiciunile musculare la nivelul membrului inferior ($p=0,019$).

Tabel 1.

Analiza multivariată a simptomatologiei obținute la pacienții cu protruzii discale

Variabila dependentă	F statistic	p
Tulburări de mers	3,007	0,089
Slăbiciune la nivelul membrului inferior	0,177	0,676
Pierdere sensibilității la nivelul membrului inferior	0,126	0,724
Amorțeală	0,013	0,909

Tabel 2.

Analiza multivariată a simptomatologiei obținute la pacienții cu extruzii discale

Variabila dependentă	F statistic	p
Tulburări de mers	8,839	0,005
Pierdere sensibilității la nivelul membrului inferior	6,085	0,017
Slăbiciune la nivelul membrului inferior	0,337	0,564
Amorțeală	0,118	0,732

Caracteristică protruziilor și extruziilor discale diagnosticate la investigația prin rezonanță magnetică este redată în tabelul 3 iar o reprezentare grafică a acestora - în Figura 1. Extruzii discale au fost înregistrate cel mai frecvent la nivelul discurilor intervertebrale L4-L5 (58,8% pacienți) și L5-S1 (49,0% pacienți), urmate de discurile intervertebrale L3-L4 (13,7% pacienți), L2-L3 (13,7% pacienți) și L1-L2 (7,8% pacienți). Protruziile discale au afectat cel mai frecvent discurile intervertebrale L3-L4 (58,8% pacienți), urmat de discurile intervertebrale L5-S1 (33,3% pacienți), L4-L5 (31,4% pacienți), L2-L3 (31,4% pacienți) și L1-L2 (15,7% pacienți). Hernii discale polisegmentare au fost diagnosticate la 84,3% pacienți.

Tabel 3.

Caracteristica protruziilor și extruziilor discale vizualizate la investigația prin rezonanță magnetică

Disc intervertebral	Tip hernie	Femei	Bărbați	Total
L1-L2	protruzie	3 (5,9%)	5 (9,8%)	8 (15,7%)
	extruzie	3 (5,9%)	1 (2,0%)	4 (7,8%)
L2-L3	protruzie	7 (13,7%)	9 (17,6%)	16 (31,4%)
	extruzie	4 (7,8%)	3 (5,9%)	7 (13,7%)
L3-L4	protruzie	15 (29,4%)	15 (29,4%)	30 (58,8%)
	extruzie	3 (5,9%)	4 (7,8%)	7 (13,7%)
L4-L5	protruzie	11 (26,1%)	5 (9,8%)	16 (31,4%)
	extruzie	13 (25,5%)	17 (33,3%)	30 (58,8%)
L5-S1	protruzie	11 (21,6%)	6 (11,8%)	17 (33,3%)
	extruzie	9 (17,6%)	16 (31,4%)	25 (49,0%)

Protocoalele utilizate în cadrul investigației prin rezonanță magnetică au permis caracterizarea detaliată a herniilor discale și relației acestora cu sacul dural, rădăcinile nervoase și alte structuri anatomice adiacente. Imagini reprezentative sunt redată în figurile 2-3.

Discuții.

Durerea lombară datorată herniei de disc este una dintre cele mai frecvente cauze de morbiditate și absență de la locul de muncă. În majoritatea cazurilor, evaluarea pacienților cu radiculopatie lombară se bazează pe aprecierea forței musculare, modificărilor senzoriale, motorii și a reflexelor [11].

Tawa N. and all. [21] a avut ca scop de a determina acuratețea testelor pentru diagnosticarea radiculopatiei lombo-sacrale (senzorială, motorie și neurodinamică) prin compararea acestora cu IRM, fie în detectarea generală a conflictului radicular la nivelul lombar mediu (L2-L4), lombar inferior (L4-S1) sau la niveluri specifice ale rădăcinii nervoase polisegmentare (L2, L3, L4, L5, S1) [21].

Într-un studiu (Peulić, M., et al) [11] sa determinat că forța musculară mediană măsurată prin testarea manuală a mușchilor postoperator și după terapie fizică sa îmbunătățit comparativ cu valoarea înainte de intervenție chirurgicală. Sa obținut o diferență semnificativă statistic între valorile preoperatorii și postoperatorii și după terapia fizică. De asemenea, sa arătat că testul este capabil să distingă cu succes persoanele sănătoase de pacienții cu hernie de disc. Până în prezent, pacienții cu modificări senzoriale și motorii la nivelul membrului inferior, durere lombară, nu au fost testați, deoarece aceasta a fost prima dată când cineva a introdus manevra de măsurare manuală pentru diagnosticul herniei de disc. Sa demonstrat că testul poate detecta pacienții cu diagnostic clar (fără leziuni mixte sau mai mult de o hernie de disc prezentă) [11].

În cazul studiului nostru, în testarea pacienților acest test nu a fost utilizat și respectiv nu a fost luat în considerație.

Într-un alt studiu, sa constatat că, în unele cazuri, compresia rădăcinii nervoase prezentată prin imagistică nu a fost severă, dar pacientul s-a plâns de dureri intolerabile. Dimpotrivă, în alte cazuri, constatate imagistic, compresia a fost severă, dar pacientul a raportat doar o ușoară durere [22]. Astfel, sistemele de clasificare bazate numai pe modificări sau proeminențe patologice nu reflectă cu exactitate severitatea bolii și nu oferă dovezi pentru selectarea ulterioară a protocolului terapeutic.

Din 1130 (Hao, D. J., et al) de pacienți incluși într-un studiu cu vârsta medie de 38 ± 4,6 ani; 52% dintre pacienți au fost bărbați și 48% femei. În ceea

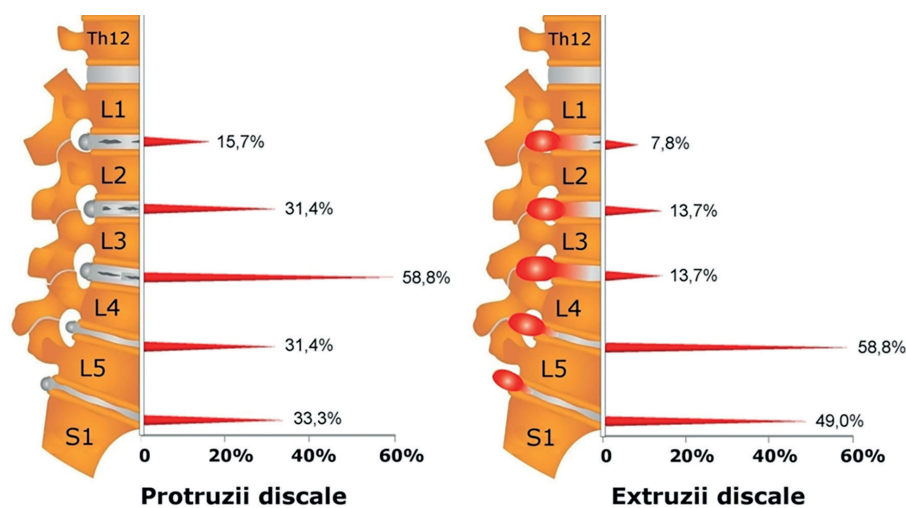


Figura 1. Caracteristica protruziilor și extruziilor discale diagnosticate la investigația prin rezonanță magnetică.

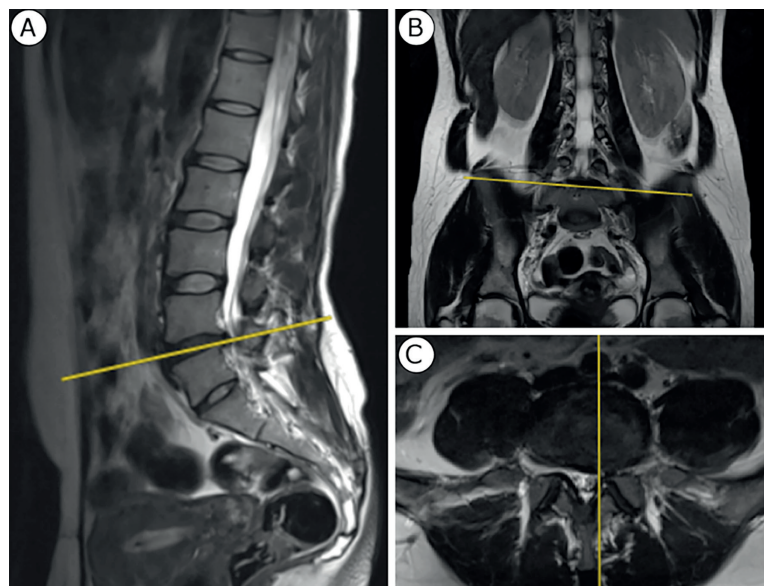


Figura 2. Secvențe IRM T2-ponderate (T2_tse_384, TR = 3500ms, TE = 98 ms) în proiecție sagitală (A), coronală (B) și axială (C). Indicatoarele de referință permit localizarea și corelarea patologiilor detectate în diverse proiecții.

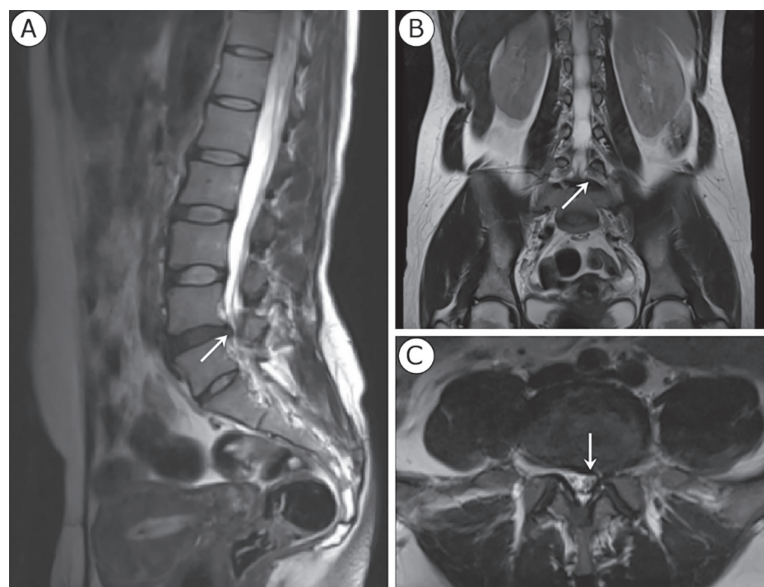


Figura 3. Secvențe IRM T2-ponderate (T2_tse_384, TR = 3500ms, TE = 98 ms) în proiecție sagitală (A), coronală (B) și axială (C). Săgețile indică extruzia discului intervertebral.

ce privește localizarea herniilor de disc, 60% au fost L5-S1, 35% au fost L4-5 și doar 5% au fost L3-4 [23]. Din alte constatări, din rândul pacienților cu vârstă cuprinsă între 25 și 55 de ani, >95% din herniilor de disc intervertebral apar fie la L4-L5, fie la L5-S1 [24]. În cazul studiului nostru ponderea cea mai înaltă a extruziilor de disc intervertebral este la nivelul L4-L5 (58,8% pacienți) și L5-S1 (49,0% pacienți), dar ponderea cea mai mare a protruziilor discale este la nivelul discului intervertebral L3-L4 (58,8% pacienți), urmat de discurile intervertebrale L5-S1 (33,3% pacienți).

Studiile anterioare constată că dificultățile de mers și durerile lombare sunt indicatori mai buni pentru un examen IRM lombar, comparativ cu durerea simplă de spate. Durerea de spate fără dureri de picioare nu servește un argument pentru prescrierea examinării prin IRM a coloanei vertebrale lombare [25]. Durata crescută a durerilor de spate, a durerilor de picioare sau a problemelor de mers nu a fost asociată cu o șansă mai mare de a detecta constatări potențial semnificative clinic pe imaginile IRM. Durerea lombară cronică, fără radiculopatie sau anomalii anatomice responsabile în mod clar de durere [26], ar putea explica asocierea identificată între durata durerii de spate și constatările negative ale IRM. Iradierea durerii în picior și dificultățile de mers sunt semne clare de compresie sau stenoză a rădăcinii nervoase [26] și, prin urmare, prezența, dar nu și durata, este legată de constatări semnificative ale IRM [27].

Atunci când sunt utilizate izolat, majoritatea testelor fizice nu pot determina cu precizie prezența herniei de disc lombară [28]. Din acest motiv, mai multe teste ar trebui utilizate în combinație. În mod specific, dacă pacienții au cel puțin trei dintre următoarele semne, este mai probabil să aibă hernie de disc: durere care iradiază conform dermatomului în conformitate cu rădăcina nervoasă afectată, deficite senzoriale corespunzătoare, slăbiciune reflexă sau motorie și / sau testul Lasegue pozitiv [29]. Nu există dovezi suficiente privind utilizarea altor teste pentru diagnosticul clinic al herniilor de disc (testul Bragard, testul Christodoulides – testul întinderii femurale, testul slump, testul Bowstring, testul tusei, testul Bell, testul hiperextensiei, gama lombară de mișcare, absența reflexelor) [28]. În studiul nostru sa obținut o corelație semnificativă între tulburările de mers ($p=0,042$) și slăbiciunile musculare la nivelul membrului inferior ($p=0,019$) asociată cu extruziile discale intervertebrale la nivelul L4-L5 și L5-S1. Tulburările de mers și pierderea sensibilității la nivelul membrului inferior au demonstrat o corelație semnificativă cu extruziile discale ($p < 0,05\%$), dar protruziile discale au fost asociate cu prag de semnificație de 10% ($p < 0,10\%$) cu tulburările de mers.

Concluzii.

Indicații în vederea efectuării IRM se constată ar fi durerea lombară care iradiază conform dermatomului, deficite senzoriale, slăbiciune motorie. Din testele clinice sunt recomandate: testele specifice (testele de rotație, flexiune și extensie și altele), examenul neurologic, care include examinarea reflexelor osteotendinoase (rotulian, ahilian), manevra Lasegue, determinarea tulburărilor senzoriale, a deficitului motor. În absența tulburărilor neurologice examenul prin IRM nu se recomandă a fi efectuat.

Bibliografie.

1. Strömquist F, Strömquist B, Jönsson B, et al. The outcome of lumbar disc herniation surgery is worse in old adults than in young adults. *Acta Orthop*. 2016;87(5):516–21.
2. Chiodo A, Haig AJ. Lumbosacral radiculopathies: conservative approaches to management. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2002;13:609–621.
3. Dagenais S, Tricco AC, Haldeman S. Synthesis of recommendations for the assessment and management of low back pain from recent clinical practice guidelines. *Spine J*. 2010;10:514–529.
4. Koes BW, Tulder MW, Peul WC. Diagnosis and treatment of sciatica. *BMJ*. 2007;334:1313–1317. doi: 10.1136/bmj.39223.428495.BE.
5. Van Boxem K, Cheng J, Patijn J, van Kleef M, Lataster M, Mekhail N, Van Zundert J. Lumbosacral Radicular Pain. *Pain Pract*. 2010;10(4):339–358. doi: 10.1111/j.1533-2500.2010.00370.x.
6. Jensen MC, Brant-Zawadzki MN, Obuchowski N, Modic MT, Malkasian D, and Ross JS. Magnetic Resonance Imaging of the Lumbar Spine in People without Back Pain.
7. Weiner BK, Patel R. The accuracy of MRI in the Detection of Lumbar Disc Containment. *J Orthop Surg Res*. 2008;3(2):46-50.
8. Arslan M, Cömert A, Açar Hİ, et al. Nerve root to lumbar disc relationships at the intervertebral foramen from a surgical viewpoint: An anatomical study. *Clin Anat*. 2012;25(2):218–23.
9. Ebraheim NA, Lu J. Morphometric evaluation of the sacral dorsal root ganglia. *A cadaveric study. Surg Radiol Anat*. 1998;20(2):105–8.
10. Suh SW, Shingade VU, Lee SH, et al. Origin of lumbar spinal roots and their relationship to intervertebral discs: A cadaver and radiological study. *J Bone Joint Surg Br*. 2005;87(4):518–22.
11. Peulić, M., Joković, M., Šušteršič, T., & Peulić, A. (2020). A Noninvasive Assistant System in Diagnosis of Lumbar Disc Herniation. In *Computational and Mathematical Methods in Medicine* (Vol. 2020). <https://doi.org/10.1155/2020/6320126>
12. Carragee EJ, Tanner CM, Khurana S, et al. The rates of false-positive lumbar discography in select patients without low back symptoms. *Spine* 2000;25:1373–80.

13. Bigos S, Bowyer O, Braen G, et al. Acute low back problems in adults. Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Service, US Department of Health and Human Services. Clinical practice guideline December 1994. No. 14. Report No. 95-0642.
14. Сампиев М.Т., Загородний Н.В., Доценко В.В. Минимально инвазивный передний доступ в хирургии дегенеративного стеноза поясничного отдела позвоночника. Вестник РУДН, серия Медицина. Москва, 2003, № 2, ст: 113-116.
15. Кушнирук П.И., Древаль О.Н. Морфологическое обоснование медиальной фасетэктомии при микрохирургическом удалении грыж поясничных межпозвонковых дисков. Журнал Вопросы нейрохирургии, им. Бурденко. 2006, № 1, ст: 13-18.
16. Alvarez JA, Hardy RH Jr. Lombar spine stenosis: a common cause of back and leg pain. *Am. Fam. Physician.* 1998;57:1825-1840.
17. Педаченко Ю. Е., Красиенко Е. П., Бодю А. П. Оценка эффективности хирургического лечения стеноза поясничного отдела позвоночного канала у больных разных возрастных групп. *Curierul medical. Chișinău*, 2013, Nr 3, vol 56.
18. Moraru I., Sangheli M., Spondilodiscita infecțioasă: diagnostic și tratament. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, șt. medicale.* Chișinău, 2011, 1(29), p. 113-117.
19. Gouliouris T., Sani H., Spondylodiscitis: update on diagnosis and management. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65 Suppl 3: p. 11-24.
20. Sung H., Ja-Young C., et al., MR Imaging Assessment of the Spine: Infection or an Imitation? *RadioGraphics* 2009; 29, p: 599-612.
21. Tawa, N., Rhoda, A., & Diener, I. (2017). Accuracy of clinical neurological examination in diagnosing lumbo-sacral radiculopathy: A systematic literature review. In *BMC Musculoskeletal Disorders* (Vol. 18, Issue 1). <https://doi.org/10.1186/s12891-016-1383-2>
22. Science and technology literature press, James H. Beaty Orthopaedic knowledge update. 2003;1604–6081.
23. Hao, D. J., Duan, K., Liu, T. J., Liu, J. J., & Wang, W. T. (2017). Development and clinical application of grading and classification criteria of lumbar disc herniation. In *Medicine (United States)* (Vol. 96, Issue 47). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008676>.
24. Jordan J., Konstantinou K., O'Dowd J. Herniated lumbar disc. *Clin Evid.* 2009;2009
25. Lehnert BE, Bree RL. Analysis of appropriateness of outpatient CT and MRI referred from primary care clinics at an academic medical center: how critical is the need for improved decision support? *J Am Coll Radiol* 2010;7: 192–7. 10.1016/j.jacr.2009.11.010.
26. Kovacs FM, Arana E, Royuela A, Cabrera A, Casillas C, Pinero P, et al. Appropriateness of lumbar spine magnetic resonance imaging in Spain. *Eur J Radiol* 2013;82: 1008–14. 10.1016/j.ejrad.2013.01.017.
27. Deyo RA, Weinstein JN. Low back pain. *N Engl J Med* 2001;344: 363–70.
28. Yu, L., Wang, X., Lin, X., & Wang, Y. (2016). The use of lumbar spine magnetic resonance imaging in eastern China: Appropriateness and related factors. In *PLoS ONE* (Vol. 11, Issue 1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146369>.
29. Petersen T., Laslett M., Juhl C. Clinical classification in low back pain: best-evidence diagnostic rules based on systematic reviews. *BMC Musculoskel Disord.* 2017;18(1):188. doi: 10.1186/s12891-017-1549-6.

RECENZIE

la monografia „**RECIDIVA TUBERCULOZEI**”,

autoare **Elena TUDOR**, doctor în științe medicale, conferențiar cercetător

Monografia „*Recidiva tuberculozei*”, prezintă o lucrare științifică, care se remarcă prin actualitate și importanță majoră. Autoarea abordează una dintre cele mai stringente probleme cu care se confruntă sănătatea publică. Recidiva tuberculozei se caracterizează prin impactul pe care-l are asupra situației epidemiologice a tuberculozei, și aceasta este reflectată în primul capitol al lucrării. Monografia este structurată în 5 capitole, în care se prezintă cele mai importante aspecte ale recidivei tuberculozei.

Ținând seama de problema abordată, în lucrare se reflectă, în mod unitar, de asemenea, și factorii de risc de dezvoltare a recidivei tuberculozei. Înțelegerea complexității și implicațiilor acestora va contribui la dezvoltarea unor acțiuni și strategii adecvate pentru contracararea impactului negativ al recidivei tuberculozei asupra persoanelor sănătoase. Această monografie este nu doar o sursă de cunoaștere, ci și un ghid important, oferind informații actualizate și relevante pentru înțelegerea mai profundă a rolului mecanismelor imunologice și genetice în dezvoltarea recidivei tuberculozei. Și, în acest sens, în lucrare sunt descrise răspunsurile rezistenței naturale și a imunității dobândite la *Mycobacterium tuberculosis*, inclusiv, particularitățile imune în recidiva tuberculozei. Principalele aspecte genetice detaliate, în lucrare, cuprind baza genetică pentru susceptibilitate la tuberculoză, controlul genetic al infecției tuberculoase și al tuberculozei, imunogenetica umană înăscută și susceptibilitatea micobacteriană. Sunt elucidati factorii care influențează funcțiile polimorfismelor genelor imunității înăscute. Autoarea prezintă progresul actual în studierea polimorfismelor asociate cu susceptibilitatea/rezistența la tuberculoză, inclusiv și studiile realizate la populația autohtonă, și la nivelul

genomului, care oferă dovezi importante pentru rolul factorului genetic în dezvoltarea tuberculozei, cu efect eterogen în funcție de populație, fenotipuri clinice, situație epidemiologică.

Această lucrare științifico-practică furnizează informații relevante și actuale, subiectele abordate sunt structurate coerent. Este o lucrare importantă, care contribuie la o înțelegere mai profundă a complexității problemelor legate de dezvoltarea recidivei tuberculozei.

Constat prezența unui material factic amplu și utilizarea cu pricepere a bazei informaționale naționale și internaționale, precum și viziunea critică și reflexiile multiaspectuale ale problemei abordate. Autoarea utilizează cu competență înaltă o bibliografie reprezentativă, amplă, de apariție recentă, dovedind o cunoaștere temeinică a tematicii de cercetate. Textul este clar redactat, cu o expunere riguroasă și convingătoare care demonstrează înaltul profesionalism al autoarei și o pregătire științifică remarcabilă.

Monografia prezintă un interes științifico-practic deosebit și poate servi drept sursă de referință pentru specialiștii în domeniu, cadre didactice, rezidenți, studenți.

Astfel, tematica abordată în monografie este distinctivă prin actualitate și importanță teoretică și practică, și deschide noi direcții de cercetare științifică.

Ion HAIDARLÎ,

dr. hab. în șt. med., conf. cercet.,

membru-cor. al AȘMM,

IMSP Institutul de Ftiziopneumologie

“Chiril Draganiuc”

RECENZIE

la monografia: „**TULBURĂRI COGNITIVE MAJORE (DEMENTĂ)
LA PACIENȚII CU PATOLOGIE NEURODEGENERATIVĂ ȘI VASCULARĂ.*****Fiziopatologie, diagnostic, tratament*”.**Autori: **Lilia ROTARU, Ana BELENCIUC, Oxana GROSU, Ghenadie CĂRĂUȘU**

Monografia „*Tulburări cognitive majore (demență) la pacienții cu patologie neurodegenerativă și vasculară.*” a fost elaborată sub redacția domnului profesor universitar Mihail Gavriluc, doctor habilitat în științe medicale, de către colectivul de autori al prestigiosului Institut de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman” – Lilia Rotaru, doctor în științe medicale, conferențiar cercetător; Ana Belenciuc – doctorand, Oxana Grosu, doctor în științe medicale, master în managementul sănătății publice; Ghenadie Căraușu, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar.

Tematica abordată este una extrem de actuală și studiată în literatura de specialitate mondială.

Demența este un termen, care întrunește mai multe diagnostice subiacente și reflectă o afectare cognitivă progresivă, care are un efect semnificativ asupra abilităților funcționale ale individului și se soldează cu impact nu doar asupra persoanei afectate, ci și asupra familiei și îngrijitorilor acesteia, precum și asupra societății și economiei. Dintre toate cauzele demenței, cea mai răspândită și reprezentativă este Boala Alzheimer, dar mai există o serie întreagă de demențe neurodegenerative, precum și secundare unor leziuni structurale sau funcționale ale creierului. Toate acestea enumerate mai sus sunt pe larg abordate în prezenta lucrare. Faptul că sunt afectate și persoane de vârstă productivă, face ca aceste nozologii să influențeze capacitatea funcțională profesională a celor afectați, cu impact financiar-economic respectiv. La nivel global, ponderea persoanelor afectate de demență este foarte mare – peste 55 de milioane de oameni, conform datelor OMS. În special, sunt afectate persoane din țări cu venituri mici și mijlocii. Incidența și prevalența demenței sunt mari, ceea ce implică și costuri enorme pentru diagnostic, tratament, dar, mai ales pentru îngrijire a acestor pacienți. În contextual creșterii speranței de viață la nivel mondial, afectarea prin demență presupune necesități în creștere pentru îngrijire în instituții specializate. Asocierea demenței cu diverse comorbidități caracteristice vârstei respective, mărește și mai mult costurile acestei îngrijiri. Ponderea înaltă a demenței și implicările ei financiare au impulsionat cercetările din acest domeniu, ceea ce a dus la acumularea unei multitudini de date științifice cu privire la mecanisme subiacente, modalități de diagnostic și de tratament. Diagnosticul corect stă

la baza unei abordări terapeutice corecte, iar această lucrare este extrem de binevenită pentru a familiariza publicul medical cu date științifice fundamentale, clasificări care stau la baza diagnosticării bolilor și managementul acestora. Nu mai puțin reprezentative sunt datele referitoare la terapii aprobate și experimentale, aflate în derulare. O parte esențială a acestei monografii este destinată modalităților de abordare non-farmacologică.

Recunoașterea demenței și patologiilor subiacente, precum și aplicarea clasificărilor cu criterii de diagnostic, permit o diagnosticare mai rapidă și corectă a demenței, astfel încât pacientul să beneficieze de un tratament precoce și plasarea în centrul unei echipe multidisciplinare de specialiști, care ar oferi un management personalizat.

Monografia are un limbaj explicit în descrierea aspectelor patofiziologice, clinice și a managementului actualmente disponibil.

Planul lucrării urmărește clasificarea DSM-V a tulburărilor neurocognitive, dar prezintă și clasificările considerate cele mai valide pentru fiecare nozologie în parte, elaborate de către societățile specifice domeniului.

Realizată în baza unor date moderne și actualizate, această lucrare are o reală valoare științifică, prin prezentarea datelor din literatura de ultimă oră, având la bază o bibliografie actuală și exhaustivă. Reprezentarea grafică ilustrativă – tabele, casete, figuri – facilitează mult înțelegerea textului expus.

Lucrarea are o importanță practică deosebită, prin favorizarea creșterii gradului de cunoaștere a problemei și este destinată unui public larg al medicilor neurologi, medicilor din domeniul medicinei interne, medicilor de familie, rezidenților și studenților.

În baza celor relatate, monografia *Tulburări cognitive majore (demență) la pacienții cu patologie neurodegenerativă și vasculară. Fiziopatologie, diagnostic, tratament.*, este recomandată pentru editare (23.06.2023).

Recenzent Vitalie LISNIC,

dr. hab., prof.univ.,

Catedra de neurologie nr.1, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie ”Nicolae Testemițanu”,

Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”,

Chișinău, Republica Moldova

Recomandări pentru autori!

1. Revista „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” este o ediție științifică periodică, în care sunt publicate articole științifice de valoare fundamentală și aplicativă în domeniul medicinei ale autorilor din țară și de peste hotare, informații despre cele mai recente noutăți în știința și practica medicală, invenții și brevete obținute, teze susținute pentru titlul de doctor și de doctor habilitat, studii de cazuri clinice, recenzii de cărți și reviste, referate din literatura de specialitate, corespondențe (opinii, sugestii, scrisori).
2. Materialele ce se trimit pentru publicare la redacția revistei „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” vor include: varianta dactilografată la două intervale cu mărirea caracterelor de 14 puncte, pe o singură față a foi, într-un singur exemplar (cu viza conducătorului instituției în care a fost elaborată lucrarea respectivă, confirmată prin ștampila rotundă) și două recenzii la articol, versiunea electronică pe CD în format Microsoft Word 6.0-10.0.
3. Manuscrisele, însoțite de o cerere de publicare din partea autorilor, vor fi prezentate la redacția revistei pe adresa: MD-2001, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare 1, et. 3, biroul 330, tel.: 27-07-57.
4. Nu vor fi primite pentru publicare articole ce au apărut în alte publicații medicale.
5. Una și aceeași persoană poate să publice în paginile revistei (poate fi autor sau coautor) nu mai mult de trei articole.
6. Articolele vor cuprinde în ordinea respectivă următoarele elemente:
 - a) titlul concis, reflectând conținutul lucrării;
 - b) numele și prenumele complet ale autorului, titlurile profesionale și științifice, denumirea instituției unde activează autorul;
 - c) introducere, materiale și metode, rezultate, discuții și concluzii, bibliografie;
 - d) rezumatele în limbile română, engleză și rusă cu titlul tradus (obligatoriu);
 - e) referințele bibliografice, care vor include obligatoriu: autorii (numele și inițiala prenumelui), titlul articolului citat (în limba originală), revista (cu prescurtarea internațională), anul apariției, volumul, numărul paginilor. Ex.: 1. Devaney E.J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*. Ann. Thorac. Surg., 2001; 72(3):854-8.
7. Dimensiunile textelor (inclusiv bibliografia) nu vor depăși 11 pagini pentru un referat general, 10 pagini pentru o cercetare originală, 5 pagini pentru o prezentare de caz, 1 pagină pentru o recenzie, 1 pagină pentru un rezumat al unei lucrări publicate peste hotarele republicii. Dimensiunea unei figuri sau a unui tabel va fi de cel mult 1/2 pagină tip A4, iar numărul tabelor și al figurilor din text va fi de cel mult jumătate minus unu din numărul paginilor dactilografiate.
8. Fotografiile, desenele vor fi de calitate, fiind prezentate în original (sau scanate la o rezoluție de 300 dpi în format TIFF).
9. Articolele ce nu corespund cerințelor menționate vor fi returnate autorilor pentru modificările necesare.
10. Redacția nu poartă răspundere pentru veridicitatea materialelor publicate.

COLEGIUL DE REDACȚIE

Рекомендации для авторов!

1. Журнал „Вестник Академии Наук Молдовы. Медицина”, является научным изданием, в котором публикуются фундаментальные и прикладные медицинские научные статьи молдавских и зарубежных авторов, информация о последних новостях в области науки и медицинской практики, изобретениях и патентах, диссертациях в области медицины, клинических случаях, рецензии книг и журналов, реферативные ссылки по специальности, корреспонденции (мнения, предложения, письма).
2. Материалы для публикации направляются в редакцию „Вестника Академии Наук Молдовы Медицина”, в печатном виде (шрифт Times New Roman, 14 пунктов 2,0 интервала, на одной стороне листа), в двух экземплярах, на одном с подписью руководителя научного учреждения в котором выполнена работа, завизированное круглой печатью с двумя рецензиями на статью, а также электронная версия на CD диске в Microsoft Word 6.0-10.0.
3. Рукописи, сопровождаемые просьбой о публикации от лица авторов, будут представлены в редакцию по адресу MD-2001, Кишинев, бул. Штефан чел Маре, 1, офис 330, тел: 27 07 57.
4. Не будут приняты к изданию статьи, которые появились и в других медицинских журналах.
5. Один и тот же исследователь может быть автором либо соавтором не более чем в 3-х опубликованных работах.
6. Статьи должны содержать, в себя следующие элементы:
 - a) краткое название статьи, отражающее содержание работы;
 - b) полное имя и фамилия автора (ов), профессиональные и ученые звания, название учреждения, где работает автор;
 - c) введение, материалы и методы, результаты, обсуждение и выводы, список литературы;
 - d) статьи должны содержать резюме на румынском, русском и английском языках вместе с переведенным названием (обязательно);
 - e) реферативные ссылки должны включать обязательно: имя автора, название статьи (на языке оригинала), название журнала. Пример: 11. Devaney E. J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*, Ann Thorac Surg, 2001; 72(3), p. 854-8.
7. Размер текста (включительно список литературы) не должен превышать 11 страниц для общей статьи, 10 страниц для оригинальных исследований, 5 страниц для презентации клинических случаев, одна страница для рецензий, одна страница для резюме работ опубликованные за пределами страны. Размер рисунка или таблицы не должен превышать 1/2 страницы формата A4, а количество таблиц и рисунков в тексте будет не более половины числа машинописных страниц.
8. Фотографии и рисунки должны быть качественными и представлены в оригинале (или отсканированные с разрешением 300 точек на дюйм в формате TIFF).
9. Статьи, не соответствующие требованиям, указанным выше, будут возвращены авторам для доработки.
10. Редакция не несет ответственности за достоверность опубликованных материалов.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Recommendations for authors!

1. The scientific journal “Bulletin of Academy of Sciences of Moldova. Medical sciences” is a periodical scientific edition publishes articles with fundamental and applicative values in medical domain of the country and foreign authors, information concern recent news of medical practice and science, obtained invention with patent, DPhil and dr. theses, clinical cases, journal and book reviews, scientific reviews, original research results (opinion, suggestion, letters).
2. The materials are sent to the redaction for publishing into “Bulletin of Academy of Sciences of Moldova. Medical sciences” will include: printed paper 2,0 line-to-line spacing Font Times New Roman, 14 in one exemplar (undersign by the top-manager of the institution, were was elaborated the respective work, confirmed by round stamp) and 2 reviews by article, electronic version on CD in format Microsoft Word 6.0-10.0
3. The manuscript, accompanied by publication application from the authors, will be presented at the redaction of the journal on the address MD-2001, Chisinau, bd. Stefan cel Mare 1, 3rd fl. office 330, tel. +373 27-07-57.
4. It is not permitted the articles published in another journal.
5. One person could be not author (or co-author) more than in three articles.
6. Requirements submissions for posting on the magazine:
 - a) The title of the article, concise and reflecting the work contence.
 - b) The complete names and initials of authors, professional and scientific titles, name of institution, were the authors activates.
 - c) Introduction, materials, methods, results, discussion, conclusion, bibliography.
 - d) Summary in Romanian, English and Russian including the obligatory translated title.
 - e) Bibliography will include obligatory: Authors (family names, initials of the first name), title of the cited article (in original language), the journal (with international abbreviation), age edition, volume page numbers. Ex: Devaney E.J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*. Ann. Thorac. Surg., 2001; 72(3): 854-8.
7. Text dimensions (inclusive bibliography) must be till 11 pages for general review, 10 pages for original research articles, 5 pages – case presentation, one page - for review, 1 page for abstract of the work published aboard. The dimensions of one figure or one table must be no more than 1/2 A4 page, and the numbers of the tables and figures from the text must be 1/2 -1 from total numbers of printed pages.
8. The photos and pictures must be qualitative, presented in original (or scanned by 300dpi resolution in TIFF format).
9. The articles which does not correspond to mentioned request will be sent back to the authors to be performed the necessary modification.
10. The redaction does not have the responsibility for data validity of published materials.

COLLEGIUM FOR REDACTION.

**Lista fondatorilor
publicației periodice „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei.
Științe Medicale”**

- 1. Academia de Științe a Moldovei.**
Adresa juridică: MD 2001, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 1.
- 2. IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.**
Adresa juridică: MD 2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 165.
- 3. Universitatea Liberă Internațională din Moldova.**
Adresa juridică: MD 2012, Chișinău, str. Vlaicu Pârcălab, 52.
- 4. IMSP Institutul Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”.**
Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 29.
- 5. Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie.**
Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Academiei, 1
- 6. IMSP Institutul de Cardiologie.**
Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 20.
- 7. IMSP Institutul Oncologic.**
Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 30.
- 8. IMSP Institutul Mamei și Copilului.**
Adresa juridică: MD 2060, str. Burebista, 93.
- 9. IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”**
Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. C. Vîrnav, 13.
- 10. IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie “Diomid Gherman”**
Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Korolenko, 2.
- 11. IMSP Institutul de Medicină Urgentă.**
Adresa juridică: MD 2004, Chișinău, str. T. Ciorbă, 1.

DRAGI CITITORI,

„Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” oferă spațiu publicitar întreprinderilor de fabricare a preparatelor medicamentoase autorizate, pentru a atrage interesul public asupra producției lor, organizațiilor care se ocupă cu importul și exportul medicamentelor, instituțiilor de cercetări științifice în domeniile medicinei, în scopul popularizării activității lor și a realizărilor obținute, instituțiilor curativ-profilactice, pentru a face reclamă mijloacelor terapeutice, metodelor de tratament tradiționale și moderne, experienței avansate, și altor organizații.

Format 60x84/8
Coli de tipar 35,75
Tiraj 75 ex.

Tipografia "Căpățina Print" S.R.L
str. Columna, 170