ACADEMIA DE ŞTIINŢE A MOLDOVEI
SECŢIA ȘTIINȚE ALE VIEȚII

BULETINUL ACADEMIEI DE ŞTIINŢE A MOLDOVEI

ŞTIINŢE MEDICALE

REVISTĂ ŞTIINŢIFICO-PRACTICĂ

Fondată în anul 2005
Apare de 4 ori pe an

2(82)/2025

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

Articolele pot fi accesate online pe site-ul revistei bulmed.md

Numărul revistei este publicat cu suportul financiar
al IMSP USMF „Nicolae Testemițanu”,

CHIŞINĂU ● 2025

REDACTOR-ŞEF

Mereuţă Ion, membru corespondent al AŞM., prof. univ., Institutul de Fiziologie şi Sanocreatologie, Academia de Ştiinţe Medicale „Gheorghe Ţîbîrnă", Chişinău R.M.

REDACTOR ONORIFIC

Ţîbîrnă Gheorghe, acad., dr. hab., USMF „N. Testemiţanu" R. M.

REDACTORI-ŞEFI ADJUNCŢI

Ceban Emil, prof.univ., membru corespondent al AŞM, USMF „N. Testemiţanu"
Stanislav Groppa, acad. dr. hab,. prof. univ., USMF, R.M.
Gudumac Eva, acad., prof. univ., USMF „N. Testemiţanu" R. M.
Şciuca Svetlana, prof.univ., membru corespondent al AŞM, USMF „N. Testemiţanu"

COLEGIUL DE REDACŢIE

Ion Ababii, acad. prof. univ., USMF, RM.
Ghidirim Gheorghe, acad., prof. univ., USMF „Nicolae Testemiţanu" R. M.
Furdui Teodor, acad., dr. hab., Institutul de Fiziologie şi Sanocreatologie, R. M.
Mihai Popovici, prof. univ., acad., Institutul de Cardiologie, R. M.
Olga Tagadiuc, prof. univ., dr. hab., USMF „Nicolae Testemiţanu" R. M.
Trandafir Laura, dr., conf., Universitatea de Medicină şi Farmacie "Grigore T. Popa" Iaşi, România.
Zota Eremia, m.c., prof. univ., dr. hab., IMSP Institutul de Medicină Urgentă, R. M.
Hanganu Elena, dr., Universitatea de Medicină şi Farmacie "Grigore T. Popa" Iaşi, România.
Prisacari Viorel, m. c., prof. univ., dr. hab., USMF „Nicolae Testemiţanu" R. M.
Bour Alin, prof. univ., dr. hab., USMF „Nicolae Testemiţanu", R. M.
Revenco Ninel, prof. univ., dr. hab., IMSP Institutul Mamei şi Copilului R. M.
Zapuhlîh Grigore, prof. univ., dr. hab., Institutul de Neurologie şi Neurochirurgie R. M.
Ciocanu Mihail, prof. univ., dr. hab., IMSP Institutul de Medicină Urgentă R. M.
Poleacov Vladimir, acad., prof.univ., Academia Ştiinţe Medicale din Federaţia Rusă, Federaţia Rusă.
Robert Piet van Oort, prof. univ., Centrul medical Groningen, Olanda.
Braşoveanu Vladislav, prof. univ., dr., Institutul Clinic Fundei, Bucureşti, România.
Ghiciuc Andrei, conf. univ., dr., Universitatea Tehnică a Moldovei, R. M.
Forna Norina Consuela, prof.univ., dr., Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa", Iaşi (România)
Postolache Paraschiva, dr., conf., Universitatea de Medicină şi Farmacie "Grigore T. Popa" Iaşi, România.
Toma Ian, prof. univ., Universitatea George Washington, Washington, SUA
Karamanou Marianna, prof. univ., University of Crete Medical Schooldisabled, Heraklion, Grecia
Plouin Pierre-Francois, prof. univ., Universitatea Paris, Paris, Franţa.
Cervera Ricard, prof. univ., Universitatea din Barselona, 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 Testemiţanu", R.M.
Cebotari Anatol, prof. univ., dr.hab., USMF „Nicolae Testemiţanu", R.M.
Şandru Serghei, prof.univ., dr.hab., USMF „Nicolae Testemiţanu", R.M.
Vudu Lorina, conf.univ., dr., USMF „Nicolae Testemiţanu", R.M.
Tudor Elena, conf.univ., dr., Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc", R.M.
Aprodu Sandu Gabriel, prof.univ., dr., Universitatea de Medicină şi Farmacie „Grigore T. Popa", Iaşi, România.
Ionescu Nicolae Sebastian, prof.univ., dr., Universitatea de Medicină şi Farmacie „Marie Curie", Bucureşti, 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, Federaţia Rusă.
Cobâleanschi Oleg, prof. univ., USMF „Nicolae Testemiţanu" R. M.

SECRETAR RESPONSABIL AL REVISTEI

Poleacova Lilia, dr., Institutul de Fiziologie şi Sanocreatologie, R. M.

SECRETAR RESPONSABIL AL NUMĂRULUI

Todiraş Mihail, dr. hab., prof. univ.,
USMF „N. Testemiţanu"

EDITOR-IN-CHIEF

Mereuţă Ion, corresponding member of AŞM, univ. Prof., Institute of Physiology and Sanocreatology, Academy of Medical Sciences Gheorghe Ţîbîrnă" Chisinau, R.M.

HONORARY EDITOR

Ţîbîrnă Gheorghe, acad., PhD, SUMPh „Nicolae Testemiţanu" R.M.

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Emil Ceban, univ. prof., corresponding member of AŞM, USMF „N. Testemiţanu"
Stanislav Groppa, acad. Dr. hab., Prof., SUMPh, RM.
Gudumac Eva, acad., prof. univ., USMF „Nicolae Testemiţanu" R. M.
Sciuca Svetlana, university professor, corresponding member of AŞM, USMF „N. Testemiţanu"

EDITORIAL BOARD

Ion Ababii, acad., Dr. hab., prof., SUMPh RM.
Ghidirim Gheorghe, acad., Univ. Prof., SUMPh „Nicolae Testemitanu" R. M.
Furdui Teodor, acad., PhD, Institute of Physiology and Sanocreatology, R.M.
Mihai Popovici, prof., acad., Institute of Cardiology, R.M.
Olga Tagadiuc, prof., dr. hab. med., SUMPh „Nicolae Testemitanu" R. M.
Trandafir Laura, PhD, Associate Professor, "Grigore T. Popa" University of Medicine and Pharmacy, Iaşi, Romania.
Zota Eremia, m.c., prof., PhD, Institute of Emergency Medicine R. M.
Hanganu Elena, PhD, University of Medicine and Pharmacy "Grigore T. Popa" Iaşi, Romania
Prisacari Viorel, PhD, Univ. Prof., SUMPh „Nicolae Testemitanu" R. M.
Bour Alin, PhD, Univ. Prof., SUMPh „Nicolae Testemitanu" R. M.
Revenco Ninel, Prof. univ., dr. hab., IMSP Institute of Mother and Child R. M.
Zapuhlîh 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)
Braşoveanu Vladislav, Prof. univ., dr., Fundei Clinical Institute, Bucharest, Romania.
Ghiciuc Andrei, conf. univ., dr., Technical University of Moldova, R. M.
Forna Norina Consuela, prof., dr.,University of Medicine and Pharmacy „Gr.T. Popa", Iaşi (Romania)
Postolache Paraschiva, PhD, prof. univer., "Grigore T. Popa" University of Medicine and Pharmacy, Iaşi, Romania
Thoma Ian, Prof. univ., George Washington University, Washington, USA.
Karamanou Marianna, Prof. univ., University of Crete Medical School, Heraklion, 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 Testemitanu", R. M.
Cebotari Anatol, Prof. univ., dr.hab., USMF "Nicolae Testemitanu", R. M.
Shandru Serghei, Prof.univ., dr.hab., USMF "Nicolae Testemitanu", R. M.
Vudu Lorina, Assoc. univ., dr., USMF "Nicolae Testemitanu", R. M.
Tudor Elena, conf.univ., dr., Institute of Phthisiopneumology "Chiril Draganiuc", 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.
Cobâleanschi Oleg, univ. Prof., SUMPh „Nicolae Testemitanu", R. M.

EXECUTIVE SECRETARY OF THE JOURNAL

Poleacova Lilia, dr., Institute of Physiology and Sanocreatology, R. M.

SECRETARY IN CHARGE OF THE NUMBER

Todiraş Mihail, dr. hab., prof. univ.,
USMF „N. Testemiţanu"

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Мереуцэ Ион, член-корреспондент АНМ, проф., Институт физиологии и санокреатологии, Академия медицинских наук "Георге Цыбырнэ", Кишинеу, Р.М.

ПОЧЕТНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Эмиль Чебан, унив. проф., член-корреспондент АН, ГУМиФ, Р. М.
Станислав Гроппа акад., др. хаб., проф., ГУМиФ, Р. М.
Гудумак Ева, акад., проф., ГУМиФ «Н. Тестемицану» Р. М.
Щука Светлана, проф. универ.,член-корреспондент АН, ГУМиФ, Р. М.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Ион Абабий, акад., проф., ГУМиФ, РМ.
Гидирим Георге, акад., проф., ГУМиФ «Н. Тестемицану» 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. Тестемицану» Р. М.
Трандафир Лаура, др. конф., Университет медицины и фармации «Григоре Т. Попа», Яссы, Румыния.
Зота Еремия, д.м.н., проф., Институт Неотложной Медицины Р. М.
Хангану Елена, др. Университет медицины и фармации им. Григоре Т. Попа, Яссы, Румыния.
Присакарь Виорел, д.м.н, проф. унив., ГУМиФ «Н. Тестемицану», Р. М.
Боур Алин, др. хаб., проф. унив., ГУМиФ «Н. Тестемицану» 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.
Брашовяну Владислав, проф. унив., др., Ин-т трансплантации печени Фундень, Бухарест, Румыния.
Гичук Андрей, конф. унив., др., Технический университет Молдовы, Р. М.
Форна Норина Консуэла, проф. др., Университет Медицины и Фармации «Gr.T. Popa», Яссы (Румыния)
Постолаке Параскива, др. конф., проф. унив., Университет Медицины и Фармации «Гр.Т. Попа», Яссы (Румыния).
Тома Ян, прф. унив., Университет Джорджа Вашингтона, Вашингтон, США.
Караманоу Марианна, проф. унив., Мед. факультет Критского университета для инвалидов, Ираклион, Греция
Плуэн Пьер-Франсуа, профессор Парижского университета, Париж, Франция
Сервера Рикар, профессор, Барселонский университет, Барселона, Испания
Леви Роджер, профессор, Государственный. университет Рио-де-Жанейро, Рио-де-Жанейро, Бразилия
Капрош Николае, унив. проф., др. ГУМиФ «Н. Тестемицану», Р. М.
Чеботарь Анатол, проф. унив., др.хаб., ГУМФ "Николае Тестемицану", Р. М.
Шандру Сергей, проф.унив., др.хаб., ГУМФ "Николае Тестемицану", Р. М.
Вуду Лорина, конф. унив., др., ГУМФ "Николай Тестемицану", 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, Яссы, Румыния.
Ионеску Николае Себастиан, проф. унив., др., Университет медицины и фармации „Мария Курия", 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. Тестемицану», Р. М.

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ ЖУРНАЛА

Полякова Лилия, др., Институт физиологии и санокреатологии, Р. М.

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ НОМЕРА

Тодираш Михаил, доктор медицинских наук, профессор унив., ГУМиФ «Н. Тестемицану»

Adresa redacţiei:
Bd. Ştefan cel Mare, nr. 1 (bir. 330);
MD 2001, Chişinău, Republica Moldova;
Tel. (+373) 069171742, 022 737 142
e-mail: ion.mereuta@usmf.md

© Secţia Ştiinţe ale vieţii a Academiei de Ştiinţe a Moldovei, 2025

CUPRINS	СОДЕРЖАНИЕ	SUMMARY	
Ceban E. Felicitare academică cu prilejul aniversării a 80-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova.	***Чебан Е.*** Академическое поздравление по случаю 80-летия со дня основания Государственного университета медицины и фармации имени „Николая Тестемицану” Республики Молдова.	***Ceban E.*** Academic Greeting on the occasion of the 80th anniversary of the founding of the „Nicolae Testemițanu” State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova.	**10**
Mereuță I. Felicitare oficială la 80 de ani de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova.	***Мереуцэ И.*** Официальное поздравление по случаю 80-летия со дня основания Государственного университета медицины и фармации имени „Николая Тестемицану” Республики Молдова.	***Mereuță I.*** Official Greeting on the 80th anniversary of the founding of the „Nicolae Testemițanu” State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova.	**11**
	ARTICOLE ORIGINALE		
Banov P., Racoviță V., Ceban E. Scorul PI-RADS și stratificarea riscului cancerului de prostată: corelații clinice, imagistice și histologice.	***Банов П., Раковицэ В., Чебан Е.*** Шкала PI-RADS и стратификация риска рака предстательной железы: клинические, визуализационные и гистологические корреляции.	***Banov P., Racoviță V., Ceban E.*** PI-RADS score and risk stratification in prostate cancer: clinical, imaging, and histological correlations.	**12**
Cernețchi O., Vataman E. Depresia și calitatea vieții la femeile de vârstă reproductivă în contextul menopauzei chirurgicale.	***Чернецки О., Ватаман Е.*** Депрессия и качество жизни женщин репродуктивного возраста в контексте хирургической менопаузы.	***Cernețchi O., Vataman E.*** Depression and quality of life in women of reproductive age in the context of surgical menopause.	**18**
Guțanu D., Plăcintă L., Plăcintă G. Pneumonia COVID-19: corelații între co-infecții bacteriene și parametrii clinico-radiologici.	***Гуцану Д., Плэчинтэ Л., Плэчинтэ Г.*** Пневмония COVID-19: корреляция между бактериальными сопутствующими инфекциями и клинико-рентгенологическими параметрами.	***Guțanu D., Plăcintă L., Plăcintă G.*** COVID-19 pneumonia: Correlations between bacterial co-infections, clinical and radiological parameters.	**25**
Groppa St., Ciobanu N., Efremova D., Gavriluța D., Țurcan E., Manea D., Crivorucica I., Zota E. Abordări terapeutice moderne în Accidentul Vascular Cerebral – experiența Republicii Moldova.	***Гроппа Ст., Чобану Н., Ефремова Д., Гаврилуца Д., Цуркан Е., Манеа Д., Криворучка И., Зота Е.*** Современные подходы к лечению инсульта – опыт Республики Молдова.	***Groppa St., Ciobanu N., Efremova D., Gavriluța D., Țurcan E., Manea D., Crivorucica I., Zota E.*** Modern Therapeutic Approaches in Stroke – The Experience of the Republic of Moldova.	**30**
Cîrstea O., Prisăcaru N., Revenco N. Evaluarea practicilor de sprijin a alăptării în maternitățile din Republica Moldova.	***Кырстя О., Присэкару Н., Ревенко Н.*** Оценка практик поддержки грудного вскармливания в родильных домах Республики Молдова.	***Cirstea O., Prisacaru N., Revenco N.*** Assessment of breastfeeding support practices in maternity wards in the Republic of Moldova.	**37**

Eremciuc R., Revenco N. Algoritm de monitorizare a dezvoltării fizice și pubertare la copii cu boli cronice.

Еремчук Р., Ревенко Н. Алгоритм мониторинга физического и пубертатного развития у детей с хроническими заболеваниями.

Eremciuc R., Revenco N. Algorithm for monitoring physical and pubertal development in children with chronic diseases. **46**

Cepraga V., Cîrstea O., Bujor D., Dolapciu E., Horodișteanu-Banuh A., Grin O., Hadjiu S., Revenco N. Domeniile tulburărilor de dezvoltare la copii de vârstă mică în baza ghidului pentru monitorizare a dezvoltării copilului.

Чепрага В., Кырстя О., Бужор Д., Долапчиу Э., Хородиштяну-Банух А., Грин О., Хаджиу С., Ревенко Н. Направления развития у детей раннего возраста на основании руководства по мониторингу развития ребенка.

Cepraga V., Cîrstea O., Bujor D., Dolapciu E., Horodișteanu-Banuh A., Grin O., Hadjiu S., Revenco N. Areas of developmental disorders in young children based on the guide for monitoring child development. **55**

Groppa St., Bour C., Stegărescu S., Vataman A., Gorincioi N., Drăgan D., Chiosa V. Evaluarea prechirurgicală standardizată în epilepsia farmacorezistentă.

Гроппа Ст., Боур К., Стегэреску С., Ватаман А., Горинчой В. Дрэган Д., Киоса В. Стандартизированная предоперационная оценка при фармакорезистентной эпилепсии.

Groppa St., Bour C., Stegărescu S., Vataman A., Gorincioi N., Drăgan D., Chiosa V. Standardized presurgical evaluation in drug-resistant epilepsy. **65**

Berezovscaia E., Lupașco I., Vengher I. Unele particularități ale calității vieții la pacienții cu hepatopatii cronice.

Березовская Е., Лупашко Ю., Венгер И. Некоторые особенности качества жизни больных хроническими гепатопатиями.

Berezovscaia E., Lupasco I., Vengher I. Some particularities of quality of life in patients with chronic hepatopathies. **74**

Fetco-Mereuță D., Dumitraș T., Cașcaval V., Matcovschi S., Grib L., Bivol E. Corelațiile clinico-evolutive cu parametrii stresului oxidativ în pneumonia comunitară la pacienții cu obezitate.

Фетко-Мереуцэ Д., Думитраш Т., Кашкавал В., Матковский С., Гриб Л., Бивол Е. Клинико-эволюционные корреляции с параметрами окислительного стресса при внебольничной пневмонии у пациентов с ожирением.

Fetco-Mereuta D., Dumitras T., Cascaval V., Matcovschi S., Grib L., Bivol E. Clinical correlations with oxidative stress parameters in community-acquired pneumonia in patients with obesity. **80**

Gîrbu L., Grib L., Grăjdieru A., Samohvalov E., Camerzan I. Factori de risc și puncte cheie în șocul cardiogen.

Гырбу Л., Гриб Л., Грэждиеру А., Самохвалов Е., Камерзан И. Факторы риска и ключевые аспекты кардиогенного шока.

Gîrbu L., Grib L., Grăjdieru A., Samohvalov E., Camerzan I. Risk factors and key points in cardiogenic shock. **86**

Vîrlan M., Rotaru T., Simcov V. Tumorile ovariene borderline: evaluarea metodelor de diagnostic clinic, imagistic și morfologic.

Вырлан М., Ротару Т., Симков В. Пограничные опухоли яичников: оценка клинических, визуализирующих и морфологических методов диагностики.

Vîrlan M., Rotaru T., Simcov V. Borderline ovarian tumors: evaluation of clinical, imaging, and morphological diagnostic methods. **93**

Cozma M., Cimpean A.M., Parnov M., Petrovici V., Melnic E. Modificări structurale ale hipofizei conexe afecțiunilor neonatale: studiu pilot și revizuirea datelor din literatură.

Козма М., Чимпян А.М., Парнов М., Петрович В., Мелник Е. Структурные изменения гипофиза, связанные с неонатальными заболеваниями: пилотное исследование и обзор литературы.

Cozma M., Cimpean A.M., Parnov M., Petrovici V., Melnic E. Structural changes of the pituitary gland related to neonatal conditions: a pilot study and literature review. **100**

Baltaga R., Martalog V., Ivanov I., Badan A., Buruiană G. Diagnosticul bronhoscopic în cancerul bronhopulmonar.	***Балтага Р., Иванов Ю., Бадан А., Буруянэ Г.*** Бронхоскопическая диагностика при бронхолегочном раке.	***Baltaga R., Martalog V., Ivanov I., Badan A., Buruiană G.*** Bronchoscopic diagnosis in bronchopulmonary cancer. **106**
Martalog V., Sofroni D., Bîlba V., Guriţanu D., Zatîc A., Gavrilaşcenco I. Managementul diagnosticului cancerului esofagian.	***Марталог В., Софрони Д., Билба В., Гурицану Д., Затык А., Гаврилащенко И.*** Менеджмент диагностики рака пищевода.	***Martalog V., Sofroni D., Bîlba V., Guriţanu D., Zatîc A., Gavrilaşcenco I.*** Diagnostic management of esophageal cancer. **111**
Filimon S., Grib L., Grejdieru A., Samohvalov E., Filimon A., Lutîca N. Ce se ascunde după un Sindrom coronarian acut?	***Филимон С., Гриб Л., Грежджиеру А., Самохвалов Е., Филимон А., Лутыка Н.*** Что кроется за острым коронарным синдромом?	***Filimon S., Grib L., Grejdieru A., Samohvalov E., Filimon A., Lutîca N.*** What is hidden after Acute Coronary Syndrome? **115**
Golovatiuc L., Lupaşco I., Berezovscaia E., Vengher I., Gelimici T. Aplicarea unor indicatori fiziologici pentru diagnosticul supraponderabilităţii la pacienţii cu hepatopatii cronice.	***Головатюк Л., Лупашко Ю., Березовская Е., Венгер И., Гельмич Т.*** Применение некоторых физиологических показателей для диагностики избыточной массы тела у больных с хроническими гепатопатиями.	***Golovatiuc L., Lupasco I., Berezovscaia E., Vengher I., Gelimici T.*** Application of some physiological indicators for the diagnosis of overweight in patients with chronic hepatopathies. **122**
Ghelimici T., Lupaşco Iu., Harea Gh., Vengher I., Golovatiuc L., Lupaşco D., Burda T., Bugor K. Dereglări morfofuncţionale ale eritrocitelor la pacienţii obezi cu infecţie SARS-COV2.	***Гельмич Т., Лупашко Ю., Харя Г., Венгер И., Головатюк Л., Лупашко Д., Бурда Т., Бугор К.*** Морфофункциональные нарушения эритроцитов у больных ожирением с инфекцией SARS-COV2.	***Ghelimici T., Lupasco Iu., Harea Gh., Vengher I., Golovatiuc L., Lupasco D., Burda T., Bugor K.*** Morphofunctional disorders of erythrocytes in obese patients with SARS-COV2 infection. **126**
Micşanschi P., Holban T. Impactul tratamentului antiretroviral de linia a ii-a asupra încărcăturii virale şi statutului imunologic la pacienţii cu infecţie HIV/SIDA.	***Микшански П., Холбан Т.*** Воздействие антиретровирусной терапии второй линии на вирусную нагрузку и иммунный статус у пациентов с ВИЧ/СПИД-инфекцией.	***Micşanschi P., Holban T.*** The impact of second line antiretroviral treatment on viral load and immune status in patients with HIV/AIDS. **134**
Ignatenco S., Antoci A. Tratamentul chirurgical contemporan al complicaţiilor erizipelului.	***Игнатенко С., Анточ А.*** Современное хирургическое лечение осложнений рожи.	***Ignatenco S., Antoci A.*** A contemporary approach to the surgical management of erysipelas complications. **140**
Paladii I., Kusturov V., Strelţov L., Kusturova A., Berliba S., Lescov V. Peritonita secundară posttraumatică.	***Паладий И., Кустуров В., Стрельцова Л., Кустурова А., Берлиба С., Лесков В.*** Вторичный посттравматический перитонит.	***Paladii I., Kusturov V., Strelţov L., Kusturova A., Berliba S., Lescov V.*** Secondary posttraumatic peritonitis. **151**
Kusturova A., Kusturov V. Particularitatile de management al pacienţilor politraumatizaţi cu leziuni dominante ale aparatului locomotor.	***Кустурова А., Кустуров В.*** Особенности менеджмента пациентов с политравмой с доминирующими повреждениями опорно-двигательного аппарата.	***Kusturova A., Kusturov V.*** Management features of polytrauma patients with predominant musculoskeletal injuries. **156**

Saharov N., Lungu E. Aspecte medico-legale ale traumelor toraco-abdominale produse prin obiecte contondente.	***Сахаров Н., Лунгу Э.*** Судебно-медицинские аспекты тупых торакоабдоминальных травм.	***Saharov N., Lungu E.*** Medicolegal aspects of thoracoabdominal blunt trauma.	**160**
Buta G., Puia R., Todiraș M., Curocichin Gh. Aspecte juridice și medicale privind protecția datelor din biobanca USMF „Nicolae Testemițanu”.	***Бута Г., Пуя Р, Тодираш М., Курочкин Г.*** Правовые и медицинские аспекты защиты персональных данных в биобанке Государственного Университета Медицины и Фармации «Николая Тестемицану».	***Buta G., Puia R., Todiraș M., Curocichin Gh.*** Legal and medical aspects regarding data protection in the biobank USMF „Nicolae Testemițanu”.	**164**
Globa N., Spinei L., Goma L. Analiza integrativă a culturii organizaționale și climatului în spitalele publice din Republica Moldova.	***Глоба Н., Спиней Л., Гома Л.*** Интегративный анализ организационной культуры и климата в государственных больницах Республики Молдова.	***Globa N., Spinei L., Goma L.*** Integrative analysis of organizational culture and climate in public hospitals in the Republic of Moldova.	**168**
Bendelic A., Babuci A., Zorina Z., Bendelic V., Ostahii N., Catereniuc I. Venele safene – variante de afluire, joncțiunile safenofemurală și safenopopliteeală.	***Бенделик А., Бабуч А., Зорина З., Бенделик В., Остахий Н., Катеренюк И.*** Подкожные вены нижней конечности – варианты дренажа, подкожно-бедренное и подкожно-подколенное соустья.	***Bendelic A., Babuci A., Zorina Z., Bendelic V., Ostahii N., Catereniuc I.*** Saphenous veins – variants of drainage, saphenofemoral and saphenopopliteal junctions.	**174**
Zorina Z., Babuci A., Catereniuc I., Bendelic A., Ostahii N., Lehtman S. Particularități variaționale ale arterei brahiale.	***Зорина З., Бабуч А., Катеренюк И., Бенделик А., Остахий Н., Лехтман С.*** Вариационные особенности плечевой артерии.	***Zorina Z., Babuci A., Catereniuc I., Bendelic A., Ostahii N., Lehtman S.*** Variational specific features of the brachial artery.	**179**
Globa L, Globa T. Explorarea imunohistochimică a expresiei unor markeri de diferențiere și angiogeneză in structurile cordonului ombilical.	***Глоба Л., Глоба Т.*** Иммуногистохимическое исследование экспрессии маркеров дифференцировки и ангиогенеза в структурах пуповины.	***Globa L, Globa T.*** Immunohistochemical exploration of differentiation and angiogenesis marker expression in umbilical cord structures.	**187**
Globa T., Globa L, Pelin E., Globa P. Arhitectura tăcută a prostatei: perspective histologice asupra peisajului neural.	***Глоба Т., Глоба Л., Пелин Е., Глоба П.*** Безмолвная архитектура простаты: гистологические перспективы нейронного ландшафта.	***Globa T., Globa L, Pelin E., Globa P.*** The silent architecture of the prostate: histological perspectives on the neural landscape.	**192**
Șchiopu T., Brumărel M., Safta V., Adauji S. Gestionarea reacțiilor adverse în viziunea farmaciștilor și a vârstnicilor.	***Шкиопу Т., Брумарел М., Сафта В., Адаужи С.*** Менеджмент побочных реакций с точки зрения фармацевтов и пожилых людей.	***Schiopu T., Brumarel M., Safta V., Adauji S.*** Adverse reaction management from the view of pharmacists and the elderly.	**197**
Nartea M., Ohindovschi A., Statnic M., Valica V., Ștefaneț T., Borteș F., Moisa C., Copolovici D., Copolovici L., Cojocaru-Toma M. Pigmenții carotenoidici și clorofilieni în speciile genului *Helichrysum.*	***Нартя М., Охиндовски А., Статник М., Валика В., Штефанец Т., Бортеш Ф., Мойса К., Кополович Д., Кополович Л., Кожокару-Тома М.*** Каротиноидные и хлорофильные пигменты у видов рода *Helichrysum.*	***Nartea M., Ohindovschi A., Statnic M., Valica V., Ștefaneț T., Borteș F, Moisa C., Copolovici D., Copolovici L., Cojocaru-Toma M.*** Carotenoid and chlorophyll pigments in species of the genus *Helichrysum.*	**203**

ARTICOLE DE SINTEZĂ

Bîcos A., Cernețchi O. Eficacitatea și siguranța tratamentului antiretroviral în prevenția transmiterii verticale a HIV la gravide.

Быкос А., Чернецки О. Современные аспекты о материнско-плодовой передаче инфекции у ВИЧ-инфицированных беременных.

Bîcos A., Cernețchi O. Contemporary aspects of maternal–fetal transmission of infection in HIV-infected pregnant women. **210**

Plăcintă L., Belîi A. Revizuire asupra imunopatofiziologiei și biomarkerilor inflamatori în COVID-19 sever. De la mecanisme la aplicații clinice.

Плачинтэ Л., Белый А. Обзор иммунопатофизиологии и воспалительных биомаркеров при тяжёлой форме COVID-19. От механизмов к клиническому применению.

Plăcintă L., Belîi A. Review on Immunopathophysiology and Inflammatory Biomarkers in Severe COVID-19. From Mechanisms to Clinical Applications. **219**

Cemortan I., Capcelea S. Indicațiile și limitele testării genetice în bolile comune ale adultului.

Чемортан И., Капчеля С. Показания и ограничения генетического тестирования для распространенных заболеваний взрослых.

Cemortan I., Capcelea S. Indications and Limitations of Genetic Testing in Common Adult Diseases. **230**

Cernov E., Chesov E., Racoviță S. Tehnologia CRISPR – diagnostic inovativ pentru tuberculoza multidrog-rezistentă.

Чернов Е., Кесов Е., Раковицэ С. Технология CRISPR – инновационная диагностика мультирезистентного туберкулёза.

Cernov E., Chesov E., Racoviță S. CRISPR Technology – An Innovative Diagnostic Tool for Multidrug-Resistant Tuberculosis. **236**

Parnov M., Cimpean A.M., Cozma M., Petrovici V., Melnic E. Controverse și certitudini privind evaluarea histopatologică și imunohistochimică a hemangioamelor infantile.

Парнов М., Чимпян А.М., Козма М., Петрович В., Мелник Е. Противоречия и достоверные данные в гистологической и иммуногистохимической оценке инфантильных гемангиом.

Parnov M., Cimpean A.M., Cozma M., Petrovici V., Melnic E. Controversies and certainties in the histopathological and immunohistochemical evaluation of infantile hemangiomas. **246**

Bacinschi N., Guțu I., Iarivoi A., Mihalachi-Anghel M., Rakovskaia T. Inhibitorii pompei de protoni și riscul infecției cu Clostridium difficile.

Бачински Н., Гуцу И., Яровой А., Михалаки-Ангел М., Раковская Т. Ингибиторы протонной помпы и риск инфекции, вызванной Clostridium difficile.

Bacinschi N., Guțu I., Iarivoi A., Mihalachi-Anghel M., Rakovskaia T. Proton pump inhibitors and the risk of Clostridium difficile infection. **250**

Jitari I., Savca D., Cotoneț T., Avram V., Revenco V., Cabac-Pogorevici I. Comorbidități asociate insuficienței cardiace: implicații clinice și terapeutice.

Житарь И., Савка Д., Котонец Т., Аврам В., Ревенко В, Кабак- Погоревич И. Сопутствующие заболевания при сердечной недостаточности: клинические и терапевтические аспекты.

Jitari I., Savca D., Cotoneț T., Avram V., Revenco V., Cabac-Pogorevici I. Comorbidities Associated with Heart Failure: Clinical and Therapeutic Implications. **254**

Avasîloae V., Rizov C., Șeremet A. Prevalența aritmiilor la pacienții cu diabet zaharat.

Авасилое В., Ризов К., Шеремет А. Распространенность аритмий у пациентов с сахарным диабетом – данные современной литературы.

Avasiloae V., Rizov C., Seremet A. Prevalence of arrhythmias in patients with diabetes mellitus – evidence from current literature. **260**

Dintiu A., Garabajiu M. Importanța microbiotei intestinale în abordarea personalizată a obezității.	***Динтиу А., Гарабажиу М.*** Значение кишечной микробиоты в персонализированном подходе в борьбе с ожирением.	***Dintiu A., Garabajiu M.*** The importance of gut microbiota in personalized approach for obesity. **265**
Peltec A., Bodrug A., Bodrug I., Bodrug R. Ablația hepatică la pacienții cu ciroză și hipertensiune portală clinic semnificativă: informații actuale, provocări și rolul emergent al elastografiei**.**	***Пелтек А., Бодруг А., Бодруг И., Бодруг Р.*** Абляция печени у пациентов с циррозом и клинически значимой портальной гипертензией: актуальные данные, проблемы и возрастающая роль эластографии.	***Peltec A., Bodrug A., Bodrug I., Bodrug R.*** Liver ablation in cirrhotic patients with clinically significant portal hypertension: current evidence, challenges, and emerging role of elastography. **272**
Raba T., Tihai O., Mihu I, Bologa L., Bivol D. Colita ulceroasă la copii: viziuni contemporane de management diagnostic și terapeutic.	***Раба Т., Тихай О., Миху И., Бологa Л., Бивол Д.*** Язвенный колит у детей: современные взгляды на диагностику и лечение.	***Raba T., Tihai O., Mihu I, Bologa L., Bivol D.*** Ulcerative colitis in children: contemporary views of diagnostic and therapeutic management. **278**
Postovoi E., Cerguță C., Belenciuc A., Lisnic V., Sangheli M. Tulburări vestibulare în scleroza multiplă: aspecte clinice și de management (revista literaturii).	***Постовой Е., Чергуцэ К., Беленчук А., Лисник В., Сангели М.*** Вестибулярные нарушения при рассеянном склерозе: клинические и терапевтические аспекты (обзор литературы).	***Postovoi E., Cerguta C., Belenciuc A., Lisnic V., Sangheli M.*** Vestibular disorders in multiple sclerosis: clinical and management aspects (narrative review). **284**
Caproș H., Dondiuc I., Alsatou A., Surguci M., Mihalcean L., Burac V. Trombembolismul venos în sarcina: opțiuni terapeutice.	***Капрош Х., Дондюк Ю., Альсату А., Сургуч М., Михалчан Л., Бурак М.*** Венозная тромбоэмболия при беременности: терапевтические возможности.	***Capros H., Dondiuc Iu., Alsatou A., Surguci M., Mihalcean L., Burac M.*** Venous thromboembolism during pregnancy: therapeutic options. **292**
Jeleznaia-Bondareva M., Pădure A., Bondarev A. Rolul ecografiei în evaluarea medico-legală a traumei contuze a genunchiului.	***Железная-Бондарева М., Пэдуре А., Бондарев А.*** Роль ультразвукового исследования в судебно-медицинской оценке тупых травм колена.	***Jeleznaia-Bondareva M., Pădure A., Bondarev A.*** The role of ultrasound in medico-legal assessment of blunt knee trauma. **301**
VARIA		
Hotineanu A., Cazac A., Monaci M. Actualități și provocări în chirurgia pancreatitei cronice și complicațiilor ei – experiență 35 ani ai catedrei de chirurgie nr. 2.	***Хотиняну А., Казак А., Монаку М.*** Актуальные вопросы и вызовы в хирургии хронического панкреатита и его осложнений – 35-летний опыт кафедры хирургии № 2.	***Hotineanu A., Cazac A., Monaci M.*** Current trends and challenges in the surgery of chronic pancreatitis and its complications – 35 years of experience at the department of surgery no. 2. **306**
Goma L., Globa N., Fornea I., Cernițanu M., Daniliuc N., Cărăruș M., Ferdohleb A. De la inițiativă academică la influență sistemică în sănătate: istoria unei catedre cu viziuni reformatoare.	***Гома Л., Глоба Н., Форня Ю., Черницану М., Данилюк Н., Кэрэруш М., Фердохлеб А.*** От академической инициативы к системному влиянию в здравоохранении: история кафедры с реформаторскими взглядами.	***Goma L., Globa N., Fornea I., Cernițanu M., Daniliuc N., Cărăruș M., Ferdohleb A.*** From academic initiative to systemic influence in health: the history of a department with reforming visions. **312**

Lîsîi D., Cazacu J., Filimon S., Grivenco A., Priscu O., Botnari N., Vataman E. Caracteristicele clinice și managementul îndelungat al pacienților spitalizați cu insuficiență cardiacă acută: rezultatele ESC Heart Failure Long-Term Registry Republica Moldova.	***Лысый Д., Казаку Ж., Филимон С., Гривенко А., Приску О., Ботнарь Н., Ватаман Е.*** Клинические характеристики и долгосрочное ведение пациентов, госпитализированных с острой сердечной недостаточностью: результаты Реестра ESC Heart Failure Long-Term Registry, Республика Молдова.	***Lîsîi D., Cazacu J., Filimon S., Grivenco A., Priscu O., Botnari N., Vataman E.*** Clinical characteristics and long-term management of hospitalized patients with acute heart failure: results of the ESC Heart Failure Long-Term Registry Republic of Moldova.	**318**
Mereuță I, Carauș V. Integrarea medicinei convenționale cu medicina holistică: abordare personalizată, concepție integrativă.	***Мереуцэ И., Карауш В.*** Интеграция традиционной медицины с холистической медициной: персонализированный подход, интегративная концепция.	***Mereuță I, Carauș V.*** Integration of conventional medicine with holistic medicine: personalized approach, integrative concept.	**329**
Berectari D. Minciuna și detectarea ei: evaluarea comportamentelor nonverbale în ancheta criminalistică.	***Беректарь Д.*** Ложь и её распознавание: оценка невербального поведения в криминалистическом расследовании.	***Berectari D.*** Lie and its detection: assessing nonverbal behaviors in criminal investigation.	**335**

FELICITARE ACADEMICĂ

cu prilejul aniversării a 80-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

Dragi colegi, distinși profesori, cercetători, medici, farmaciști, studenți și absolvenți,

La această frumoasă aniversare – 80 de ani de la înființarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova – adresez sincere și cordiale felicitări întregii comunități academice, științifice și profesionale, care prin perseverență, muncă asiduă și dăruire au contribuit la dezvoltarea și consolidarea prestigiului instituției noastre.

Acest eveniment reprezintă nu doar un reper istoric, ci și o reconfirmare a valorii incontestabile a Universității – instituție-far în învățământul superior din țara noastră, un model de tradiție, calitate, excelență, inovație și devotament față de idealurile profesiei.

Pe parcursul celor opt decenii, USMF „Nicolae Testemițanu” a format peste 51 de mii de specialiști în domeniul sănătății, care au promovat cu demnitate numele Almei Mater în țară și în întreaga lume. Am edificat o școală națională de medicină întemeiată pe dovezi științifice, pregătire temeinică, spirit umanist și responsabilitate socială.

Cu profundă recunoștință, evocăm aportul tuturor celor care au clădit, susțin și dezvoltă în continuare universitatea noastră: fondatori, profesori, cercetători, clinicieni, absolvenți, parteneri naționali și internaționali.

Astăzi, mai mult ca oricând, suntem chemați să păstrăm patrimoniul spiritual și științific al înaintașilor, să consolidăm prestigiul academic, să inovăm procesul educațional și să orientăm cercetarea și practica medicală spre progres și bunăstarea societății.

Vă mulțumesc tuturor pentru contribuția constantă, spiritul de echipă și eforturile de a menține USMF „Nicolae Testemițanu” în topul instituțiilor de elită. Vă doresc sănătate, inspirație, performanțe academice și bucuria de a face parte din această familie profesională de excepție.

La mulți ani prodigioși, distinsă comunitate academică și medicală!
Vivat, Crescat, Floreat, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova!

Cu înaltă considerațiune,
Rectorul USMF „Nicolae Testemițanu”,
Emil Ceban,
dr. hab. șt. med., profesor universitar,
m.c. al Academiei de Științe a Moldovei

FELICITARE OFICIALĂ

la 80 de ani de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

Cu adânc respect și profundă recunoștință, adresăm cele mai sincere felicitări colectivului profesoral-didactic, cercetătorilor, medicilor, rezidenților și studenților Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” cu prilejul marcării unei venerabile aniversări – 80 de ani de la înființarea acestei instituții fundamentale pentru știința medicală și sănătatea națiunii.

De opt decenii, USMF „Nicolae Testemițanu” nu este doar un bastion al educației medicale superioare, ci și un centru de excelență în cercetarea științifică, inovare biomedică, formare profesională continuă și promovare a valorilor umanismului în practica medicală.

Această aniversare oferă prilejul de a onora memoria celor care au pus temelia școlii medicale naționale în vremuri de încercare și a celor care, generație după generație, au construit cu devotament, intelect și sacrificiu prestigiul acestei instituții. Cu fiecare promoție de absolvenți, cu fiecare lucrare științifică valoroasă, cu fiecare viață salvată, USMF își îndeplinește misiunea nobilă în slujba vieții.

Universitatea este astăzi recunoscută la nivel național și internațional pentru standardele sale academice înalte, pentru rețeaua extinsă de colaborări științifice și pentru rolul activ în consolidarea sistemului de sănătate al Republicii Moldova.

În acest context jubiliar, dorim să exprimăm prețuirea și gratitudinea comunității academice și științifice față de toate generațiile care au modelat destinul acestei instituții. Vă urăm, stimați colegi, sănătate, perseverență, viziune și putere de a duce mai departe idealurile medicinei și științei, în spiritul excelenței, demnității și responsabilității față de societate.

La mulți ani, USMF „Nicolae Testemițanu”!
Glorie Alma Mater!

Cu deosebită considerație,
Ion Mereuță
Redactor-Șef al Revistei „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale”
Profesor universitar, doctor habilitat în științe medicale
Membru corespondent al Academiei de Științe a Moldovei
Președinte al AȘ Medicale „Gheorghe Țibirnă”
Vicepreședinte al Asociației „Parlamentul Independenței”
Om Emerit, Cavaler al Ordinului Republicii

ARTICOLE ORIGINALE

C.Z.U.: 616.65-006-073.75
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.2-82.01

SCORUL PI-RADS ȘI STRATIFICAREA RISCULUI CANCERULUI DE PROSTATĂ: CORELAȚII CLINICE, IMAGISTICE ȘI HISTOLOGICE

Pavel BANOV, ORCID: 0000-0002-6904-0743[1],
Vasile RACOVIȚĂ, ORCID: 0009-0003-6906-597X [1],
Emil CEBAN, ORCID: 0000-0002-1583-2884[1]

[1]IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu",
Chișinău, Republica Moldova

e-mail: *pavel.banov@usmf.md*

Rezumat.

Cancerul de prostată este una dintre cele mai frecvente neoplazii diagnosticate la bărbați. Determinarea PSA-ului este un pas important în depistarea precoce, însă evaluarea imagistică prin RMN multiparametric, utilizând scorul PI-RADS, oferă o stratificare mai precisă a riscului și corelează direct cu agresivitatea histologică. Scopul studiului a fost evaluarea performanței scorului PI-RADS în detectarea cancerului de prostată clinic semnificativ și analiza relației sale cu parametrii clinici și histologici.

Analiza retrospectivă a inclus 143 de pacienți supuși biopsiei de prostată și evaluării RMN multiparametrice. Parametrii analizați au inclus vârsta, PSA, volumul prostatic, scorul PI-RADS și scorul Gleason. Pentru PI-RADS ≥4, sensibilitatea a fost de 90%, specificitatea de 84% și AUC de 0,93. S-a constatat o corelație inversă între volumul prostatic și probabilitatea de cancer, precum și o asociere semnificativă între scorul PI-RADS și gradul Gleason. Integrarea PI-RADS cu densitatea PSA poate îmbunătăți stratificarea riscului și reduce necesitatea biopsiilor inutile.

Cuvinte cheie: cancer de prostată, PI-RADS, RMN multiparametric, PSA, biopsie de prostată.

Summary. PI-RADS score and risk stratification in prostate cancer: clinical, imaging, and histological correlations.

Prostate cancer is one of the most common neoplasms diagnosed in men. PSA testing is an important step in early detection; however, multiparametric MRI assessment using the PI-RADS score provides a more accurate risk stratification and directly correlates with histological aggressiveness. The aim of this study was to evaluate the performance of the PI-RADS score in detecting clinically significant prostate cancer and to analyse its relationship with clinical and histological parameters.

A retrospective analysis included 143 patients who underwent prostate biopsy and multiparametric MRI evaluation. Analysed parameters included age, PSA, prostate volume, PI-RADS score, and Gleason score. For PI-RADS ≥4, sensitivity was 90%, specificity 84%, and AUC 0.93. An inverse correlation was found between prostate volume and cancer probability, as well as a significant association between the PI-RADS score and Gleason grade. Combining PI-RADS with PSA density may improve risk stratification and reduce unnecessary biopsies.

Keywords: prostate cancer, PI-RADS, multiparametric MRI, PSA, prostate biopsy.

Резюме. Шкала PI-RADS и стратификация риска рака предстательной железы: клинические, визуализационные и гистологические корреляции.

Рак предстательной железы является одной из самых распространённых неоплазий, диагностируемых у мужчин. Определение ПСА является важным этапом ранней диагностики, однако оценка с использованием мультипараметрического МРТ и шкалы PI-RADS обеспечивает более точную стратификацию риска и напрямую коррелирует с гистологической агрессивностью. Целью исследования была оценка эффективности шкалы PI-RADS в выявлении клинически значимого рака предстательной железы и анализ её связи с клиническими и гистологическими параметрами.

В ретроспективный анализ были включены 143 пациента, которым проводилась биопсия предстательной железы и мультипараметрическая МРТ. Анализируемые параметры включали возраст, уровень ПСА, объём предстательной железы, шкалу PI-RADS и баллы по Глиссону. Для PI-RADS ≥4 чувствительность составила 90%,

специфичность – 84%, AUC – 0,93. Выявлена обратная корреляция между объёмом железы и вероятностью рака, а также значимая связь между шкалой PI-RADS и степенью по Глиссону. Комбинирование PI-RADS с плотностью ПСА может повысить точность стратификации риска и сократить количество ненужных биопсий.

Ключевые слова: рак предстательной железы, PI-RADS, мультипараметрическое МРТ, ПСА, биопсия предстательной железы.

Introducere.

Cancerul de prostată (PCa) reprezintă una dintre principalele cauze de morbiditate și mortalitate oncologică la bărbați, situându-se constant pe locul al doilea în statisticile globale privind incidența și mortalitatea [1]. În ultimele două decenii, determinarea antigenului specific prostatic (PSA) a revoluționat strategiile de screening, facilitând detectarea precoce a PCa [2]. Cu toate acestea, specificitatea redusă a PSA limitează capacitatea acestuia de a distinge între afecțiuni benigne și formele clinic semnificative de cancer, generând un număr considerabil de biopsii inutile. În acest context, se impune integrarea unor metode diagnostice complementare, cu acuratețe superioară, capabile să optimizeze raportul beneficiu-risc al investigațiilor invazive.

Imagistica prin rezonanță magnetică multiparametrică (mpMRI), standardizată prin sistemul Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS), s-a impus ca instrument de referință în evaluarea prebiopsie a pacienților cu suspiciune de PCa, oferind o caracterizare morfofuncțională detaliată a leziunilor prostatice [3]. Versiunea actuală, PI-RADS v2.1, și-a demonstrat valoarea diagnostică ridicată în detectarea cancerului clinic semnificativ, însă majoritatea studiilor de validare provin din cohorte vest-europene sau nord-americane, ceea ce ridică întrebări privind transferabilitatea rezultatelor către populațiile est-europene.

Un aspect suplimentar insuficient elucidat îl constituie influența densității PSA și a volumului prostatic asupra interpretării scorurilor PI-RADS și asupra performanței predictive globale a mpMRI [4]. Clarificarea acestor relații este esențială pentru optimizarea algoritmilor de selecție a pacienților care necesită biopsie, în concordanță cu principiile medicinei de precizie.

Scopul studiului: Evaluarea performanței scorului PI-RADS v2.1 în detectarea cancerului de prostată clinic semnificativ, integrând densitatea PSA și volumul prostatic, pentru a optimiza selecția pacienților pentru biopsie și a reduce procedurile inutile.

Material și metode.

Studiul a fost elaborat ca o analiză retrospectivă, observațională, și a inclus 143 de pacienți evaluați în anul 2024 pentru suspiciune de cancer de prostată la Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”. Criteriile de includere au fost: valori crescute ale PSA (>3 ng/ml) și/sau tușeu rectal suspect, efectuarea investigației mpMRI cu scor PI-RADS≥3 și realizarea biopsiei prostatice transrectale.

Datele au fost extrase din baza electronică *H3 SIA AMS* și au inclus:

Date demografice: vârsta pacienților.

Markeri biologici: nivel PSA seric, densitatea PSA.

Parametri imagistici: volum prostatic măsurat prin mpMRI sau ultrasonografie transrectală, scor PI-RADS conform versiunii 2.1.

Rezultate histologice: scorul Gleason, gradul de grup (Grade Group - ISUP), tipul histologic.

Imagistica mpMRI a fost realizată utilizând secvențe standardizate conform ghidurilor ESUR – European Society of Urogenital Radiology (T2W, DWI, ADC map, DCE), iar interpretarea imaginilor a fost efectuată până la obținere rezultatelor histologice [5].

Analiza statistică a inclus:

Statistica descriptivă pentru distribuția variabilelor demografice și clinice.

Testul Chi-pătrat pentru asocierea PI-RADS – scorul Gleason.

Testul Mann-Whitney U pentru comparația volumului prostatic între pacienți cu și fără cancer.

Curbe ROC și aria de sub curbă (AUC) pentru evaluarea capacității predictive a PI-RADS.

Sensibilitate, specificitate și acuratețe calculate pentru scorurile PI-RADS ≥4 în detectarea cancerului clinic semnificativ.

Regresie logistică pentru analiza influenței volumului prostatic asupra riscului de PCa, ajustat pentru vârstă.

Având în vedere caracterul retrospectiv al studiului prin extragerea datelor din baza electronică, acesta s-a încadrat în categoria cercetărilor pentru care a fost obținută aprobarea formală a Comitetului de Etică conform normelor instituționale. Datele au fost extrase cu respectarea strictă a confidențialității, exclusiv de către personal medical autorizat, cu acces complet la baza electronică a spitalului, în conformitate cu reglementările interne privind protecția datelor de caracter personal.

Rezultate.

Majoritatea pacienților incluși în studiu aveau vârsta peste 60 de ani, reprezentând 89,6% (128 din 143) din

lotul analizat. Această predominanță a vârstei înaintate confirmă faptul că incidența cancerului de prostată crește odată cu înaintarea în vârstă, în concordanță cu datele epidemiologice internaționale [1].

Un număr de 88,8% (127 din 143) dintre pacienți prezentau valori ale PSA mai mari de 4 ng/ml, ceea ce indică o prevalență ridicată a PSA în cadrul lotului studiat și constituie un criteriu important pentru recomandarea efectuării biopsiei de prostată. Analiza nu a evidențiat o corelație liniară între PSA și volumul prostatei, sugerând că nivelul PSA nu reflectă direct dimensiunea glandei, ci mai degrabă procesul patologic.

Scorul Gleason a fost determinat în 67,13% (96 din 143) dintre cazuri, cu predominanță pentru Grade Group 2 și 3 (ISUP), asociate unui risc moderat spre crescut. Valorile PSA au arătat o creștere progresivă odată cu agresivitatea tumorală, pornind de la 8,6 ng/ml în cazul gradului 1, până la 86,5 ng/ml pentru gradul 5, ceea ce sugerează o corelație puternică între nivelul markerului seric și gradul histologic (Figura 1).

Analiza scorului PI-RADS a evidențiat o corelație statistic semnificativă cu scorul Gleason (χ^2=85,3; p<0,001), susținând ipoteza că severitatea leziunilor identificate imagistic este asociată cu agresivitatea histologică (tabelul 1). În mod particular, categoriile PI-RADS 4 și 5 au prezentat o asociere puternică cu Gleason ≥7, cu rate de PCa de 51,4% și, respectiv, 84%, ceea ce confirmă valoarea lor în identificarea cazurilor ce necesită management activ.

Stratificarea riscului în funcție de scorul PI-RADS a fost următoarea: PI-RADS 1–2 – risc scăzut (0–8,3% PCa), PI-RADS 3 – risc intermediar (15% PCa), PI-RADS 4–5 – risc ridicat (51,4–84% PCa).

Sensibilitatea PI-RADS ≥4 în detectarea cancerului clinic semnificativ a fost de 90%, specificitatea de 84%, iar acuratețea globală de 81,3% (tabelul 2).

Valoarea AUC de 0,93 indică o capacitate excelentă de discriminare între cazurile cu și fără cancer clinic semnificativ, confirmând utilitatea ridicată a scorului în practica clinică și susținând recomandarea utilizării sale în algoritmii de diagnostic (figura 2).

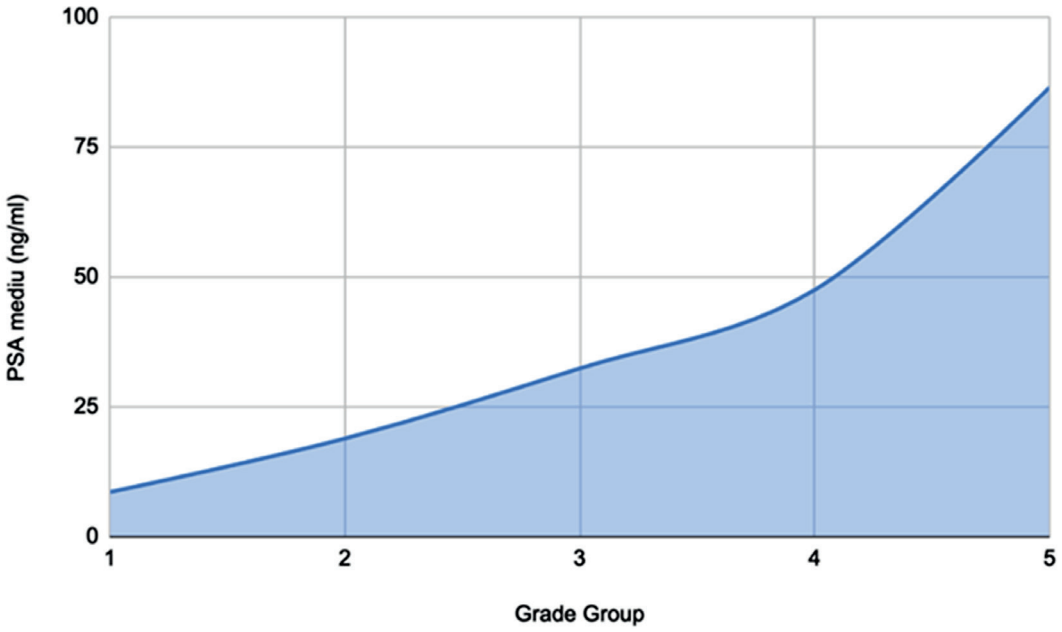


Figura 1. Corelația dintre valorile medii ale PSA și Gradul de Grup / Grade Group (ISUP)

Tabelul 1.

Distribuția cazurilor de cancer de prostată în funcție de scorul PI-RADS și scorul Gleason (n)

PI-RADS	GLEASON SCORE ≤6	GLEASON SCORE 7	GLEASON SCORE 8–10	TOTAL
1	15	0	0	15
2	20	2	0	22
3	10	8	1	19
4	2	12	6	20
5	0	3	17	20
TOTAL	47	25	24	96

Nota: Corelație între scorul PI-RADS și scorul Gleason, conform χ^2=85,3; p<0,001

Tabelul 2

Parametrii de performanță diagnostică pentru PI-RADS ≥4 în detectarea cancerului de prostată clinic semnificativ (N=96)

CATEGORIE	DEFINIȚIE	NUMĂR CAZURI N=96
TRUE POSITIVE	PI-RADS ≥4 și Gleason ≥7 – cazuri corect identificate ca având cancer clinic semnificativ	36
FALSE POSITIVE	PI-RADS ≥4 dar Gleason ≤6 – cazuri identificate pozitiv imagistic, dar fără cancer clinic semnificativ	8
TRUE NEGATIVE	PI-RADS <4 și Gleason ≤6 – cazuri corect identificate ca neavând cancer clinic semnificativ	42
FALSE NEGATIVE	PI-RADS <4 dar Gleason ≥7 – cazuri neidentificate imagistic, dar cu cancer clinic semnificativ confirmat histologic	4

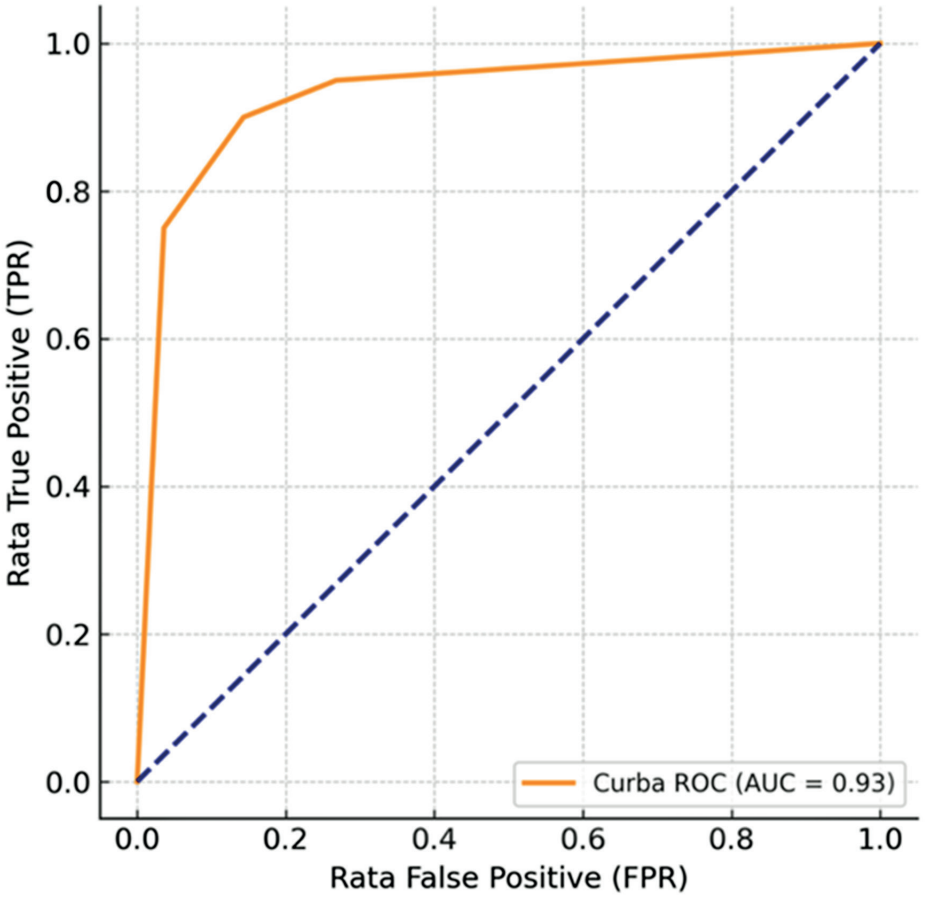


Figura 2. Curba ROC pentru PI-RADS ≥4 în detectarea cancerului de prostată clinic semnificativ (AUC = 0,93)

Pacienții cu cancer au prezentat un volum prostatic mediu semnificativ mai mic (48,2 ± 22,5 cm³) comparativ cu cei fără cancer (65,8 ± 34,7 cm³), p=0,008. Fiecare cm³ suplimentar de volum prostatic a redus probabilitatea de cancer cu 3% (OR=0,97; IC95%: 0,95–0,99), subliniind corelația inversă între dimensiunea glandei și prezența bolii.

Histologic, adenocarcinomul acinar de prostată a fost prezent în 57,4% (82 din 143) din cazuri, urmat de țesutul prostatic benign în 22,4% (32 din 143), proliferarea microacinară atipică (ASAP) în 9,8% (14 din 143), neoplazia intraepitelială de grad înalt (PIN-HG) în 4,2% (6 din 143), prostatita cronică/acută în 3,5% (5 din 143) și alte tipuri histologice (inclusiv neuroendocrin, metastaze) în 2,8% (4 din 143). Aceste date confirmă predominanța adenocarcinomului acinar în structura histologică a cazurilor investigate.

Rezultatele obținute sugerează că integrarea scorului PI-RADS cu parametrii clinici poate optimiza selecția pacienților pentru biopsie, reducând

numărul de proceduri inutile și crescând detectarea formelor agresive de cancer.

Discuții.

Rezultatele acestui studiu evidențiază valoarea ridicată a scorului PI-RADS în corelarea cu agresivitatea histologică, exprimată prin scorul Gleason, și în identificarea cancerului de prostată clinic semnificativ. Observația conform căreia categoriile PI-RADS 4 și 5 prezintă o probabilitate substanțial crescută de a corespunde unui Gleason ≥7 este în concordanță cu literatura de specialitate (Park et al., 2021) și subliniază importanța acestor scoruri în orientarea deciziilor clinice [6].

Performanțele diagnostice obținute (sensibilitate 90%, specificitate 84%, acuratețe 81,3% și AUC 0,93) sunt comparabile cu cele raportate în analize sistematice recente, care au arătat sensibilitate globală de 87% și specificitate de 74% pentru PI-RADS v2.1 [6]. De asemenea, studiile recente (Wen et al., 2024; Li et al., 2025) au demonstrat că integrarea scorului PI-RADS cu densitatea PSA (PSAD) poate crește suplimentar performanța diagnostică [7,8,9], atingând AUC de până la 0,966 și reducând necesitatea biopsiilor la pacienții cu PI-RADS ≤2 și PSAD scăzut.

Corelația inversă dintre volumul prostatic și probabilitatea de cancer confirmă observațiile anterioare raportate în metaanalize (Yamashiro et al., 2021) [10], conform cărora glandele de dimensiuni mici prezintă un risc mai mare de neoplazii agresive, iar acest aspect poate fi utilizat ca factor suplimentar în algoritmii de evaluare pre-biopsie (Buie et al., 2019) [11].

Rezultatele prezentului studiu completează observațiile raportate anterior în studiul nostru precedent din 2023 [12], realizat pe baza parametrilor clinici și serici fără utilizarea imagisticii multiparametrice RMN, adăugând dovezi privind valoarea adăugată a scorului PI-RADS în stratificarea riscului.

Distribuția histologică, cu predominanța adenocarcinomului acinar, corespunde cu datele globale, iar identificarea leziunilor precursoare (ASAP, PIN-HG) justifică monitorizarea atentă a acestor pacienți.

În ansamblu, rezultatele susțin utilizarea scorului PI-RADS ca instrument central în evaluarea imagistică a pacienților cu suspiciune de cancer de prostată, cu potențial de optimizare a deciziilor clinice și de personalizare a managementului, în special atunci când este combinat cu alți factori predictivi validați, precum PSAD.

Concluzii.

Scorul PI-RADS prezintă o asociere statistic semnificativă cu agresivitatea histologică (Gleason ≥7) și o performanță diagnostică superioară în detectarea cancerului de prostată clinic semnificativ. Pragul PI-RADS ≥4 se distinge printr-o sensibilitate de 90%, o specificitate de 84% și o valoare AUC de 0,93, confirmând relevanța sa ca indicator de selecție a pacienților pentru biopsie.

Integrarea scorului PI-RADS cu densitatea PSA și alți parametri clinici relevanți poate optimiza procesul de stratificare a riscului și poate contribui la reducerea procedurilor invazive inutile. Corelația inversă observată dintre volumul prostatic și prezența PCa susține includerea acestui parametru în modelele de evaluare pre-biopsie.

Bibliografie.

1. Schafer EJ, Laversanne M, Sung H, et al. *Recent Patterns and Trends in Global Prostate Cancer Incidence and Mortality: An Update.* European Urology. 2025;87(3):302-313. doi:10.1016/J.EURURO.2024.11.013
2. Hugosson J, Godtman RA, Wallstrom J, et al. *Results after Four Years of Screening for Prostate Cancer with PSA and MRI.* New England Journal of Medicine. 2024;391(12):1083-1095. doi:10.1056/NEJMOA2406050
3. Schoots IG, Ahmed HU, Albers P, et al. *Magnetic Resonance Imaging–based Biopsy Strategies in Prostate Cancer Screening: A Systematic Review.* European Urology. Published online June 13, 2025. doi:10.1016/J.EURURO.2025.05.038
4. Wang S, Kozarek J, Russell R, et al. *Diagnostic Performance of Prostate-specific Antigen Density for Detecting Clinically Significant Prostate Cancer in the Era of Magnetic Resonance Imaging: A Systematic Review and Meta-analysis.* European Urology Oncology. 2024;7(2):189-203. doi:10.1016/J.EUO.2023.08.002
5. Ponsiglione A, Brembilla G, Cuocolo R, et al. ESR Essentials: using the right scoring system in prostate MRI—practice recommendations by ESUR. European Radiology. 2024;34(11):7481-7491. doi:10.1007/S00330-024-10792-7/FIGURES/9
6. Park KJ, Choi SH, Kim M hyun, Kim JK, Jeong IG. *Performance of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1 for Diagnosis of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis.* Journal of Magnetic Resonance Imaging. 2021;54(1):103-112. doi:10.1002/JMRI.27546
7. Wen J, Liu W, Shen X, Hu W. *PI-RADS v2.1 and PSAD for the prediction of clinically significant prostate cancer among patients with PSA levels of 4–10 ng/ml.* Scientific Reports. 2024;14(1):1-7. doi:10.1038/S41598-024-57337-Y
8. Li Y, Wang S, Wang J, et al. *PI-RADSv2.1 combined with PSA density for optimizing prostate biopsy*

decisions: a retrospective analysis. Front Oncol. 2025;15:1602412. doi:10.3389/FONC.2025.1602412/BIBTEX

9. Distler FA, Radtke JP, Bonekamp D, et al. *The Value of PSA Density in Combination with PI-RADSTM for the Accuracy of Prostate Cancer Prediction.* Journal of Urology. 2017;198(3):575-582. doi:10.1016/J.JURO.2017.03.130/SUPPL_FILE/MMC3.PDF
10. Yamashiro JR, de Riese WTW. *Any Correlation Between Prostate Volume and Incidence of Prostate Cancer: A Review of Reported Data for the Last Thirty Years.* Res Rep Urol. 2021;13:749. doi:10.2147/RRU.S331506
11. Buie J, De Riese W, Sharma P. *Smaller Prostate Volume is Associated with Adverse Pathological Features and Biochemical Recurrence after Radical Prostatectomy.* Urol Sci. 2019;30(6):255-261. doi:10.4103/UROS.UROS_28_19
12. Banov P, Valache M, Galescu A, Ceban E. *Cancerul de prostată și relațiile dintre antigenul specific prostatic, biopsia transrectală și interpretarea histologică.* Arta Medica. 2023;2(87):96-99. doi:10.5281/zenodo.8213156.

C.Z.U.: 616.89-008.454:618.14-089
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.2-82.02

DEPRESIA ȘI CALITATEA VIEȚII LA FEMEILE DE VÂRSTĂ REPRODUCTIVĂ ÎN CONTEXTUL MENOPAUZEI CHIRURGICALE

Olga CERNEȚCHI, ORCID: 0000-0002-9229-8080,
Elena VATAMAN, ORCID: 0009-0006-3959-2308
Disciplina de Obstetrică și Ginecologie, Universitatea de Stat de Medicina și Farmacie „Nicolae Testemiţanu”, Chișinău, Republica Moldova
e-mail: *envataman@gmail.com*

Rezumat.
Introducere: Menopauza chirurgicală, apărută în urma histerectomiei cu sau fără ovarectomie, determină un deficit hormonal brusc, care poate afecta starea psihică și calitatea vieții femeilor aflate în perioada reproductivă.
Scopul studiului a fost de a analiza evoluția simptomelor depresive în corelație cu calitatea vieții la femeile de vârstă reproductivă după instalarea menopauzei chirurgicale.
Materiale și metode: Studiu prospectiv, cu 150 de femei împărțite în trei grupuri: histerectomie cu ovarectomie (L1A), histerectomie cu ovare păstrate (L1B) și grup de control (L0). Simptomele depresive și calitatea vieții au fost evaluate la patru momente (preoperator, 10–12 zile, 6 și 12 luni postoperator) prin chestionarele Beck și WHOQOL-BREF.
Rezultate: La 12 luni, depresia a fost prezentă la 72% dintre femeile din L1A și la 68% din L1B, comparativ cu 16% în grupul de control. Asocierea dintre depresie și calitate redusă a vieții a fost semnificativă statistic, mai ales în grupul fără ovarectomie (L1B).
Concluzii: Histerectomia, mai ales la femeile tinere, are un impact negativ asupra stării psihice și calității vieții. Se recomandă integrarea consilierii psihologice și a monitorizării pre- și postoperatorii în practica medicală.
Cuvinte cheie: depresia, calitatea vieții, menopauza chirurgicală.

Summary. Depression and qulity of life in women of reproductive age in the context of surgical menopause.
Introduction: Surgical menopause, resulting from hysterectomy with or without oophorectomy, leads to a sudden hormonal deficiency that may negatively impact the mental health and quality of life of women of reproductive age.
The aim of the study was to analyze the evolution of depressive symptoms in correlation with the quality of life in reproductive-age women after the onset of surgical menopause.
Methods: A prospective study involving 150 women divided into three groups: hysterectomy with oophorectomy (L1A), hysterectomy without oophorectomy (L1B), and a control group (L0). Depression and quality of life were assessed at four time points: preoperatively, at 10–12 days, and at 6 and 12 months postoperatively using the Beck Depression Inventory and WHOQOL-BREF.
Results: At 12 months, depression was observed in 72% of women in the L1A group and 68% in the L1B group, compared to 16% in the control group. A statistically significant association was found between depression and reduced quality of life, particularly in the L1B group.
Conclusions: Hysterectomy in reproductive-age women has a negative impact on mental health and quality of life. Integrating psychological counseling and active follow-up into pre- and postoperative care is recommended.
Keywords: depression, quality of life, surgical menopause.

Резюме. Депрессия и качество жизни женщин репродуктивного возраста в контексте хирургической менопаузы.
Введение. Хирургическая менопауза, возникающая после гистерэктомии с или без овариэктомии, вызывает резкий гормональный дефицит, что может негативно влиять на психоэмоциональное состояние и качество жизни женщин репродуктивного возраста.
Целью исследования был анализ динамики депрессивных симптомов во взаимосвязи с качеством жизни у женщин репродуктивного возраста после наступления хирургической менопаузы.
Методы: Проспективное исследование с участием 150 женщин, разделённых на три группы: гистерэктомия с овариэктомией (L1A), гистерэктомия без овариэктомии (L1B) и контрольная группа (L0). Симптомы депрессии и качество жизни оценивались в четыре момента: до операции, через 10–12 дней, через 6 и 12 месяцев, с использованием шкал Бека и WHOQOL-BREF.
Результаты: Через 12 месяцев депрессия наблюдалась у 72% женщин из группы L1A и у 68% из группы L1B, по сравнению с 16% в контрольной группе. Была выявлена статистически значимая связь между депрессией и сниженным качеством жизни, особенно в группе без овариэктомии (L1B).

Выводы: Гистерэктомия у женщин репродуктивного возраста оказывает отрицательное влияние на психическое здоровье и качество жизни. Рекомендуется включение психологического консультирования и активного наблюдения до и после операции в стандарт медицинской помощи.

Ключевые слова: депрессия, качество жизни, хирургическая менопауза.

Introducere.

La nivel global, histerectomia rămâne în continuare una dintre cele mai frecvente operații ginecologice majore [1-8]. În țările dezvoltate, prevalența acestei proceduri este ridicată, cu rate de 38% în Suedia, 36% în Statele Unite și 25% în Marea Britanie [1]. În regiunile în curs de dezvoltare, incidența anuală este estimată la 165 cazuri la 100.000 de femei [1]. Aproximativ 90% dintre histerectomii se efectuează pentru patologii benigne, printre care fibroamele uterine, hemoragiile uterine refractare la tratament și prolapsul [3-10].

Ovarectomia bilaterală este frecvent asociată histerectomiei, chiar și în absența patologiei maligne, fiind realizată în 23% din cazurile femeilor cu vârste între 40–44 de ani și în 45% dintre cele cu vârste între 45–49 de ani [11,12]. Această practică determină instalarea menopauzei chirurgicale, cu pierderea imediată a secreției hormonilor ovarieni, spre deosebire de menopauza naturală, care are un caracter progresiv.

Mai multe studii au evidențiat un risc crescut de apariție a simptomelor depresive la femeile supuse histerectomiei comparativ cu cele fără intervenție chirurgicală. Riscul relativ de depresie este estimat la 1,20 (IC 95%: 1,06–1,36) în rândul femeilor supuse histerectomie fără ovarectomie și de 1,44 (IC 95%: 1,22–1,68) în cazul celor cu ovarectomie [13-14]. Se estimează că 20–30% dintre femeile operate dezvoltă simptome depresive, influențate de factori precum anxietatea preoperatorie și vârsta tânără. O meta-analiză recentă a raportat un risc cu 15% mai mare de depresie după histerectomie comparativ cu femeile fără intervenție. Rezultatele unui studiu au arătat, că prevalența depresiei la femei variază între 29% și 66%, fiind determinată de factori socioculturali și economici [15]. Aceste constatări subliniază necesitatea unei monitorizări atente a sănătății mintale postoperatorii, pentru prevenirea și gestionarea eficientă a simptomelor depresive la femeile supuse histerectomiei.

În Republica Moldova, histerectomia reprezintă, de asemenea, o intervenție ginecologică frecventă, cu un număr anual de proceduri cuprins între 684 și 2.068 în perioada 2013–2022. Conform datelor Centrului Național de Management în Sănătate, în anul 2021 histerectomia a reprezentat 18,9% din totalul intervențiilor ginecologice majore, iar în 2022 – 17,4%. Cu toate acestea, nu sunt disponibile date privind distribuția pe grupe de vârstă sau frecvența asociată a ovarectomiei.

Studierea depresiei la femeile de vârstă reproductivă după menopauza chirurgicală, în special la nivel național, rămâne un domeniu insuficient explorat.

Scopul studiului a fost de a analiza evoluția simptomelor depresive în corelație cu nivelul calității vieții la femeile de vârstă reproductivă după instalarea menopauzei chirurgicale.

O înțelegere mai profundă a consecințelor psihopatologice ale menopauzei chirurgicale, poate contribui la conceperea unor strategii preventive care să întârzie debutul tulburărilor cognitive sau să încetinească progresia acestora. Prin urmare, considerăm că această tematică reprezintă un domeniu prioritar de cercetare, cu relevanță majoră pentru sănătatea neuropsihică a femeilor de vârstă reproductivă.

Materiale și metode.

A fost realizat un studiu observațional prospectiv, care a inclus două grupuri: grupul de cercetare, împărțit în două subgrupuri (L_{1A} – femei aflate în perioada reproductivă supuse histerectomiei cu ovarectomie bilaterală; L_{1B} – femei de aceeași categorie de vârstă supuse histerectomiei cu păstrarea ovarelor) și grupul de control (L_0 – femei sănătoase, fără antecedente de histerectomie). Proiectul de cercetare și protocolul de studiu au fost aprobate de Comitetul de Etică al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Participantele eligibile au fost recrutate consecutiv din programul operator ginecologic planificat, intervențiile fiind efectuate pentru afecțiuni benigne și indicate conform deciziei medicale independente de includere în studiu. Participantele din grupul de control au fost selectate aleatoriu dintre femeile care s-au prezentat pentru consultații profilactice de rutină. Criteriile de includere au presupus: vârsta reproductivă (≤49 ani, conform clasificării OMS [16]), indicație de histerectomie cu sau fără ovarectomie bilaterală pentru patologie uterină benignă, precum și exprimarea consimțământului informat în scris. Participantele eligibile au fost evaluate preoperator, la 10-12 zile postoperator, la 6 și 12 luni postoperator.

Criteriile de excludere au fost: vârsta ≥50 ani; histerectomie cu anexectomie unilaterală; tratament

hormonal recent (în ultimele 3 cicluri menstruale); boli cronice decompensate (insuficiență renală, hepatică, cardiacă), diabet zaharat, afecțiuni oncologice sau tulburări psihice; intervenții chirurgicale ginecologice pentru afecțiuni maligne sau indicații obstetricale; precum și refuzul participării în studiu.

Pentru evaluarea simptomelor depresive a fost utilizat Inventarul Depresiv Beck (IDB), un instrument alcătuit din 21 de itemi, fiecare având patru opțiuni de răspuns, cotate de la 0 (absența simptomului) până la 3 (simptom sever) [17]. Scorul total poate varia între 0 și 63, interpretarea fiind următoarea: ≤9 indică absența depresiei, scorurile între 10–16 sugerează depresie ușoară, 17–29 corespund depresiei de intensitate moderată, iar un scor ≥30 indică depresie severă [18].

Chestionarul WHOQOL-BREF, a fost utilizat pentru evaluarea calității vieții pacientelor după histerectomie cu sau fără ovarectomie. Această versiune cuprinde 24 de itemi care investighează patru domenii: sănătatea fizică, sănătatea psihologică, relațiile sociale și mediu. Scorurile pentru fiecare domeniu sunt scalate pozitiv (scorurile mai mari denotă o calitate mai bună a vieții). Inițial, scorurile brute au fost calculate și ulterior transformate conform indicațiilor specificate în manualul de utilizare al instrumentului. Un scor sub 60 de puncte pentru calitatea generală a vieții a fost considerat indicator al unei calități scăzute a vieții [19].

Analiza statistică a rezultatelor obținute ale pacientelor a fost realizată utilizând programul IMB SPSS, versiunea 27.0.1, cu ajutorul funcţiilor şi modulelor acestei programe.

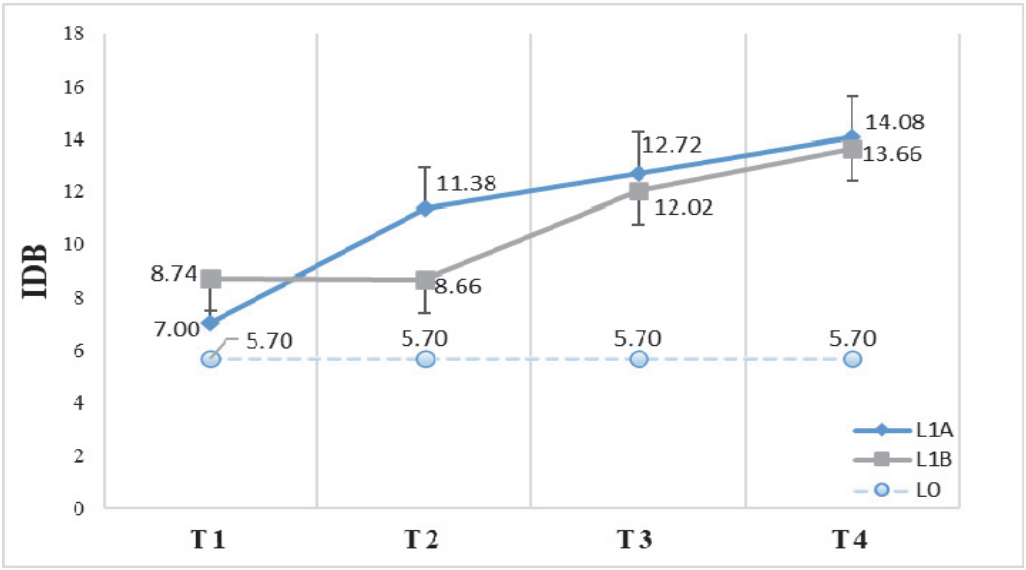


Figura 1. Evoluția scorurilor medii a IDB în loturile studiate

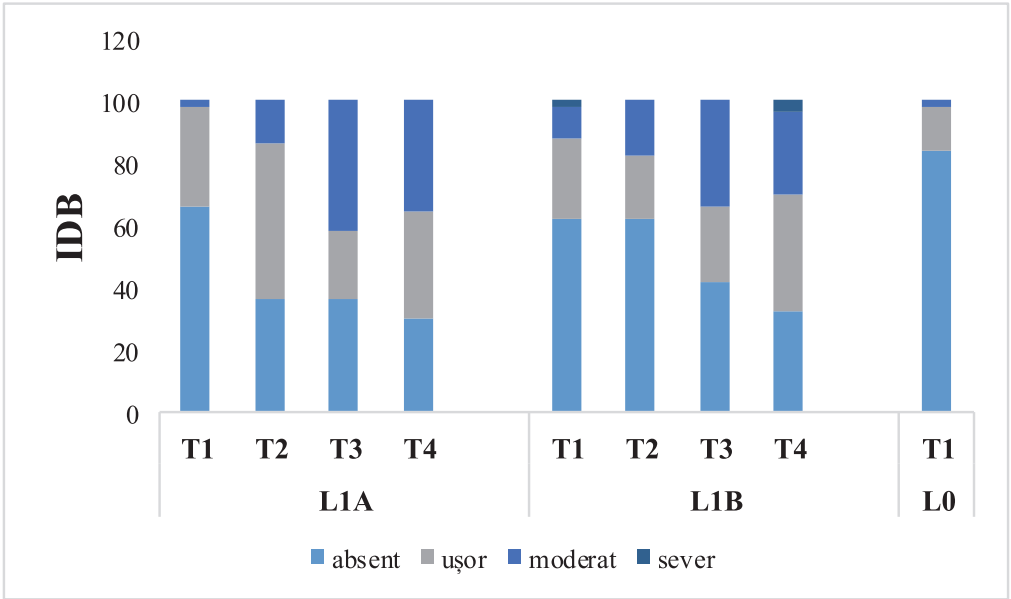


Figura 2. Distribuția severității simptomelor depresive în loturile studiate

Rezultate.

Înainte de evaluarea simptomelor depresive și a calității vieții, au fost analizate caracteristicile sociodemografice ale celor trei grupuri studiate pentru a asigura comparabilitatea acestora și a identifica posibili factori confuzivi. Datele obținute permit interpretarea riguroasă a rezultatelor clinice și psihologice ulterioare.

Analiza caracteristicilor sociodemografice a evidențiat o vârstă medie semnificativ diferită între loturi (F=15,67; p<0,001), cu valori de 46,1±2,8 ani în grupul L_{1A}, 41,9±4,8 ani în L_{1B} și 43,8±3,3 ani în L_0, ceea ce sugerează o tendință de includere a pacientelor mai apropiate de limita superioară a vârstei reproductive în lotul cu ovarectomie. Distribuția mediului de reședință a fost similară între grupuri, cu predominanță urbană (56–66%; χ^2=1,159; p=0,560). Statutul familial a fost omogen, majoritatea participante fiind căsătorite (80–84%; χ^2=0,247; p=0,884). Nivelul de educație a fost echilibrat, fără diferențe semnificative (χ^2=1,167; p=0,558). În ceea ce privește statutul ocupațional, majoritatea femeilor erau angajate, procentajele situându-se între 52% și 66% (χ^2=1,689; p=0,430), fără variații semnificative între loturi.

Evoluția scorurilor medii IDB pe parcursul celor patru momente de evaluare este ilustrată în *Figura 1*, evidențiind creșterea progresivă a simptomelor depresive în ambele loturi operatorii. Comparând scorurile IDB preoperator și la un an postoperator, se observă o creștere constantă a simptomelor depresive în ambele grupuri: de la 7,00 la 14,08 în L_{1A} și de la 8,74 la 13,66 în L_{1B}, ceea ce reflectă o deteriorare psihoemoțională semnificativă în perioada postoperatorie (F=16,278; p<0,001 pentru L_{1A} și F=6,087; p<0,001 pentru L_{1B}), în special în contextul deficitului hormonal. Menționăm faptul că imediat postoperator, scorul mediu IDB a înregistrat o tendință de scădere în grupul L_{1B} (8,66±7,16), posibil reflectând reducerea anxietății și a tensiunii psihologice asociate intervenției chirurgicale propriu-zise. În schimb, în grupul L_{1A} s-a remarcat o creștere semnificativă a IDB la, sugerând o agravare a simptomatologiei depresive, probabil asociată debutului brusc al deficitului hormonal indus de ovarectomie.

Pe lângă analiza valorilor medii ale scorurilor IDB, este utilă și examinarea distribuției pacientelor în funcție de gradul severității depresiei (*Figura 2*). Rezultatele studiului denotă că, preoperator,

Table 1.

Evoluția calității vieții după menopauza chirurgicală

	L_{1A}	L_{1B}	L_0	F	p
Domeniul 1. Sănătatea fizică					
T1	68,64 ±8,73	71,24 ±14,44	83,22 ± 8,50	25,404	<0,001
T2	60,20 ± 11,11	63,48 ± 14,02		59,274	<0,001
T3	72,50 ± 9,59	75,16 ± 10,07		17,580	<0,001
T4	71,46 ± 7,71*	74,24 ± 12,56*		19,557	<0,001
Domeniul 2. Psihologic					
T1	68,88 ± 7,70	70,92 ± 12,82	80,34 ± 10,19	17,097	<0,001
T2	68,26 ± 10,44	70,78 ± 13,53		15,374	<0,001
T3	67,98 ± 11,21	67,38 ± 10,47		23,649	<0,001
T4	65,62 ± 8,53	66,76 ± 12,09		31,135	<0,001
Domeniul 3. Relații sociale					
T1	70,88 ± 11,06	74,84 ± 16,41	79,56 ± 11,93	5,301	0,006
T2	60,64 ± 13,31	71,54 ± 18,03		20,981	<0,001
T3	68,42 ± 15,87	74,90 ± 13,02		8,323	<0,001
T4	64,14 ± 8,94 *	72,80 ± 12,81		23,185	<0,001
Domeniul 4. De mediu					
T1	66,92 ± 7,09	68,50 ±12,17	77,86 ± 10,19	17,343	<0,001
T2	67,70 ± 7,74	70,60 ± 13,45		11,913	<0,001
T3	70,54 ± 9,74	70,82 ± 7,88		9,888	<0,001
T4	68,26 ± 11,26	70,56 ± 9,76		11,554	<0,001

Notă: Datele sunt prezentate prin media ±DS; Testul statistic aplicat: ANOVA. Valori de referință – L0. * p <0,001

majoritatea pacientelor nu prezentau simptome depresive: 66% (95% IÎ: 52,2-77,6%) în L_{1A} și 62% (95% IÎ: 48,2-74,1%) în L1B, proporții comparabile cu cele din grupul de control L_0, unde 84% (95% IÎ: 71,5-91,7%). La 12 luni postoperator diferențele față de grupul de control devin evidente: doar 30% dintre participantele din L_{1A} și 32% din L_{1B} nu prezintă simptome depresive. În L_{1B}, depresia severă este raportată în 4% din cazuri. Comparativ cu L0, diferențele sunt semnificative ($p<0,001$), însă între cele două grupuri chirurgicale, L_{1A} și L_{1B}, nu se observă diferențe statistice.

Evoluția calității vieții postoperatorii (*Tabelul 1*) a evidențiat o îmbunătățire a domeniului sănătate fizică în ambele grupuri intervenționale, mai pronunțată în rândul femeilor supuse histerectomiei fără ovarectomie (L_{1B}). Cu toate acestea, valorile scorurilor în acest domeniu nu au atins nivelurile observate în grupul de control (L_0). În domeniile psihologic și relații sociale s-a înregistrat o tendință spre scădere a calității vieții în grupurile cu histerectomie, fără a se atinge însă pragul semnificației statistice. Excepție a constituit domeniul relații sociale în grupul cu histerectomie și ovarectomie bilaterală (L_{1A}), unde scăderea a fost semnificativă din punct de vedere statistic. În domeniul mediu, s-a observat o ușoară creștere a calității vieții pe parcursul perioadei postoperatorii, însă această modificare nu a atins semnificația statistică. Aceste rezultate indică un impact diferențiat al intervențiilor chirurgicale asupra calității vieții, cu o ameliorare în plan fizic, dar o potențială afectare a aspectelor psihosociale, mai ales în cazul asocierii histerectomiei cu ovarectomia bilaterală.

Pentru a evalua impactul simptomatologiei depresive asupra calității vieții la femeile de vârstă reproductivă care au suferit histerectomie cu sau fără ovarectomie, au fost analizate datele la 6 și 12 luni postoperator prin estimarea riscului relativ (*figura 3*).

În grupul L_{1A}, la 6 luni postoperator, 64% dintre paciente prezentau depresie, dintre care 10,0% raportau o calitate scăzută a vieții. Nicio pacientă fără depresie nu a raportat scădere a calității vieții. Testul chi-pătrat Pearson nu a indicat o semnificație statistică ($\chi^2=3,125$; $p=0,077$), iar riscul relativ fiind de 1,19 (IC95%: 1,02–1,38). La 12 luni, proporția pacientelor cu depresie a crescut la 72%, iar 12,0% dintre acestea raportau o calitate redusă a vieții. Semnificația statistică nu a fost confirmată ($\chi^2 = 2,652$; $p = 0,103$), însă riscul relativ a rămas crescut și semnificativ (RR = 1,20; IC95%: 1,04–1,39).

În grupul L_{1B}, la 6 luni, 58% dintre paciente au prezentat depresie, 10% dintre ele au raportat o calitate redusă a vieții. Testul chi-pătrat Pearson a indicat o asociere semnificativă statistic între depresie și calitatea vieții ($\chi^2=4,023$; $p=0,045$). Estimarea riscului relativ a arătat că pacientele cu depresie aveau un risc de 1,208 ori mai mare de a raporta calitate redusă a vieții comparativ cu cele fără depresie (RR = 1,208; IC95%: 1,023–1,427). La 12 luni, depresia a fost prezentă la 68% dintre femei, iar 18,0% dintre acestea au raportat o calitate scăzută a vieții. Riscul relativ calculat a fost de 1,36 (IC95%: 1,11–1,66) sugerând o creștere semnificativă a probabilității unei calități reduse a vieții în rândul pacientelor cu depresie.

În grupul de control, 16% dintre participante au prezentat simptome depresive, însă toate au raportat o calitate a vieții bună. Nu s-au identificat asocieri semnificative statistic ($\chi^2 = 0,194$; $p = 0,659$), iar riscul relativ a fost nesemnificativ (RR = 0,98; IC95%: 0,93–1,02). Rezultatele confirmă faptul că, în absența unor factori medicali majori sau a unei intervenții chirurgicale, depresia nu s-a asociat cu

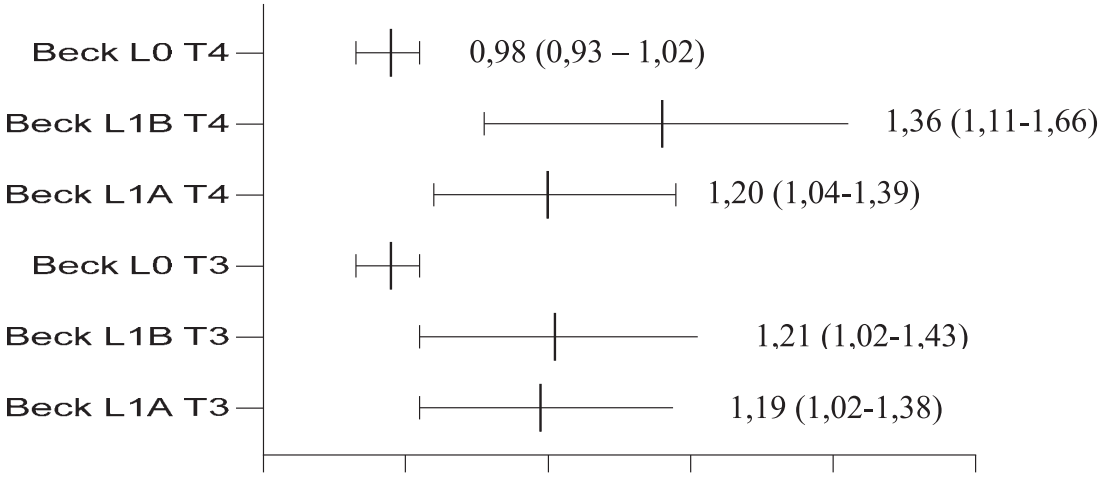


Figura 3. Estimarea riscului relativ de calitate redusă a vieții la pacientele cu depresie

o deteriorare semnificativă a calității vieții, servind astfel drept punct de comparație relevant pentru evaluarea modificărilor observate în loturile supuse histerectomiei.

Discuții.

Rezultatele studiului nostru evidențiază o prevalență crescută a simptomelor depresive la femeile aflate în perioada reproductivă după histerectomie, cu sau fără ovarectomie, corelată cu o scădere semnificativă a calității vieții, în special în domeniile psihologic și relații sociale. Impactul psihologic a fost mai evident la 12 luni postoperator, sugerând o deteriorare progresivă și susținută în timp. Aceste constatări reflectă importanța luării în considerare a sănătății mintale ca parte integrantă a îngrijirii femeii supuse intervenției ginecologice majore.

Datele obținute se aliniază cu observațiile din studiile longitudinale care au demonstrat un risc crescut de depresie post-histerectomie, cu sau fără ovarectomie. Un studiu din Coreea a raportat o incidență mai mare a depresiei la femeile cu histerectomie, cu sau fără anexectomie (n=9971), comparativ cu grupul de control fără histerectomie (n=39884): 6,59 *vs* 5,70 la 1.000 persoane/an (95%CI 1,03–1,29; p<0,05), pe o perioadă de urmărire de peste 6 ani [20]. Similar, Proiectul Epidemiologic din Minnesota (SUA), care a inclus 2094 femei cu histerectomie fără ovarectomie pentru patologie benignă, cu o urmărire de peste 21 ani, a evidențiat un risc crescut pe termen lung pentru depresie de novo (95%CI 1,12–1,41) și anxietate (95%CI 1,08–1,38), mai pronunțat la femeile operate între 18 și 35 de ani [21]. Totodată, un studiu de cohortă australian, care a avut o perioadă de urmărire peste 12 ani, a demonstrat un risc crescut de simptome depresive la femeile cu histerectomie fără ovarectomie (n=884) și cu ovarectomie bilaterală (n=450), comparativ cu femeile fără histerectomie (n=4002), cu riscuri relative de 1,20 și respectiv 1,44. Autorii au concluzionat că acest risc nu este explicat prin stilul de viață sau factorii socioeconomici [13, 14].

Cercetarea noastră evidențiază o agravare a simptomelor depresive în primul an postoperator, ceea ce poate reflecta fie insuficiența suportului psihologic, fie impactul cumulativ al dezechilibrului hormonal și al adaptării psihosociale. Un alt element particular al studiului nostru este asocierea mai puternică dintre depresie și calitatea vieții în grupul L_{1B} (fără ovarectomie), comparativ cu L_{1A}. Acest aspect poate fi explicat prin absența intervențiilor compensatorii, precum consilierea psihologică și terapia hormonală de substituție, care pot fi mai frecvent recomandate în cazul ovarectomiei. De asemenea, percepția de dezechilibru emoțional la femeile cu ovare păstrate poate rămâne nediagnosticată și nesupravegheată, afectând mai pronunțat calitatea vieții.

Deficitul de estrogen indus de ovarectomie bilaterală este cunoscut ca fiind implicat în modificările afective și cognitive prin mecanisme neuroendocrine complexe. Estrogenii modulează axa hipotalamo-hipofizo-adrenală, neurotransmisia serotoninergică și dopaminergică, precum și plasticitatea sinaptică în regiunile cerebrale implicate în reglarea dispoziției, cum ar fi hipocampul și cortexul prefrontal. În plus, privarea bruscă de estrogeni poate favoriza inflamația neurogenă și accentuarea vulnerabilității la stres, contribuind la apariția simptomelor depresive, în special la femeile tinere. Aceste mecanisme susțin necesitatea integrării factorilor biologici în evaluarea riscului depresiv postoperator. Prin urmare, declinul cognitiv și modificările afective revine ca o consecință directă a scăderii estradiolului și poate începe în decurs de 6 luni după ovarectomie la femeile de vârstă mijlocie [22].

Pe de altă parte, organul reproductiv feminin, uterul, este asociat cu sexualitatea, fertilitatea și maternitatea, fiind perceput de majoritatea femeilor ca simbol al identității lor, iar afectarea și/sau pierderea acestui organ prin histerectomie are repercusiuni emoționale și poate conduce la probleme psihologice intense, în special în cazul femeilor din țările în curs de dezvoltare [23, 24]. Prin urmare, histerectomia reprezintă un eveniment foarte stresant, deoarece implică pierderea părții corpului asociate cu feminitate, provocând schimbări semnificative în corpul femeilor.

Concluzii.

Analiza evolutivă a simptomelor depresive și a calității vieții în contextul menopauzei chirurgicale conturează un profil psihosocial vulnerabil, cu implicații majore pentru managementul postoperator, în special la femeile tinere. Intervențiile psihologice instituite precoce pot preveni agravarea stării generale și pot facilita reintegrarea psiho-emoțională în perioada de recuperare. Rezultatele acestui studiu susțin necesitatea unei abordări multidisciplinare, care să includă screening-ul psihologic preoperator, consilierea specializată și monitorizarea activă postoperatorie, pentru identificarea timpurie a tulburărilor afective și îmbunătățirea calității vieții. În perspectivă, sunt necesare cercetări suplimentare care să evalueze eficiența terapiei hormonale de substituție, rolul biomarkerilor neuroendocrini și inflamatori, precum și beneficiile intervențiilor psihoterapeutice personalizate în prevenirea și tratamentul depresiei post-histerectomie.

Bibliografie.

1. Ghali Nadeen Abu, et al. Prevalence and predictors of depression in Jordanian women post-hysterectomy: A multi-centre cross-sectional study. Sexual & Reproductive Healthcare, 2025, 101113.
2. Stoller N, Wertli MM, Zaugg TM, Haynes AG, Chiolero A, Rodondi N, et al. Regional variation of hysterectomy for benign uterine diseases in Switzerland. PloS one. 2020;15(5):e0233082.
3. Manandhar T, Sitaula S, Thapa BD, Agrawal A, Thakur A. Prevalence of hysterectomy among gynecological surgeries in a tertiary care hospital. JNMA: Journal of the Nepal Medical Association. 2020;58(232):965.
4. Scime NV, Brown HK, Metcalfe A, Brennand EA. Prevalence of hysterectomy by self-reported disability among Canadian women: Findings from a national cross-sectional survey. Women's Health Reports. 2021;2(1):557-65.
5. Shahid R, Abbas H, Mumtaz S, Perveen F, Bari MF, Raja T, et al. Hysterectomy and oophorectomy in reproductive age: a cross-sectional study from a tertiary care hospital. Cureus. 2020;12(5).
6. Baffour Awuah G, Schauberger G, Klug SJ, Tanaka LF. An age-period-cohort analysis of hysterectomy incidence trends in Germany from 2005 to 2019. Scientific Reports. 2024;14(1):15110.
7. Rajkumari S, Chaudhary V, Kasaudhan S, Saraswathy KN. Incidence and determinants of hysterectomy among North Indian women: An 8-year follow-up study. Frontiers in Public Health. 2022;10:1065081.
8. Kim H-S, Koo Y-J, Lee D-H. Clinical outcomes of hysterectomy for benign diseases in the female genital tract: 6 years' experience in a single institute. Yeungnam Univ J Med. 2020;37(4):308-13.
9. Tanaka LF, Schoffer O, König J, Weyer-Elberich V, Blettner M, Klug SJ. Changes in the probability of hysterectomy in the city of Mainz and Mainz-Bingen region, Germany. BMC Public Health. 2023;23(1):84.
10. Cernețchi O, Vataman E. Dereglările hormonale după histerectomie. Общественное здоровье, экономика и менеджмент в медицине. 2019(3 (81)):51-4.
11. Erickson Z, Rocca WA, Smith CY, Rocca LG, Stewart EA, Laughlin-Tommaso SK, et al. Time trends in unilateral and bilateral oophorectomy in a geographically defined American population. Obstetrics & Gynecology. 2022;139(5):724-34.
12. Kingsberg SA, Larkin LC, Liu JH. Clinical effects of early or surgical menopause. Obstetrics & Gynecology. 2020;135(4):853-68
13. Wilson L, Pandeya N, Byles J, Mishra G. Hysterectomy and incidence of depressive symptoms in midlife women: the Australian Longitudinal Study on Women's Health. Epidemiol Psychiatr Sci. 2018;27(4):381-92.
14. Madueke-Laveaux OS, Elsharoud A, Al-Hendy A. What we know about the long-term risks of hysterectomy for benign indication—a systematic review. Journal of clinical medicine. 2021;10(22):5335.
15. Akbar Neelam; Shah Safia. Frequency of Depression Among Females Underwent Hysterectomy in a Tertiary Care Hospital. In: *Medical Forum Monthly*. 2024.
16. Organization WH. Reproductive health indicators: guidelines for their generation, interpretation and analysis for global monitoring. Reproductive health indicators: guidelines for their generation, interpretation and analysis for global monitoring 2006. p. 67.
17. Bahri N, Tohidinik H, Fathi Najafi T, Larki M, Amini T, Sartavosi Z. Depression Following Hysterectomy and the Influencing Factors. Iranian Red Crescent Medical Journal. 2016;18:e30493
18. Silva Patrícia Aparecida Barbosa, et al. Cut-off point for WHOQOL-bref as a measure of quality of life of older adults. *Revista de saude publica*, 2014, 48: 390-397.
19. Choi HG, Rhim CC, Yoon JY, Lee SW. Association between hysterectomy and depression: a longitudinal follow-up study using a national sample cohort. Menopause. 2020;27(5):543-9
20. Laughlin-Tommaso SK, Satish A, Khan Z, Smith CY, Rocca WA, Stewart EA. Long-term risk of de novo mental health conditions after hysterectomy with ovarian conservation: a cohort study. Menopause. 2020;27(1):33-42.
21. Gervais NJ, Au A, Almey A, Duchesne A, Gravelsins L, Brown A, et al. Cognitive markers of dementia risk in middle-aged women with bilateral salpingo-oophorectomy prior to menopause. Neurobiol Aging. 2020;94:1-6.
22. Elweley M, Sabra AI. Psychological problems, Concerns and beliefs in women undergoing hysterectomy. IOSR Journal of Nursing and Health Science. 2015;4(6):48-57.
23. Vataman E. Menopauza chirurgicală: aspecte psihologice în perioada perioperatorie. Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei Ştiinţe Medicale. 2020;66(2):143-7.

C.Z.U.: 616.24-002-02:[616.98:578.834.1]-073.75
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.2-82.03

PNEUMONIA COVID-19: CORELAȚII ÎNTRE CO-INFECȚII BACTERIENE ȘI PARAMETRII CLINICO-RADIOLOGICI

Diana GUȚANU, ORCHID: 0000-0003-1853-6420[2],
Lidia PLĂCINTĂ, ORCHID: 0000-0001-9969-867X[1],
Gheorghe PLĂCINTĂ, ORCHID: 0009-0004-0081-4722[1,2]

[1]Catedra de Boli infecțioase, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova
[2]IMSP Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă”, Chișinău, Republica Moldova
e-mail: *dianagutanu95@gmail.com*

Rezumat.

Pandemia COVID-19 a creat o criză globală, afectând milioane de oameni. După apariția simptomelor din partea sistemului respirator și identificarea ADN-ului viral, în evaluarea pacienților cu COVID-19 se includ examinările radiologice, extensia bolii putând fi estimată prin scoruri ce corespund procentului de extindere a opacităților pulmonare. Scopul cercetării a fost de a evalua corelația dintre co-infecțiile bacteriene, parametrii de laborator și gradul de afectare pulmonară exprimat prin scorul Brixia în contextul bolii COVID-19.

Am desfășurat un studiu prospectiv ce a inclus 144 pacienți adulți diagnosticați cu COVID-19 prin test Ag sau RT-PCR. La radiografia toracică pneumonia a fost stabilită în 78.5% din cazuri, modificările radiologice care au predominat fiind desenul pulmonar accentuat cu focare de “sticlă mată” (53.5%). Asocierile bacteriene au fost izolate în proporție de 35.7%, rezultatul testului Chi-pătrat demonstrând o asociere slabă și statistic nesemnificativă în legătură cu gradul de afectare pulmonară ($\chi^2 = 1.818$, $p = 0.178$). Parametrii hematologici, proteina C-reactivă și feritina nu au demonstrat corelații semnificative, doar neutrofilele nesegmentate au avut o corelație pozitivă și statistic semnificativă ($\rho = 0.348$, $p = 0.009$). Referitor la nivelul procalcitoninei, rezultatele obținute sunt nesemnificative statistic ($\rho = -0.001$, $p = 0.998$). Co-infecțiile bacteriene, izolate în peste o treime din cazuri, nu au demonstrat existența corelației cu gradul de afectare pulmonară. Severitatea afectării pulmonare nu este asociată cu parametrii hematologici și inflamatori, doar neutrofilele nesegmentate prezentând o slabă tendință de creștere în legătură cu scorul Brixia.

Cuvinte cheie: co-infecții bacteriene, COVID-19, markeri inflamatori, scorul Brixia.

Summary. COVID-19 pneumonia: Correlations between bacterial co-infections, clinical and radiological parameters.

The COVID-19 pandemic created a global health crisis, affecting millions of individuals.

After the onset of respiratory symptoms and the identification of viral DNA, the evaluation of patients with COVID-19 includes radiological examinations, the disease extension can be estimated through scores corresponding to the percentage of expansion of pulmonary opacities. The aim of the research was to evaluate the correlation between bacterial co-infections, laboratory parameters and the degree of lung damage expressed by the Brixia score in the context of COVID-19 disease. We conducted a prospective study that included 144 adult patients diagnosed with COVID-19 by Ag or RT-PCR test. On chest X-ray, pneumonia was established in 78.5% of cases, the predominant radiological changes being the accentuated pulmonary pattern with presence of “ground glass” opacities (53.5%). Bacterial associations were isolated in 35.7%, the Chi-square test result demonstrating a weak and statistically insignificant association in relation with the degree of lung damage ($\chi^2 = 1.818$, $p = 0.178$). Hematological parameters, C-reactive protein and ferritin did not demonstrate significant correlations, only band neutrophils showed an increasing trend according to the Brixia score, but a weak one ($\rho = 0.348$, $p = 0.009$). Regarding the level of procalcitonin, the results are statistically insignificant ($\rho = -0.001$, $p = 0.998$). Bacterial co-infections, isolated in over a third of cases, did not demonstrate a correlation with the degree of lung damage. The severity of lung damage is not associated with hematological and inflammatory parameters, only band neutrophils showed a slight increase trend according to the Brixia score.

Keywords: bacterial co-infections, COVID-19, inflammatory markers, Brixia score.

Резюме. Пневмония COVID-19: корреляция между бактериальными сопутствующими инфекциями и клинико-рентгенологическими параметрами.

Пандемия COVID-19 привела к глобальному кризису, затронувшему миллионы людей. После появления респираторных симптомов и выявления вирусной ДНК оценка пациентов с COVID-19 включает рентгенологические исследования, при этом степень заболевания оценивается по баллам, соответствующим проценту распространения очагов уплотнения ткани легких. Целью исследования была оценка корреляции между бактериальными сопутствующими инфекциями, лабораторными показателями и степенью поражения

легких, выраженной по шкале Бриксиа, в контексте заболевания COVID-19. Мы провели проспективное исследование, в котором приняли участие 144 взрослых пациента, у которых COVID-19 был диагностирован с помощью Ag теста или RT-PCR. При рентгенографии пневмония установлена в 78.5% случаев, преобладающими рентгенологическими изменениями является усиление легочного рисунка с очагами «матового стекла» (53.5%). Бактериальные сопутствующие инфекции были выделены в 35.7%, при этом результат теста Chi-square продемонстрировал слабую и статистически незначимую связь по отношению к степени поражения легких (χ^2 = 1.818, p = 0.178). Гематологические показатели, С-реактивный белок и ферритин не показали значимых корреляций, лишь палочкоядерные нейтрофилы показали слабую тенденцию к росту по отношению к шкале Бриксиа (ρ = 0.348, p = 0.009). Что касается уровня прокальцитонина, полученные данные статистически незначимы (ρ = -0.001, p = 0.998). Бактериальные сопутствующие инфекции, выявленные более чем в трети случаев, не показали корреляции со степенью поражения легких. Тяжесть поражения легких не связана с гематологическими и воспалительными показателями, только палочкоядерные нейтрофилы продемонстрировали небольшую тенденцию к росту вместе с показателем Бриксиа.

Ключевые слова: бактериальные сопутствующие инфекции, COVID-19, воспалительные показатели, шкала Бриксиа.

Introducere.

Pandemia COVID-19, cauzată de virusul SARS-CoV-2, a creat o criză globală, afectând milioane de oameni și punând o presiune imensă asupra sistemelor de sănătate din întreaga lume [1]. Sechele pulmonare, cardiovasculare și neurologice pe termen lung persistă la pacienții care au suportat pneumonie severă prin COVID-19 și au necesitat ventilație mecanică invazivă sau internare în unitatea de terapie intensivă [2-4].

După apariția simptomelor din partea sistemului respirator și detectarea ADN-ului viral, evaluarea pacienților cu COVID-19 include examinările radiologice, în care se include radiografia toracică, tomografia computerizată sau ecografia pulmonară [5, 6]. Deseori, radiografia cutiei toracice este suficientă, prezentând o sensibilitate de 69%, însă absența modificărilor la radiografie nu poate să excludă afectarea pulmonară [6-8]. În comparație, tomografia computerizată prezintă o sensibilitate ridicată (97%), dar o specificitate scăzută (25%) [5]. Constatările tomografice considerate tipice pentru COVID-19 sunt opacitățile de tip "sticlă mată", consolidările pulmonare și îngroșarea suprapusă a septurilor intralobulare și interlobulare, cu distribuție bilaterală și multifocală, o predominanță periferică și posterioară [9-11]. Astfel de constatări nu sunt exclusive pentru COVID-19, dar pot fi întâlnite și în alte pneumonii virale, boli pulmonare ale țesutului conjunctiv și boli pulmonare induse medicamentos [12]**.** Printre modificările atipice depistate la CT s-au inclus revărsatul pleural, formațiunile de volum, cavitățile și limfadenopatia, care ar sugera, prin urmare, un diagnostic alternativ [13].

Dacă ne referim la clasificarea Brixia câmpurile pulmonare pe radiografia toracică în proiecția de față se divizează în 6 zone: zonele A și D – situate deasupra peretelui inferior al arcului aortic; zonele B și E – situate între peretele inferior al arcului aortic și peretele inferior al venei pulmonare drepte; zonele C și F - localizate mai jos de peretele inferior al venei pulmonare drepte. În etapa următoare, fiecare dintre cele 6 zone este evaluată cu un scor între 0 și 3 puncte, scorul total variind între 0 și 18 puncte: 0 – fără leziuni vizibile; 1 – prezența de infiltrate interstițiale; 2 – infiltrate interstițiale și alveolare (cu predominanța celor interstițiale); 3 – infiltrate interstițiale și alveolare (cu predominanța celor alveolare) [14]. Extensia afectării pulmonare poate fi cuantificată utilizând scoruri ce corespund procentului de extindere a opacităților pulmonare [15].

Scopul cercetării.

Scopul cercetării a fost de a evalua corelația dintre co-infecțiile bacteriene, parametrii de laborator și gradul de afectare pulmonară exprimat prin scorul Brixia în contextul bolii COVID-19.

Material și metode.

Am desfășurat un studiu prospectiv, descriptiv în cadrul IMSP SCBI "Toma Ciorbă" ce a inclus pacienți adulți diagnosticați cu Covid-19, recrutați în perioada anilor 2022-2024. Criteriile de includere au fost: vârsta > 18 ani, pacienți spitalizați, diagnosticul de COVID-19 confirmat prin test Ag sau RT-PCR.

Studiul se concentrează pe analiza modificărilor radiologice, gradul de afectare pulmonară conform scorului Brixia, indicatorii hematologici- nivelul leucocitelor, limfocitelor, neutrofilelor nesegmentate, VSH-ului, precum și nivelul markerilor inflamatori: CRP (proteina C-reactivă), procalcitonina, feritina. Totodată au fost colectate probe din căile respiratorii inferioare, prin tuse spontană și expectorație, care au fost analizate la laboratorul bacteriologic al spitalului. Datele au fost colectate din sistemul electronic al spitalului.

Înregistrarea și analiza datelor a fost efectuată computerizat prin intermediul programelor Excel, SPSS, a fost aplicată analiza statistică descriptivă,

analiza corelațională prin utilizarea testului de corelație Spearman. Pentru a determina existența unei relații între prezența/absența co-infecției bacteriene și prezența/absența disgnosticului de pneumonie a fost utilizat testul Chi-pătrat.

Rezultate.

Studiul se bazează pe un eșantion de 144 pacienți adulți diagnosticați cu COVID-19 prin test Ag sau RT-PCR, 45.8% femei și 54.2% bărbați cu vârste cuprinse între 18 și 90 ani. Conform concluziei de la radiografia pulmonară au fost confirmați cu pneumonie 78.5% dintre pacienți, restul 21.5% fiind diagnosticați cu bronșită, faringită. Modificările radiologice identificate au prezentat următorul tablou: desen pulmonar accentuat bronho-vascular în 4.9%, desen pulmonar accentuat din contul componentei reticulo-interstițiale în 15.3%, în 53.5% cazuri s-a identificaat desen pulmonar accentuat în comun cu focare de "sticlă mată", infiltrația pneumonică a fost depistată în proporție de 20.1%, pleurezia ,ca manifestare atipică, a fost prezentă la doi pacienți, iar 3,5% dintre pacienți au avut câmpurile pulmonare transparente. Gradul de afectare pulmonară conform scorului Brixia s-a distribuit după cum urmează: nedefinit (scor 0 sau absența datelor) – 41%, Brixia 1 – 1.4%, Brixia 2 – 22.9%, Brixia 3 – 7.6%, Brixia 4 – 12.5%, Brixia 5 – 4.9%, Brixia 6 – 4.2%, Brixia 7 – 2.8%, iar Brixia 8, 9, 10, 11 – câte 0.7%.

Dacă ne referim la lotul pacienților confirmați cu pneumonie, 112 la număr, distribuția pe sexe este 49.1% femei, 50.9% bărbați. Asocierile bacteriene au fost detectate în proporție de 35.7%, agenții bacterieni identificați în materialul expectorat fiind reprezentați în Figura 1. Referitor la relația dintre asocierile bacteriene și volumul afectării pulmonare, cu ajutorul testului Chi-pătrat am obținut o asociere slabă între prezența/absența agentului bacterian și prezența/absența pneumoniei la radiografie (coeficientul phi (φ) = 0.112) și statistic nesemnificativă ($\chi^2 = 1.818$, $p = 0.178$).

Peste jumătate dintre pacienți (54.5%) au manifestat insuficiență respiratorie: gradul I – 41.1%, gradul II – 12.5%, gradul III – 0,9%.

Datele paraclinice au demonstrat următorul tablou: leucocitoza a fost prezentă în 6.3% cazuri, leucopenia în 12.5%, iar restul 81.3% au avut numărul leucocitelor în limitele intervalului de referință. Limfocitoză au prezentat 9.8% dintre pacienți, limfopenia s-a întâlnit în 16.1% cazuri, 40.2% au prezentat deviere spre stânga a formulei leucocitare, iar VSH-ul accelerat a fost determinat în proporție de 75%.

Referitor la markerii inflamatori, CRP peste valorile de referință s-a identificat în 22.3% cazuri dintre cele 26.8% probe efectuate, procalcitonina și feritina au fost majorate în câte 1.8% și, respectiv, 7.2% cazuri din 14.3% probe analizate.

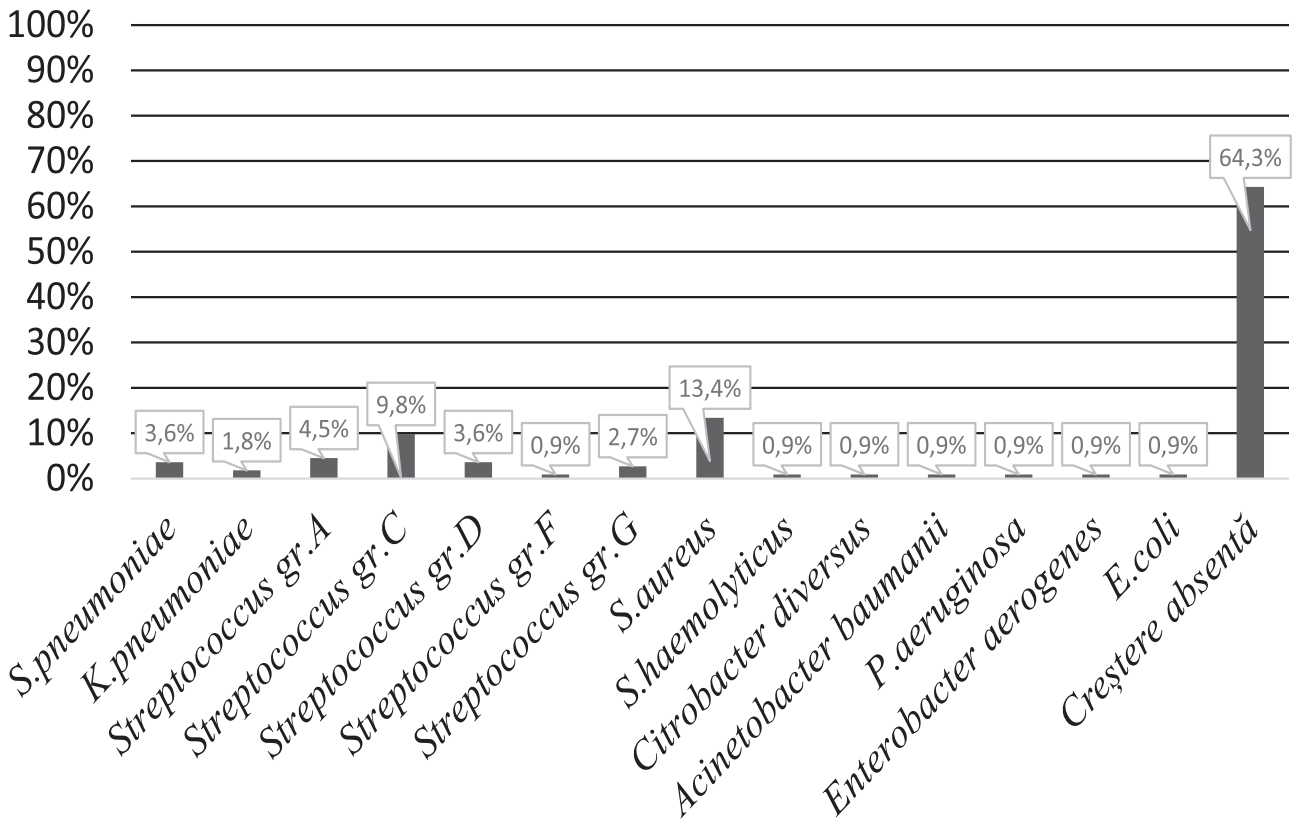


Figura 1. Proporția asocierilor bacteriene izolate în rândul pacienților confirmați cu pneumonie.

Între gradul de afectare pulmonară și numărul leucocitelor nu s-a demonstrat o relație reală, corelația fiind negativă și foarte slabă (ρ = -0.157, p = 0.103), nesemnificativă din punct de vedere statistic (p > 0.05). În ceea ce privește nivelul limfocitelor, am obținut o corelație pozitivă, dar foarte slabă (ρ = 0.028, p = 0.832). În privința neutrofilelor nesegmentate, corelația este pozitivă și slabă, dar semnificativă statistic (ρ = 0.348, p = 0.009), iar în legătură cu VSH-ul corelația este una pozitivă și foarte slabă (ρ = 0.135, p = 0.161). În grupul pacienților cu CRP efectuată nu a fost stabilită o relație între cei doi parametri, corelația fiind inversă și slabă (ρ = -0.204, p = 0.279), nesemnificativă statistic (p > 0.05). Referitor la valoarea procalcitoninei, coeficientul fiind extrem de aproape de 0, indică absența oricărei relații între variabilele analizate, fără semnificație statistică (ρ = -0.001, p = 0.998), totodată, corelația dintre valoarea feritinei și scorul Brixia nu a demonstrat o semnificație statistică (ρ = 0.036, p = 0.933) (Tabelul 1).

Dacă ne referim la asocierea dintre gradul de afectare pulmonară și ziua evoluției bolii, se determină o corelație pozitivă, dar slabă (ρ = 0.174, p = 0.072) și nesemnificativă statistic (p > 0.05). Deci, pe măsură ce ziua bolii avansează, volumul afectării pulmonare tinde și el să crească, dar asocierea este slabă.

Concluzii.

Din întregul eșantion peste jumătate dintre pacienți au fost confirmați cu pneumonie la radiografia toracică, cu predominarea desenului pulmonar accentuat pe fundal de focare de "sticlă mată". Conform gradului de extindere a afectării pulmonare, aproximativ o treime au prezentat la radiografie scorul Brixia 2, puțin peste o pătrime scorul Brixia 4, celelalte scoruri fiind constatate în proporții mai mici. Asocierile bacteriene au fost izolate în peste o treime din cazuri cu predominarea *S.aureus*, *Streptococcus beta-haemolyticus* gr.C, gr. A, gr. D, ceea ce demonstrează etiologia virală și mixtă a pneumoniei.

Între co-infecțiile bacteriene și volumul afectării pulmonare nu am demonstrat existența unei relații în eșantionul analizat. Referitor la corelația dintre gradul afectării pulmonare și indicatorii hematologici, neutrofilele nesegmentate au demonstrat o ușoară tendință de creștere odată cu avansarea scorului Brixia, pe când leucocitele, limfocitele, VSH-ul nu au prezentat rezultate semnificative. În acest eșantion analiza corelației Spearman sugerează absența oricăror asocieri între nivelul seric al CRP, procalcitoninei, precum și feritinei cu gradul afectării pulmonare.

Discuții.

Fiziopatologia COVID-19 a fost intens studiată, răspunsul inflamator exagerat cunoscut sub numele de „furtună citokinică" fiind una dintre principalele cauze ale evoluției severe a bolii [28]. Pentru a cuantifica gradul inflamației, proteinele sau reactanții de fază acută sunt considerați predictori utili ai evoluției clinice a bolii [29].

În studiul realizat în România, care a evaluat aspecte similare, au fost analizați parametrii biochimici ai pacienților cu diferite grade de afectare pulmonară din cauza COVID-19, aceștia fiind clasificați în două grupe: cu afectare pulmonară ≤ 25% și cu afectare pulmonară > 25%. În comparație cu studiul nostru, pacienții care au suportat o afectare pulmonară de > 25% au prezentat niveluri semnificativ ridicate ale CRP, neutrofilelor, procalcitoninei și feritinei, pe când numărul limfocitelor a fost semnificativ mai redus în acest grup. Nivelul leucocitelor a avut tendința de a

Tabelul 1.

Analiza corelației dintre markerii hematologici, inflamatori și extensia afectării pulmonare.

Parametrii de laborator	Gradul de afectare pulmonară (scorul Brixia)	
	ρ	**p**
Nivelul leucocitelor	- 0.157	0.103
Nivelul limfocitelor	0.028	0.832
Nivelul neutrofilelor nesegmentate	0.348	0.009
Valoarea VSH	0.135	0.161
Valoarea CRP	- 0.204	0.279
Valoarea procalcitoninei	-0.001	0.998
Valoarea feritinei	0.036	0.933

* ρ – coeficientul de corelație

fi mai mare în grupul cu leziuni pulmonare >25%. Numărul crescut al neutrofilelor și nivelul majorat al feritinei au fost asociate independent cu extinderea afectării pulmonare [30].

Bibliografie.

1. WHO Director-General's Opening Remarks at the Media Briefing—5 May 2023. Disponibil online: https://www.who.int/ (accesat 20 mai 2025).
2. Jovanoski N, Chen X, Becker U, Zalocusky K, Chawla D, Tsai L, et al. Severity of COVID-19 and adverse long-term outcomes: a retrospective cohort study based on a US electronic health record database. BMJ Open. 2021; 11:e056284.
3. Mehandru S, Merad M. *Pathological sequelae of long-haul COVID.* Nat Immunol. 2022; 23:194–202.
4. Nalbandian A, Desai AD, Wan EY. *Post-COVID-19 Condition.* Annu Rev Med. 2023; 74:55–64.
5. Ai T, Yang Z, Hou H. *Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases.* Radiology. 2020; 200642.
6. Hosseiny M, et al. *Radiology Perspective of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Lessons From Severe Acute Respiratory Syndrome and Middle East Respiratory Syndrome.* AJR Am J Roentgenol 214, 1078–1082 (2020).
7. Wong HYF, et al. *Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19.* Radiology 296, E72–E78 (2020).
8. Dennie C, et al. *Canadian Association of Thoracic Radiology/Canadian Association of Radiologists Consensus Statement Regarding Chest Imaging in Suspected and Confirmed COVID-19.* Can Assoc Radiol J 71, 470–481 (2020).
9. Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, et al. *Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection.* Radiology, 295 (3) (2020), Article 200463.
10. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al. *Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).* Radiology, 295 (3) (2020), pp. 715-721.
11. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients.* AJR Am J Roentgenol (2020).
12. Simpson S, Kay FU, Abbara S, Bhalla S, Chung JH, Chung M, *et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to. COVID-19.* Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. J Thorac Imaging (2020).
13. Hani C, Trieu NH, Saab I, *COVID-19 pneumonia: a review of typical CT findings and differential diagnosis.* Diagn Interv Imaging. 2020 May; 101:263-268.
14. Protocol Clinic Național *" Infecția cu coronavirus de tip nou (Covid-19)"*, ediția VIII. Chișinău, 2023.
15. Choi H, Qi X, Yoon SH, Park SJ, Lee KH, Kim KY, *et al. Extension of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) on Chest CT and Implications for Chest Radiograph Interpretation.* Radiology: Cardiothoracic Imaging, 2 (2) (2020).
16. Chen R, Lan Z, Ye J, Pang L, Liu Y, Wu W, Qin X, Guo Y, Zhang P. *Cytokine storm: The primary determinant for the pathophysiological evolution of COVID-19 deterioration.* Front. Immunol. 2021, 12, 589095.
17. Sayit AT, Elmali M, Deveci A, Gedikli O. *Relationship between acute phase reactants and prognosis in patients with or without COVID-19 pneumonia.* Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo 2021, 63, e51.
18. Sîrbu AC, Farcaș AD, Bocsan IC, Neag MA, Vesa ȘC, Suciu ȘM, Buzoianu AD. *Biomarker Patterns and Their Association with Lung Injury in COVID-19 Patients.* Medicina. 2025; 61(5):931.

C.Z.U.: 616.831-005.1-036.11-08(478)
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.2-82.04

ABORDĂRI TERAPEUTICE MODERNE ÎN ACCIDENTUL VASCULAR CEREBRAL – EXPERIENȚA REPUBLICII MOLDOVA

Stanislav GROPPA, ORCID: 0000-0002-2120-2408[1,2],
Natalia CIOBANU, ORCID: 0000-0002-9492-8058[1,2],
Daniela EFREMOVA, ORCID: 0000-0001-8299-3832[1,2],
Diana GAVRILUȚA, ORCID: 0009-0003-6787-8352[1,2],
Ecaterina ȚURCAN, ORCID: 0009-0009-7314-1756[2],
Diana MANEA[2],
Igor CRIVORUCICA, ORCID: 0000-0002-0816-4339[2],
Eremei ZOTA, ORCID: 0000-0003-1365-2633[1,2]

[1]Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova
[2]Institutul de Medicină Urgentă, Republica Moldova

e-mail: *natalia.ciobanu@usmf.md*

Rezumat.

Accidentul vascular cerebral (AVC) reprezintă o problemă majoră de sănătate publică atât la nivel mondial, cât și în Republica Moldova, unde incidența și mortalitatea au fost constant mai ridicate comparativ cu media europeană. Evoluția serviciului de asistență medicală al AVC în Republica Moldova reprezintă un exemplu de transformare sistemică, bazată pe colaborarea dintre clinicieni, cercetători, autorități și parteneri internaționali. Crearea rețelei naționale de centre AVC, creșterea semnificativă a ratelor de tromboliză și trombextracție, precum și reducerea timpilor critici de intervenție, reflectă premise de îmbunătățirea a prognosticului pacienților și de reducere a impactului socio-economic al acestei patologii devastatoare.

Cuvinte cheie: Accident vascular cerebral, tromboliză, trombextracție, registrul RES-Q.

Summary. Modern Therapeutic Approaches in Stroke - The Experience of the Republic of Moldova.

Stroke is a major public health problem both globally and in the Republic of Moldova, where incidence and mortality have been consistently higher than the European average. The evolution of the stroke healthcare service in the Republic of Moldova represents an example of systemic transformation, based on collaboration between clinicians, researchers, authorities and international partners. The creation of the national network of stroke centers, the significant increase in thrombolysis and thrombus extraction rates, as well as the reduction of critical intervention times, reflect premises for improving patient prognosis and reducing the socio-economic impact of this devastating pathology.

Keywords: Stroke, thrombolysis, mechanical thrombectomy, RES-Q registry.

Резюме. Современные подходы к лечению инсульта – опыт Республики Молдова.

Инсульт является серьёзной проблемой общественного здравоохранения как в мире, так и в Республике Молдова, где заболеваемость и смертность от инсульта стабильно выше, чем в среднем по Европе. Развитие службы лечения инсульта в Республике Молдова представляет собой пример системной трансформации, основанной на сотрудничестве врачей, исследователей, органов власти и международных партнёров. Создание национальной сети инсультных центров, значительное увеличение частоты тромболизиса и тромбэкстракции, а также сокращение времени критически важных вмешательств создают предпосылки для улучшения прогноза для пациентов и снижения социально-экономического воздействия этой разрушительной патологии.

Ключевые слова: Инсульт, тромболизис, механическая тромбэктомия, регистр RES-Q.

Introducere.

Accidentul vascular cerebral (AVC) este ourgență medicală majoră, fiind a doua cauză de mortalitate și dizabilitate la nivel mondial. Incidența AVC este în scădere în țările cu venituri mari, inclusiv în Statele Unite [1, 2, 3], însă este în creștere în țările cu venituri mici și medii [4, 5]. De asemenea, se observă că incidența și mortalitatea prin AVC este mai mare în țările din estul Europei, comparativ cu țările din vestul și centrul Europei. La nivel global, AVC ischemic reprezintă 65%, AVC hemoragic 29% și hemoragia subarahnoidiană 6% din totalul AVC incidente, reflectând o incidență mai mare a AVC-lui hemoragic în țările cu venituri mici și medii [6]. Dacă anterior această patologie afecta persoanele în etate, în mod alarmant, incidența AVC este în creștere la persoanele tinere și de vârstă mijlocie (adică sub 55 de ani) la nivel global [7].

Riscul de AVC pe durata vieții pentru femeile și bărbații adulți (cu vârsta de 25 de ani și peste) este de aproximativ 25% [8]. Cel mai mare risc de AVC s-a observat în Asia de Est, Europa Centrală și Europa de Est, fiind mai mare la femei, comparativ cu bărbații [9].

Rata generală a mortalității legate de AVC este în scădere în țările cu venituri mari și mici, dar numărul absolut de persoane cu AVC, supraviețuitori ai AVC, decese legate de AVC și povara globală a dizabilității este ridicată și în creștere [10].

Dincolo de consecințele umane, povara economică a AVC-ului este semnificativă și în continuă creștere. Costul global estimat al AVC-ului depășește în prezent 890 de miliarde de dolari anual – echivalentul a 0,66% din produsul intern brut mondial – cu estimări care sugerează o dublare a acestei sume până în anul 2050 [7]. Aceste date subliniază necesitatea imperativă de a implementa strategii terapeutice moderne, integrate și personalizate, capabile nu doar să reducă mortalitatea, ci și să prevină dizabilitatea și recurențele, în special, în regiunile subfinanțate și cu acces redus la servicii de stroke.

Serviciul național de asistență medicală al AVC în Republica Moldova.

În Republica Moldova (RM), atât incidența, prevalența, mortalitatea, cât și anii atribuiți dizabilității s-au redus în perioada anilor 2010 – 2019, însă, comparativ cu țările Europei de Vest și Centrale, se observă o incidență și prevalență mai înaltă a AVC [7]. Având în vedere statisticile alarmante din țara noastră, această patologie a fost și continuă să prezinte o prioritate pentru Clinica de Neurologie din cadrul Institutului de Medicină Urgentă (IMU), iar prevenirea și tratamentul acut al AVC a constituit una dintre principalele direcții de cercetare.

Astfel, determinarea factorilor de risc pentru AVC este esențială, nu doar pentru consolidarea fundamentului științific al managementului bolii, dar și pentru orientarea politicilor de sănătate publică, dezvoltarea strategiilor de prevenire și eficientizarea intervențiilor clinice. În acest context, Clinica de Neurologie din cadrul Institutului de Medicină Urgentă a participat în proiectul comun internațional de prevenție primară al AVC, în care au fost implicate încă două țări, Armenia și Georgia. Scopul acestui proiect a fost studierea spectrului factorilor de risc pentru AVC în tări din estul Europei. Acest proiect s-a desfășurat în perioada anilor 2014-2017 și a fost susținut de Fundația Americană Austriacă (American Austrian Foundation, Open Medical Institute). De asemenea, această colaborare internațională a fost un imbold pentru noi cercetări științifice privind importanța prevenirii AVC în cadrul Programului de Stat (2015-2018) și a proiectului instituțional din cadrul Institutului de Medicină Urgentă (2015-2019), coordonator al acestor proiecte fiind Academicianul Stanislav Groppa.

În cadrul acestor proiecte am obținut mai multe rezultate importante, precum:

1. Înființarea centrul de profilaxie primară și secundară a AVC.
2. Elaborarea a cinci inovații cu privire la aprecierea riscului de AVC, aplicarea metodei Doppler-Duplex în aprecierea riscului de AVC.
3. Elaborarea registrului de monitoring a persoanelor cu risc crescut de AVC primar și secundar.
4. Organizarea programelor de screening al populației care s-a desfășurat în mai multe localități rurale din nordul, centrul și sudul Republicii Moldova (2200 subiecți examinați).
5. Organizarea programelor de informare radio/TV a populației cu factorii de risc și semnele alarmante a AVC.

Impactul științific, medical și social al acestor activități este considerabil, contribuind semnificativ la consolidarea capacității sistemului de sănătate în prevenirea și controlul al AVC în Republica Moldova. În ceea ce privește tratamentul acut al AVC, un progres deosebit a fost realizat grație eforturilor Academicianului Stanislav Groppa. Astfel, în anul 1997 a fost înființat primul departament de Neurourgențe dedicat tratamentului AVC, iar în anul 1999 a fost implementat protocolul neuroimagistic al serviciului 24/7 (fig. 1). În ceea ce privește tratamentul de revascularizare în AVC acut, în cadrul IMU în noiembrie 2005, a fost efectuată prima procedură de tromboliză intravenoasă din Republica Moldova, în 2014 a fost deschisă prima Unitate Stroke în incinta IMSP Intitutului de Medicină Urgentă (fig. 2), iar în octombrie 2018 a fost realizată prima trombextracție mecanică (fig. 3).

Necesitatea unui sistem național de intervenție rapidă în AVC a fost discutată în cadrul primului Summit al Proiectului IRENE–COST (Implementation Research Network in Stroke Quality), desfășurat la Chișinău, cu participarea reprezentanților din peste 30 de țări europene și a demnitarilor de rang înalt ai Republicii Moldova.

Ca urmare a acestui eveniment de anvergură, crearea unei rețele naționale de centre specializate în tratamentul AVC, a devenit o direcție strategică, susținută activ de Ministerul Sănătății al Republicii Moldova, cu scopul de a reduce povara bolii și de a optimiza serviciile stroke la nivel național.

Figura 1. Echipa multidisciplinară dedicată lansării serviciului imagistic 24/7.

Figura 2. Membrii echipei primei Unităţi Stroke din Republica Moldova.

Figura 3. Prima procedură de trombextracție – punct de cotitură în dezvoltarea serviciului de neurointervenție endovasculară în Republica Moldova.

Astfel, conform ordinului Ministerului Sănătății nr. 870 din 16 octombrie 2023, au fost instituite 13 centre AVC, dintre care 11 centre primare (CP) în cadrul spitalelor raionale (Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime" din Chișinău, Spitalul Clinic Bălți, spitalele raionale din Edineț, Soroca „Anatolie Prisacari", Florești, Orhei, Ungheni, Hîncești, Căușeni „Ana și Alexandru", Cahul și Comrat), 1 Centru Comprehensiv (CC) în cadrul Institutului de Medicină Urgentă și 1 Centru Multidisciplinar (CM AVC) în cadrul Institutului de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman''.

Pentru a asigura o acoperire teritorială eficientă și un acces prompt la tratament, centrele AVC sunt funcționale 24/7 și sunt repartizate pe întreg teritoriul țării, având fiecare un teritoriu arondat. Acest model de regionalizare a serviciului de asistență medicală în AVC acut, are drept scop facilitarea accesului la tratamentul de reperfuzie cerebrală în timp rapid.

Restabilirea rapidă a perfuziei cerebrale este esențială pentru a limita extinderea zonei de infarct și a îmbunătăți prognosticul neurologic și este posibilă prin efectuarea procedurii de tromboliză intravenoasă (TIV) și/sau trombextracție mecanică. TIV cu activator tisular al plasminogenului (rt-PA) rămâne tratamentul de primă linie, eficient în primele 4,5 ore de la debutul simptomatologiei neurologice. În paralel, trombectomia mecanică endovasculară (TEM) a devenit standardul terapeutic pentru pacienții cu ocluzie de vas mare (OVM), extinzând posibilitatea intervenției până la 24 de ore de la debutul clinic, în funcție de caracteristicile imagistice și clinice. În contextul serviciului național de asistență medicală în AVC, procedura de TIV se efectuează la nivel de CP, iar în caz de prezență a ocluziei de vas mare, pacientul este transportat după principiul teritorial pentru efectuarea procedurii de trombextracție către Centrul Comprehensiv sau Multidisciplinar (centre apte de a efectua această metodă de tratament).

Centrul Comprehensiv Accidente Vasculare Cerebrale (CC AVC) și-a început activitatea de pe data de 15.01.2024. În structura acestuia se include: Serviciul neurologic, Serviciul Imagistic, Registrul Stroke, Prevenția AVC.

Activitatea CC AVC are drept scop:

1. Coordonarea activităților de organizare a serviciului de Boli Vasculare Cerebrale în Republica Moldova pentru diagnostic, tratament, profilaxie, evidență şi expertiză.

2. Monitorizarea activităților realizate de către instituțiile medico-sanitare în domeniul AVC, analiza impactului și prezentarea rapoartelor de progres Ministerului Sănătății.

3. Consilierea/Consultarea Centrelor Primare de AVC cu privire la diagnosticul și tratamentul accidentului vascular cerebral acut (11 centre primare, 1 centru multidisciplinar).

4. Asigurarea suportului metodologic a Centrelor Primare de AVC, pentru a îmbunătăți organizarea și calitatea tratamentului.

5. Evaluarea legislației existente și a protocoalelor de tratament, precum și efectuarea evaluărilor periodice și înaintarea unor propuneri de optimizare a acestora către organizațiile responsabile.

Fundamentele conceptuale ale activității centrului au fost elaborate de către Academicianul Stanislav Groppa, conferențiarul universitar Eremei Zota, precum și medicii neurologi Igor Crivorucica și Dumitru Cernobrov.

Serviciul neurologic și imagistic activează 24/7, acestea coordonează serviciul de consultanță la distanță prin serviciul de telemedicină (TeleStroke), care permite evaluarea clinică în timp real a pacienților cu AVC prin consultări la distanță cu specialiștii din cadrul centrului comprehensiv AVC, precum și transferul de date imagistice (DICOM) și alte informații de diagnosticare pentru examinare.

Principalele realizări ale Centrelor AVC pe parcursul anului 2024 comparativ cu anul 2023.

1. Centrul Comprehensiv AVC:

- Rata de tromboliză a crescut cu aproximativ 61% față de anul 2023.
- Rata de trombextracție a înregistrat o creștere de aproximativ 121% comparativ cu anul 2023.
- 28% din totalul trombextracțiilor efectuate în 2024 au fost realizate prin transferuri din centrele primare.

2. Centrul Multidisciplinar AVC:

- Rata de tromboliză a crescut cu 125% față de anul 2023.
- Rata de trombextracție a crescut cu aproximativ 85% comparativ cu anul 2023.
- 30% din totalul trombextracțiilor efectuate în 2024 au fost realizate prin transferuri din centrele primare.

3. Centrele Primare AVC:

- În anul 2024 - CP Florești, Căușeni, Hîncești, Soroca, au efectuat pentru prima dată procedura de tromboliză intravenoasă.
- Rata de tromboliză în CP a fost de 9,5%.

Registrul RES-Q și importanța evaluării calității în tratamentul AVC

În contextul globalizării asistenței medicale și al nevoii de îmbunătățire continuă a îngrijirii pacienților cu AVC, monitorizarea calității managementului AVC-ului devine un element esențial al practicii

clinice moderne. Ghidurile internaționale recomandă includerea indicatorilor de calitate ca parte integrantă a procesului terapeutic și de supraveghere ai pacienților cu AVC [11]. Mai multe țări dezvoltate, precum – SUA, Marea Britanie, Australia și Cehia, au demonstrat deja eficiența sistemelor naționale de audit și registru în optimizarea tratamentului acut [12, 13].

În Europa, un exemplu relevant este Registrul de Calitate a Îngrijirii AVC-ului – *RES-Q* (Registry of Stroke Care Quality), lansat în 2016 la inițiativa Organizației Europeane de AVC (ESO), ca parte a programului ESO-EAST. Cu peste 1.600 de spitale participante din 73 de țări și mai mult de 850.000 de cazuri înregistrate, RES-Q permite colectarea armonizată a datelor privind tratamentul AVC-ului ischemic acut, oferind o bază solidă pentru comparații internaționale, feedback în timp real și cercetare aplicată [14, 15].

Studiile bazate pe RES-Q au evidențiat variații semnificative între țări, în ceea ce privește timpii critici (timpul „ușă–CT" și „ușă–ac"), rata recanalizării și accesul la tromboliză. Spre exemplu, Republica Cehă se remarcă printr-o rată de tromboliză de 52% și timpi medii „ușă–ac" de 22 de minute, în timp ce alte state, precum - Brazilia sau Republica Moldova, raportează, în anul 2022, rate sub 5% [16].

Participarea activă în registre precum RES-Q, nu doar că facilitează schimbul de bune practici între țări, dar și stimulează guvernele și autoritățile medicale să prioritizeze calitatea în rețelele de stroke. Aceste instrumente oferă o imagine realistă asupra performanței sistemelor de sănătate și creează premisele unei îmbunătățiri concrete și sustenabile a tratamentului AVC-ului la nivel global.

Calitatea tratamentului AVC în Republica Moldova reflectată prin registrul RES-Q (2017–2024)

Registrele clinice reprezintă instrumente esențiale pentru evaluarea și optimizarea serviciilor de sănătate. Din 2016, Republica Moldova participă activ în proiectul ESO-EAST, ca parte a acestui program, Republica Moldova utilizează registrul RES-Q, care colectează date standardizate privind managementul AVC, de la internare până la externare, pentru cel puțin o lună pe an (luna martie), contribuind, astfel, la analiza comparativă națională și internațională [14–17].

Scopul prezentului studiu este evaluarea dinamicii indicatorilor de calitate a tratamentului pacienților cu AVC în Republica Moldova, folosind datele RES-Q din perioada 2017–2024.

Profilul pacienților. Au fost incluși pacienți internați cu AVC, dintre care bărbații au fost

Tabelul 1.

Caracteristica pacienților conform datelor din registrul RES-Q analizate pe o durată de o singură lună din an (martie), 8 ani consecutivi (2017– 2024).

Anul	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024, Q1
Număr de cazuri	251	489	640	425	430	550	618	785
Număr de centre	4	12	15	11	12	15	15	13
Date socio-demografice								
Vârsta, mediana	67	68	67	69	68	69	70	68,5
Tipul AVC								
AVC ischemic (%)	86,1	68,71	51,31	62,6	56,74	52,2	58,6	70,31
AVC hemoragic (%)	12,9	1,45	2,95	13,88	8,11	8,7	8,9	14,26
Hemoragie subarahnoidală (%)	1,3	1,23	2,12	2,12	1,4	0,5	0,65	1,27
AVC nedeterminat	0,96	16,77	28,14	18,35	31,63	36,9	29,3	11,46
Note: FA – fibrilație atrială, Q1 - primul trimestru al anului.								

Tabelul 2.

Opțiuni terapeutice de recanalizare în AVC ischemic pe ani conform datelor RES-Q.

An	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Tromboliza (%)	1,12	2,68	3,2	3,38	5,33	8,0	10,22	13,4
Trombectomia (%)	-	-	0,49	0,38	2,05	3,1	5,25	6,4

mai frecvent afectați (52–55%), fără diferențe semnificative de vârstă (medie 70 ani). Sub o treime erau fumători activi, cu o prevalență de patru ori mai mare la bărbați. Fibrilația atrială (FA) a fost relatată de către 29% pacienți la internare în 2023, comparativ cu 21% în 2024; în paralel, FA nou diagnosticată în timpul spitalizării a crescut de la 3,2% în 2017 la 7% în 2023. Majoritatea pacienților au fost diagnosticați cu AVC ischemic (52–86%), urmat de hemoragie intracerebrală (9–14%) și subarahnoidiană (0,5–2%). Lipsa CT-ului în unele spitale raionale a dus la amânarea imagisticii până la externare, "Tabel 1".

Indicatori ai procesului terapeutic

● Imagistica efectuată în prima oră de la internare a crescut de la 33% (2020) la 88% (2024).

● USG carotidian efectuat la sub 50% dintre pacienți, cu scăderi notabile în perioada pandemiei.

● Revascularizare carotidiană (endarterectomie/ angioplastie) realizată în 13% (2021) vs. 44% (2018) din pacienții eligibili.

● Rata de tromboliză, conform datelor RES-Q, în centrele participante a crescut semnificativ: 1,1% (2017) → 13,4% (2024).

● Timpul mediu ușă-ac a scăzut de la 85 min (2017) la 48 min (2024), atingând obiectivul Asociației Americane de Cardiologie și AVC (≤60 min la >50% pacienți) [18].

● Rata trombectomiei mecanice a ajuns la 6,4% în 2024, cu reducerea timpului ușă-puncție de la 228 min (2019) la 112 min (2024), "Tabel 2".

Limitări și oportunități de îmbunătățire. Se menține o întârziere medie mare de la debutul AVC la internare (905 min în 2021 vs. 548 min în 2022), ceea ce limitează eligibilitatea pentru tromboliză. Doar 28% dintre pacienți ajung în fereastra terapeutică. Evaluarea pentru FA (prin Holter ECG) rămâne suboptimă, din cauza lipsei de resurse umane și tehnice. Extinderea utilizării ECG Holter este esențială pentru identificarea etiologiei cardioembolice și aplicarea unei prevenții secundare adecvate [18].

Concluzii.

AVC reprezintă o prioritate națională de sănătate publică, iar serviciul de asistență medicală în AVC acut este indispensabil. Anul 2024 a fost marcat de implementarea politicilor naționale comprehensive de tratament al AVC și de o îmbunătățire semnificativă a indicatorilor cheie de performanță în managementul AVC. Cu scop de menținere și consolidare a acestor progrese, este esențială monitorizarea continuă a indicatorilor de performanță, educația medicală permanentă a personalului medical și respectarea ghidurilor internaționale.

Bibliografie.

1. Koton S, Schneider AL, Rosamond WD, et al. Stroke incidence and mortality trends in US communities, 1987 to 2011. JAMA 2014; 312:259.
2. Vangen-Lønne AM, Wilsgaard T, Johnsen SH, et al. Declining Incidence of Ischemic Stroke: What Is the Impact of Changing Risk Factors? The Tromsø Study 1995 to 2012. Stroke 2017; 48:544.
3. Madsen TE, Khoury JC, Leppert M, et al. Temporal Trends in Stroke Incidence Over Time by Sex and Age in the GCNKSS. Stroke 2020; 51:1070.
4. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2014; 383:245.
5. Vladimir Bernic, Natalia Ciobanu, Mihail Ciocanu, et al. elaborată sub redacția academicianului AȘM Stanislav GROPPA. Accidentul vascular cerebral: epidemiologie, factori de risc, prevenţie. F.E.-P. „Tipografia Centrală". Chișinău. 2020. 209–211 p.
6. GBD 2021 Stroke Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. Lancet Neurol 2024; 23:973.
7. Valery L Feigin, Mayowa O Owolabi. Pragmatic solutions to reduce the global burden of stroke: a World Stroke Organization-Lancet Neurology Commission. Lancet Neurol 2023; 22: 1160-206
8. GBD 2016 Lifetime Risk of Stroke Collaborators, Feigin VL, Nguyen G, et al. Global, Regional, and Country-Specific Lifetime Risks of Stroke, 1990 and 2016. N Engl J Med 2018; 379:2429.
9. Yoon CW, Bushnell CD. Stroke in Women: A Review Focused on Epidemiology, Risk Factors, and Outcomes. J Stroke 2023; 25:2.
10. GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol 2019; 18:439.
11. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. *2021 Guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association.* Stroke, 2021; 52(7):e364–e467.
12. Rodgers H, Price C. *Stroke unit care, inpatient rehabilitation and early supported discharge.* Clin. Med., 2017; 17(2):173–177.
13. Dwyer M, Francis K, Peterson GM, et al. *Regional differences in the care and outcomes of acute stroke patients in Australia: an observational study using evidence from the Australian Stroke Clinical Registry (AuSCR).* BMJ Open, 2021; 11(4):e040418.
14. Mikulík R, Caso V, Bornstein NM, et al. *Enhancing and accelerating stroke treatment in Eastern European*

region: methods and achievement of the ESO EAST program. Eur. Stroke J., 2020; 5(2):204–212.

15. Fasugba O, Sedani R, Mikulik R, et al. *How registry data are used to inform activities for stroke care quality improvement across 55 countries: a cross-sectional survey of Registry of Stroke Care Quality (RES-Q) hospitals.* Eur. J. Neurol., 2024; 31(1):e16024.
16. RES-Q. National coordinator agreement. Accessed July 29, 2024. https://stroke.qualityregistry.org/data-policies/national-coordinator-agreement
17. Cadilhac DA, et al. *National stroke registries for monitoring and improving the quality of hospital care: a systematic review.* Int. J. Stroke, 2016; 11(1):28–40.
18. Man S, et al. *Association between DNT and 1-year mortality.* JAMA, 2020; 323(21):2170–2184.

C.Z.U.: [613.953.11:614.2](478)
DOI: HTTPS://DOI.ORG/10.52692/1857-0011.2025.2-82.05

EVALUAREA PRACTICILOR DE SPRIJIN A ALĂPTĂRII ÎN MATERNITĂȚILE DIN REPUBLICA MOLDOVA

Olga CÎRSTEA, dr. șt. în med., conf. univ., ORCID: 0000-0002-4213-1071,
Natalia PRISĂCARU, studentă, facultatea Asistență medicală generală,
Ninel REVENCO, dr. hab. în șt. med., prof. univ., ORCID: 0000-0002-5229-7841
Departamentul Pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova
e-mail: *olga.cirstea@usmf.md*

Rezumat.
Alăptarea exclusivă în primele 6 luni de viață este recunoscută la nivel internațional ca fiind esențială pentru sănătatea copilului și a mamei. În Republica Moldova, ca și în alte țări din regiune, există discrepanțe între recomandările oficiale și practicile din teren, influențate de factori precum tipul de naștere, sprijinul medical și accesul la informații corecte. *Scopul prezentului studiu* a fost de a analiza experiențele mamelor privind nașterea, alăptarea copilului și suportul oferit de personalul medical în maternități. *Metodologie.* Studiul a fost realizat pe baza răspunsurilor unui chestionar online, care a urmărit să colecteze opinii și experiențe privind aplicarea principiilor „Spitalului Prietenos Copilului” – inițiativă globală, promovată de Organizația Mondială a Sănătății și UNICEF. Instrumentul a evaluat: caracteristicile nașterii, modul de hrănire al copilului în primele 6 luni, sprijinul și informațiile primite de la personalul medical privind alăptarea. Datele au fost analizate descriptiv, prin frecvențe și proporții. *Rezultate*. Analizând modul de hrănire a copilului în primele 3 luni, se observă că doar două treimi dintre copii (64,9%) au beneficiat de alăptare exclusivă la sân. Un sfert dintre mame (25,7%) au combinat sânul cu amestecul lactat, iar o proporție mai mică (9,4%) au hrănit copilul doar cu amestec lactat. Între 3 și 6 luni, ponderea alăptării exclusive a crescut la 70,3% cazuri, în timp ce 18,9% din mame au continuat doar cu amestec lactat, iar 10,8% au menținut o combinație între sân și supliment. În ceea ce privește sprijinul în maternitate, 35,1% de mame nu au beneficiat de ajutor pentru poziționarea și atașarea corectă a copilului la sân, 13,5% au primit recomandarea incorectă de a alăpta la intervale fixe (la 2–3 ore), 12,2% de mame nu au primit niciun sfat privind frecvența alăptării, iar 29,7% de mame au afirmat că nu au primit nicio informație privind durata unei sesiuni de alăptare. *Concluzii.* Studiul sugerează necesitatea standardizării recomandărilor privind alăptarea, pentru a asigura informații coerente și bazate pe dovezi, formării continue a personalului medical în maternități, în special pentru tehnici practice de sprijin al mamelor, și promovarea unor politici clare și unitare care ar putea contribui la creșterea duratei și calității alăptării în Republica Moldova.

Cuvinte cheie: alăptare exclusivă, inițiativa „Spitalul Prietenos Copilului”, nutriția nou-născutului și sugarului, sprijin în maternitate.

Summary. Assessment of breastfeeding support practices in maternity wards in the Republic of Moldova.
Exclusive breastfeeding during the first six months of life is internationally recognized as essential for the health of both the child and the mother. In the Republic of Moldova, as in other countries in the region, there are discrepancies between official recommendations and practices in the field, influenced by factors such as type of birth, medical support, and access to accurate information. *The purpose of this study* was to analyze mothers' experiences regarding childbirth, infant feeding, and the support provided by medical staff in maternity wards. *Methodology.* The study was based on responses to an online questionnaire, which sought to collect opinions and experiences regarding the application of the principles of the „Baby-Friendly Hospital” Initiative, promoted by the World Health Organization and UNICEF. The tool assessed: the characteristics of childbirth, how the child was fed in the first 6 months, and the support and information received from medical staff regarding breastfeeding. The data were analyzed descriptively, using frequencies and proportions. *Results*. Analyzing infant feeding in the first 3 months, it was found that only two-thirds of infants (64.9%) were exclusively breastfed. A quarter of mothers (25.7%) combined breastfeeding with formula, and a smaller proportion (9.4%) fed their babies only formula. Between 3 and 6 months, the proportion of exclusive breastfeeding increased to 70.3% of cases, while 18.9% of mothers continued with formula only, and 10.8% maintained a combination of breastfeeding and formula. In terms of support in the maternity ward, 35.1% of mothers did not receive help with the correct positioning and attachment of the baby to the breast, 13.5% received the incorrect recommendation to breastfeed at fixed intervals (every 2–3 hours), 12.2% of mothers did not receive any advice on breastfeeding frequency, and 29.7% of mothers stated that they did not receive any information on the duration of a breastfeeding session. *Conclusions.* The study suggests the need to standardize breastfeeding recommendations to ensure consistent and evidence-based information, continuous training of medical staff in maternity wards, especially in practical techniques to support mothers, and the promotion of clear and uniform policies that could contribute to increasing the duration and quality of breastfeeding in the Republic of Moldova.

Keywords: exclusive breastfeeding, the „Baby-Friendly Hospital" initiative, nutrition of newborns and infants, support in maternity wards.

Резюме. Оценка практик поддержки грудного вскармливания в родильных домах Республики Молдова. Исключительное грудное вскармливание в первые 6 месяцев жизни признано на международном уровне как необходимое для здоровья ребенка и матери. В Республике Молдова, как и в других странах региона, существуют расхождения между официальными рекомендациями и практикой на местах, на которые влияют такие факторы, как тип родов, медицинская поддержка и доступ к достоверной информации. *Целью настоящего исследования* было проанализировать опыт матерей в отношении родов, кормления ребенка и поддержки, оказываемой медицинским персоналом в родильных домах. *Методология.* Исследование было проведено на основе ответов на онлайн-анкету, целью которой было собрать мнения и опыт относительно применения принципов «Больницы доброжелательной к ребенку» – глобальной инициативы Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) и Детского фонда ООН (ЮНИСЕФ). Инструмент оценивал: особенности родов, способ кормления ребенка в первые 6 месяцев, поддержку и информацию, полученную от медицинского персонала по вопросам грудного вскармливания. Данные были проанализированы описательно, по частоте и пропорциям. *Результаты*. Анализируя способ кормления ребенка в первые 3 месяца, можно заметить, что только две трети детей (64,9%) получали исключительно грудное вскармливание. Четверть матерей (25,7%) сочетали грудное вскармливание с молочной смесью, а меньшая доля (9,4%) кормили ребенка только молочной смесью. В период от 3 до 6 месяцев доля исключительно грудного вскармливания выросла до 70,3% случаев, в то время как 18,9% матерей продолжали кормить только смесью, а 10,8% сохранили смешанное вскармливание. Что касается поддержки в родильном доме, 35,1% матерей не получили помощи в правильном положении и прикладывании ребенка к груди, 13,5% получили неверную рекомендацию кормить грудью через фиксированные промежутки времени (каждые 2–3 часа), 12,2% матерей не получили никаких советов относительно частоты кормления грудью, а 29,7% матерей заявили, что не получили никакой информации о продолжительности кормления грудью. *Выводы.* Исследование указывает на необходимость стандартизации рекомендаций по грудному вскармливанию для обеспечения последовательной и основанной на доказательствах информации, непрерывного обучения медицинского персонала в родильных домах, особенно в области практических методов поддержки матерей, а также продвижения четкой и единой политики, которая могла бы способствовать увеличению продолжительности и качества грудного вскармливания в Республике Молдова.

Ключевые слова: исключительно грудное вскармливание, инициатива «Больница, доброжелательная к ребенку», питание новорожденных и грудных детей, поддержка в родильном доме.

Introducere.

Alăptarea exclusivă la sân aduce beneficii majore atât pentru nou-născuți, cât și pentru mame. Practica contactului piele-pe-piele imediat după naștere contribuie la reglarea temperaturii nou-născutului și facilitează inițierea lactației. Colostrul, primul lapte de culoare gălbuie sau aurie, secretat în prima oră după naștere, oferă o nutriție esențială și un aport crescut de factori imunologici, reducând incidența infecțiilor neonatale și mortalitatea asociată [16]. Laptele matern conține toți nutrienții necesari pentru creșterea și dezvoltarea sănătoasă a sugarului în primele șase luni de viață [18].

Inițierea timpurie a alăptării, în prima oră după naștere, prelungește durata alăptării exclusive, stimulează producția de lapte, consolidează legătura afectivă dintre mamă și sugar și favorizează contracția uterină precoce, cu expulzarea eficientă a placentei și reducerea riscului de hemoragie postpartum [13, 21]. Alăptarea este considerată unul dintre cele mai importante comportamente de sănătate modificabile din primii ani de viață, cu impact major asupra reducerii morbidității și mortalității infantile [8].

Beneficiile imediate ale alăptării exclusive includ protecția împotriva infecțiilor copilăriei, precum diareea, pneumonia și otita medie [9]. Pe termen lung, s-a demonstrat că alăptarea reduce riscul de carii dentare, obezitate și diabet zaharat de tip 2, îmbunătățind în același timp dezvoltarea cognitivă [7]. De asemenea, există dovezi privind adaptări biologice la nivel celular, inclusiv o asociere între alăptare și un conținut mai ridicat de ADN mitocondrial în adolescență [4].

Alăptarea are efecte protectoare și asupra sănătății pe termen lung, reducând prevalența supraponderalității, a obezității și a unor boli cronice, precum diabetul de tip 2 [3, 5, 12, 18]. La nivel global, se estimează că extinderea practicilor optime de alăptare ar putea salva anual peste 820.000 de copii sub cinci ani, deoarece sugarii care nu sunt alăptați prezintă riscuri semnificativ mai mari de mortalitate prin infecții și alte cauze [1, 21].

Măsurarea alăptării și a comportamentelor asociate hrănirii sugarilor este un proces complex, dată fiind interacțiunea dintre alăptarea la sân și alte practici alimentare, precum utilizarea formulei pentru sugari, introducerea altor lichide (lapte de

vacă, sucuri, siropuri) sau diversificarea timpurie cu alimente complementare moi, semisolide ori solide. Studiile arată că introducerea formulei și a altor lichide sau alimente înainte de vârsta recomandată este asociată cu o creștere rapidă în greutate în perioada de sugar și cu un risc crescut de supraponderalitate, obezitate și alte boli cronice la vârsta adultă [10, 11]. Astfel, protejarea și promovarea alăptării, împreună cu menținerea unor comportamente de hrănire în acord cu recomandările internaționale, reprezintă o prioritate cheie de sănătate publică.

Pentru a sprijini acest obiectiv, OMS și UNICEF au lansat în 1991 Inițiativa „Spital Prietenos Copilului" (*Baby Friendly Hospital Initiative*), menită să promoveze și să protejeze sănătatea maternă și infantilă prin încurajarea și susținerea alăptării în unitățile medicale de maternitate [6]. Aceasta face parte, de asemenea, din Strategia globală pentru alimentația sugarilor și copiilor mici [20]. Cei zece pași ai Inițiativei „Spital Prietenos Copilului" pentru o alăptare de succes constituie ghiduri bazate pe dovezi pentru schimbări de politică, instruirea personalului și implementarea bunelor practici. Unitățile medicale și cadrele sanitare joacă un rol central în aplicarea Inițiativei „Spital Prietenos Copilului" [13], iar OMS acordă acreditarea doar acelor maternități care implementează integral cei zece pași; în lipsa acestora, acreditarea nu este posibilă.

În pofida acestor eforturi, ratele globale de alăptare rămân insuficiente. În anul 2023, doar 46% dintre mame au inițiat alăptarea în prima oră după naștere, iar 48% au menținut alăptarea exclusivă [14]. Disparitățile regionale rămân semnificative: prevalența alăptării exclusive la șase luni este de 47% în Africa, 51% în Asia și doar 13% în Europa [2, 15, 22, 23]. Pentru atingerea obiectivului global de 70% acoperire până în 2030, sunt necesare măsuri urgente și intervenții consolidate la nivel de politici publice, sistem de sănătate și comunitate [19].

Scopul studiului a fost de a analiza experiențele mamelor privind nașterea și alăptarea și de a evalua sprijinul oferit de personalul medical în maternități din Republica Moldova.

Materiale și metode.

Studiul a fost realizat pe baza răspunsurilor la un chestionar online (formular Google), elaborat pe fundamentul instrumentului de monitorizare a implementării principiilor *Spitalului Prietenos Copilului* în maternități – chestionarul destinat mamelor care alăptează [17]. Sondajul a fost organizat în colaborare cu Asociația Obștească „Ask a Mom", comunitate care reunește peste 20.000 de membre din întreaga republică. Chestionarul nu a inclus colectarea de date cu caracter personal și a vizat evaluarea următoarelor aspecte: vârsta gestațională a copilului, greutatea la naștere, caracteristicile nașterii, modul de hrănire al copilului în primele șase luni, sprijinul și informațiile oferite de personalul medical privind alăptarea și alte variabile relevante.

Caracteristicele lotului de studiu: lotul de respondenți a fost constituit din 74 de mame, fiecare relatând despre experiența trăită cu cel mai mic copil din familie. Vârsta medie a copiilor a fost de 21,2 luni, cu variații între 1 lună și 10 ani. Pentru a evalua diferențele potențiale privind sprijinul acordat mamelor pentru alăptare în maternitate, lotul general de studiu a fost subdivizat în două subloturi: copii născuți la termen (n = 66; 89,2%) și copii născuți prematur, înainte de 37 de săptămâni (n = 8; 10,8%), Dintre aceștia, un copil a fost încadrat în categoria prematurității severe (28–32 săptămâni), iar șapte au fost clasificați ca prematuri tardivi (34–36 săptămâni).

În ceea ce privește greutatea la naștere, dintre nou-născuții la termen, jumătate (50%) au avut o greutate peste 3500 g, iar cealaltă jumătate s-a situat în intervalul 2500-3000 g. În sublotul copiilor prematuri, șapte copii (87,5%) au prezentat o greutate la naștere cuprinsă între 2500–3000 g, în timp ce un singur copil născut cu vârsta gestațională de 34–36 săptămâni (12,5%) avea o greutate la naștere sub 2500 grame. Totodată, în grupul copiilor născuți la termen, 65,2% s-au născut prin naștere naturală, iar 34,8% prin cezariană cu anestezie epidurală. În sublotul copiilor prematuri, doar 2 nou-născuți (25,0%) au fost aduși pe lume vaginal, în timp ce 5 copii (62,5%) s-au născut prin cezariană cu anestezie epidurală, iar un copil (12,5%) prin cezariană cu anestezie generală.

Analiza statistică a fost realizată utilizând metode descriptive, prin calculul frecvențelor absolute și al proporțiilor.

De asemenea, au fost aplicate metode comparative pentru identificarea diferențelor între variabile, cu ajutorul instrumentului online oferit de GraphPad QuickCalcs (https://www.graphpad.com/quickcalcs/).

Rezultate și discuții.

În cadrul studiului, pentru intervalul de vârstă 0-3 luni, s-au constatat diferențe importante în modul de hrănire al sugarilor, determinate atât de tipul nașterii, cât și de prematuritate (Figura 1). La copiii născuți la termen prin naștere vaginală, 76,8% au fost alăptați exclusiv la sân, ceea ce a demonstrat că această categorie a beneficiat cel mai mult de hrănirea optimă recomandată. Un procent de 11,6% dintre sugari

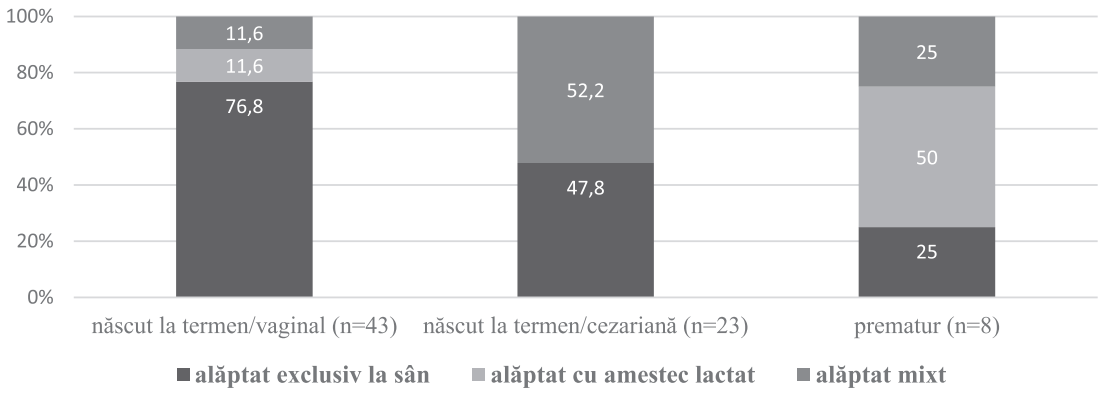


Figura 1. Modul de alăptare a sugarilor cu vârsta de la 0 la 3 luni (n=74)

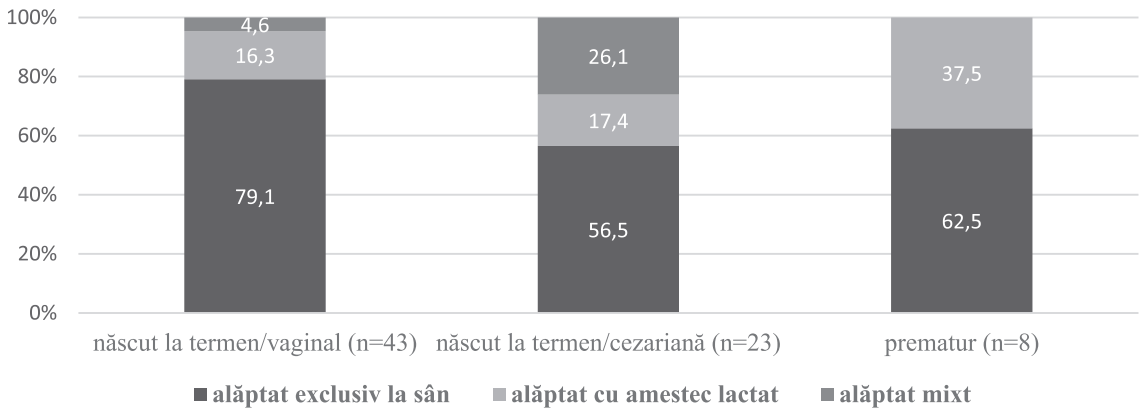


Figura 2. Modul de alăptare a sugarilor cu vârsta de la 3 la 6 luni (n=74)

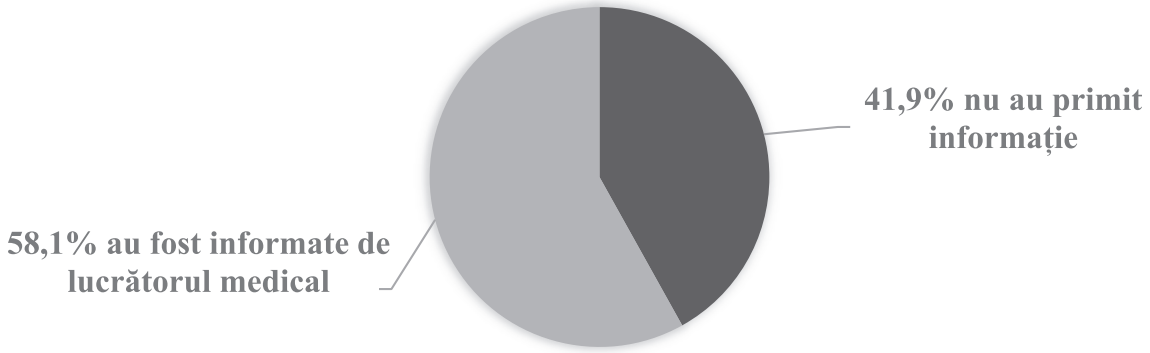


Figura 3. Informarea mamelor privind riscurile suplimentelor alimentare în primele 6 luni de viață ale copilului (n=74)

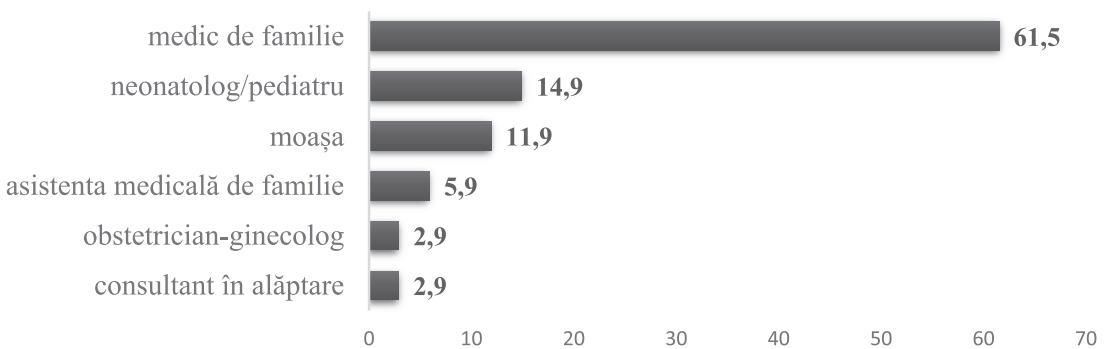


Figura 4. Sursa informațiilor privind riscurile suplimentării (n=34)

au primit alimentație cu amestec lactat, iar aceeași proporție a fost înregistrată și pentru alimentația mixtă. Aceste rezultate au confirmat că nașterea naturală a favorizat inițierea și menținerea alăptării încă din primele luni.

În cazul copiilor născuți la termen prin cezariană, situația a fost diferită: doar 47,8% au fost alăptați exclusiv la sân, iar majoritatea (52,2%) au fost hrăniți mixt. Nu s-au raportat cazuri de alimentație cu amestec lactat în această categorie. Aceste date au arătat că nașterea prin cezariană a avut un impact negativ asupra menținerii alăptării exclusive, probabil din cauza întârzierii inițierii și a separării timpurii mamă-copil.

La copiii prematuri, doar 25% au fost alăptați exclusiv la sân. Jumătate dintre aceștia (50%) au necesitat alimentație cu amestec lactat, iar 25% au fost hrăniți mixt. Aceste rezultate au reflectat provocările suplimentare întâlnite în cazul prematurității, unde nevoile nutriționale crescute și dificultățile de adaptare au impus adesea suplimentarea hrănirii naturale.

În cadrul studiului, pentru intervalul de vârstă 3-6 luni, s-au observat diferențe semnificative în ceea ce privește modul de hrănire al sugarilor, influențate de tipul de naștere și de prematuritate (Figura 2). La copiii născuți la termen prin naștere vaginală, alăptarea exclusivă la sân a fost menținută într-o proporție foarte ridicată, de 79,1%, chiar mai mare decât în primele trei luni. Doar 16,3% dintre sugari au primit alimentație cu amestec lactat, iar un procent redus, de 4,6%, au fost hrăniți mixt. Acest fapt a demonstrat că nașterea vaginală a favorizat nu doar inițierea, ci și continuitatea alăptării exclusive.

În cazul copiilor născuți la termen prin cezariană, procentul de alăptare exclusivă a crescut la 56,5%, ceea ce a arătat o recuperare parțială față de perioada 0–3 luni. Totuși, o parte importantă dintre sugari au fost hrăniți mixt (26,1%) sau cu amestec lactat (17,4%). Aceste date au confirmat faptul că nașterea prin cezariană s-a asociat cu dificultăți mai mari în menținerea alăptării exclusive, deși unele mame au reușit să îmbunătățească această practică după primele luni.

Pentru copiii prematuri, 62,5% au fost alăptați exclusiv la sân, ceea ce a reprezentat o creștere considerabilă față de perioada anterioară. Totuși, 37,5% dintre aceștia au necesitat alimentație cu amestec lactat, ceea ce a reflectat faptul că nevoile nutriționale speciale ale prematurilor au impus adesea completarea hrănirii naturale. În această categorie, nu s-au raportat cazuri de alimentație mixtă.

La întrebarea referitoare la cine a furnizat informații despre riscurile administrării de apă, lapte praf sau alte suplimente în primele șase luni de viață ale copilului alăptat, răspunsurile mamelor au evidențiat diferențe notabile (Figura 3). În 58,1% dintre cazuri, informațiile au fost oferite de către lucrători medicali. Totuși, în 41,9% dintre cazuri, mamele au declarat că nu au primit nicio informare oficială. O parte dintre acestea au menționat că s-au documentat pe cont propriu, accesând resurse online sau consultând broșuri distribuite în cadrul vizitelor medicale.

Analizând detaliat categoriile de lucrători medicali care au furnizat informații mamelor, datele arată că medicul de familie a fost menționat cel mai frecvent, în 61,5% dintre cazuri. Acesta a fost urmat de medicul neonatolog sau pediatru (14,9%), moașa (11,9%), asistenta medicală de familie (5,9%), iar cu ponderi reduse, obstetricianul-ginecolog și consultantul în alăptare, fiecare în 2,9% dintre cazuri (Figura 4).

Pentru copiii născuți la termen prin naștere vaginală, 44,3% dintre mame și-au ținut copilul în brațe în primele 30 de minute, iar 20,9% între 30 și 60 de minute (Figura 5). Totuși, 27,9% dintre mame au relatat că acest contact a avut loc abia după mai mult de o oră, iar 6,9% nu și-au amintit momentul exact. Aceste rezultate au arătat că, în cazul nașterii naturale, majoritatea copiilor au beneficiat de un contact relativ rapid, favorabil inițierii alăptării și atașamentului.

În schimb, pentru copiii născuți la termen prin cezariană, situația a fost diferită: doar 21,7% dintre mame și-au ținut copilul în primele 30 de minute, iar doar 4,4% între 30 și 60 de minute. Procentul cel mai mare, 52,2%, a fost raportat pentru un contact întârziat, de peste o oră, iar 21,7% dintre mame nu au putut preciza momentul. Aceste date au confirmat faptul că nașterea prin cezariană a dus la întârzieri semnificative în contactul mamă–copil imediat după naștere.

La copiii prematuri, distribuția a fost mai variată: 25% dintre mame au raportat că și-au ținut copilul în primele 30 de minute, tot 25% între 30 și 60 de minute, iar 37,5% abia după mai mult de o oră. Doar 12,5% dintre mame nu și-au amintit momentul. Aceste rezultate au reflectat realitatea clinică a prematurității, unde stabilizarea medicală a copilului are prioritate, ceea ce duce frecvent la amânarea contactului direct cu mama.

Pentru copiii născuți la termen prin naștere vaginală, majoritatea covârșitoare (79,1%) au beneficiat de sprijin pentru alăptare în primele 6 ore de viață, iar doar 20,9% au primit acest ajutor mai târziu. Această situație a arătat că nașterea naturală a facilitat accesul rapid la suport pentru inițierea hrănirii la sân (Figura 6).

În cazul copiilor născuți la termen prin cezariană, doar 60,9% dintre mame au primit ajutor cu alăptarea

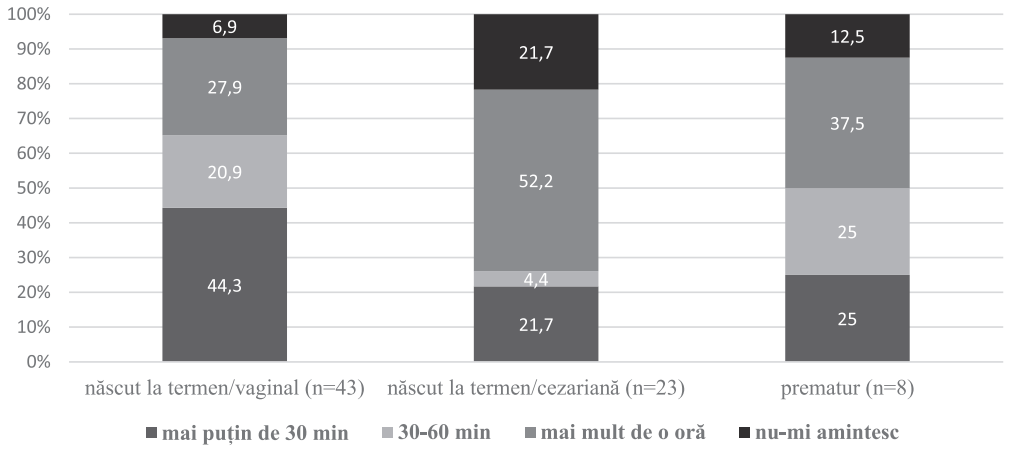


Figura 5. Durata momentului în care mamele și-au ținut pentru prima dată copilul în brațe

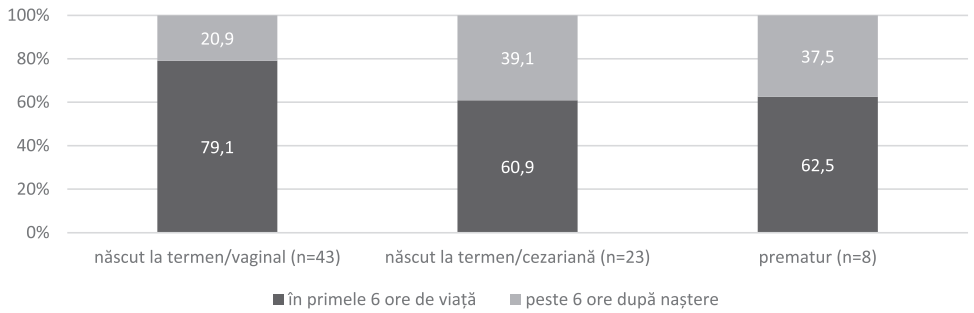


Figura 6. Momentul în care mamele au primit ajutor cu alăptarea din partea cadrelor medicale din maternitate

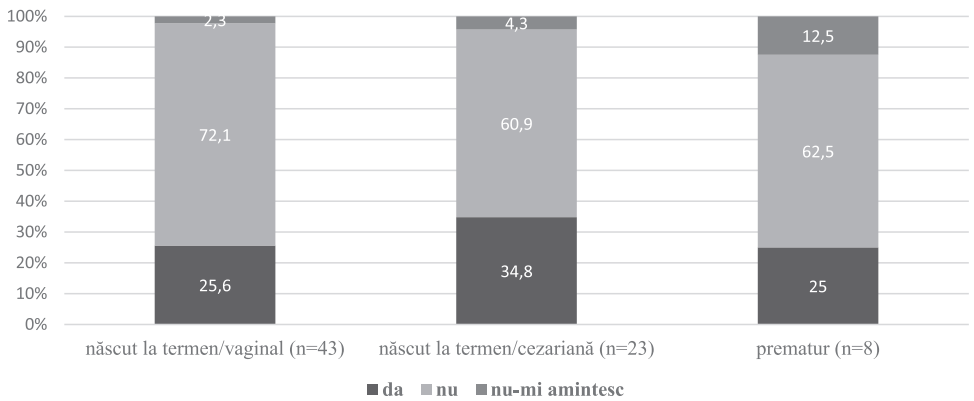


Figura 7. Ajutor oferit mamelor cu cu extracția laptelui

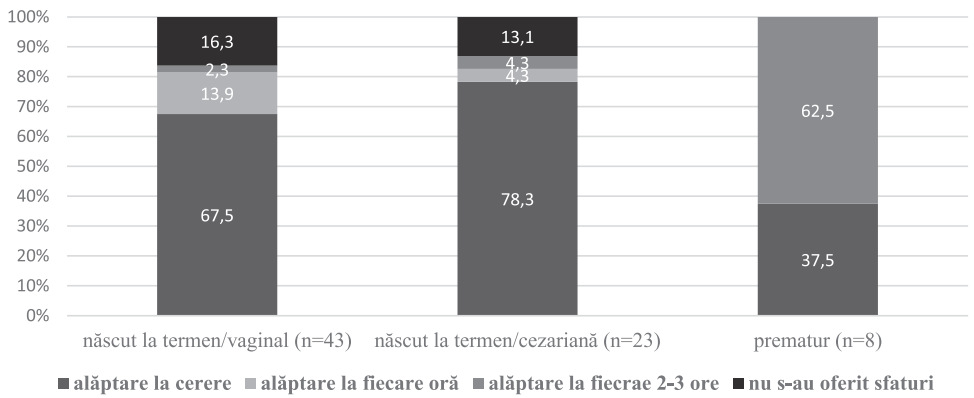


Figura 8. Recomandările primite de mame privind frecvența alăptării

în primele 6 ore, în timp ce 39,1% au beneficiat de acest sprijin abia după 6 ore de la naștere. Rezultatele au confirmat faptul că nașterea prin cezariană s-a asociat cu întârzieri considerabile în oferirea suportului necesar pentru inițierea alăptării.

Pentru copiii prematuri, 62,5% au primit ajutor în primele 6 ore, iar 37,5% după această perioadă. Deși peste jumătate dintre prematuri au beneficiat de sprijin precoce, proporția celor care au primit ajutor mai târziu a fost totuși mai mare comparativ cu sugarii născuți la termen prin naștere vaginală. Această situație a reflectat provocările suplimentare generate de starea de sănătate și de nevoile medicale imediate ale prematurilor.

În cadrul studiului, s-a analizat și dacă mamele au primit ajutor cu extracția laptelui, un aspect relevant mai ales pentru cazurile de dificultăți de alăptare sau pentru situațiile în care copilul nu a putut fi pus imediat la sân (Figura 7). La copiii născuți la termen prin naștere vaginală, doar 25,6% dintre mame au primit ajutor pentru extracția laptelui, în timp ce majoritatea, 72,1%, au declarat că nu au beneficiat de acest sprijin. Un procent foarte mic (2,3%) nu și-a amintit situația. Acest fapt a arătat că, pentru mamele care au născut natural și au putut iniția alăptarea relativ repede, necesitatea extracției asistate a fost mai redusă.

În cazul nașterilor la termen prin cezariană, 34,8% dintre mame au primit ajutor cu extracția laptelui, iar 60,9% nu au beneficiat de această intervenție. 4,3% dintre ele nu și-au amintit dacă au primit sprijin. Procentul mai mare de mame care au avut nevoie de ajutor comparativ cu nașterile vaginale sugerează că dificultățile legate de inițierea alăptării după cezariană au impus mai frecvent intervenții suplimentare.

Pentru mamele cu copii prematuri, 25% au beneficiat de ajutor pentru extracția laptelui, iar 62,5% nu au primit acest sprijin. Totuși, un procent mai mare decât în celelalte grupuri (12,5%) nu și-au amintit situația. Datele au reflectat faptul că, deși prematuritatea aduce frecvent provocări în hrănirea naturală, sprijinul pentru extracția laptelui nu a fost aplicat constant și a variat mult în funcție de caz.

În cadrul studiului, s-au analizat și recomandările primite de mame privind frecvența alăptării. La copiii născuți la termen prin naștere vaginală, 67,5% dintre mame au primit sfatul de a alăpta la cerere, ceea ce reflectă alinierea la practicile recomandate pentru menținerea lactației. Totuși, 13,9% au fost îndrumate să alăpteze la fiecare oră, iar 2,3% la intervale de 2–3 ore. În 16,3% dintre cazuri nu s-au oferit sfaturi privind frecvența alăptării, ceea ce a indicat o lipsă de uniformitate în consiliere.

În cazul nașterilor la termen prin cezariană, 78,3% dintre mame au primit recomandarea de a alăpta la cerere, un procent chiar mai ridicat decât în cazul nașterilor vaginale. Cu toate acestea, 4,3% au fost sfătuite să alăpteze la fiecare oră și același procent la 2–3 ore. În 13,1% dintre situații nu s-au oferit sfaturi. Rezultatele au arătat că, deși majoritatea recomandărilor au fost orientate spre alăptarea la cerere, sprijinul nu a fost întotdeauna consecvent.

La copiii prematuri, situația a fost diferită: doar 37,5% dintre mame au primit recomandarea de alăptare la cerere, în timp ce 62,5% au fost îndrumate să alăpteze la intervale fixe de 2–3 ore. Nu s-au raportat sfaturi de alăptare la fiecare oră și, important, nu au existat cazuri în care să nu se fi oferit recomandări. Acest rezultat reflectă faptul că, în cazul prematurilor, alăptarea este gestionată mai strict, cu programare atentă a meselor, pentru a răspunde nevoilor medicale și de creștere ale copilului.

În cadrul studiului, s-au analizat și recomandările oferite mamelor cu privire la durata alăptării. Pentru copiii născuți la termen prin naștere vaginală, 51,2% dintre mame au primit sfatul de a alăpta atât timp cât dorește copilul, ceea ce corespunde recomandărilor actuale privind hrănirea la cerere. Un procent redus, de 11,6%, au fost îndrumate să limiteze durata alăptării la 10–20 sau 15–30 de minute. Totuși, un procent destul de mare, 37,2%, au relatat că nu au primit niciun fel de recomandare în acest sens, ceea ce a reflectat lipsa unei abordări uniforme.

În cazul copiilor născuți la termen prin cezariană, majoritatea mamelor (73,9%) au fost sfătuite să alăpteze în funcție de dorința copilului. Doar 8,7% au primit indicații de limitare a duratei alăptării, iar 17,4% au declarat că nu au primit sfaturi. Acest rezultat a arătat că, în ciuda provocărilor legate de inițierea alăptării după cezariană, recomandările medicale s-au orientat predominant spre hrănirea flexibilă, bazată pe nevoile sugarului.

Pentru copiii prematuri, 62,5% dintre mame au primit recomandarea de a alăpta atât timp cât dorește copilul, în timp ce niciuna nu a fost sfătuită să limiteze durata alăptării la intervale fixe. Cu toate acestea, 37,5% au declarat că nu au primit niciun fel de recomandare. Situația reflectă o abordare mixtă: pe de o parte, sprijinirea alăptării la cerere pentru prematuri, pe de altă parte, o lipsă de uniformitate în consilierea mamelor aflate în situații delicate.

Analiza utilizării suzetei la sugari a demonstrat că în sublotul de sugari născuți la termen prin naștere vaginală, 25,6% au folosit suzeta, iar 74,4% nu au utilizat-o. Aceasta arată că, în general, majoritatea părinților au evitat introducerea suzetei în această categorie. În cazul copiilor născuți la termen prin cezariană, 30,4% au folosit suzeta, iar 69,6% nu au utilizat-o. Procentul ușor mai ridicat de utilizare

comparativ cu nașterile vaginale sugerează că, în anumite situații, suzeta a fost introdusă mai frecvent, posibil pentru a liniști copilul în contextul unor dificultăți inițiale de alăptare. La copiii prematuri, 25% au folosit suzeta, iar 75% nu. Aceasta arată că, și în cazul prematurilor, utilizarea suzetei a fost relativ limitată, probabil fiind gestionată mai strict de către personalul medical pentru a nu interfera cu alăptarea.

A fost evaluat și dacă personalul maternității a oferit mamei recomandări privind modalitățile sau locurile unde poate solicita ajutor pentru alăptare după externare. Rezultatele au arătat diferențe moderate între grupuri. La copiii născuți la termen prin naștere vaginală, doar 32,6% dintre mame au declarat că au primit astfel de recomandări, în timp ce 67,4% nu au beneficiat de aceste informații. Aceasta arată că, pentru majoritatea, sprijinul postnatal nu a fost suficient pregătit încă din maternitate. În cazul nașterilor prin cezariană, proporția a fost și mai scăzută: doar 26,1% dintre mame au primit informații despre unde să caute ajutor pentru alăptare, comparativ cu 73,9% care nu au primit. Acest fapt a evidențiat o lacună importantă, având în vedere că mamele care au născut prin cezariană întâmpină frecvent dificultăți mai mari în menținerea lactației.

Pentru copiii prematuri, situația a fost ceva mai bună: 37,5% dintre mame au primit recomandări despre sprijinul disponibil după externare, însă majoritatea (62,5%) nu au beneficiat de aceste informații. Aceasta a reflectat o practică încă insuficient implementată, deși mamele prematurilor au nevoie de îndrumare specializată pentru a face față provocărilor legate de alăptare.

Concluzii.

● **Alăptare exclusivă:** cea mai frecventă la copiii născuți vaginal la termen; mai redusă la cezariană și foarte scăzută la prematuri, cu o ușoară creștere între 3-6 luni.

● **Contact timpuriu mamă–copil:** cel mai rapid după nașterile vaginale, întârziat semnificativ la cezariană și prematuri.

● **Sprijin pentru alăptare:** oferit mai precoce mamelor care au născut natural, dar întârziat la cezariană și prematuri.

● **Extracția laptelui:** sprijinul a fost redus în general, mai frecvent la cezariană, dar insuficient la prematuri.

● **Frecvența alăptării:** la termen s-a recomandat predominant alăptarea la cerere, iar la prematuri hrănirea la intervale regulate.

● **Durata alăptării:** recomandarea dominantă a fost „cât dorește copilul”, dar multe mame – mai ales după naștere vaginală sau cu prematuri – nu au primit sfaturi clare.

● **Suzeta:** utilizarea a fost redusă în toate categoriile, ceva mai frecventă la sugarii născuți prin cezariană.

● **Sprijin postnatal:** majoritatea mamelor nu au primit informații despre unde să caute ajutor după externare; situația cea mai defavorabilă a fost la nașterile prin cezariană.

Pe baza concluziilor studiului, se recomandă intensificarea sprijinului pentru alăptarea exclusivă, mai ales în cazul mamelor care nasc prin cezariană sau care au copii prematuri, prin consiliere imediată și continuă. Este important ca personalul medical să promoveze contactul piele-la-piele cât mai devreme posibil, indiferent de tipul nașterii, pentru a facilita inițierea alăptării și crearea legăturii emoționale.

Ajutorul pentru alăptare și, atunci când este necesar, pentru extracția laptelui, trebuie oferit precoce și constant, astfel încât să fie evitate dificultățile legate de lactație. Totodată, recomandările privind frecvența și durata alăptării ar trebui să fie clare, uniforme și adaptate nevoilor fiecărui copil, inclusiv ale prematurilor.

Limitarea utilizării suzetei în primele luni poate sprijini menținerea alăptării exclusive, iar maternitatea are un rol esențial în a orienta mamele către surse de sprijin postnatal, pentru ca acestea să știe unde pot solicita ajutor după externare.

Bibliografie.

1. Akah G, Okwen N, Karimuribo ED, Ngowi HA, Fombang EN. *Exclusive Breastfeeding and Its Determinants in Yaoundé, Cameroon: A Retrospective Survival Analysis*. J. Pregnancy, 2022; 2022:8396586. E-ISSN 2090-2735 doi: 10.1155/2022/8396586.
2. Bagci Bosi AT, Eriksen KG, Sobko T, Wijnhoven TM, Breda J. *Breastfeeding practices and policies in WHO European Region Member States*. Public Health Nutr., 2016; 19(4):753-64. E-ISSN 1475-2727. doi: 10.1017/S1368980015001767.
3. Binns C, Lee M, Low WY. *The Long-Term Public Health Benefits of Breastfeeding*. Asia Pac J Public Health, 2016; 28(1):7-14. E-ISSN 1941-2479. doi: 10.1177/1010539515624964.
4. Cosemans C, Nawrot TS, Janssen BG, Vriens A, Smeets K, Baeyens W, Bruckers L, Den Hond E, Loots I, Nelen V, Van Larebeke N, Schoeters G, Martens D, Plusquin M. *Breastfeeding predicts blood mitochondrial DNA content in adolescents*. Sci Rep., 2020;10(1):387. E-ISSN 2045-2322. doi: 10.1038/s41598-019-57276-z.
5. Couto G, Dias V, Oliveira I. *Benefits of exclusive breastfeeding: An integrative review*. NPT, 2020; 7(4):245-254. E-ISSN 2383-1162. doi: 10.18502/npt.v7i4.4034.
6. French CD, Shafique MA, Bang H, Matias SL. *Perinatal Hospital Practices Are Associated with Breastfeeding through 5 Months Postpartum among*

Women and Infants from Low-Income Households. J Nutr. 2023; 153(1):322-330. E-ISSN 1541-6100. doi: 10.1016/j.tjnut.2022.11.007.

7. Horta, Bernardo L, Bahl, Rajiv, Martinés, José Carlos, Victora, Cesar G & World Health Organization. *Evidence on the long-term effects of breastfeeding : systematic review and meta-analyses*. / Bernardo L. Horta ... [et al.]. World Health Organization, 2007, 57 p. https://iris.who.int/handle/10665/43623. ISBN 9789241595230.
8. Khan J, Vesel L, Bahl R, Martines JC. *Timing of breastfeeding initiation and exclusivity of breastfeeding during the first month of life: effects on neonatal mortality and morbidity - a systematic review and meta-analysis*. Matern. Child Health J., 2015; 19(3): 468-79. E-ISSN 1573-6628. doi: 10.1007/s10995-014-1526-8.
9. Motee A, Jeewon R. *Importance of Exclusive Breastfeeding and Complementary Feeding among Infants*. Curr Res Nutr Food Sci, 2014; 2(2). E-ISSN 2322–0007. doi: 10.12944/CRNFSJ.2.2.02.
10. Oddy WH. *Infant feeding and obesity risk in the child*. Breastfeed Rev., 2012; 20(2): E-ISSN 0729-2759. 7-12.
11. Schneider BC, Gatica-Domínguez G, Assunção MCF, Matijasevich A, Barros AJD, Santos IS, Silveira MF. *Introduction to complementary feeding in the first year of life and risk of overweight at 24 months of age: changes from 2004 to 2015 Pelotas (Brazil) Birth Cohorts*. Br J Nutr., 2020; 124(6): 620-630. E-ISSN 1475-2662. doi: 10.1017/S0007114520001634.
12. Scott JA, Ng SY, Cobiac L. *The relationship between breastfeeding and weight status in a national sample of Australian children and adolescents*. BMC Public Health, 2012; 12: 107. E-ISSN 1471-2458. doi: 10.1186/1471-2458-12-107.
13. Semenic S, Childerhose JE, Lauzière J, Groleau D. *Barriers, facilitators, and recommendations related to implementing the Baby-Friendly Initiative (BFI): an integrative review*. J Hum Lact., 2012; 28(3): 317-334. E-ISSN 1552-5732. doi: 10.1177/0890334412445195.
14. UNICEF; WHO. *Global Breastfeeding Scorecard 2023 Rates of Breastfeeding Increase Around the World Through Improved Protection and Support*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2023; pp. 1–9. Disponibil la: https://www.unicef.org/media/150586/file/Global%20breastfeeding%20scorecard%202023.pdf.
15. UNICEF. *Global Databases Breastfeeding Data from Demographic and Health Survey Data (DHS)*. 2023. Disponibil la: https://data.unicef.org/topic/nutrition/breastfeeding/
16. United Nation General Assembly. *Transforming Our World: The 2030 Agenda for Sustainable Development: Resolution Adopted by the General Assembly on 25 September 2015*. United Nation General Assembly: New York, NY, USA, 2015, volume 16301, pp. 1-35. Disponibil la: https://www.un.org/en/development/desa/population/migration/generalassembly/docs/globalcompact/A_RES_70_1_E.pdf
17. World Health Organization & United Nations Children's Fund (UNICEF). *Baby-friendly hospital initiative : revised, updated and expanded for integrated care*. World Health Organization, 2009. Disponibil la: https://iris.who.int/handle/10665/43593
18. World Health Organization; UNICEF. *Global Breastfeeding Scorecard 2021 Protecting Breastfeeding Through Bold National Actions During the Covid-19 Pandemic Call to Action Priorities*; World Health Organization: Geneva, Switzerland; UNICEF: New York, NY, USA, 2021; Disponibil la: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/348546/WHO-HEP-NFS-21.45-eng.pdf
19. World Health Organization. *Global Strategy for Infant and Young Child Feeding*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2003.
20. World Health Organization. *Infant and Young Child Feeding: Fact Sheet*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2023; Available online: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infant-and-young-child-feeding
21. World Health Organization. *Infant Feeding Guidelines: Summary*, 2013. Disponibil la: https://www.who.int/health-topics/breastfeeding#tab=tab_1
22. World Health Organization. *Promoting Breastfeeding and Complementary Foods*. World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2025. Disponibil la: https://www.who.int/europe/activities/promoting-breastfeeding-and-complementary-foods
23. World Health Organization. Regional Office for Europe and UNICEF. (2024). *Child and adolescent health in the WHO European Region: breastfeeding fact sheet. World Health Organization*. Regional Office for Europe. Disponibil la: https://iris.who.int/handle/10665/379213..

U.D.C.: 616.43-053.6-07:616-036.12
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.2-82.06

ALGORITHM FOR MONITORING PHYSICAL AND PUBERTAL DEVELOPMENT IN CHILDREN WITH CHRONIC DISEASES

Rodica EREMCIUC, MD, PhD, ORCID: 0000-0002-7610-1508,
Ninel REVENCO, MD, PhD, Professor, ORCID: 0000-0002-5229-7841
Department of Pediatrics, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova
e-mail: rodica.*eremciuc@usmf.md*

Summary.
Children with chronic diseases frequently present growth disorders and delayed puberty, complications that negatively impact general health status and quality of life. **Aim of the study**: to elaborate a diagnostic algorithm for endocrine comorbidities in pediatric chronic diseases, using juvenile idiopathic arthritis as a model.

According to the study design, children with juvenile idiopathic arthritis were included, in whom growth parameters, pubertal development, and endocrine function were assessed using age- and sex-specific percentiles. The investigations comprised anthropometric indices, Tanner staging, hormonal analyses, and ultrasound, integrated with clinical disease activity scores. Based on the obtained results and current literature data, a structured algorithm for auxological and pubertal monitoring was developed.

The study confirmed that growth delay, delayed or abnormal puberty, and endocrine comorbidities are frequent in children with chronic inflammatory diseases. Significant correlations were identified between growth velocity, pubertal progression, hormonal profiles, and disease activity. The proposed algorithm integrates anthropometric, pubertal, endocrine, and imaging evaluations, allowing early detection of developmental disorders and supporting individualized management.

Conclusions: The algorithm provides a practical framework for the systematic evaluation of physical and pubertal development in children with chronic diseases. Its implementation may improve early detection of growth and endocrine disorders, support therapeutic decisions, and optimize the long-term prognosis.

Keywords: chronic disease; children; growth monitoring; puberty; endocrine dysfunction; diagnostic algorithm; auxology.

Rezumat. Algoritm de monitorizare a dezvoltării fizice și pubertare la copii cu boli cronice.
Copiii cu boli cronice prezintă frecvent tulburări de creștere și pubertate întârziată, complicații care afectează negativ starea generală de sănătate și calitatea vieții. **Scopul studiului**: elaborarea unui algoritm diagnostic pentru comorbiditățile endocrine în bolile pediatrice cronice, utilizând artrita idiopatică juvenilă drept model.

Conform designului cercetării, au fost incluși copii cu artrită idiopatică juvenilă, la care s-au evaluat parametrii de creștere, dezvoltarea pubertară și funcția endocrină prin percentile specifice vârstei și sexului. Investigațiile au cuprins indici antropometrici, stadializarea Tanner, analize hormonale și ecografie, integrate cu scorurile clinice de activitate a bolii. Pe baza rezultatelor obținute și a datelor din literatura de specialitate, a fost elaborat un algoritm structurat de monitorizare auxologică și pubertară.

Studiul a confirmat că întârzierea creșterii, pubertatea întârziată sau anormală și comorbiditățile endocrine sunt frecvente la copiii cu boli inflamatorii cronice. S-au evidențiat corelații între viteza de creștere, progresia pubertară, profilurile hormonale și activitatea bolii. Algoritmul propus integrează evaluările antropometrice, pubertare, endocrine și imagistice, permițând identificarea precoce a tulburărilor de dezvoltare și facilitând managementul individualizat.

Concluzii: Algoritmul oferă un cadru practic pentru evaluarea sistematică a dezvoltării fizice și pubertare la copiii cu boli cronice. Implementarea lui poate îmbunătăți depistarea precoce a tulburărilor de creștere și endocrine, sprijinind deciziile terapeutice și optimizând prognosticul pe termen lung.

Cuvinte cheie: boală cronică; copii; monitorizarea creșterii; pubertate; disfuncții endocrine; algoritm diagnostic; auxologie.

Резюме. Алгоритм мониторинга физического и пубертатного развития у детей с хроническими заболеваниями.
У детей с хроническими заболеваниями часто отмечаются нарушения роста и задержка полового созревания, что отрицательно влияет на общее состояние здоровья и качество жизни. **Цель исследования**: разработка диагностического алгоритма для эндокринных коморбидностей при хронических заболеваниях у детей, используя ювенильный идиопатический артрит в качестве модели.

Согласно дизайну исследования, были включены дети с ювенильным идиопатическим артритом, у которых оценивались параметры роста, половое развитие и эндокринная функция с использованием возрастных и половых перцентилей. В исследование вошли антропометрические показатели, стадирование по Таннеру, гормональные анализы и ультразвуковое исследование, интегрированные с клиническими шкалами активности болезни. На основе полученных данных и анализа литературы был разработан структурированный алгоритм мониторинга роста и полового развития.

Исследование подтвердило, что задержка роста, позднее или аномальное половое созревание и эндокринные коморбидности часто встречаются у детей с хроническими воспалительными заболеваниями. Были выявлены значимые корреляции между скоростью роста, прогрессией полового созревания, гормональными профилями и активностью болезни. Предложенный алгоритм объединяет антропометрические, пубертатные, эндокринные и инструментальные оценки, позволяя выявлять нарушения развития на ранних стадиях и обеспечивая индивидуализированный подход к лечению.

Выводы: Алгоритм представляет собой практическую основу для систематической оценки физического и полового развития у детей с хроническими заболеваниями. Его внедрение может улучшить раннюю диагностику нарушений роста и эндокринных функций, поддержать терапевтические решения и оптимизировать долгосрочный прогноз.

Ключевые слова: хроническое заболевание; дети; мониторинг роста; пубертат; эндокринные дисфункции; диагностический алгоритм; ауксология.

Introduction.

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a heterogeneous group of inflammatory conditions defined by chronic arthritis and diverse clinical manifestations [1, 2]. According to the International League of Associations for Rheumatology, seven subtypes are recognized, classified by the extent and location of inflammation as well as specific biological markers [3].

Growth retardation and delayed puberty are among the most frequent complications in children with JIA, with significant consequences for health and quality of life [4, 5]. The severity of growth impairment depends largely on disease duration and activity, being most pronounced in patients with persistently elevated pro-inflammatory markers, especially in systemic and polyarticular subtypes [6]. Reported prevalence of growth retardation varies widely, from 8% to 41%, reflecting differences in disease subtype selection and outcome measures across studies [7, 8]. By contrast, the true incidence of delayed puberty remains insufficiently documented [9].

Normal growth is a complex process influenced by systemic and local mechanisms [10]. In JIA, chronic inflammation driven by cytokines, long-term glucocorticosteroid (GCS) therapy, and nutritional disturbances are key contributors to impaired growth and pubertal delay [11, 12]. Inflammatory burden may flatten weight curves and exacerbate stunting, while GCS use, though effective in controlling inflammation, further compromises growth and promotes excess weight gain [13, 14]. Dysregulation of the GH/IGF-1 axis has been described, yet mechanisms of hormonal resistance in growth failure are not fully clarified [15]. In a cohort study, Songyi et al. demonstrated reduced IGF-1 levels in systemic and polyarticular JIA, with values preserved in oligoarticular and enthesitis-related subtypes. These findings indicate impaired pituitary function or reduced GH responsiveness under chronic inflammation, with weak to moderate negative correlations between IGF-1 and disease activity [16].

Puberty is also affected, with onset delayed by 0.4–2.2 years compared to healthy peers [17]. In some cohorts, none of the adolescents with JIA reached Tanner stage 5 by age 16, despite a physiologic onset of puberty [9]. The pubertal growth spurt may be blunted, particularly in systemic JIA, and adult height is often reduced compared with target expectations [18]. Advances in therapy, especially biologics, appear to improve growth velocity and mitigate long-term impact, likely through better disease control and reduced GCS exposure [13, 19].

Thyroid function is another determinant of growth and puberty. Thyroid hormone levels vary physiologically with age, while thyroid involvement in JIA may be functional, structural, or autoimmune [20]. Only limited research has explored the link between JIA and autoimmune thyroiditis [21], and comprehensive studies of thyroid involvement in JIA are lacking.

In Moldova, the last studies conducted provide valuable data on growth and endocrine disturbances in children with chronic diseases and permit us to design a diagnostic algorithm for monitoring these conditions. Furthermore, national data on thyroid pathology in the general pediatric population are still limited. Given that consequences of chronic inflammation begin early, preventive auxological screening in children with JIA is essential. Early identification of growth and developmental impairment may allow timely therapeutic adjustments and improve long-term outcomes.

Taken together, these considerations highlight the need for in-depth studies to identify and monitor risk factors impacting growth and puberty in JIA. A detailed assessment of hormonal axes and endocrine autoimmunity represents a valuable strategy for optimizing disease management and improving the quality of life of affected children.

The aim of the research is to develop a diagnostic algorithm for endocrine comorbidities in chronic pediatric diseases, using juvenile idiopathic arthritis as a model.

Methods.

To achieve the research aim, a cross-sectional descriptive observational study was initially conducted, which was later extended into an analytic observational cohort study. Children for the descriptive study were selected from the Rheumatology section of the IMSP Mother and Child Institute, based on admission records from nominal lists.

Inclusion criteria were: children diagnosed with juvenile idiopathic arthritis (JIA) according to ILAR/ACR criteria, disease onset before 16 years of age, and written informed consent from parents and/or caregivers. Children older than 14 years also provided their own consent.

Exclusion criteria included: children with other diffuse connective tissue diseases (systemic lupus erythematosus, acute rheumatic fever, systemic scleroderma, dermatomyositis/polymyositis, systemic vasculitis), known endocrine pathologies (pituitary insufficiency, hypothyroidism, diabetes, etc.), or refusal of participation by parents, caregivers, or the child.

The required sample size was calculated to ensure sufficient statistical power. Based on bibliographic data, growth retardation in children with JIA occurs in approximately 35–40% of cases ($P_0 = 0.40$). Assuming an expected prevalence of 80% in the research group ($P_1 = 0.80$) and an average proportion $P = 0.60$, the sample size formula was applied with $\alpha = 0.05$ ($Z\alpha = 1.96$), $\beta = 0.10$ ($Z\beta = 1.28$), and an anticipated dropout rate of 10% ($f = 0.10$, $q = 1/(1-f)$). The calculation indicated that at least 45 children with JIA should be included. To account for physiological variability, the study aimed to include 45 prepubertal and 45 pubertal-aged children.

Study methods varied by stage. Initially, epidemiological observation and data accumulation methods were employed. Direct methods included clinical observation, investigation, structured interviews, and longitudinal follow-up at 6, 12, and 18 months. Data were collected using a comprehensive patient examination questionnaire of 129 items, organized into sections covering general information, diagnosis and disease history, auxology, pubertal evaluation, clinical and endocrine features, laboratory results, and imaging data. This structured approach enabled integration of anthropometric, hormonal, and imaging parameters to support the development of the diagnostic algorithm.

Results.

The study demonstrated that autoimmune inflammatory processes in juvenile idiopathic arthritis (JIA) profoundly disrupt multiple hypothalamic-pituitary axes, leading to measurable impairments in growth patterns, pubertal development, and endocrine function, with variability depending on age, sex, disease subtype, and activity level.

Growth and GH/IGF-1 Axis: Growth retardation was observed in 15.46% of children (95% CI: 8.26–22.65%), malnutrition in 20.62% (95% CI: 12.56–28.66%), and overweight in 9.28% of cases. Prepubertal children showed lower mean DS for waist circumference, while during puberty, weight and BMI were more affected. Growth impairment was more pronounced in boys than girls across height, weight, and BMI. Differences were also significant according to Tanner stage.

By JIA subtype (Figure 1), the Z score for weight was significantly lower in children with systemic onset compared to those with oligoarticular onset ($p < 0.05$) and seronegative polyarticular onset ($p < 0.05$). Similarly, significant differences were observed with even stronger statistical significance for weight Z scores in systemic JIA versus oligoarticular ($p < 0.001$) and seronegative polyarticular onset ($p < 0.01$).

Low serum IGF-1 levels were found in 41.24% of children, and elevated IGF-BP3 in 43.30%. A strong positive correlation existed between these markers ($r=0.84$). No autoimmune involvement at the pituitary level was detected. A linear regression model was applied to assess the predictive relationship of the analyzed parameters. A statistically significant correlation was observed between serum IGF-1 levels and both the age of the subjects and the corresponding absolute anthropometric measurements (Table 1).

Therefore, adjusting IGF-1 interpretation for age, weight, and height is essential to ensure accurate evaluation of growth and endocrine status. Active hormonal screening may enable early identification of hypothalamic-pituitary-IGF1 axis dysfunction.

Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis: Late onset, slow progression, or stagnant puberty occurred in 24.44%, 26.67%, and 8.89% of children, respectively, with delayed puberty more frequent in boys. In girls, menstrual irregularities were reported

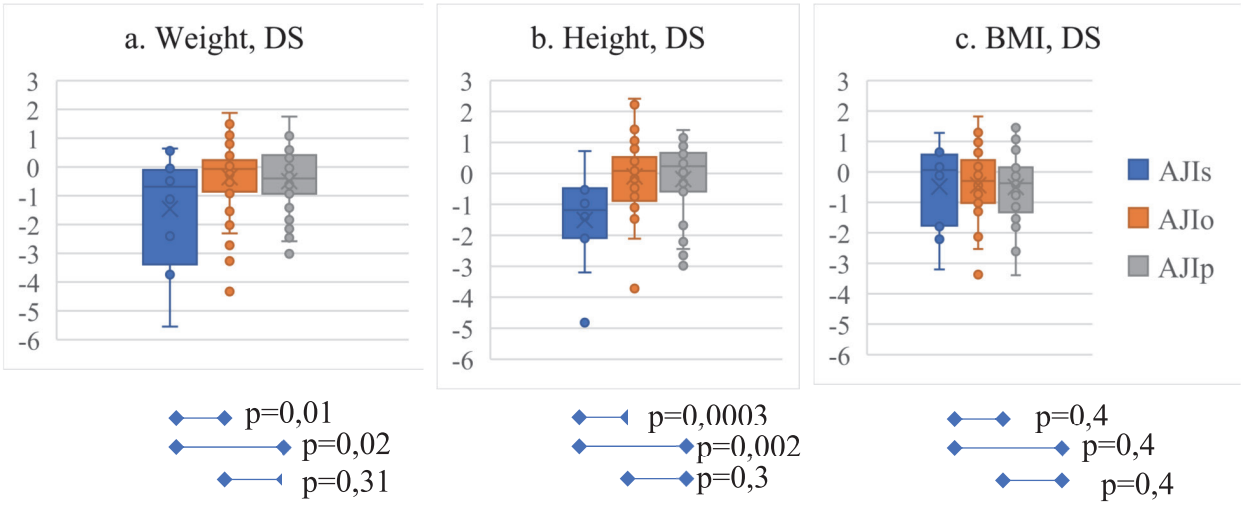
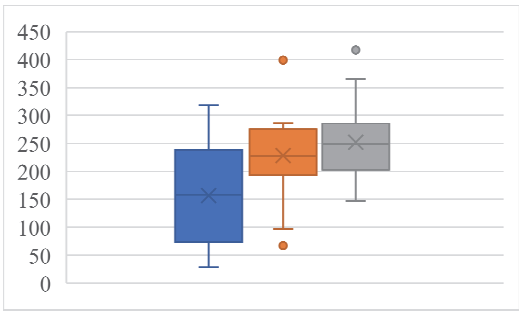


Figure 1. Evaluation of anthropometric indicators (weight, height) and BMI according to JIA onset subtype, SD

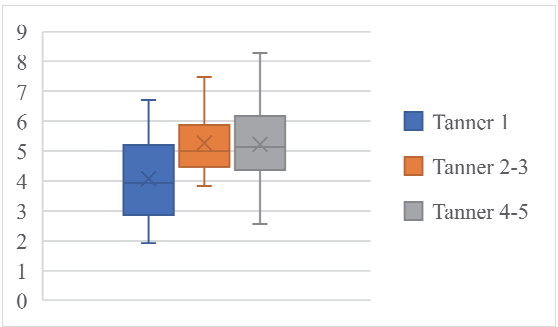
Table 1.

Evaluation of the influence of anthropometric indicators on the serum value of IGF1 by the method of logistic regression

Parameter	*Statistical indicator*						
	r	***r²***	***ß***	***ES***	***t stat***	***p***	***IÎ 95%***
Age (years)	0,67	0,44	13,48	1,53	8,79	**0,0000** (6,15E-14)	10,43; 16,52
Weight (kg)	0,69	0,48	3,76	0,4	9,37	**0,0000** (3,67E-15)	2,96; 4,56
Height (m)	0,72	0,53	255,6	24,6	10,36	**0,0000** (2,74E-17)	206,7; 304,64
BMI (kg/m²)	0,48	0,23	15,52	2,85	5,44	**0,0000** (4,11E-07)	9,85; 21,18



a. IGF1 mean values in research groups (ng/ml)



b. IGF-BP3 mean values in research groups (µg/ml)

	T_1	T_2	T_3
T_1		**0,03**	**0,001**
T_2			0,1
T_3			

c. Statistical value of IGF1 between study subgroups (student t-test, p-value)

	T_1	T_2	T_3
T_1		**0,01**	**0,02**
T_2			0,46
T_3			

d. Statistical value of IGF-BP3 between study subgroups (student t-test, p-value)

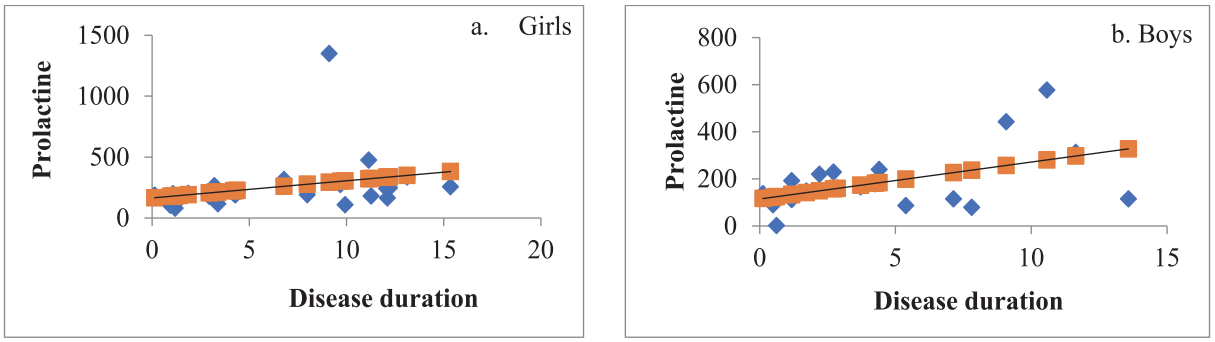
Figure 2. Evaluation of the hypothalamic-pituitary axis IGF1 (a) and IGF-BP3 protein (b) according to pubertal development and statistical significance (c, d)

in 60% of cases. Tanner stage progression over 6–18 months showed sex-based differences, with significant improvement in boys ($p<0.001$–0.01). Boys had lower Tanner scores than girls in oligoarticular and polyarticular seronegative subtypes ($p<0.05$).

Analysis according to Tanner developmental stages revealed significant differences in growth patterns (Figure 2). Growth velocity analysis by Tanner stage demonstrated that IGF-1 levels were significantly lower in the T1 subgroup compared to T2 ($p < 0.05$) and T3 ($p < 0.001$). Similarly, mean IGF-BP3 values differed significantly across the subgroups, with T1 showing lower levels compared to T2 and T3 ($p < 0.05$).

Elevated serum PRL levels were detected in 9.28% of cases, occurring more frequently in girls (13.21%) than in boys (4.55%, $p < 0.05$). When analyzed according to JIA onset subtype, statistically significant differences were observed between systemic JIA and oligoarticular JIA ($p < 0.05$), as well as between systemic JIA and seronegative polyarticular JIA ($p < 0.05$). Hyperprolactinemia correlates with disease duration with gender differences. Thus, a more intensely expressed prediction was identified in boys ($p<0.01$), compared to girls (figure 3).

Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis: In children with JIA, evaluation of thyroid function tests revealed subclinical hypothyroidism in 15.38% of



$r=0,279$; $r^2=0,078$; $p<0,05$ $r=0,475$; $r^2=0,226$; $p<0,01$

Figure 3. Predictive value of disease duration on serum prolactin values in girls (a.) and boys (b.) with JIA

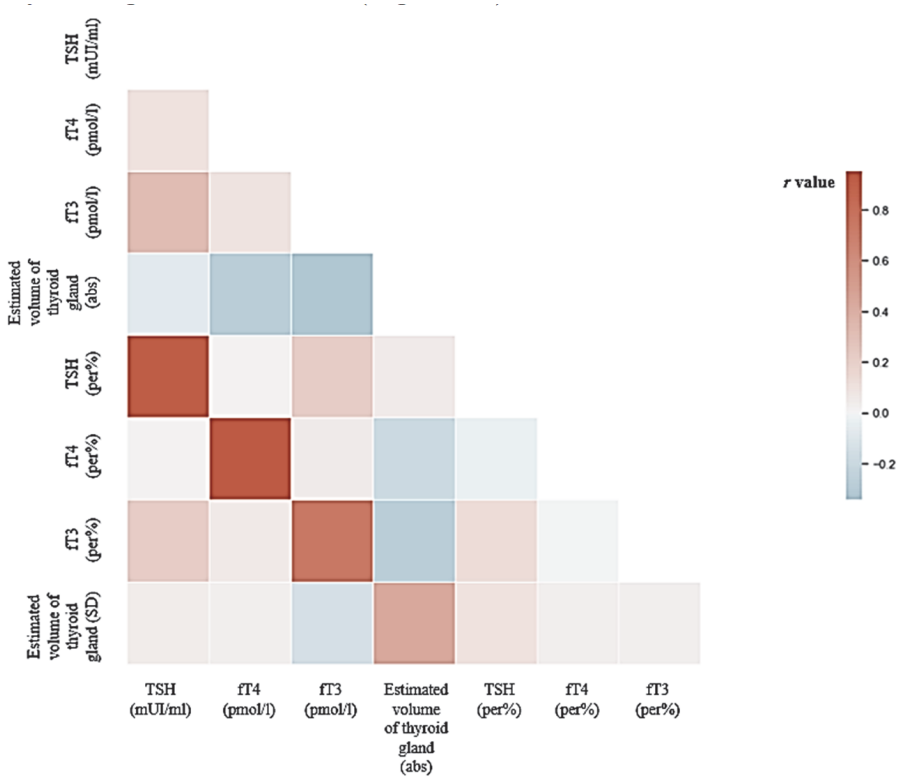


Figure 4. Graphic representation of the correlations between the absolute and categorical values of the functional and structural parameters of the thyroid gland in children with JIA

prepubertal children and 6.66% of pubertal children. Serum levels of thyroid hormones and TSH showed significant inter-individual variability, highlighting the necessity of using age- and sex-specific reference ranges (percentiles or standard deviations) for accurate interpretation. We observed a highly significant, directly proportional correlation between both absolute and percentile-based thyroid function test values and estimated thyroid gland volume (figure 4).

Regarding JIA characteristics, a significant inverse correlation was identified between TSH values and age categories, age at study enrollment, and disease duration. Additionally, a moderately significant, inversely proportional correlation was found between TSH values and anthropometric parameters, including weight, waist circumference, and BMI at enrollment. Importantly, categorical (percentile) TSH and thyroid hormone values were strongly directly correlated with disease activity as measured by DAS28.

These findings provided the evidence base for constructing a stepwise diagnostic algorithm for endocrine comorbidities in children with JIA, integrating growth, pubertal, and thyroid assessments.

Discussion.

The comparative analysis of our findings with existing literature and clinical guidelines underscores the complexity of endocrine comorbidities in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA) and highlights the necessity of a structured diagnostic and monitoring approach.

The integration of our data with previous studies allowed us to develop a stepwise diagnostic algorithm (Figure 5) aimed at optimizing patient management.

Growth evaluation remains a cornerstone of monitoring in JIA, as confirmed by both our study and prior reports. Delays in diagnosis and prolonged inflammatory activity are consistently associated with growth plate impairment [10]. Anthropometric measurements are reliable, low-cost, and non-invasive, making them feasible for routine clinical practice with minimal training [13]. Our results align with other studies, who observed significant differences in height, weight, and growth velocity between JIA subtypes, although BMI was not affected [22, 23]. These findings reinforce the importance of early identification and timely intervention, as controlling inflammation while minimizing steroid exposure is critical to preserving growth potential before epiphyseal closure [12]. Serum IGF-1 remains an essential laboratory marker for detecting GH axis disturbances and guiding individualized management [16].

Pubertal monitoring is equally important, with routine assessment of breast stage in girls and testicular volume in boys recommended for adolescents with chronic disease [13, 24]. Our analysis, consistent with other studies, emphasizes that hormonal changes often correlate with disease activity [13, 25, 26]. Correct interpretation of H-H-G axis hormones using age- and sex-specific percentiles is necessary for accurate clinical decision-making [27]. Screening for hyperprolactinemia is advised in children with growth delay or obesity, given its role in inflammation and potential impact on pubertal progression [28, 29].

Thyroid screening is another critical component of endocrine evaluation in JIA. Thyroid dysfunction may present with subtle or nonspecific symptoms, and age- and sex-adjusted reference ranges are essential for accurate interpretation [20, 21, 22, 30]. Systematic thyroid evaluation can enhance early detection and ensure equitable access to high-quality, evidence-based care delivered by multidisciplinary teams.

Overall, these findings highlight the value of a comprehensive diagnostic algorithm that integrates growth, pubertal, and thyroid assessments, providing a practical framework for early identification and individualized management of endocrine comorbidities in children with JIA.

Conclusions.

The stepwise diagnostic algorithm provides a practical and standardized framework for monitoring physical and pubertal development in children with chronic inflammatory diseases. By integrating anthropometric measurements, Tanner staging, hormonal assessments, and imaging, it enables early detection of endocrine comorbidities, guides individualized management, and supports timely therapeutic decisions. Its application in clinical practice can improve growth and developmental outcomes, enhance the quality of care, and promote consistent monitoring across different healthcare settings.

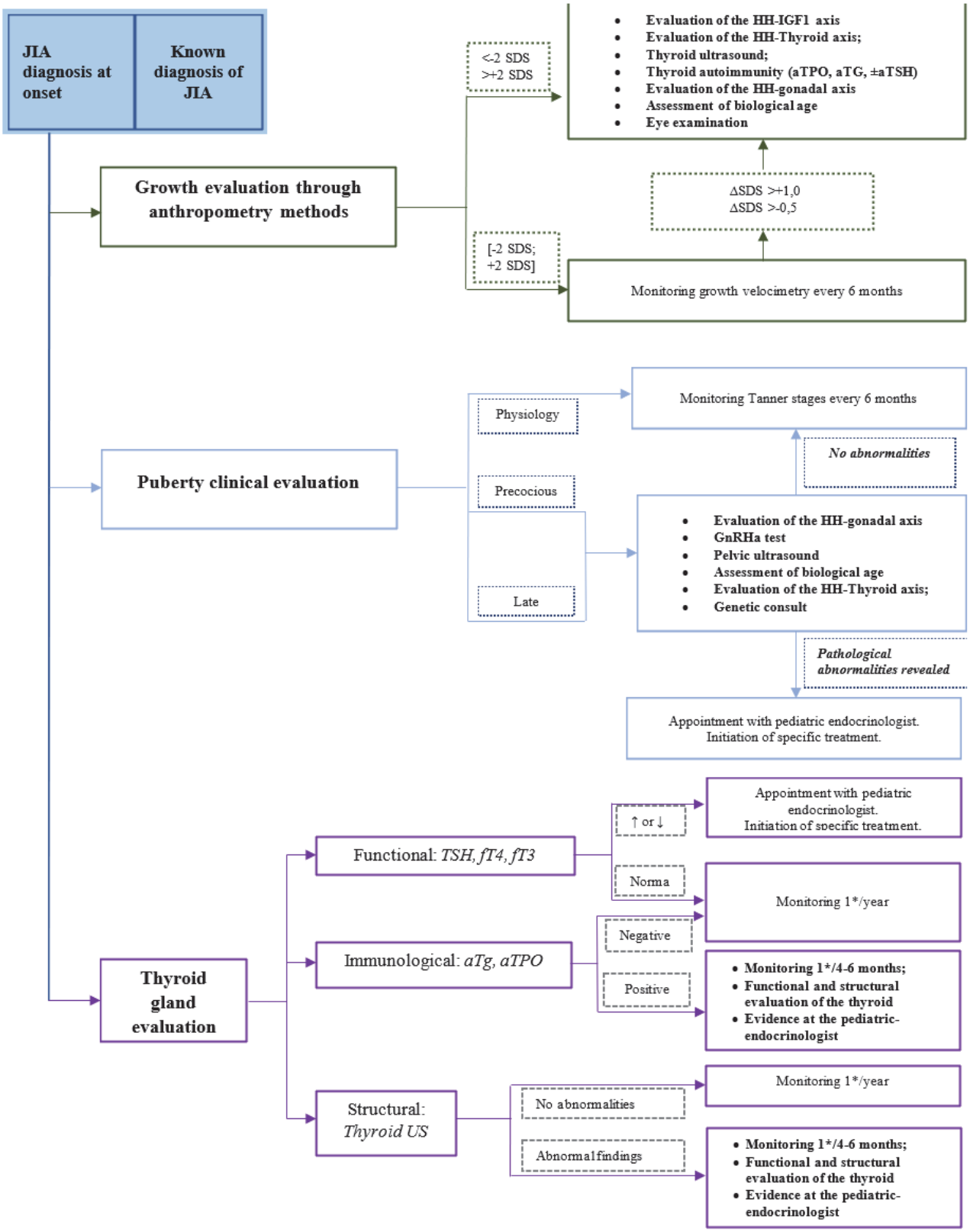


Figure 5. Diagnosis and management of endocrine comorbidities in JIA

Bibliography.

1. Revenco N. *Reumatologie pediatrica - Ghid pentru rezidenti*. Chișinău: Tipografia „Reclama", 2018, 276 p. ISBN 978-9975-58-147-9.
2. Slamang, W., Scott, C., Foster, H. *A narrative review of the management of juvenile idiopathic arthritis*. In: Paediatric Task Force. Global Musculoskeletal Health. 2022. 113p.
3. Tronconi, E., Miniaci, A., Pession, A.: *The autoimmune burden in juvenile idiopathic arthritis*. Ital J Pediatr. 43, (2017). doi.org/10.1186/s13052-017-0373-9
4. Alsulami, R.A., Alsulami, A.O., Muzaffer, M.A. *Growth Pattern in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis: A Retrospective Study*. Open J Rheumatol Autoimmune Dis. 2017; 07, pp. 80–95. DOI: 10.4236/ojra.2017.71007
5. Simon, T.A., Harikrishnan, G.P., Kawabata, H., Singhal, S., Brunner, H.I., Lovell, D.J.: *Prevalence of co-existing autoimmune disease in juvenile idiopathic arthritis: A cross-sectional study*. Pediatric Rheumatology.2020; 18. https://doi.org/10.1186/s12969-020-00426-9
6. Cirillo, F., Lazzeroni, P., Sartori, C., Street, M.E. *Inflammatory diseases and growth: Effects on the GH–IGF axis and on growth plate*. In: International Journal of Molecular Sciences. 2017; 18(9); 19 p. DOI: 10.3390/ijms18091878
7. Guzman J., Kerr T., Ward L.M., Ma J., Oen K., Rosenberg A.M., et al. *Growth and weight gain in children with juvenile idiopathic arthritis: Results from the ReACCh-Out cohort*. In:Pediatric Rheumatology. 2017; 15. DOI: 10.1186/s12969-017-0196-7
8. Kimura Y., Grevich S., Beukelman T., Morgan E., Nigrovic P.A., Mieszkalski K., et al. *Pilot study comparing the Childhood Arthritis & Rheumatology Research Alliance (CARRA) systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Consensus Treatment Plans*. In: Pediatric Rheumatology. 2017; 15. DOI: 10.1186/s12969-017-0157-1
9. Weisman H.M., Kimura Y., Schanberg L.E. *Pediatric Rheumatology, Comes of age: part 2.* Rheumatic Disease Clinics of North America. 2022. 812p. https://doi.org/10.1016/S0889-857X(21)01150-9
10. Wong S.C., Dobie R., Altowati M.A., Werther G.A., Farquharson C., Ahmed S.F. *Growth and the growth hormone-insulin like growth factor 1 axis in children with chronic inflammation: Current Evidence, Gaps in Knowledge, and Future Directions*. In: Endocrine Reviews. 2016; 37(1); pp.62-110. DOI: 10.1210/er.2015-1026
11. Raab A., Kallinich T., Huscher D., Foeldvari I., Weller-Heinemann F., Dressler F., et al. *Outcome of children with oligoarticular juvenile idiopathic arthritis compared to polyarthritis on methotrexate-data of the German BIKER registry*. In: Pediatric Rheumatology. 19, (2021). https://doi.org/10.1186/s12969-021-00522-4
12. Sederquist B., Fernandez-Vojvodich P., Zaman F., Sävendahl L. Impact of inflammatory cytokines on longitudinal bone growth. J Mol Endocrinol. 53, (2014). https://doi.org/10.1530/JME-14-0006
13. d'Angelo D.M., Di Donato G., Breda L., Chiarelli F.: Growth and puberty in children with juvenile idiopathic arthritis. In: Pediatric Rheumatology. 2021; 19:28. DOI: 10.1186/s12969-021-00521-5
14. Murray P.G., Clayton P.E. *Disorders of Growth Hormone in Childhood*. In: NCBI Bookshelf. Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. Endotext. MDText.com, Inc. 2022; 57 p.
15. Van Hemelrijck M., Shanmugalingam T., Bosco C., Wulaningsih W., Rohrmann S. *The association between circulating IGF1, IGFBP3, and calcium: Results from NHANES III*. In:Endocr Connect. 2015; 4, pp.187–195. https://doi.org/10.1530/EC-15-0039
16. Wit J.M., Joustra S.D., Losekoot M., Van Duyvenvoorde H.A., De Bruin C. *Differential diagnosis of the short IGF-I-deficient child with apparently normal growth hormone secretion*. In: Horm Res Paediatr; 2021; 94: 81-104. DOI: 10.1159/000516407 20
17. Umławska W., Prusek-Dudkiewicz A. *Growth retardation and delayed puberty in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis*. In: Archives of Medical Science. 2010; 6(1); pp.19-23. DOI: 10.5114/aoms.2010.13501
18. Gharahdaghi N., Phillips B.E., Szewczyk N.J., Smith K., Wilkinson D.J., Atherton P.J. *Links Between Testosterone, Oestrogen, and the Growth Hormone/Insulin-Like Growth Factor Axis and Resistance Exercise Muscle Adaptations*. In: Frontiers in Physiology. 2021; 11; 12p. DOI: 10.3389/fphys.2020.621226
19. Świdrowska J., Zygmunt A., Biernacka-Zielińska M., Stańczyk J., Smolewska E. *Influence of biologic therapy on growth in children with chronic inflammatory connective tissue diseases*. Reumatologia. 2015. 53, 14–20. https://doi.org/10.5114/reum.2015.50552
20. De Luca R., Davis P.J., Lin H.Y., Gionfra F., Percario Z.A., Affabris E., et al. *Thyroid Hormones Interaction With Immune Response, Inflammation and Non-thyroidal Illness Syndrome*. In: Frontiers in Cell and Developmental Biology . 2021; 8; 9p. DOI: 10.3389/fcell.2020.614030
21. Duncan Bassett J.H., Williams G.R.: *Role of thyroid hormones in skeletal development and bone maintenance*. In: Endocrine Reviews. 2016: 37(2); pp.135-187. 10.1210/er.2015-1106
22. van Straalen J.W., de Roock S., Giancane G., Alexeeva E., Koskova E., Mesa-del-Castillo Bermejo P., et al. *Prevalence of familial autoimmune diseases in juvenile idiopathic arthritis: results from the international Pharmachild registry*. In: Pediatric Rheumatology. 2022; 20. https://doi.org/10.1186/s12969-022-00762-y

23. Rakesh M., Sumantra S., Niloy K., Swati C., Avijit H., Tapas S. et al. *Growth of Children with Juvenile Idiopathic Arthritis*. Indian Pediatr. 2014; 51, pp.199–202
24. Kao K.T., Denker M., Zacharin M., Wong S.C. *Pubertal abnormalities in adolescents with chronic disease*. In: Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2019; 33:1–23. DOI: 10.1016/j.beem.2019.04.009
25. Maher S.E., Ali F.I. *Sexual maturation in Egyptian boys and girls with juvenile rheumatoid arthritis*. In: Rheumatol Int. 2013; 33: 2123–2126. https://doi.org/10.1007/s00296-013-2683-6 21
26. Zernyuk A.D., Cutusheva G.F., Kostik M.M., Masalova V. V. *Analysis of Menstrual Dysfunction in Girls Suffering from Juvenile Idiopathic Arthritis*. In: International Journal of BioMedicine. 2013: 3, pp.274–278.
27. Holmes D.T., van der Gugten J.G., Jung B., McCudden C.R. *Continuous reference intervals for pediatric testosterone, sex hormone binding globulin and free testosterone using quantile regression*. In: Journal of Mass Spectrometry and Advances in the Clinical Lab. 2021; 22: 64–70. https://doi.org/10.1016/j.jmsacl.2021.10.005
28. Clapp C., Ortiz G., García-Rodrigo J.F., Ledesma-Colunga M.G., Martínez-Díaz O.F., Adán, N., et al. *Dual Roles of Prolactin and Vasoinhibin in Inflammatory Arthritis*. In: Frontiers in endocrinology. 2022; 13: 7 p. DOI: 10.3389/fendo.2022.905756
29. Borba V.V., Zandman-Goddard G., Shoenfeld Y. *Prolactin and autoimmunity: The hormone as an inflammatory cytokine*. In: Best practice & Research clinical endocrinology & metabolism. 2019; 33(6): 15p. DOI: 10.1016/j.beem.2019.101324.
30. Yamada S., Horiguchi K., Akuzawa M., Sakamaki K., Yamada E., Ozawa A., et al. The Impact of Age- and Sex-Specific Reference Ranges for Serum Thyrotropin and Free Thyroxine on the Diagnosis of Subclinical Thyroid Dysfunction: A Multicenter Study from Japan. In: Thyroid. 2023; 33: 428–439. https://doi.org/10.1089/thy.2022.0567

Conflict of interest: The authors declare that they have no conflicts of interest.

Ethics approval: The study carried out was positively approved by the University's Research Ethics committee of the State of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemițanu", by the minutes no. 53 of April 12, 2018.

Authors' contributions: Both authors conceived and conducted the study, participated in study design, carried out the literature review, performed the statistical analysis, proposed the presented algorithm, and drafted the manuscript. NR provided critical guidance throughout the research process, and revised the manuscript for important intellectual content.

C.Z.U.: [616-053.2-056.5+616.8-008/.009-053.2]:159.9
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.2-82.07

DOMENIILE TULBURĂRILOR DE DEZVOLTARE LA COPII DE VÂRSTĂ MICĂ ÎN BAZA GHIDULUI PENTRU MONITORIZARE A DEZVOLTĂRII COPILULUI

Victoria CEPRAGA[1] , ORCID: 0009-0006-2611-3224
Olga CÎRSTEA[1], ORCID: 0000-0002-4213-1071
Dina BUJOR[1], ORCID: 0000-0003-2266-9752
Elena DOLAPCIU[1,2], ORCID: 0000-0003-1107-565X
Adela HORODIȘTEANU-BANUH [1,2]
Olesea GRIN[1,2], ORCID: 0009-0002-7716-097X
Svetlana HADJIU[1,2],
Ninel REVENCO[1,2] ORCID: 0000-0002-5229-7841
[1]Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Departamentul Pediatrie
[2]IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova
e-mail: *vic.ungurean55@gmail.com*

Rezumat.
Peste 200 de milioane de copii sub vârsta de 5 ani din țările cu venituri mici și medii (LMIC) nu reușesc să-și atingă potențialul maxim de dezvoltare în perioada copilăriei timpurii. Estimările globale ale prevalenței tulburărilor globale de dezvoltare (TGD) variază între 1-3%, însă există rapoarte recente care indică o prevalență mult mai mare (6,4%) în rândul copiilor din Turcia și de 8% în Emiratele Arabe Unite, iar TGD sunt raportate ca fiind cu 30% mai frecvente la băieți comparativ cu fetele.

Scopul studiului: evaluarea aplicabilității Ghidului de Monitorizare a Dezvoltării Copiilor (GMDC), identificarea factorilor de risc și determinarea spectrului tulburărilor de dezvoltare la copii de vârstă mică, în vederea îmbunătățirii intervențiilor de monitorizare a acestora.

Material și metode: studiul a cuprins o analiza retrospectivă a 97 de copii internați în Institutul Mamei și al Copilului, în perioada octombrie 2024-februarie 2025. Evaluarea tulburărilor de dezvoltare a fost realizată, conform instrucțiunilor și criteriilor stabilite în Ghidul de Monitorizare a Dezvoltării Copilului. Evaluarea statutului nutrițional a copiilor incluși în studiu a fost efectuată pe baza determinării indicelui de masă corporală (IMC), ca metodă validată pentru analiza proporționalității între greutate și înălțime.

Concluzii: În urma evaluării dezvoltării copiilor incluși în studiu, am constatat prezența unor afectări semnificative în multiple domenii ale dezvoltării. Astfel, 38,14% dintre copii au prezentat tulburări în domeniul jocului, evidențiind dificultăți în manifestarea comportamentelor intelectuale adecvate vârstei. Motricitatea fină a fost afectată la 29,90% dintre copii, iar motricitatea grosieră la 49,48%, indicând tulburări în coordonare și controlul motor. În ceea ce privește dezvoltarea limbajului, s-a constatat o afectare în 56,70% din cazuri pentru componenta expresivă și în 35,05% pentru cea receptivă, semnalând întârzieri în comunicarea verbală atât la nivelul exprimării, cât și al înțelegerii. Domeniul interacțiunii sociale a fost compromis la 35,05% dintre copii, reflectând dificultăți în stabilirea și menținerea viitoarelor relațiilor sociale. Totodată, 28,87% dintre copii au prezentat tulburări în abilitățile de autoîngrijire, indicând probleme în autonomia personală.

Cuvinte cheie: Ghidul pentru Monitorizare a Dezvoltării Copilului; tulburări de dezvoltare; factori de risc; copii de vârstă mică.

Summary. Areas of developmental disorders in young children based on the guide for monitoring child development.
More than 200 million children under the age of 5 in low- and middle-income countries (LMICs) fail to reach their full developmental potential during early childhood. Global estimates of the prevalence of global developmental disorders (GDD) range from 1-3%, but recent reports indicate a much higher prevalence (6.4%) among children in Turkey and 8% in the United Arab Emirates, and GDD are reported to be 30% more common in boys than girls.

Purpose of the study: assessing the applicability of the Child Development Monitoring Guide (CDMG), identifying risk factors and determining the spectrum of developmental disorders in young children, in order to improve their monitoring interventions.

Material and methods. The study included a retrospective analysis of 97 children hospitalized in the Institute of Mother and Child, between October 2024 and February 2025. The assessment of developmental disorders was carried out

according to the instructions and criteria established in the Child Development Monitoring Guide. The assessment of the nutritional status of the children included in the study was carried out based on the determination of the body mass index (BMI), as a validated method for the analysis of the proportionality between weight and height.

Conclusions. Following the assessment of the development of the children included in the study, we found the presence of significant impairments in multiple areas of development. Thus, 38.14% of the children presented disorders in the field of play, highlighting difficulties in manifesting intellectual behaviors appropriate to their age. Fine motor skills were affected in 29.90% of the children, and gross motor skills in 49.48%, indicating disorders in coordination and motor control. Regarding language development, an impairment was found in 56.70% of cases for the expressive component and in 35.05% for the receptive one, indicating delays in verbal communication both at the level of expression and comprehension. The area of social interaction was compromised in 35.05% of children, reflecting difficulties in establishing and maintaining future social relationships. At the same time, 28.87% of children presented disorders in self-care skills, indicating problems in personal autonomy.

Keywords: Child Development Monitoring Guide; developmental disorders; risk factors; young children.

Резюме. Направления развития у детей раннего возраста на основании руководства по мониторингу развития ребенка.

Более 200 миллионов детей в возрасте до 5 лет в странах с низким и средним уровнем дохода (СНСД) не достигают своего полного потенциала развития в раннем детстве. Глобальные оценки распространенности первазивных расстройств развития (ПРР) варьируются от 1 до 3%, но последние данные указывают на значительно более высокую распространенность (6,4%) среди детей в Турции и 8% в Объединенных Арабских Эмиратах, при этом ПРР, как сообщается, встречаются на 30% чаще у мальчиков, чем у девочек.

Цель исследования: оценить применимость Руководства по мониторингу развития детей (GMDC), факторы риска и определить спектр нарушений развития у детей раннего возраста с целью совершенствования методов их мониторинга.

Материалы и методы: В ретроспективном анализе 97 детей, госпитализированных в Институт матери и ребенка в период с октября 2024 года по февраль 2025 года, была проведена оценка нарушений развития проводилась в соответствии с инструкциями и критериями, установленными в Руководстве по мониторингу развития ребенка. Оценка нутритивного статуса детей, включенных в исследование, проводилась на основе определения индекса массы тела (ИМТ) как валидированного метода анализа пропорциональности между весом и ростом.

Выводы: После оценки развития детей, включенных в исследование, мы выявили наличие значительных нарушений в различных областях развития. Так, у 38,14% детей наблюдались нарушения в игровой сфере, что указывало на трудности в проявлении интеллектуального поведения, соответствующего их возрасту. Мелкая моторика была нарушена у 29,90% детей, а крупная моторика – у 49,48%, что указывает на нарушения координации и контроля движений. В отношении развития речи нарушения экспрессивного компонента были выявлены в 56,70% случаев, а рецептивного – в 35,05%, что свидетельствует о задержке вербального общения как на уровне выражения, так и на уровне понимания. У 35,05% детей нарушена сфера социального взаимодействия, что отражает трудности в установлении и поддержании будущих социальных отношений. В то же время у 28,87% детей наблюдались нарушения навыков самообслуживания, что указывает на проблемы с личной автономией.

Ключевые слова: Руководство по мониторингу развития ребенка*;* нарушения развития*;* факторы риска*;* маленькие дети.

Introducere.

Viețile a sute de milioane de copii sunt afectate de impactul diverșilor factori de risc asupra dezvoltării în perioada copilăriei timpurii. Într-un mod special, sunt afectați copii din medii dezavantajate din punct de vedere socio-economic, astfel țările cu venituri mici și medii suportă cea mai mare parte a acestei probleme. În Asia de Sud, în special India, s-a determinat cel mai mare număr (aproximativ 65 de milioane) la acest grup vulnerabil din cauza poverii disproporționat de mare a factorilor de risc, cum ar fi statutul economic diminuat din această regiune, iar un obstacol cheie în optimizarea potențialului de dezvoltare al acestor copii este lipsa unor instrumente standardizate, capabile de a evalua capacitatea cognitivă a unui copil înainte de a fi inclus în mediul școlar [4].

Instrumentele utilizate în mod obișnuit necesită expertiză profesională calificată și, prin urmare, sunt dificil de extins pentru determinarea tulburărilor de dezvoltare în programele de supraveghere a populației. La fel este important de menționat, că insuficiența stimulării dezvoltării cognitive în perioada copilăriei timpurii reprezintă un factor limitativ major în actualizarea potențialului cognitiv al copilului. Copilăria timpurie este caracterizată printr-o plasticitate neuronală crescută, care permite o adaptabilitate optimă ca răspuns la stimuli externi și intervenții specializate. Literatura de specialitate susține eficiența intervențiilor timpurii,

multidisciplinare, în ameliorarea semnificativă a traiectoriei dezvoltării cognitive [1].

Tulburările de dezvoltare (TD) sunt definite de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) și UNICEF ca „orice afecțiune care pune un copil în pericol de a avea un nivel suboptim de dezvoltare sau o abatere, întârziere sau tulburare în dezvoltare", iar domeniile TD în rândul copiilor reprezintă un grup heterogen de afecțiuni caracterizate prin dificultatea de achiziționare în unul sau mai multe domenii: dezvoltarea fizică, cognitivă, limbajul expresiv și receptiv, motricitatea fină și grosieră, interacțiunea, jocul și deprinderile de autoîngrijire. În comparație cu copii cu o dezvoltare corespunzătoare vârstei, copiii cu aceste abateri sunt expuși unui risc mai mare de integrare și adaptare la nivel medical, educațional și social [6].

Trimiterea către serviciile de intervenție timpurie este necesară pentru copii care au fost identificați cu o TD, precum și pentru cei care sunt expuși riscului. TGD este termenul frecvent utilizat pentru a descrie tulburarea în întârzierea intelectuală și cea de adaptare la sugari și copiii mici cu vârsta sub 5 ani, care nu reușesc să îndeplinească parametrii necesari în două sau mai multe domenii de dezvoltare adecvate vârstei acestora, iar în populația generală, prevalența TGD este estimată a fi de 1 până la 3%, cu creșteri de până la 5 până la 8% în unele țări cu resurse financiare limitate [7, 8, 10].

Datele sondajelor naționale din Statele Unite ale Americii denotă corelarea dintre nivelul de supraveghere și screening cu o creștere a serviciilor de intervenție timpurie în comparație cu supravegherea sau screening-ul separat (6,4 până la 8,4 % față de 2,7 până la 3,6 %). La fel, este de notat că copii care sunt identificați după integrarea în mediul școlar pierd oportunitatea de a participa la servicii de dezvoltare timpurie. De asemenea, copiii cu prezența unor TD nedetectate în timp util, prezintă un risc crescut de probleme sociale și emoționale precum și dificultăți școlare precoce [8].

În mare parte, identificarea timpurie a unor TD permite inițierea tratamentului precoce al afecțiunilor medicale subiacente. Identificarea timpurie permite îngrijitorilor să-și potrivească mai bine așteptările cu abilitățile copilului lor, să ofere activități de stimulare adecvate pentru dezvoltare și să implementeze necesarul pentru susținerea copilului. Serviciile de intervenție pentru copii cu TD au fost asociate cu diminuarea necesității intervențiilor de educație în perioada școlară, rate mai mari de absolvire, rate reduse de sarcini nedorite la adolescenți, rate mai înalte de angajare și o scădere a comportamentului criminal și a violenței [8, 9].

În Statele Unite ale Americii, copii cu vârsta până la 3 ani cu TD de tip comportamental, suspectate sau confirmate, sunt îndrumați către programul de intervenție timpurie al statului, fapt inclus în Legea privind educația persoanelor cu dizabilități, Partea C, numită și „Zero la Trei" sau „intervenție timpurie" [10].

Ca o strategie eficientă de îmbunătățire a dezvoltării copilului, multe țări dezvoltate au redefinit asistența medicală și au inclus metode de monitorizare și sprijin a dezvoltării copiilor mici. Pe măsură ce ratele mortalității infantile continuă să înregistreze un declin în țările LMIC, se conturează tot mai clar necesitatea implementării unor strategii integrate, axate pe introducerea de modele de intervenție timpurie menite să optimizeze dezvoltarea copilului și să reducă povara TD încă din primii ani de viață. GMDC a fost creat în mod special, pentru evaluarea dezvoltării copiilor din țările LCMI, oferind o nouă metodă practică pentru monitorizarea dezvoltării și detectarea timpurie a tulburărilor de dezvoltare în sistemul de sănătate [11].

GMDC este un suport informațional care permite evaluarea și sprijinul dezvoltării copilului, precum și identificarea timpurie a riscurilor și unor întârzieri de dezvoltare, destinate intervenției timpurii la copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 42 de luni, iar componenta de monitorizare a dezvoltării GMDC a fost standardizată și validată în cercetările efectuate în patru țări diferite din punct de vedere cultural și lingvistic: Argentina, India, Africa de Sud și Turcia și este aplicată la nivel internațional fără necesitatea de restandardizare și validare [7, 11, 12].

GMDC evaluează și o serie de factori de risc biomedical, cum ar fi malnutriția, anemia, prematuritatea, greutatea mică la naștere, cât și unele maladii cronice ale copiilor, iar dintre factorii psihosociali notați cu un risc potențial pentru TD la copii de vârstă mică, se pot enumera: anamneză pozitivă pentru probleme de sănătate mintală în familie, statut socio-economic precar, maladii cronice/dizabilități la membrii familiei, violența în familie, și nu în ultimul rând separarea copiilor de părinți [1, 7, 11].

GMDC reprezintă o intervenție unică prin faptul că: poate fi aplicată universal și este incluzivă, cuprinzând toți copiii, cu și fără TD; recomandările sale sunt mai mult individualizate decât generice sau specifice vârstei. GMDC este bazat pe co-crearea unui parteneriat cu familia; este sensibil și adaptabil din punct de vedere cultural [7].

În urma a două analize independente, efectuate la o distanță de 5 ani una dintre ele, a fost evaluată componenta de monitorizare a GMDC, astfel

devenind instrumentul de dezvoltare timpurie cu cea mai mare performanță pentru utilizarea diseminată în țările LMCI. De asemenea pentru realizarea sa, au fost analizate criteriile din cadrul a 5 instrumente de screening care au fost standardizate și validate anterior, cum ar fi Denver II, Vineland, Brigance Screening Test, Ages and Stages Questionnaire și Bayley Scales of Infant Development Second Edition (Bayley II), iar clinicieni din peste 30 de țări au fost instruiți în efectuarea GMDC (procesul de formare a formatorilor a fost finalizat în 13 țări). De asemenea cercetările privind componenta de intervenție timpurie a GMDC a fost raportată în Turcia, India, Azerbaidjan, Turkmenistan și Kârgâzstan, iar un studiu randomizat în mai multe țări referitor la eficacitatea și rentabilitatea acestuia este în curs de desfășurare [7, 11, 12].

GMDC are la bază trei componente: monitorizarea, sprijinirea dezvoltării timpurii a copilăriei și intervenția precoce. Totodată, GMDC se bazează pe o teorie centrată pe familie, axându-se pe punctele forte ale familiei și diferă de instrumentele de screening în mai multe moduri, astfel în primul rând, folosește o tehnică de interviu deschis, și nu se testează copilul. Acest model de evaluare permite profesioniștilor din domeniul sănătății care aplică GMDC să construiască o legătură cu îngrijitorul copilului și să abordeze unele provocări cum ar fi alfabetizarea scăzută, cunoștințele limitate despre dezvoltarea copilului și orice limitare de stigmatizare legată de TD [7, 11].

Tehnica conversațională a GMDC facilitează stabilirea unor relații de lucru între utilizatorul GMDC și îngrijitorii, prin faptul recunoașterii că îngrijitorii sunt cel mai bine informați în ceea ce privește copilul lor, stimulează încrederea și creativitatea familiei și își propune să împuternicească familiile de a face față riscurilor și vulnerabilităților. Răspunsurile îngrijitorilor sunt codificate în etape de dezvoltare GMDC standardizate la nivel internațional oferind o evaluare standardizată a funcționării, activităților și participării copilului și permițând identificarea validată a TD [7]. În plus, GMDC nu oferă doar un scor sau o clasificare, dar are un format unic care permite utilizatorului să vizualizeze reperele funcționale progresive din punct de vedere al dezvoltării în fiecare dintre cele șapte domenii ale sale [7, 12].

GMDC este un instrument gratuit și s-a raportat că este unul dintre puținele instrumente care au criterii psihometrice și de fezabilitate adecvate, pentru a fi utilizate în țările cu venituri mici și medii. Intervenția GMDC oferă o teorie și o metodă practică, bazată pe dovezi, pentru monitorizarea dezvoltării copilului, identificarea timpurie a dificultăților în dezvoltare cât și prin livrarea intervenției timpurii prin apeluri telefonice, care poate fi singura cale disponibilă în timpul crizelor în medii cu resurse reduse. Importanța jocului, utilizarea obiectelor din mediul casnic, cărților de citit, activitățile și participarea la viața de zi cu zi, sunt subliniate în timpul intervenției GMDC [7, 11].

Scopul studiului: evaluarea aplicabilității Ghidului pentru Monitorizare a Dezvoltării Copilului în practica clinică, în vederea determinării eficienței acestuia în identificarea timpurie a factorilor de risc și a tulburărilor de dezvoltare la copiii de vârstă mică, de a fundamenta și optimiza intervențiile timpurii și de a contribui la îmbunătățirea prognosticului dezvoltării copiilor pe termen lung.

Material și metode.

Ancheta de studiu a inclus informații generale despre copil, date socio-demografice, factorii de risc prenatali, perinatali și postnatali, și domeniile de dezvoltare a copiilor de vârstă mică: limbajul expresiv și receptiv, motricitatea fină și grosieră, interacțiunea și jocul, deprinderile de autoîngrijire (GMDC, prof. univ. Ilgi Ertem, Universitatea din Ankara, Turcia; variantă tradusă și adaptată în cadrul proiectului UNICEF MOL/PCA2023144/PD2023187).

Dezvoltarea fizică a fost evaluată utilizând parametri antropometrici, cum ar fi greutatea corporală conform vârstei, lungimea/înălțimea conform vârstei, indicele de masă corporală, cu raportarea rezultatelor conform deviațiilor sigmale (SDS), grafice/tabele recomandate de Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), incluse în Ghidul de buzunar Asistență medicală primară pentru copii și adolescenți, ediția 2022. Analiza statistică a datelor a fost efectuată cu ajutorul programelor statistice Microsoft Excel 2010.

Rezultate și metode.

În studiu au fost incluși 97 copii (57 băieți și 40 fete) cu o vârstă medie de 20 ± 11,6 luni. Din punct de vedere al mediului de trai, 61,86% dintre subiecți proveneau din mediul rural, iar 38,14% din mediul urban. Analiza ordinii nașterii în familie a relevat o predominanță a copiilor poziționați pe locul al doilea (45,36%), urmată de cei pe locul al treilea (23,71%) și primul (18,57%), în timp ce 4,12% proveneau din familii cu mai mult de cinci copii. Studiul a identificat că jumătate dintre copii (47,42%) locuiesc în condiții de supraaglomerare, definite ca prezența a mai mult de cinci persoane într-o singură locuință. De asemenea, 15,46% trăiesc în gospodării cu 2-3 persoane, situație care poate asigura un mediu mai stabil și personalizat, favorabil dezvoltării.

În ceea ce privește nivelul educațional al părinților, 76,29% dintre mame și 79,38% dintre tați au studii gimnaziale sau medii de specialitate.

Statutul familial evidențiază că majoritatea mamelor (86,60%) sunt căsătorite, iar 13,40% provin din familii monoparentale.

Din perspectiva socio-economică, 29,90% dintre copii provin din familii cu venituri lunare sub 5.000 lei, 48,45% din familii cu venituri între 10.000-15.000 lei, și doar 10,31% din familii cu venituri ce depășesc 20.000 lei lunar. În plus, 90,72% dintre copii petrec majoritatea timpului zilnic în prezența îngrijitorului principal, ceea ce subliniază importanța relațiilor timpurii și a mediului de îngrijire în modelarea dezvoltării neuropsihologice și socio-emoționale (tabelul 1).

Analiza antecedentelor eredocolaterale a notat că majoritatea copiilor provin din familii fără antecedente eredocolaterale semnificative pentru patologii de ordin psihiatric: 90,56% dintre aceștia având un istoric familial negativ în acest sens.

Analiza sarcinii a identificat că sarcina a fost naturală în 95,88% dintre cazuri, dintre ei 65,98% dintre copii au fost doriți și așteptați în familie.

Analiza evoluției sarcinii a evidențiat că riscul de iminență a avortului spontan a fost prezent în 27,83% dintre cazuri, iar riscul de naștere prematură a fost raportat la același procent (27,83%). De notat că 37,11% dintre mame au urmat tratament medicamentos pentru menținerea sarcinii. În 70% dintre cazuri, sarcina a evoluat pe fondalul unor afecțiuni cronice materne, cum ar fi anemia carențială, hipertensiunea arterială și diabetul gestațional.

Este de menționat, că 27,83% dintre gravide au raportat dereglări ale tranzitului intestinal în timpul sarcinii, iar 31,96% au fost diagnosticate cu obezitate gestațională. Aproape jumătate dintre acestea (47,22%) au fost expuse la factori psihosociali stresanți. De asemenea, 17,53% dintre femei au raportat consum de alcool, cofeină și nicotină în perioada gestațională.

Evaluarea comportamentului alimentar pe parcursul sarcinii a identificat că 81,44% dintre gravide au utilizat suplimente alimentare, iar 77,32% au administrat preparate pe bază de fier. Aproximativ 65% dintre femei au utilizat și alte medicamente, precum antibiotice, paracetamol sau antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

În ceea ce privește vârsta maternă la naștere, 72,16% dintre femei au avut vârsta cuprinsă între 18 și 35 de ani, în timp ce 16,50% aveau vârsta sub 18 ani. Travaliul prelungit a fost raportat în 48,45% dintre cazuri, 72,16% dintre femei au născut pe

Tabelul 1.

Caracteristicile sociodemografice ale participanților

	TOTAL (n=97)	**MEDIU RURAL (n=60)**	**MEDIU URBAN (n=37)**
Rangul copilului în familie			
Primul copil în familie	18 (18,55%)	10 (10,30%)	8 (8,25%)
Al doilea copil în familie	44 (45,36%)	25 (25,77%)	19 (19,59%)
Al treilea copil în familie	23 (23,71%)	15 (15,46%)	8 (8,25%)
Al patrulea copil în familie	8 (8,24%)	6 (6,18%)	2 (2,06%)
> 5 copil în familie	4 (4,12%)	4 (4,12%)	0 (0%)
Numărul persoanelor în domiciliu			
2-3 persoane	15 (15,46%)	10 (10,30%)	5 (5,16%)
4 persoane	36 (37,1%)	18 18,55%	18 (18,55%)
> 5 persoane	46 (47,42%)	32 (32,99%)	14 (14,43%)
Statutul economic al familiei (buget lunar familial)			
<10 000 lei	63 (64,95%)	47 (48,45%)	16 (16,5%)
<15 000 lei	13 (13,40%)	5 (5,15%)	8 (8,25%)
<20 000 lei	11 (11,34%)	4 (4,07%)	7 (7,27%)
>20 000 lei	10 (10,31%)	4 (4,12%)	6 (6,19%)
Nivelul de studii al mamei	23 (23,71%)	7 (7,27%)	16 (16,44%)
Superioare	64 (65,98%)	53 (54,64%)	21 (11,34%)
Medii de specialitate/incomplete			
Nivelul de studii al tatălui	20 (20,62%)	8 (8,25%)	12 (12,37%)
Superioare	77 (79,38%)	52 (53,61%)	25 (25,77%)
Medii de specialitate/incomplete			
	88 (90,72%)	**58 (59,80%)**	**30 (30,92%)**

cale naturală, iar 20,62% au fost supuse intervenției cezariene. Aplicarea vacuumului obstetrical a fost necesară în 47,42% dintre cazuri, iar 38,14% dintre mame au raportat simptome de depresie postpartum.

Analiza perioadei de nou-născut, a identificat că majoritatea copiilor au fost născuți la termen (42,27%), în timp ce 23,71% au fost prematuri și 34,02% postmaturi. Evenimente adverse postnatale: hipoxie, cianoză, convulsii sau icter, au fost raportate la 46,39% copii, iar 56,70% au prezentat comorbidități postnatale. De asemenea, 22,68% dintre copii au fost supuși cel puțin unei anestezii generale în cadrul unor intervenții chirurgicale sau proceduri invazive, iar 27,83% au prezentat reacții alergice în perioada timpurie a copilăriei.

Examenul statutului nutritional, a determinat că valoarea medie a indicelui de masă corporală (IMC) la copii a fost de 15,72 ±3,11, majoritatea copiilor au fost normoponderali (80,41%,) 12,37% subnutriți, iar 7,22% au fost supraponderali și obezi (Figura 1).

În cadrul acestui studiu, au fost evaluați mai mulți parametri de laborator în vederea aprecierii statutului nutrițional și a stării generale de sănătate a copiilor participanți. Printre aceștia s-au numărat concentrațiile serice de hemoglobină, fier și calciu. Valoarea medie a fierului seric în rândul copiilor a fost de 11,8 ± 5,23 µmol/L (IÎ: 3,08–27,3 µmol/L). Concentrația medie a calciului seric a fost de 2,51 ± 1,35 mmol/L (IÎ:2,22–2,86 mmol/L), iar nivelul hemoglobinei a prezentat o valoare medie de 117,41 ± 10,22 g/L (IÎ: 92–144 g/L); anemia a fost identificată la 20,61% dintre copiii incluși în studiu. În ceea ce privește administrarea suplimentelor nutriționale, 58,76% dintre copii au urmat cure cu suplimente alimentare, iar 71,13% au beneficiat de suplimentare cu vitamina D. De asemenea, 89,15% dintre copii consumă fructe și legume, dintre care aproximativ 60% le consumă zilnic.

În contextul cercetării, am avut drept scop de a evalua domeniile tulburărilor de dezvoltare în

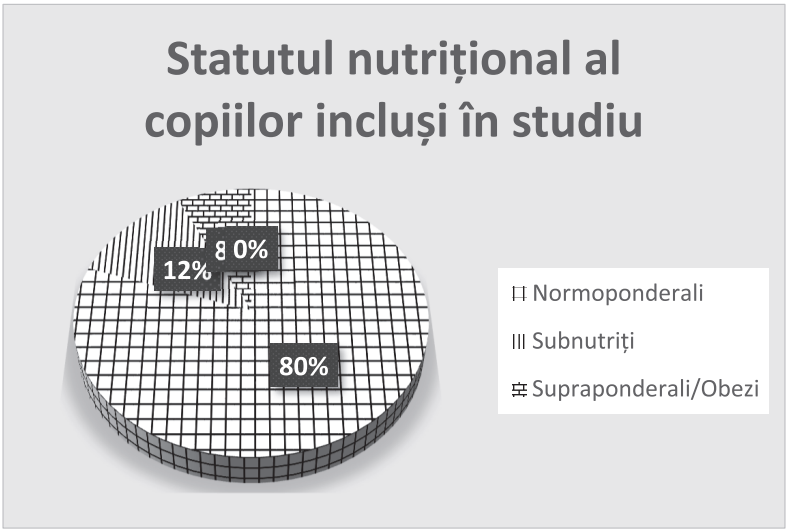
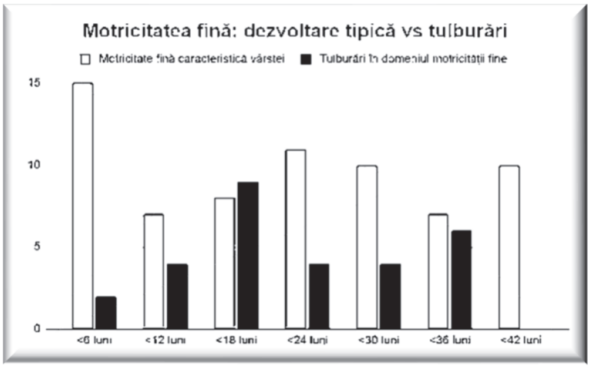


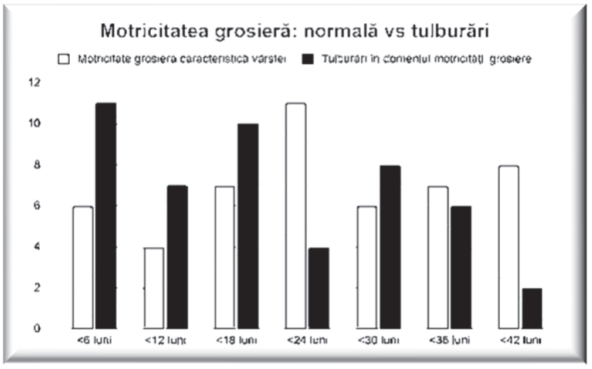
Figura 1. Statutul nutrițional al copiilor incluși în studiu

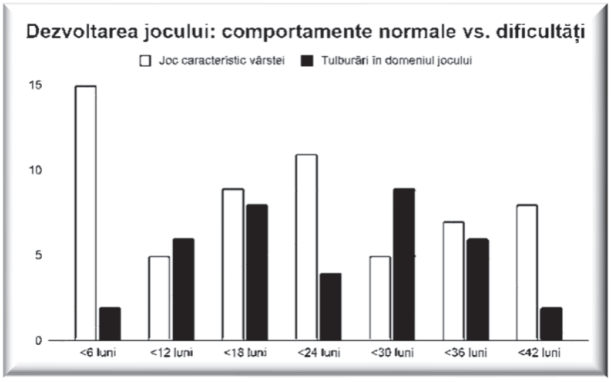
Tabelul 2.

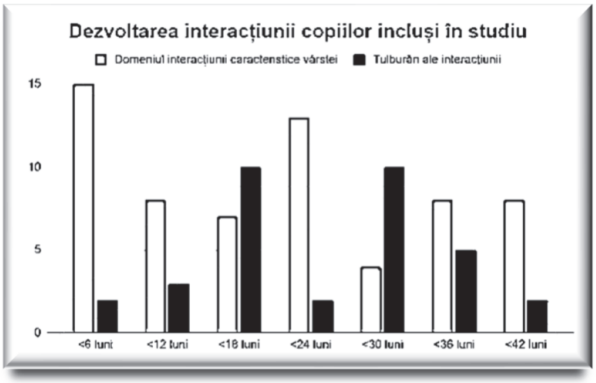
Analiza domeniilor tulburărilor de dezvoltare la copii incluși în studiu în funcție de sex

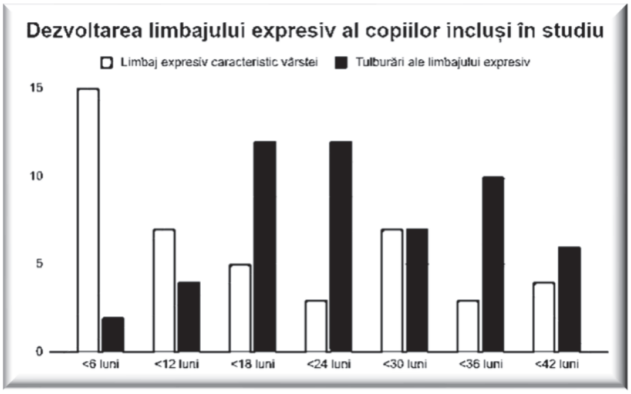
	TOTAL (n=97)	BĂIEȚI (n=57)	FETE (n=40)
Limbaj expresiv	55 (56,70%)	33 (34,02%)	22 (22,68%)
Limbaj receptiv	34 (35,05%)	25 (25,77%)	9 (9,28%)
Motricitate fină	29 (29,90%)	20 (20,62%)	9 (9,28%)
Motricitate grosieră	48 (49,48%)	30 (30,93%)	18 (18,55%)
Interacțiune	34 (35,05%)	23 (23,71%)	11 (11,34%)
Joc	37 (38,14%)	26 (26,80%)	11 (11,34%)
Deprinderi de autoîngrijire	28 (28,87%)	21 (21,65%)	7 (7,22%)
Tulburare izolată	26 (26,80%)	12 (12,37%)	14 (14,43%)
Tulburare globală	54 (55,67%)	35 (36,08%)	19 (19,59%)

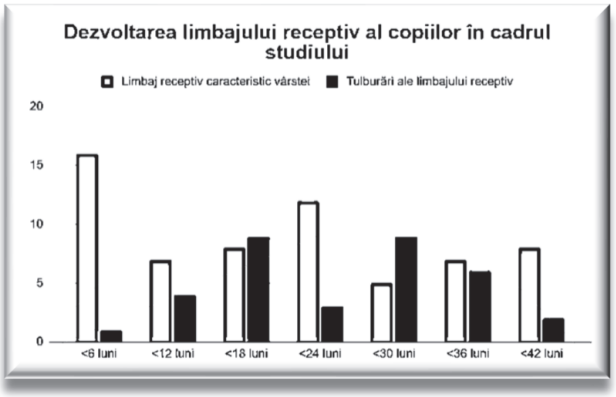












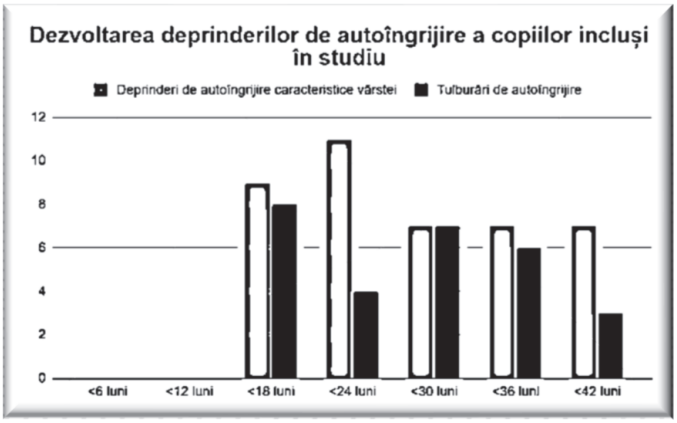


Figura 2. Domeniile tulburărilor de dezvoltare a copiilor incluși în studiu, conform GMDC, în dependență de vârsta acestora (A. Motricitatea fină B. Motricitatea grosieră C. Jocul D. Interacțiunea E . Limbaj expresiv F. Limbaj receptiv G. Deprinderi de autoîngrijire).

rândul copiilor participanți. Motricitatea fină a fost afectată la 29,90% dintre copii, indicând dificultăți în dezvoltarea abilităților motorii de precizie, esențiale pentru activitățile zilnice și procesul educațional. De asemenea, motricitatea grosieră a fost compromisă la 49,48% dintre subiecți, sugerând dificultăți în coordonarea și controlul mișcărilor ample, fundamentale pentru mobilitate și autonomie. În ceea ce privește dezvoltarea limbajului, s-a constatat o întârziere a limbajului expresiv la 56,70% dintre copii, iar limbajul receptiv a fost afectat în 35,05% din cazuri, aceste deficite pot limita semnificativ capacitatea de comunicare și integrare socială. Domeniul interacțiunii sociale a fost afectat la 35,05% dintre copii, iar dificultățile în sfera jocului au fost identificate la 38,14%, ambele aspecte fiind critice pentru dezvoltarea socio-emoțională și cognitivă în primii ani de viață. Conform clasificării TD, 55,67% dintre copii au fost diagnosticați cu TGD, evidențiind un impact extins asupra mai multor domenii. În contrast, 26,80% au prezentat o singură TD, indicând o afectare mai limitată, iar 17,53% dintre copii au avut un profil de dezvoltare corespunzător vârstei, sugerând o evoluție tipică în ariile evaluate (Tabelul 2; Figura 2).

Aceste rezultate subliniază importanța intervențiilor timpurii și multidisciplinare, care să vizeze complexitatea necesităților dezvoltării copiilor, pentru a maximiza potențialul lor de creștere și adaptare.

Discuții.

Diagnosticul precoce al TD la copii de vârstă mică devine o practică esențială în recunoașterea timpurie a unor TD, cât și implementarea unor măsuri de intervenție timpurie, cu scop de îmbunătățire a prognosticului pe termen lung. În cadrul acestui studiu, am evaluat eficiența și aplicabilitatea screening-ului TD în rândul copiilor cu vârste între 2 și 42 de luni, utilizând ca instrument de screening GMDC. Am investigat un eșantion reprezentativ de 97 de copii, dintre care 57 băieți și 40 fete, cei mai mulți provenind din mediul rural (61,86%). Distribuția ordinii nașterii și a condițiilor de trai evidențiază o situație socio-familială diversificată, cu aproape jumătate dintre copii locuind în condiții de supraaglomerare, aspect ce poate influența negativ asupra dezvoltării neuropsihologice și a stării generală a copiilor. Aceste constatări sunt în concordanță cu literatura de specialitate, care asociază factorii de stres al îngrijitorilor, nivelul supraaglomerat de trai și mediul socio-economic precar, cu un risc crescut pentru tulburările de dezvoltare și sănătate în copilărie [13, 20].

Studiul a relevat că majoritatea părinților au un nivel educațional mediu, iar veniturile lunare variază, însă aproape 30% dintre copii provin din familii cu venituri sub pragul de 5.000 lei. Acest fapt poate avea implicații majore asupra accesului la servicii medicale și suplimente nutriționale, aspect ilustrat și prin prevalența anemiei de 20,61% și valorile serice moderate ale fierului și calciului. Datele noastre confirmă rezultatele altor studii internaționale care evidențiază legătura între statutul socio-economic scăzut și starea nutrițională deficitară a copiilor [16]. Astfel într-un studiu ce a inclus 3566 de copii prevalența TD a crescut odată cu vârsta în toate domeniile, iar băieții au prezentat un risc mai mare al tulburărilor de limbaj, motricității grosiere și dezvoltării sociale, comparativ copii de sex feminin. De asemenea au fost constatate asocieri robuste între indicatorii statutului socioeconomic și tulburările de dezvoltare [15].

Un punct important îl constituie evoluția sarcinii materne, unde riscul de avort spontan și naștere prematură a fost raportat la peste un sfert din cazuri (27,83%). Aceste complicații au fost adesea asociate cu afecțiuni cronice materne, precum anemia carențială, hipertensiunea arterială și diabetul zaharat, precum și cu obezitatea gestațională și expunerea la factori psihosociali stresanți.

De asemenea și obezitatea maternă este asociată cu un risc crescut de TD în rândul copiilor, deși cauzalitatea rămâne incertă, acest lucru se suprapune la numărul tot mai mare de cercetări care raportează o asociere între obezitatea maternă și întârzierile dezvoltării la copii [17]. De asemenea, am observat o incidență ridicată a simptomelor depresiei postpartum (38,14%), reprezentând cea mai frecventă complicație pe care o experimentează femeile după naștere, afectând aproximativ 13% dintre mame la nivel Mondial, ceea ce indică o nevoie acută de intervenții psihosociale dedicate femeilor însărcinate și proaspete mame, întrucât starea emoțională a mamei este un determinant esențial pentru dezvoltarea sănătoasă a copilului. Doar câteva studii au investigat asocierile dintre depresia postpartum și dezvoltarea copilului. Majoritatea acestor studii au fost limitate ca dimensiune, și au inclus copii cu vârsta peste 2 ani și au evaluat funcția cognitivă, iar într-un studiu populațional amplu (n=90.872), 4,7% (4268) dintre mame au prezentat simptome depresive la screening [14]. Bolile materne, intervalul dintre nașteri și starea nutrițională a copiilor sub cinci ani, s-au numărat a fi printre factorii care au relevat o asociere semnificativă statistic cu tulburări ale dezvoltării copiilor cu vârsta sub cinci ani [18, 19]. În cadrul studiului nostru însă, 80 % dintre copii au fost normoponderali,

deși subnutriția și supraponderabilitatea au fost prezente în proporții semnificative. Evaluarea TD a pus în evidență o incidență înaltă în domeniul motricității fine (29,90%), celei grosiere (49,48%), cât și a tulburărilor de limbaj expresiv (56,70%) și receptiv (35,05%). Mai mult de jumătate dintre copii (55,67%) au fost diagnosticați cu tulburare globală a dezvoltării, indicând afectarea multiplă a domeniilor esențiale pentru integrarea socială și performanța educațională ulterioară.

Identificarea și intervenția timpurie a TD sunt esențiale pentru bunăstarea copiilor și reprezintă o responsabilitate fundamentală a specialiștilor, fiind o parte integrantă a îngrijirii medicale continue, iar copiii diagnosticați cu unele TD sunt recunoscuți ca având nevoi speciale de îngrijire medical [5].

Concluzii.

1. Nivelul socio-economic și condițiile de trai au un impact semnificativ asupra dezvoltării și sănătății copiilor, astfel jumătate dintre subiecții incluși în studiu locuiesc în condiții de supraaglomerare, ceea ce reprezintă un factor de risc pentru domeniile TD.

2. Spectrul patologiilor materne din perioada gestațională (anemia carențială, hipertensiunea arterială și diabetul gestațional), alături de riscurile avortului spontan și cel al nașterii premature, sunt frecvente și contribuie la creșterea prevalenței TD ale dezvoltării copiilor.

3. O proporție semnificativă de copii au prezentat deficiențe nutriționale, reflectate prin prevalența anemiei și a nivelurilor moderate ale fierului și calciului seric, indicând necesitatea unor intervenții nutriționale eficiente și monitorizare continuă.

4. Domeniile TD, cum ar fi motricitatea fină (29,90%), și cea grosieră (49,48%), cât și limbajul expresiv (56,70%), sunt prevalente în rândul copiilor din cadrul studiului, iar peste jumătate dintre aceștia au fost diagnosticați cu TGD, ceea ce subliniază importanța screening-ului timpuriu al dezvoltării.

5. Depresia din perioada postpartum raportată de 38,14% dintre mame și expunerea la factori psihosociali stresanți din perioada sarcinii, reprezintă elemente critice cu influență asupra dezvoltării copiilor, recomandându-se implementarea suportului psihologic adecvat.

6. Intervențiile medicale, inclusiv administrarea frecventă de suplimente alimentare și vitamina D la copii, sunt adoptate pe scară largă, însă persistă necesitatea optimizării strategiilor de prevenție nutrițională, în special în contextul riscului crescut de anemie și tulburări de creștere.

Bibliografie.

1. Supriya Bhavnani, Debarati Mukherjee, Jayashree Dasgupta, et al., *Development, feasibility and acceptability of a gamified cognitive developmental assessment on an E-Platform (DEEP) in rural Indian pre-schoolers – a pilot study.* In: Glob Health Action. 2019 Jan 11;12(1):1548005.

2. Sharma N., Masood J., Singh SN., et al., *Assessment of risk factors for developmental delays among children in a rural community of North India: A cross-sectional study*. In: J Educ Health Promot. 2019;8:112.

3. Agarwal D., Chaudhary SS, Sachdeva S, et al., *Prevalence of developmental delay and factors affecting the development status among under 5 children in an urban slum of Agra City*. In: Natl J Community Med. 2018;9: 474–79.

4. Kishore MT, Udipi GA, Seshadri SP. *Clinical Practice Guidelines for Assessment and Management of intellectual disability*. In: Indian J Psychiatry. 2019;61:194-210

5. Paul H. Lipkin, Michelle M. Macias et al., *Promoting Optimal Development: Identifying Infants and Young Children With Developmental Disorders Through Developmental Surveillance and Screening*. In: Pediatrics (2020) 145 (1): e20193449.

6. Bolajoko O. Olusanya, Tracey Smythe, Felix A. Ogbo, el al., *Global prevalence of developmental disabilities in children and adolescents: A systematic umbrella review*. In: Front Public Health. 2023; 11: 1122009. 2023 Feb 16.

7. Ilgi Ozturk Ertem, Vibha Krishnamurthy, Mphelekedzeni C Mulaudzi, et al., *Validation of the international Guide for Monitoring Child Development demonstrates good sensitivity and specificity in four diverse countries* In: Acta Paediatr. 2018 Dec 14;108(6):1074–1086.

8. Totsika V, Liew A, Absoud M, et al., *Mental health problems in children with intellectual disability* In: Lancet Child Adolesc Health. 2022;6(6):432. Epub 2022 Apr 11.

9. Anderson LL., Larson SA., Mapel Lentz S., et al. *A systematic review of U.S. studies on the prevalence of intellectual or developmental disabilities since 2000*. In: Intellect Dev Disabil. 2019; 57:421-438

10. Emerson E., Savage A., Llewellyn G. et al., *Significant cognitive delay among 3- to 4-year old children in low- and middle-income countries: prevalence estimates and potential impact of preventative interventions.* In: Int J Epidemiol. 2018; 47:1465-1474

11. Ezgi Ozalp Akin, Aysen Akbas, Aysen Akbas, et al., *Applicability of the Guide for Monitoring Child Development as a Telehealth Delivered Intervention During the Pandemic.* In: Front. Pediatr., 03 June 2022, Sec. Children and Health, Volume 10 – 2022.

12. Ezgi Özalp Akın, Revan Mustafayev, Ilgi Ertem, et al., *Applicability of a Tool for Comprehensive Pediatric Assessments: The Expanded Guide for Monitoring Child Development*. In: J Pediatr Congenit Dis, 2021 Volume 7(1): 1-7.

13. Ru-Lan Hsieh et al., *Quality of life and impact of children with unclassified developmental delays*, Journal of Paediatrics and Child Health, 2013, https://doi.org/10.1111/jpc.12081

14. S. Lubotzky-Gete et al., *Postpartum depression and infant development up to 24 months: A nationwide population-based study.* In: Journal of Affective Disorders, Volume 285, 15 April 2021, Pages 136-143, https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.02.042

15. Luciano L.C. et al., *Prevalence and socioeconomic determinants of development delay among children in Ceará, Brazil: A population-based study*. In: PLoS One. 2019 Nov 5;14(11):e0215343. doi:10.1371/journal.pone.0215343

16. Mehran A. et al., *Prevalence and socio-economic determinants of growth and developmental delays among Iranian children aged under five years: A cross sectional study*. In: BMC Pediatr., 2024 Jun 26;24(1):412. doi: 10.1186/s12887-024-04880-2.

17. Kathleen O'C. D. et al., *Maternal Obesity: Risks for Developmental Delays in Early Childhood.* In: Matern Child Health J, 2016 Feb;20(2):219-30. doi: 10.1007/s10995-015-1821-z.

18. Amsalu T.W.,et al., *Effects of Nutritional Status on Neurodevelopment of Children Aged Under Five Years in East Gojjam, Northwest Ethiopia, 2021: A Community-Based Study*. In: Int J Gen Med. 2022 Jun 8;15:5533–5545. doi: 10.2147/IJGM.S369408.

19. Arabiat D. et al., *Motor Developmental Outcomes in Children Exposed to Maternal Diabetes during Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis*. In: Int J Environ Res Public Health., 2021 Feb 10;18(4):1699. doi: 10.3390/ijerph18041699.

20. Specht I.O. et al., *Comparison of Motor Difficulties Measured in the First Year of School among Children Who Attended Rural Outdoor or Urban Conventional Kindergartens.* In: Int. J. Environ. Res. Public Health 2022, 19(21), 14158; https://doi.org/10.3390/ijerph192114158.

C.Z.U.: 616.853-089-073.97:615.213.015.8
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.2-82.08

EVALUAREA PRECHIRURGICALĂ STANDARDIZATĂ ÎN EPILEPSIA FARMACOREZISTENTĂ

Stanislav GROPPA, ORCID: 0000-0002-2120-2408[1,2],
Cristian BOUR, ORCID: 0009-0001-6664-3143[1,2],
Siluan STEGĂRESCU, ORCID: 0009-0002-7806-260X[1,2],
Anatolie VATAMAN, ORCID: 0000-0002-6328-6216[1,2],
Nadejda GORINCIOI, ORCID: 0009-0009-1067-028X[1,2],
Diana DRĂGAN, ORCID: 0000-0002-2572-5556[1,2],
Vitalie CHIOSA, ORCID: 0000-0001-9026-1121[1,2]

[1]Laboratul de Neurobiologie și Genetică medicală, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu, Chișinău, Republica Moldova
[2]Centrul Național de Epileptologie, IMSP Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova
email: *stanislav.groppa@usmf.md*

Rezumat.

Introducere: Epilepsia farmacorezistentă (EFR) afectează aproximativ o treime dintre pacienții diagnosticați cu epilepsie și se asociază cu o morbiditate semnificativă. Chirurgia epilepsiei reprezintă o opțiune terapeutică eficientă, dar necesită o evaluare prechirurgicală riguroasă pentru a asigura o selecție corectă a candidaților și pentru a minimiza riscurile funcționale.

Scopul studiului: De a efectua o sinteză desfășurată asupra etapelor evaluării prechirurgicale standardizate în epilepsia farmacorezistentă, cu accent pe integrarea metodelor neinvazive și invazive în vederea delimitării zonei epileptogene și a protejării ariilor funcționale elocvente.

Materiale și **metode:** A fost realizată o analiză a literaturii de specialiate ce a cuprins studii și publicații relevante care cuprind cele patru faze ale evaluării prechirurgicale, evidențiind valoarea specifică a fiecărei investigații în construirea ipotezei rețelei epileptice. Sunt discutate, de asemenea, aspecte legate de acuratețea, aplicabilitatea și limitările fiecărei metode.

Rezultate: Integrarea datelor clinice, neuroimagistice și neurofiziologice într-un cadru multimodal permite localizarea precisă a zonei epileptogene în peste 70% dintre cazurile selectate, crescând șansele de obținere a unei intervenții curative. Cartografierea invazivă funcțională contribuie esențial la reducerea morbidității postoperatorii în intervențiile asupra ariilor corticale elocvente.

Concluzii: Evaluarea prechirurgicală multimodală standardizată este esențială în managementul epilepsiei farmacorezistente. Aplicarea etapizată, adaptată individual, a metodelor disponibile asigură selecția optimă a candidaților pentru intervenții rezective, cu un echilibru favorabil între eficiență terapeutică și siguranță funcțională.

Cuvinte cheie: drug-resistant epilepsy, presurgical evaluation, video-EEG.

Summary. Standardized presurgical evaluation in drug-resistant epilepsy.

Introduction: Drug-resistant epilepsy (EFR) affects approximately one-third of patients diagnosed with epilepsy and is associated with considerable morbidity. Epilepsy surgery is an effective therapeutic option but requires rigorous presurgical evaluation to ensure proper candidate selection and to minimize functional risks.

Aim of study: To provide a comprehensive synthesis of the standardized presurgical evaluation stages in drug-resistant epilepsy, with a focus on the integration of noninvasive and invasive techniques for accurate delineation of the epileptogenic zone and protection of eloquent cortical areas.

Materials and Methods: We performed a literature review of relevant studies and guidelines encompassing the four phases of presurgical evaluation. The specific value, diagnostic accuracy, and limitations of each method were analyzed in the context of constructing the epileptic network hypothesis.

Results: Multimodal integration of clinical, neuroimaging, and neurophysiological data enables precise localization of the epileptogenic zone in over 70% of selected cases, significantly improving the likelihood of curative surgical outcomes. Functional invasive mapping plays a key role in reducing postoperative morbidity in surgeries involving eloquent cortex.

Conclusions: A standardized, stepwise, and individualized presurgical evaluation is essential in managing drug-resistant epilepsy. Careful application of available methods allows for optimal surgical candidate selection, ensuring a favorable balance between therapeutic efficacy and functional safety.

Keywords: drug-resistant epilepsy, presurgical evaluation, video-EEG.

Резюме. Стандартизированная предоперационная оценка при фармакорезистентной эпилепсии.

Введение: Фармакорезистентная эпилепсия (ФРЭ) наблюдается приблизительно у трети пациентов с эпилепсией и сопровождается значительной заболеваемостью. Хирургическое лечение эпилепсии является эффективной терапевтической стратегией, требующей тщательной предоперационной оценки для правильного отбора пациентов и снижения функциональных рисков.

Цель исследования: Провести развернутый обзор этапов стандартизированной предоперационной оценки при ФРЭ с акцентом на интеграцию неинвазивных и инвазивных методов для точной локализации эпилептогенной зоны и сохранения функционально значимых участков коры.

Материалы и методы: Был проведён обзор литературы, охватывающий соответствующие исследования и руководства, описывающие все четыре этапа предоперационной оценки. Проанализированы диагностическая ценность, точность и ограничения каждого метода в построении гипотезы эпилептической сети.

Результаты: Мультимодальная интеграция клинических, нейровизуализационных и нейрофизиологических данных позволяет точно локализовать эпилептогенную зону более чем в 70% случаев, существенно увеличивая шансы на успешный хирургический исход. Инвазивное функциональное картирование критически важно для снижения послеоперационных осложнений при вмешательствах в функционально значимые зоны коры головного мозга.

Выводы: Стандартизированная мультимодальная предоперационная оценка имеет ключевое значение в ведении пациентов с ФРЭ. Этапное и индивидуализированное применение современных методов позволяет достичь оптимального баланса между эффективностью лечения и функциональной безопасностью.

Ключевые слова: лекарственно-резистентная эпилепсия, предоперационная оценка, видео-ЭЭГ.

Introducere.

Epilepsia reprezintă un grup eterogen de afecțiuni neurologice care afectează peste 50 de milioane de persoane la nivel mondial, ocupând locul 5 în rândul bolilor neurologice în ceea ce privește anii de viață ajustați pentru dizabilitate (DALY - Disability-Adjusted Life Years). Costul economic global anual asociat epilepsiei este estimat la aproximativ 119,27 miliarde de dolari [1]. Recurența crizelor epileptice și impactul lor fizic și psihologic, contribuie la povara majoră pe care această afecțiune o reprezintă pentru pacient. Cu toate acestea, tratamentul medicamentos cu antiepileptice de primă linie poate duce la suprimarea completă a crizelor în aproximativ 70% dintre cazuri, dacă este administrat în mod corespunzător [2]. În ciuda disponibilității a peste 30 de medicamente antiepileptice, aproximativ o treime dintre pacienți rămân neresponsivi la tratament. Această farmacorezistență se asociază cu riscuri crescute de deces prematur, inclusiv prin moarte subită neașteptată în epilepsie (en. SUDEP – Sudden Unexpected Death in Epilepsy), accidente sau suicid. De asemenea, pacienții prezintă o reducere generală a speranței de viață și o morbiditate crescută, care include boli cardiovasculare, cerebrovasculare, tulburări psihiatrice și declin cognitiv, în special la vârstă înaintată [1]. Potrivit definiției Ligii Internaționale Împotriva Epilepsiei (ILAE), epilepsia farmacorezistentă (EFR) este diagnosticată atunci când două strategii terapeutice bine tolerate, corect alese și administrate, fie ca monoterapie, fie în combinație, nu reușesc să obțină absența susținută a crizelor [3]. Studiile populaționale indică o prevalență a EFR de aproximativ 30%. Incidența variază între 15% la copii și 34% la adulți, fără diferențe regionale semnificative. Într-o cohortă din Glasgow, Scoția, 36% dintre pacienții cu epilepsie primar diagnosticată, care au fost urmăriți timp de cel puțin 2 ani, nu au avut un control complet al crizelor în ultimul an de urmărire. Evoluția a fost heterogenă: 37% au avut remisie imediată, 22% au prezentat recăderi urmate de o remisie susținută, iar 16% au manifestat farmacorezistență de lungă durată, cu perioade tranzitorii de remisie. În total, 25% dintre pacienți au fost constant, rezistenți la tratament [4]. Deși pot exista perioade de remisie temporară (la circa 4% dintre adulți anual, cu rate mai mari la copii), crizele tind să recidiveze. Identificarea acestor pacienți este esențială pentru inițierea evaluării prechirurgicale și pentru orientarea către alternative terapeutice disponibile în centre specializate [5]. Chirurgia epilepsiei este o opțiune terapeutică eficientă pentru 10–50% dintre pacienții cu forme farmacorezistente și oferă beneficii superioare tratamentului medicamentos, atât în ceea ce privește controlul crizelor, cât și calitatea vieții, indiferent de vârstă. Intervenția urmărește rezecția țesutului epileptogen, păstrând în același timp ariile cerebrale esențiale pentru a evita deficitele cognitive și neurologice. Această abordare necesită o evaluare prechirurgicală riguroasă pentru a delimita cu precizie zona epileptogenă și ariile funcționale, urmată de formularea unei strategii chirurgicale personalizate [6]. Nu toți pacienții cu EFR sunt eligibili pentru chirurgie, iar succesul intervenției depinde de o serie de factori individuali. În majoritatea centrelor specializate, selecția candidaților nu urmează protocoale rigide, ci este realizată prin analiza cazurilor în cadrul unei echipe multidisciplinare, cu luarea deciziilor adaptată

fiecărui pacient [7]. EFR se caracterizează prin persistența crizelor convulsive în ciuda utilizării a cel puțin două medicamente anticonvulsivante adaptate sindromului, în doze eficiente. Printre factorii de risc ai EFR, se includ: debutul precoce, dizabilitatea intelectuală și epilepsia focală [8]. O analiză realizată de Kalilani și col. a 35 de studii, care au inclus 13 080 de pacienți cu epilepsie și 3941 de pacienți cu EFR, a arătat că proporția prevalenței combinate era de 0,30, iar proporția incidenței combinate era de 0,15 [9]. Un studiu longitudinal de cohortă, realizat pe o perioadă de 30 de ani, a constatat o proporție similară de persoane care nu aveau un control complet al crizelor la finalul studiului, identificând ca factori de risc pentru acest rezultat numărul de crize survenite în anul anterior începerii tratamentului, consumul anterior de droguri recreative și antecedente familiale de epilepsie la rudele de gradul I [10]. La pacienții cu debut focal al crizelor epileptice, care administrează două sau mai multe medicamente antiepileptice timp de cel puțin 2 ani, sau pacienții cu efecte secundare pronunțate din cauza administrării medicamentelor anticonvulsivante, precum și în cazul în care crizele afectează sau limitează viața de zi cu zi, este indicat tratamentul chirurgical [11]. Rezecția focarului epileptogen la pacienții cu FEP permite obținerea unui control complet asupra crizelor la aproximativ 59-80% dintre pacienți [12], și, de asemenea, să îmbunătățească semnificativ calitatea vieții lor [7]. Diagnosticul de EFR se bazează pe o serie de criterii adiționale față de restricțiile enumerate mai sus. Acestea includ: sindromul epileptic, etiologia epilepsiei, vârsta debutului crizelor, durata epilepsiei, caracteristicile EEG, vârsta de rezistență la medicamente și condițiile de utilizare a medicației antiepileptice.

Evaluarea prechirurgicală.

Evaluarea prechirurgicală are 3 obiective: (1) identificarea zonei epileptogene prin diverse modalități de investigații invazive și noninvazive; (2) de a dezvolta strategii pentru a garanta că leziunea poate fi rezecată în siguranță, fără sechele fizice sau cognitive semnificative ; (3) identificarea conceptului de „șase zone corticale” [13].

Evaluarea prechirurgicală este realizată de o echipă multidisciplinară formată din neurologi, neurochirurgi, neurofiziologi, neuroradiologi, psihiatri, psihologi și alți specialiști, după caz. La finalul evaluării, pacientul și familia acestuia sunt informați cu privire la avantajele și dezavantajele diferitelor opțiuni terapeutice, precum și cu privire la riscurile posibile asociate intervenției chirurgicale sau renunțării la aceasta [14]. Evaluarea preoperatorie începe cu investigații neinvazive (așa-numitele faze 1a și 1b) pentru toți pacienții. Dacă rezultatele sunt concludente, pacientul poate fi supus din start, intervenției chirurgicale. Dacă rezultatele sunt neconcludente sau ambigue, investigații neinvazive suplimentare (faza 1b) pot ajuta la localizarea zonei epileptogene sau pot furniza informații mai bune cu privire la riscul de deficit postoperator potențial. Alegerea investigațiilor din faza 1b depinde de întrebările clinice care rămân fără răspuns după faza obligatorie 1a și de disponibilitatea centrului medical, practicile variind considerabil [1]. Metodele de bază din faza 1, pe lângă evaluarea clinico-anamestică și neuropsihologică, includ: stereo EEG, monitorizare video-EEG (VEM) de lungă durată și neurovizualizare structurală. În același timp, „standardul de aur” în selectarea celor mai promițători candidați pentru intervenții chirurgicale este recunoscută Imagistica prin Rezonanță Magnetică (IRM) de înaltă rezoluție [15]. Metodele suplimentare din faza 1 sunt de obicei utilizate pentru a clarifica lateralizarea și localizarea zonei epileptogene (ZE) sau pentru analiza riscurilor potențialelor deficite postoperatorii în funcție de intervenția planificată, dacă substratul epileptogen se învecinează cu zone funcțional semnificative ale creierului tractografia IRM, rezonanța magnetică funcțională (fMRI), magnetoencefalografie (MEG) și testul carotidian de lateralizare (testul Wada). Astfel, fMRI, MEG și testul Wada sunt utilizate pentru lateralizarea limbajului și pentru prognozarea tulburărilor de memorie post-intervenție. Tractografia prin rezonață magnetică a buclei Meyer este utilizată pentru evaluarea riscului de defecte postoperatorii ale câmpului vizual; tractul corticospinal, pentru evaluarea riscului de dezvoltare a deficitului motor după intervenție. VEM cu sistem de aplicare a electrozilor 10×20 sau 10×10 și înregistrare video sincronizată a crizelor epileptice și a manifestărilor lor electrografice este examenul neurofiziologic de prim ordin, în complexul de diagnostic prechirurgical [16].

Faza 1a. Evaluarea inițială neinvazivă și **selecția candidaților chirurgicali**

Faza 1a reprezintă primul nivel de evaluare prechirurgicală la pacienții cu EFR și are rolul de a identifica pacienții eligibili pentru o eventuală intervenție rezectivă. Această etapă include o serie de investigații standardizate, cum ar fi monitorizarea VEM, IRM 3 Tesla și evaluarea neuropsihologică [15-16]. Faza 1a începe cu selecția pacienților eligibili pentru intervenție. Recent, un grup de experți a conceput o scală de evaluare simplă care evaluează probabilitatea pacienților rezistenți la medicamente

de a beneficia de o intervenție chirurgicală rezectivă cu scopul de a controla complet crizele epileptice. Scala de clasificare a Chirurgiei Epilepsiei (Epilepsy Surgery Grading Scale - ESGS) este o scală matematică, derivată empiric din scorurile atribuite la cinci categorii diferite: coeficientul de inteligență (IQ), semiologia crizelor, IRM, electroencefalografia (EEG) și concordanța dintre IRM și EEG. Autorii au validat ulterior scala într-o cohortă retrospectivă, monocentrică, de 407 pacienți cu epilepsie focală supuși unei evaluări prechirurgicale, dintre care 113 au beneficiat de o intervenție chirurgicală rezectivă. Aceștia au demonstrat că ESGS prezice în mod fiabil rezultatul intervenției [17]. În timpul înregistrării VEM, adesea este necesară provocarea crizelor prin întreruperea administrării medicamentelor anticonvulsivante, hiperventilație, privare de somn și stimulare fotică, singure sau în combinație. Deși monitorizarea pe termen lung este, în general, o procedură sigură, ea poate reprezenta o potențială amenințare pentru siguranța pacienților, incluzând SE, psihoză postictală, căderi și leziuni fizice, complicații asociate cu electrozii invazivi și chiar deces [18]. Monitorizarea pe termen lung prin video-EEG este extrem de importantă pentru documentarea evenimentelor clinice captate, stabilirea corelațiilor electroclinice și evaluarea impactului cognitiv al crizelor. Au fost elaborate standarde minime și ghiduri bazate pe dovezi [19]. Într-o analiză sistematică pentru evaluarea dovezilor actuale privind acuratețea diagnosticului și valoarea clinică a monitorizării video-EEG neinvazive pe termen lung în definirea ZE la pacienții care au suferit o intervenție chirurgicală pentru EFR [20], 44 de studii care au inclus 3516 persoane cu epilepsie, au estimat o sensibilitate combinată de 0,70 [interval de încredere (IC) 95%: 0,66–0,73] și o specificitate de 0,40 (IC 95%: 0,33–0,45). În epilepsia lobului temporal lezional (TLE), sensibilitatea a fost de 0,85 (IC 95% = 0,81–0,89) și specificitatea de 0,19 (IC 95% = 0,13–0,28). În epilepsia lobului extratemporal cu leziuni (ETLE), sensibilitatea a fost de 0,47 (IC 95% = 0,36–0,58) și specificitatea de 0,35 (IC 95% = 0,21–0,53). În TLE lezionară, dacă monitorizarea era localizată și concordantă cu locul rezecției, rata de absență a crizelor era de 247 din 333 de cazuri (74%), în timp ce în ETLE lezionară era de numai 34 din 56 de cazuri (61%) [21]. Pe baza acestor date, a unei alte revizuiri sistematice [22] și a unei analize aprofundate a literaturii, urmată de un proces Delphi, grupul de lucru comun al Federației Internaționale de Neurofiziologie Clinică (IFCN) și al ILAE a ajuns la concluzia că: „monitorizarea video-EEG pe termen lung trebuie utilizată în evaluarea prechirurgicală a pacienților cu epilepsie rezistentă la medicamente (recomandare puternică)” [22]. Scopul IRM este identificarea unei leziuni epileptogene, ceea ce, la rândul său, crește semnificativ șansele de a nu mai avea crize postoperatorii [23-19]. Este obligatoriu să se utilizeze un protocol specializat, iar recomandările bazate pe consens au fost publicate pe larg [23]. Toate protocoalele elaborate, includ o secvență anatomică 3D T1 ponderată cu ecou gradient, secvențe axiale și coronale ponderate T2 și o secvență de recuperare a inversiunii atenuate de fluid (FLAIR) cu orientări similare ale secțiunilor. Pentru secvențele 3D T1, dimensiunea voxelului nu trebuie să depășească 1 mm. Pentru T2 și FLAIR, grosimea secțiunii nu trebuie să depășească 3 mm. Rețeaua E-PILEPSY a realizat un sondaj privind utilizarea clinică a metodelor de imagistică și postprocesare în evaluarea prechirurgicală în cadrul a 25 de centre [24]. Aproape toate centrele (24/25) utilizează protocoale standard de IRM pentru epilepsie, fie la 3 Tesla (15/25), fie la 1,5 Tesla (9/25). Doar șase centre respectă toate secvențele IRM recomandate în ghiduri, cu orientarea și grosimea secțiunii sau dimensiunea voxelului propuse. În total, 22 de centre au raportat 26 de tipuri diferite de IRM. Metodele de postprocesare IRM sunt utilizate în 16 din 25 de centre. Variația mare în ceea ce privește investigațiile diagnostice preoperatorii între centrele de chirurgie a epilepsiei subliniază necesitatea unor recomandări bazate pe dovezi de înaltă calitate. Un prim pas către armonizare a fost recomandarea bazată pe consens a Grupului de lucru pentru neuroimagistică al ILAE pentru un set de secvențe, cu achiziții tridimensionale în centrul său (neuroimagistica armonizată a secvențelor structurale ale epilepsiei; HARNESS) [23]. Secvențele recomandate sunt disponibile pe majoritatea scanerelor IRM, iar protocolul este aplicabil în majoritatea mediilor clinice și țărilor. Grupul de lucru pentru neuroimagistică recomandă, de asemenea, metode de postprocesare asistată de computer a IRM. La pacienții cu IRM normal, 3T a îmbunătățit rata de detectare a leziunilor cu 18% față de 1,5T. La pacienții cu scleroză hipocampală (HS), o intensitate a câmpului mai mare de 1,5T nu a dus la o rată de detectare mai mare. Utilizarea protocoalelor IRM specifice epilepsiei a dus la o rată de detectare de 83% pentru TLE. Protocoalele IRM dedicate și evaluarea de către un neuroradiolog cu experiență în epilepsie au crescut detectarea leziunilor. Pentru HS, 3D T1, T2 și FLAIR au avut fiecare o rată de detectare a leziunilor de aproximativ 90% [23]. Creșterea puterii de rezoluție la IRM 7T poate spori sensibilitatea detectării leziunilor epileptogene cu 23%, ce a fost demonstrat într-un studiu unic pe 41

de pacienți cu IRM 3T convențional negativ. În plus, la peste 50% dintre pacienți, zona de hotar a leziunii epileptogene a fost mai precis delimitată [23]. Rețeaua E-PILEPSY a realizat un sondaj pentru a evalua practicile actuale în evaluarea neuropsihologică [25]. Toate cele 25 de centre efectuează în mod de rutină, evaluări neuropsihologice atât înainte, cât și după operație. A fost raportată o varietate (n = 186) de teste și chestionare destinate evaluării prechirurgicale. S-a constatat un consens larg cu privire la indicații [localizare preoperatorie (100 %), monitorizare postoperatorie (96 %), efecte adverse ale medicamentelor (68 %), disfuncții epileptice (56 %)] și domeniile care trebuie evaluate [memorie (86 %), limbaj (82 %), atenție (64 %), funcții executive (64 %), abilități vizuo-spațiale (46 %), inteligență (36 %), comportament și dispoziție (14 %) și funcție motorie (9 %)]. Sondajul evidențiază necesitatea îmbunătățirii validității testelor, a instrumentelor de evaluare a funcționării zilnice și a dereglărilor de memorie, a normelor naționale și a co-normalizării testelor [25]. Concordanța între semiologie, EEG și IRM este esențială. Dacă această concordanță este prezentă, zona epileptogenă este clar delimitată și situată în afara ariilor elocvente, se poate trece direct la intervenție. În absența unei astfel de concordanțe, pacientul este direcționat către investigații suplimentare din fazele 1b sau 2a [16-18].

Faza 1b. Investigații neinvazive avansate

Faza 1b a evaluării prechirurgicale în EFR intervine atunci când informațiile obținute în faza 1a (semiologie, EEG de rutină, imagistică structurală) nu oferă o concordanță suficientă sau sunt neconcludente pentru localizarea precisă a ZE [26]. Această etapă implică o paletă complexă de metode imagistice funcționale și neurofiziologice avansate, utilizate în mod complementar pentru a rafina ipoteza de localizare și a construi o hartă funcțională preliminară a creierului pacientului [27]. Printre metodele centrale utilizate în această etapă se numără monitorizarea VEM, care are rolul de a corela semiologia observată cu descărcările EEG și de a surprinde crizele spontane înregistrate [26]. În paralel, tomografia cu emisie de pozitroni (PET), permite evaluarea hipometabolismului intercritic, un marker indirect al rețelelor epileptice, mai ales în cazurile non-lezionale [28]. Prin combinarea PET cu IRM structural, un studiu realizat de Na Hiu și colab. pe 250 de pacienți a demonstrat o sensibilitate crescută de 93% (față de 66% pentru PET) și o specificitate de 90% [29]. În mod similar, utilizarea combinată a Tomografiei cu Emisie de Fotoni Individuali (SPECT) interictal și ictal, împreună cu analiza SISCOM (subtraction ictal SPECT co-registered to MRI), permite evidențierea hiperperfuziei caracteristice fazei ictale și contribuie semnificativ la localizarea zonei epileptogene. Această metodă este deosebit de valoroasă în cazurile în care IRM este negativ sau investigațiile neinvazive sunt discordante. Studiile au raportat o acurateț de localizare de până la 88% în epilepsiile de lob temporal și de aproximativ 66% în epilepsiile extratemporale, susținând aplicabilitatea clinică a SPECT + SISCOM în ghidarea monitorizării invazive și a planificării chirurgicale personalizate [14]. Magnetoencefalografia (MEG) oferă o alternativă neinvazivă la EEG intracranian, utilizând câmpuri magnetice pentru localizarea precisă a surselor epileptiforme [26]. MEG este deosebit de utilă în combinație cu imagistica prin tensori de difuziune (DTI) pentru reconstrucția tracturilor albe, întrucât permite corelarea topografică a leziunilor epileptice cu structurile funcționale [28]. fMR cu sarcină (task-based) este utilizat în special pentru lateralizarea limbajului și a memoriei verbale, iar tractografia este importantă în evaluarea riscului chirurgical în ariile elocvente [30]. Integrarea acestor date într-un cadru multimodal (multimodal image integration) este crucială pentru interpretarea corectă a informației. Jin și colab. [27] au demonstrat că această integrare crește acurateț localizării zonei epileptogene și reduce necesitatea explorărilor invazive. Studiile indică faptul că, în cazurile cu IRM negativ, combinația între PET, MEG și EEG crește rata de identificare a unei zone focale până la 70% [26]. Totodată, aceste metode nu sunt echivalente din punct de vedere al accesibilității și preciziei. De exemplu, SPECT ictal necesită injectarea radiotrasorului într-o fereastră extrem de scurtă, ideal în primele 20-30 de secunde de la debutul crizei, pentru a surprinde hiperperfuzia maximă în zona epileptogenă. Acest lucru presupune o coordonare riguroasă între personalul EEG, echipa de medicină nucleară și neurologul responsabil de monitorizare. Întârzierea injectării scade semnificativ acurateț localizatoare a metodei [31]. În schimb, MEG are avantajul unei bune rezoluții spațiale, dar o disponibilitate mai redusă, fiind concentrată în centre specializate [26]. Un alt aspect important este contribuția testului Wada, care, deși utilizat mai rar în epoca fMR, rămâne util în cazurile în care imagistica funcțională este neconcludentă sau discordantă cu datele neuropsihologice [30]. În cazul copiilor, abordarea trebuie adaptată vârstei și cooperării, iar avansurile în fMRI pediatric și EEG de înaltă densitate permit o evaluare non-invazivă mai eficientă [28]. Astfel, faza 1b este o etapă esențială a evaluării prechirurgicale moderne, care permite construirea unei ipoteze integrate și validate funcțional asupra

rețelei epileptice. Rolul său nu este doar de a localiza focarul, ci și de a proteja funcțiile esențiale în vederea unei intervenții sigure și eficiente [26-27].

Faza 2a. Investigații invazive intracraniene

Faza 2a se adresează pacienților cu epilepsie farmacorezistentă la care investigațiile neinvazive (1a și 1b) nu au putut localiza precis ZE, sau când există dubii legate de extensia rețelei epileptice. În aceste cazuri, se recurge la monitorizarea EEG invazivă, care presupune înregistrarea activității electrice cerebrale prin electrozi implantați intracranian [14]. Cele două metode principale utilizate sunt stereo-electroencefalografia (SEEG) și electrocorticografia (ECoG). SEEG implică implantarea stereotactică a electrozilor profunzi în regiuni corticale și subcorticale suspectate, utilizând abordări minim invazive. Este ideală pentru explorarea tridimensională a rețelelor epileptogene profunde (insula, girus cingular, hipocamp etc.) [16]. În studiul efectuat de Stefanits H. și colab. 10–20% dintre pacienții evaluați prechirurgical sunt supuși SEEG, dintre care până la 67% ajung la intervenție chirurgicală, cu aproximativ 50% rată de absență a crizelor pe termen lung [32]. ECoG utilizează electrozi subdurali (benzi, grile) poziționați direct pe suprafața cortexului prin craniotomie. Este utilă în focarele de suprafață, mai ales în focarele corticale multilobare [14]. Scopul acestor metode este de a delimita cu acuratețe ZE, identificând debutul exact al crizei, și de a defini limitele chirurgicale sigure. Monitorizarea invazivă oferă o rezoluție spațială superioară, esențială în planificarea rezecției chirurgicale [16]. Riscurile asociate includ: hemoragiile (3–4%), infecțiile (2–3%) și, foarte rar, deficite neurologice permanente sau complicații letale (<0,5%) [17]. Beneficiile acestor investigații depășesc de cele mai multe ori riscurile, în special atunci când localizarea exactă a focarului epileptic poate transforma o intervenție incertă într-una curativă. De asemenea, aceste metode pot demonstra că chirurgia nu este fezabilă sau că este necesară o abordare paliativă (stimulare nervului vag, calosotomie etc.) [14]. Integrarea datelor invazive cu cele obținute anterior (fMR, tractografie, evaluări cognitive) este esențială pentru definirea unui plan chirurgical personalizat. Electrozii sunt plasați în funcție de ipoteza rețelei epileptice individuale a pacientului, ceea ce permite un nivel înalt de precizie [17].

Faza 2b. Cartografiere funcțională invazivă

Faza 2b a evaluării prechirurgicale presupune explorarea directă a funcțiilor cerebrale prin stimulare intracraniană, având ca scop delimitarea precisă a ariilor elocvente [33]. Această etapă devine indispensabilă atunci când ZE se află în vecinătatea ariilor funcționale critice – cum ar fi cortexul motor primar, ariile limbajului sau structurile temporale mediale dominante [34]. Stimularea electrică directă se efectuează fie prin electrocorticografie (ECoG – pentru electrozi subdurali), fie prin SEEG, în timpul unei perioade de monitorizare invazivă prelungită [35]. Protocolul de stimulare presupune aplicarea unor impulsuri de joasă frecvență (1–5 Hz) și înaltă frecvență (50 Hz), cu monitorizarea răspunsurilor motorii, senzitive, de limbaj sau de memorie ale pacientului [33]. Studiile clinice au demonstrat că această tehnică are o sensibilitate ridicată în cartografierea ariilor funcționale, fiind net superioară altor metode în identificarea limitelor chirurgicale sigure [34]. De exemplu, stimularea girusului frontal inferior dominant poate genera inhibiție completă a vorbirii, în timp ce stimularea hipocampului stâng poate induce amnezie temporară, ambele fiind semne de avertizare asupra riscului postoperator [34]. Un aspect esențial este integrarea datelor de cartografiere cu cele obținute anterior: fMR, tractografie DTI, test Wada și evaluările neuropsihologice. Astfel, echipa multidisciplinară poate decide cu mai multă precizie amploarea rezecției și riscurile asociate [35]. Evaluările neuropsihologice în serie, înainte și după stimulare, ajută la cuantificarea funcțiilor cognitive de bază, iar corelarea lor cu hărțile electrice este crucială în chirurgia ariilor elocvente [33-34]. Cockle și colab. [35], într-un studiu internațional, au documentat o variabilitate semnificativă între centre în ceea ce privește pragurile de stimulare, durata impulsurilor și metodele de testare, dar au confirmat caracterul indispensabil al acestei etape în chirurgia personalizată. În același timp, George și colab. [33] au subliniat necesitatea unei standardizări a procedurilor pentru a îmbunătăți comparabilitatea rezultatelor. Importanța fazei 2b este susținută de recomandările internaționale recente, care încurajează utilizarea stimulării intracraniene în situațiile în care zona epileptogenă suspectată se află în apropierea ariilor funcționale elocvente, cum ar fi cortexul limbajului sau cortexul motor. Această practică este menționată ca parte a strategiei de minimizare a deficitelor postoperatorii [33]. În plus, progresul recent în neuronavigație, integrarea imaginilor 3D și utilizarea modelelor computaționale augmentate promit o precizie și mai mare în planificarea chirurgicală [34]. Astfel, faza 2b nu este doar o etapă de validare, ci un instrument activ de protejare a funcțiilor cognitive și motorii ale pacientului, transformând chirurgia epilepsiei într-un demers cu adevărat personalizat și sigur [33-35].

Rezultate și discuții.

Evaluarea prechirurgicală a EFR constituie un pas fundamental în conturarea unei strategii terapeutice personalizate și sigure, cu scopul de a obține un control eficient al crizelor și de a reduce riscul funcțional postoperator. Acest proces implică o abordare integrată, începând cu fazele 1a și 1b, unde monitorizarea video-EEG de lungă durată, imagistica structurală de înaltă rezoluție IRM, fMRI, PET, SPECT, MEG și testul Wada permit, în cele mai multe cazuri, o localizare precisă a zonei epileptogene, inclusiv în situațiile non-lezionale sau când datele clinice par discordante. Dacă investigațiile neinvazive nu aduc suficiente clarificări sau dacă ZE este situată în proximitatea ariilor elocvente, devine necesară faza invazivă (2a), care presupune utilizarea stereo-EEG și electrocorticografiei. Adițional, faza 2b, ce are drept scop cartografierea funcțională directă prin stimulare intracraniană, posedă un rol esențial în minimizarea riscului de deficite cognitive sau motorii postoperatorii, prin furnizarea unei hărți funcționale detaliate, adaptate fiecărui pacient. Datele din literatura de specialitate și din rețelele europene consacrate evidențiază faptul că abordarea multimodală permite localizarea precisă a zonei epileptogene în peste 70% și crește semnificativ șansele de remisie postoperatorie. Totodată, variabilitatea protocoalelor între centrele de epilepsie subliniază nevoia stringentă de armonizare și validare clinică a testelor utilizate.

Concluzii.

Evaluarea prechirurgicală standardizată, etapizată și adaptată individual este o condiție indispensabilă pentru optimizarea rezultatelor intervențiilor chirurgicale în epilepsia farmacorezistentă. Aplicarea etapizată, adaptată individual, a metodelor disponibile asigură selecția optimă a candidaților pentru intervenții rezective, cu un echilibru favorabil între eficiență terapeutică și siguranță funcțională Aceasta nu doar că îmbunătățește selecția candidaților și prognosticul postoperator, dar contribuie esențial la protejarea calității vieții pacienților, într-un cadru terapeutic modern, multidisciplinar.

Bibliografie.

1. Trinka E, Koepp M, Kalss G, Kobulashvili T. *Evidence based noninvasive presurgical evaluation for patients with drug resistant epilepsies*. Curr Opin Neurol [Internet]. aprilie 2024;37(2):141-51. : https://journals.lww.com/10.1097/WCO.0000000000001253

2. Beghi E, Giussani G, Nichols E, Abd-Allah F, Abdela J, Abdelalim A, et al. *Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016*. Lancet Neurol [Internet]. aprilie 2019;18(4):357-75. : https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S147444221830454X

3. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. *Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies*. Epilepsia [Internet]. iunie 2010;51(6):1069-77. : https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x

4. Guery D, Rheims S. *Clinical Management of Drug Resistant Epilepsy: A Review on Current Strategies*. Neuropsychiatr Dis Treat [Internet]. iulie 2021;Volume 17:2229-42. : https://www.dovepress.com/clinical-management-of-drug-resistant-epilepsy-a-review-on-current-str-peer-reviewed-fulltext-article-NDT

5. López González FJ, Rodríguez Osorio X, Gil-Nagel Rein A, Carreño Martínez M, Serratosa Fernández J, Villanueva Haba V, et al. *Epilepsia resistente a fármacos. Concepto y alternativas terapéuticas*. Neurología [Internet]. septembrie 2015;30(7):439-46. : https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213485314001200

6. Baumgartner C, Koren JP, Britto-Arias M, Zoche L, Pirker S. *Presurgical epilepsy evaluation and epilepsy surgery*. F1000Research [Internet]. 29 octombrie 2019;8:1818. : https://f1000research.com/articles/8-1818/v1

7. Arrotta K, Thompson NR, Honomichl R, Najm I, Bingaman W, Busch R. *Quality of life after epilepsy surgery: How domain-specific cognitive changes impact QOL within the context of seizure outcome*. Epilepsy Behav [Internet]. decembrie 2022;137:108948. : https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525505022003973

8. Löscher W, Potschka H, Sisodiya SM, Vezzani A. *Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options*. Pharmacol Rev [Internet]. iulie 2020;72(3):606-38. : https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031699724009712

9. Kalilani L, Sun X, Pelgrims B, Noack-Rink M, Villanueva V. *The epidemiology of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis*. Epilepsia [Internet]. 13 decembrie 2018;59(12):2179-93. : https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.14596

10. Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. *Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs*. JAMA Neurol [Internet]. 1 martie 2018;75(3):279. : http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaneurol.2017.3949

11. Lamberink HJ, Otte WM, Blümcke I, Braun KPJ, Aichholzer M, Amorim I, et al. *Seizure outcome and use of antiepileptic drugs after epilepsy surgery according to histopathological diagnosis: a retrospective multicentre cohort study*. Lancet Neurol [Internet]. septembrie 2020;19(9):748-57. : https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442220302209

12. Witt JA, Krutenko T, Gädeke M, Surges R, Elger CE, Helmstaedter C. *Accuracy of expert predictions of seizure freedom after epilepsy surgery*. Seizure [Internet].

august 2019;70:59-62. : https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1059131119303607

13. Lap Poon T. *Presurgical Evaluation of Epilepsy Surgery*. În: Epilepsy - Update on Classification, Etiologies, Instrumental Diagnosis and Treatment [Internet]. IntechOpen; 2021. : https://www.intechopen.com/books/epilepsy-update-on-classification-etiologies-instrumental-diagnosis-and-treatment/presurgical-evaluation-of-epilepsy-surgery

14. Tamimi A, Juweid M, Tamimi I. *Recent Advances in Epilepsy Surgery*. În: Advances in Electroencephalography and Brain Connectome [Internet]. IntechOpen; 2023. : https://www.intechopen.com/chapters/84141

15. Kagawa K, Iida K, Baba S, Hashizume A, Katagiri M, Kurisu K, et al. *Effective withdrawal of antiepileptic drugs in premonitoring admission to capture seizures during limited video- <scp>EEG</scp> monitoring*. Epilepsia Open [Internet]. 2 iunie 2017;2(2):172-9. : https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/epi4.12047

16. Shih JJ, Fountain NB, Herman ST, Bagic A, Lado F, Arnold S, et al. *Indications and methodology for video-electroencephalographic studies in the epilepsy monitoring unit*. Epilepsia [Internet]. 10 ianuarie 2018;59(1):27-36. : https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.13938

17. Conte F, Van Paesschen W, Legros B, Depondt C. *The Epilepsy Surgery Grading Scale: Validation in an independent population with drug-resistant focal epilepsy*. Epilepsia [Internet]. 27 august 2019;60(8). : https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.16096

18. Frey K, Zöllner JP, Knake S, Oganian Y, Kay L, Mahr K, et al. *Risk incidence of fractures and injuries: a multicenter video-EEG study of 626 generalized convulsive seizures*. J Neurol [Internet]. 10 decembrie 2020;267(12):3632-42. : https://link.springer.com/10.1007/s00415-020-10065-5

19. Wong-Kisiel LC, Tovar Quiroga DF, Kenney-Jung DL, Witte RJ, Santana-Almansa A, Worrell GA, et al. *Morphometric analysis on T1-weighted MRI complements visual MRI review in focal cortical dysplasia*. Epilepsy Res [Internet]. februarie 2018;140:184-91. : https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920121117303509

20. Kotikalapudi R, Martin P, Marquetand J, Lindig T, Bender B, Focke NK. *Systematic Assessment of Multispectral Voxel-Based Morphometry in Previously MRI-Negative Focal Epilepsy*. Am J Neuroradiol [Internet]. noiembrie 2018;39(11):2014-21. : http://www.ajnr.org/lookup/doi/10.3174/ajnr.A5809

21. Kobulashvili T, Kuchukhidze G, Brigo F, Zimmermann G, Höfler J, Leitinger M, et al. *Diagnostic and prognostic value of noninvasive long-term video-electroencephalographic monitoring in epilepsy surgery: A systematic review and meta-analysis from the E-<scp>PILEPSY</scp> consortium*. Epilepsia [Internet]. 22 decembrie 2018;59(12):2272-83. : https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.14598

22. Tatum WO, Mani J, Jin K, Halford JJ, Gloss D, Fahoum F, et al. *Minimum standards for inpatient long-term video-electroencephalographic monitoring: A clinical practice guideline of the International League Against Epilepsy and International Federation of Clinical Neurophysiology*. Epilepsia [Internet]. 13 februarie 2022;63(2):290-315. : https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.16977

23. Rados M, Mouthaan B, Barsi P, Carmichael D, Heckemann RA, Kelemen A, et al. *Diagnostic value of MRI in the presurgical evaluation of patients with epilepsy: influence of field strength and sequence selection: a systematic review and meta-analysis from the E-PILEPSY Consortium*. Epileptic Disord [Internet]. 7 aprilie 2022;24(2):323-42. : https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1684/epd.2021.1399

24. Mouthaan BE, Rados M, Barsi P, Boon P, Carmichael DW, Carrette E, et al. *Current use of imaging and electromagnetic source localization procedures in epilepsy surgery centers across Europe*. Epilepsia [Internet]. 25 mai 2016;57(5):770-6. : https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.13347

25. Vogt VL, Äikiä M, del Barrio A, Boon P, Borbély C, Bran E, et al. *Current standards of neuropsychological assessment in epilepsy surgery centers across Europe*. Epilepsia [Internet]. 9 martie 2017;58(3):343-55. : https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.13646

26. Zijlmans M, Zweiphenning W, van Klink N. *Changing concepts in presurgical assessment for epilepsy surgery*. Nat Rev Neurol [Internet]. 24 octombrie 2019;15(10):594-606. : https://www.nature.com/articles/s41582-019-0224-y

27. Jin L, Choi JY, Bulacio J, Alexopoulos A V., Burgess RC, Murakami H, et al. *Multimodal Image Integration for Epilepsy Presurgical Evaluation: A Clinical Workflow*. Front Neurol [Internet]. 4 august 2021;12. : https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2021.709400/full

28. Goodman AM, Szaflarski JP. *Recent Advances in Neuroimaging of Epilepsy*. Neurotherapeutics [Internet]. aprilie 2021;18(2):811-26. https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1878747923011315

29. Niu N, Xing H, Wu M, Ma Y, Liu Y, Ba J, et al. *Performance of PET imaging for the localization of epileptogenic zone in patients with epilepsy: a meta-analysis*. Eur Radiol [Internet]. 1 august 2021;31(8):6353-66. https://link.springer.com/10.1007/s00330-020-07645-4

30. Massot-Tarrús A, Mirsattari SM. *Roles of fMRI and Wada tests in the presurgical evaluation of language functions in temporal lobe epilepsy*. Front Neurol [Internet]. 30 septembrie 2022;13. https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2022.884730/full

31. Kim S, Mountz JM. *SPECT Imaging of Epilepsy: An Overview and Comparison with F-18 FDG PET*. Int J Mol Imaging [Internet]. 14 iulie 2011;2011:1-9. https://www.hindawi.com/journals/ijmi/2011/813028/

32. Stefanits H, Hengsberger A, Gruber A, Aichholzer M. *Invasives EEG bei nichtläsioneller Epilepsie*. Clin Epileptol [Internet]. 24 mai 2023;36(2):117-23. https://link.springer.com/10.1007/s10309-023-00575-3

33. George DD, Ojemann SG, Drees C, Thompson JA. *Stimulation Mapping Using Stereoelectroencephalography: Current and Future Directions*. Front Neurol [Internet]. 12 mai 2020;11. https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2020.00320/full

34. Drane DL, Pedersen NP, Sabsevitz DS, Block C, Dickey AS, Alwaki A, et al. *Cognitive and Emotional Mapping With SEEG*. Front Neurol [Internet]. 12 aprilie 2021;12. https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2021.627981/full

35. Cockle E, Rayner G, Malpas C, Alpitsis R, Rheims S, O'Brien TJ, et al. *An international survey of SEEG cortical stimulation practices*. Epilepsia Open [Internet]. 16 septembrie 2023;8(3):1084-95. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/epi4.12790

C.Z.U.: 616.36-036.12:612.821
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.2-82.09

UNELE PARTICULARITĂȚI ALE CALITĂȚII VIEȚII LA PACIENȚII CU HEPATOPATII CRONICE

Elena BEREZOVSCAIA, cercetător științific, ORCID: 0000-0003-0360-745X,
Iulianna LUPAȘCO, dr. hab. în șt. med., conf. cercet, ORCID: 0000-0002-1282-5080,
Inna VENGHER, dr în șt.med., conf. cercet, ORCID: 0000-0001-9702-1059

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

e-mail: *elena.berezovscaia@usmf.md*

Rezumat.

Calitatea vieții (QoL) în medicină se concepe ca interacțiunea dintre bunăstarea fizică, psihică și socială, precum și capacitatea pacienților de a îndeplini sarcinile obișnuite în existența lor cotidiană. Hepatopatiile cronice sunt însoțite de un spectru de probleme somatice, psihologice și sociale, ce afectează QoL al pacientului.

Scopul studiului: studierea indicelor calității vieții la bolnavii cu hepatopatii cronice. Au fost examinați 59 pacienți cu diferite hepatopatii cronice: 34 de pacienți cu infecție cronică cu virusul hepatic B (Lotul ICV-HBV), 25 de pacienți cu boala ficatului steatotic asociată cu disfuncții metabolice (Lotul BFSADM) și 26 persoane aparent sănătoase (Lotul de control). Pentru evaluarea QoL a fost folosit chestionarul SF-36. Nivelurile cele mai reduse a parametrilor integrali ai QoL s-au apreciat în lotul ICV-HBV: Indexul de Sănătate Fizică (PH): 46.69±1.22, Indexul de Sănătate Mintală (MH): 38.97±1.56 puncte. În lotul BFSADM PH au fost de 47.02±1.37 și MH: 45.91±1.55 puncte. În lotul de control valorile medii ale PH: 53.01±0.91, iar ale MH: 51.51±1.50 ($p<0.01$ cu ambele loturi de studiu). Analiza rezultatelor după scorurile reflectă menținerea tendinței a valorilor minimale în lotul ICV-HBV. Scorurile PH a QoL demonstrează o scădere mai slabă a punctajelor. Chestionarul SF-36 poate fi folosit la pacientii cu patologia ficatului. În hepatopatii cronice majoritatea indicatorilor QoL se reduce, cu afectarea mai severă a componentei mintale; la majoritatea pacienților cu hepatopatii cronice calitatea vieții se afectează mai pronunțat în cazul maladiilor hepatice de origine virală.

Cuvinte cheie: Calitatea vieţii; chestionarul SF-36; infecție cronică HBV; boala ficatului gras metabolic asociat.

Summary. Some particularities of quality of life in patients with chronic hepatopathies.

Quality of life (QoL) in medicine means the physical, mental and social well-being, as well as the patients' ability to perform the usual tasks in their daily existence. Chronic hepatopathies are accompanied by a variety of somatic, psychological and social problems, which affect the patient's QoL.

The aim of the study: to study quality of life indices in patients with chronic hepatopathies in the Republic of Moldova. There were 59 patients with various chronic hepatopathies: 34 patients with chronic hepatitis B virus infection (CHVI-HBV group), 25 patients with steatotic liver disease associated with metabolic dysfunctions (SLDAMD group) and 26 apparently healthy individuals (control group). The SF-36 questionnaire was used to assess QoL. The lowest levels of QoL integral parameters were appreciated in the CHVI-HBV group: Physical Health Index (PH) – 46.69±1.22, Mental Health Index (MH) – 38.97±1.56 points. In the SLDAMD group PH were 47.02±1.37 and MH – 45.91±1.55 points. In the control group, the average values of PH – 53.01±0.91 and MH – 51.51±1.50 ($p<0.01$ with both study groups). The analysis of the results after the scores parameters reflects the maintenance of diminishing values trend in the CHVI-HBV group. PH scores of QoL demonstrate a weaker decrease. The SF-36 questionnaire can be used in patients with liver pathology; in chronic hepatopathies most QoL indicators decrease, with more severe damage in the mental component; in most patients with chronic hepatopathies the quality of life is affected, being more pronounced in liver diseases of viral origin.

Keywords: Quality of life; the SF-36 questionnaire; chronic HBV infection; associated metabolic fatty liver disease.

Резюме. Некоторые особенности качества жизни больных хроническими гепатопатиями.

Качество жизни (КЖ) в медицине понимается как взаимодействие между физическим, психическим и социальным благополучием, а также способностью пациентов выполнять обычные задачи в своем повседневном существовании. Хронические гепатопатии сопровождаются спектром соматических, психологических и социальных проблем, которые влияют на КЖ пациента.

Цель исследования: изучить показатели качества жизни у пациентов с хроническими заболеваниями печени. Обследовано 59 пациентов с различными хроническими гепатопатиями: 34 пациента с хронической инфекциуй HBV (группа ХВИ-HBV), 25 пациентов со стеатозной болезнью печени ассоциированной с метаболическими дисфункциями (группа СБПАМД), и 26 практически здоровых людей (контрольная группа).

Для оценки КЖ использовался опросник SF-36. Наиболее низкие уровни интегральных показателей КЖ были оценены в группе ХВИ-HBV: индекс физического здоровья (PH) – 46.69±1.22, индекс психического здоровья (MH) – 38.97±1.56 балла. В группе СБПАМД PH составил 47.02±1,37, а MH – 45.91±1,55 балла. В контрольной группе средние значения PH – 53.01±0.91, MH – 51.51±1.50 ($p<0.01$ с обеими исследуемыми группами). Анализ результатов по баллам отражает сохранение тенденции минимальных значений в группе ХВИ-HBV. Показатели PH КЖ демонстрируют более слабое снижение баллов. Опросник SF-36 может быть использован у пациентов с патологией печени. При хронических гепатопатиях большинство показателей КЖ снижены, с более выраженным нарушением психического компонента; у большинства пациентов с хроническими гепатопатиями качество жизни страдает сильнее при заболеваниях печени вирусного происхождения.

Ключевые слова: Качество жизни; опросник SF-36; хроническая инфекция HBV; стеатозная болезнь печени ассоциированная с метаболическими дисфункциями.

Introducere.

Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS) definește calitatea vieții (QoL) ca sesizarea unui individ a poziției sale în viață în contextul sistemelor de valori culturale în care trăiește în dependență de propriile nevoi, standarde și aspirații. Problema sănătăţii deși are o semnificaţie importantă în viaţa fiecărui om, este cea mai puțin studiată în medicina contemporană [1]. QoL în medicină se concepe ca interacțiunea dintre bunăstarea fizică, psihică și socială, precum și capacitatea pacienților de a îndeplini sarcinile obișnuite în existența lor cotidiană [2]. Conceptul general al QoL este utilizat pe scară largă, având o corelare directă dintre calitatea vieţii și bunăstarea personală. În același timp, calitatea vieţii de pe poziția sănătății publice elucidează afectări fizice, psihologice şi sociale ale unei patologii asupra vieţii unui pacient [3]. QoL a pacienților cu patologie somatică cronică prezintă o problemă semnificativă, complexă și nerezolvată a medicinei moderne, care necesită o atenție deosebită cât din partea medicilor, a mediului familial, social, profesional etc. atât asupra pacientului în cadrul evoluției bolii, precum și de bunăstarea persoanei în cadrul societății civile, în sensul larg al acestui concept [4].

Hepatopatiile cronice prezintă o tematică de interes științific al medicinei moderne. A fost înregistrată o creștere constantă a incidenței patologiei hepatice la nivel mondial în ultima jumătate a secolului, care în ultimele decenii a căpătat o formă pandemică. Conform datelor OMS fiecare a 12-a persoană în lume trăiește cu hepatită cronică de etiologie virală. Patologia cronică a ficatului prezintă una dintre principalele cauze ale decesului pe plan mondial. Infecții hepatice acute, insuficiență hepatică acută, ciroze hepatice, cancerul hepatic primar au fost desemnate ca cauze principale aproximativ 1.4 milioane de decese anual conform datelor statistice mondiale [5].

Patologia hepatică de peste 25 de ani ocupă unul dintre locurile de frunte în ceea ce privește incidența, severitatea, frecvența cronicizării, handicapul și daunele economice în Republica Moldova. Conform datelor OMS, în ultimii 5 ani Republica Moldova ocupă poziția de lider în prevalența patologiei hepatice cronice în Europa. Mortalitatea cauzată de ciroza hepatică în țara noastră este una dintre cele mai înalte din lume, ocupând primul loc în Europa [6].

Bolile hepatice prezintă a treia cauză de deces în ratingul mortalității dintre populația adultă în Moldova [7-9], astfel, hepatopatiile cronice reprezintă una dintre cele mai grave și urgențe probleme medicale și sociale ale timpului nostru.

Hepatopatiile cronice sunt însoțite de o varietate de probleme somatice și psihologice care au un impact semnificativ asupra vieții pacientului, inclusiv afectarea calității vieții acestuia [4].

Scopul studiului.

Studierea indicelor calității vieții la bolnavii cu hepatopatii cronice în Republica Moldova.

Materiale și metode.

Pentru realizarea scopului au fost examinați:

- 59 pacienți adulţi cu diferite hepatopatii cronice:
  a. Lotul ICV-HBV: 34 de pacienți cu infecție cronică cu virusul hepatic B;
  b. Lotul BFSADM: 25 de pacienți cu cu boala ficatului steatotic asociată cu disfuncții metabolice;
- 26 persoane adulte aparent sănătoase au servit ca lotul de control.

Toți participanții de studiu au semnat un consimțământ informat.

Pentru evaluarea calității vieții a fost folosit chestionarul SF-36 cu ajutorul căruia au fost apreciate 2 parametri integrali [10, 11]: Indexul de Sănătate Fizică – PH (”Physical Health”) și Indexul de Sănătate Mintală – MH (”Mental health”), care au fost calculate prin 8 scoruri [2]:

- ***Indexul de Sănătate Fizică*** prin:

PF – Scorul funcţionalităţii fizice („Physical functioning”);

RF-P – Scorul funcționalității rolului fizic („Role-physical functioning”);

BP – Scorul durerilor corporale („Bodily pain”);

GH – Scorul sănătăţii generale („General health”);

➢ ***Indexul de Sănătate Mintală*** prin:

VT – Scorul vitalității („Vitality”);

SF – Scorul funcţionalităţii sociale („Social functioning”);

RF-E – Scorul funcționalității rolului emoțional („Role-emotional functioning”);

MH-2 – Scorul sănătăţii mintale-2 („Mental health 2”).

Versiunile chestionarului SF-36 sunt disponibile în limbile română și rusă. Validarea acestui instrument a fost publicată anterior în Moldova, România și Rusia [12-14].

Datele obținute au fost prezentate în formatul M±m (puncte), unde M este media aritmetică, m este eroarea standard a mediei. Datele au fost analizate utilizând pachetul de „Statistica Descriptivă” al programului de completare „Analiza datelor” Excel 365. Pentru a determina nivelul de semnificație statistică a diferențelor (p), a fost utilizat testul statistic Mann-Whitney nonparametric.

Rezultate.

Nivelurile cele mai scăzute a parametrilor integrali ai calității vieții (Figura 1) s-au apreciat în lotul ICV-HBV: PH – 46.69±1.22, MH – 38.97±1.56 puncte. În lotul BFSADM PH a fost de 47.02±1.37 și MH – 45.91±1.55 puncte.

Veridicitatea diferențelor între loturi pentru MH a fost mai mult de 99% ($p<0.01$), pentru PH veridicitatea statistică a diferențelor nu a fost depistată ($p>0.05$).

Menționăm, că componenta mintală este afectată într-o măsură mai mare la pacienții cu patologie hepatică. În lotul de control valorile medii ale PH s-au determinat a fi 53.01±0.91 puncte, iar ale MH – 51.51±1.50 puncte, existând diferențe veridice ale ambelor parametri cu ambele loturi de studio, mai mult de 99 % ($p<0.01$).

Analiza rezultatelor scorurilor al MH (Figura 2) reflectă menținerea tendinței a valorilor minimale în lotul de persoane cu infecție cronică ICV-HBV. Cea mai importantă scădere se observă în scorurile funcționalității rolului emoțional (RF-E) al MH.

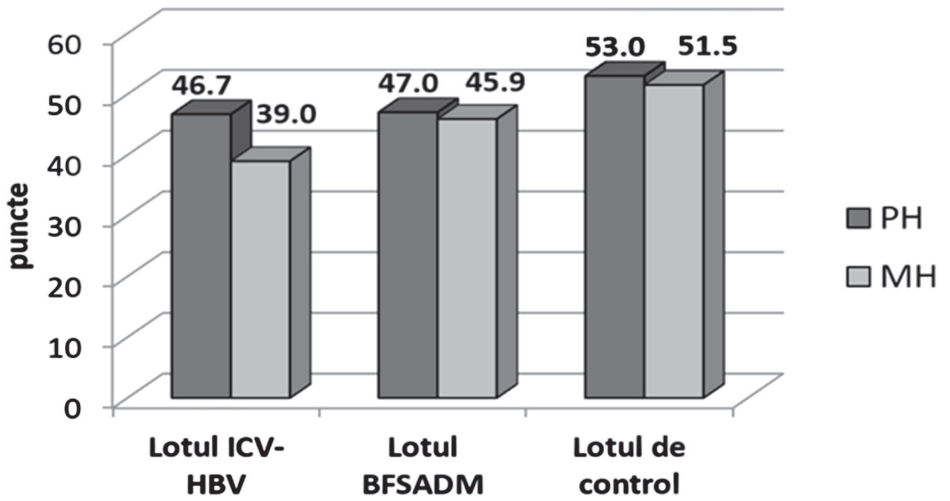


Figura 1. Nivelurile parametrilor integrali de sănătate fizică (PH) și sănătate mintală (MH) ai calității vieții.

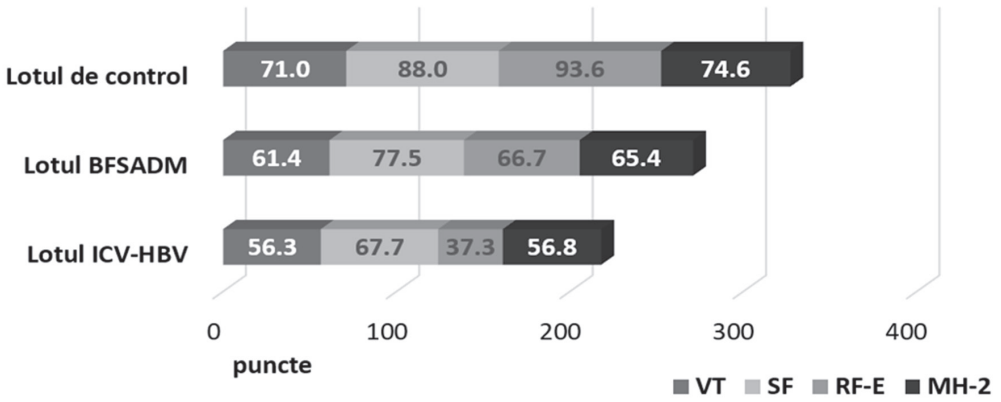


Figura 2. Punctajul scorurilor componentei mintale a calității vieții.

Acest indicator a fost apreciat cu punctaje diminuate la pacienti cu hepatopatii cronice: în lotul ICV-HBV –37.25±4.83 și în lotul BFSADM – de 66.67±7.45 puncte vs lotul de control 93.59±3.71 puncte. Diferențele între loturile de studiu mai mult de 95 % ($p<0.05$) și vs lotul de control mai multe de 99 % ($p<0.01$).

Punctaje scăzute au fost înregistrate și în cazul datelor vitalității (VT) la pacienti cu hepatopatii cronice: în lotul ICV-HBV –56.32±3.01 puncte și în lotul BFSADM – 61.40±3.30 vs lotul de control 70.96±3.26 puncte. Veridicitatea diferențelor pentru VT între loturi de pacienți cu hepatopatii cronice vs lotul de control a fost mai mult de 95% ($p<0.05$), în acelaș timp între loturile de studiu veridicitatea statistică a diferențelor nu a fost depistată ($p>0.05$).

Scorul funcţionalităţii sociale (SF) a fost apreciat cu punctaje ca mai scăzute la pacienti infecția de HBV – 67.65±3.95 puncte, în lotul BFSADM –77.50±3.89 vs lotul de control 87.98±2.81 puncte. Veridicitatea diferențelor pentru SF între loturi de pacienți cu hepatopatii cronice vs lotul de control a fost mai mult de 99% – pentru lotul ICV-HBV și mai mult de 95% – pentru lotul BFSADM, între loturile de studiu veridicitatea statistică a diferențelor nu a fost depistată ($p>0.05$).

Scorul sănătăţii mintale-2 (MH-2) de asemenea a fost apreciat cu punctaje mai scăzute la pacienți cu infecția HBV – 56.82±2.93 de puncte, în lotul BFSADM – 65.44±2.76 vs lotul de control 74.62±3.23 puncte. Veridicitatea diferențelor pentru MH-2 între lotul ICV-HBV vs lotul de control a fost mai mult de 99%, dar între loturile de studie precum și între lotul BFSADM vs lotul de control mai mult de 95%.

Scorurile componentei fizice a calității vieții (Figura 3) demonstrează o tendința de descreștere a punctajelor.

Cel mai afectat scor este scorul rolului funcționalității fizice (RF-P). Acest indicator s-a apreciat la valori 52.94±5.76 puncte în lotul ICV-HBV și a acumulat 68.00±5.69 în lotul BFSADM vs 89.42±3.45 puncte în lotul de control. Veridicitatea diferențelor pentru RF-P între loturile de studiu (lotul ICV-HBV vs lotul BFSADM) mai mult de 95% ($p<0.05$); între loturi de pacienți cu hepatopatii cronice vs lotul de control a fost mai mult de 99% ($p<0.01$), ce demonstrează că au veridicitate statistică.

Punctajul scorului funcţionalităţii fizice (PF) în toate loturile a fost în limitele normei, dar punctaje mai scăzute au fost înregistrate la pacienții din lotul ICV-HBV – 83.09±2.93 de puncte, în lotul BFSADM puțin mai crescut – de 84.00±2.38 *vs* lotul de control 95.96±1.00 puncte. Veridicitatea diferențelor pentru PF între loturi de pacienți cu hepatopatii cronice vs lotul de control a fost mai mult de 99% ($p<0.01$), veridicitatea statistică a diferențelor lotului ICV-HBV și lotului BFSADM nu a fost depistată ($p>0.05$).

Scorul durerilor corporale (BP) a fost apreciat cu punctaje mai scăzute la pacienti cu infecția de HBV – de 57.62±3.46 de puncte, în lotul BFSADM – de 66.08±4.79 vs lotul de control 81.50±2.99 puncte. Veridicitatea diferențelor pentru PF între loturi de pacienți cu hepatopatii cronice *vs* lotul de control a fost mai mult de 99% ($p<0.01$), dar veridicitatea statistică a diferențelor lotului ICV-HBV și lotului BFSADM nu a fost depistată ($p>0.05$).

Scorul sănătății generale (GH) de asemenea a fost apreciat cu punctaje minore în loturile ICV-HBV și BFSADM (52.32±2.84 și 53.88±3.50), *vs* lotul de control: 70.54±3.05 puncte. Veridicitatea diferențelor pentru PF între loturi de pacienți cu hepatopatii cronice vs lotul de control a fost mai mult de 99% ($p<0.01$), dar veridicitatea statistică a diferențelor lotului ICV-HBV și lotului BFSADM nu a fost depistată ($p>0.05$).

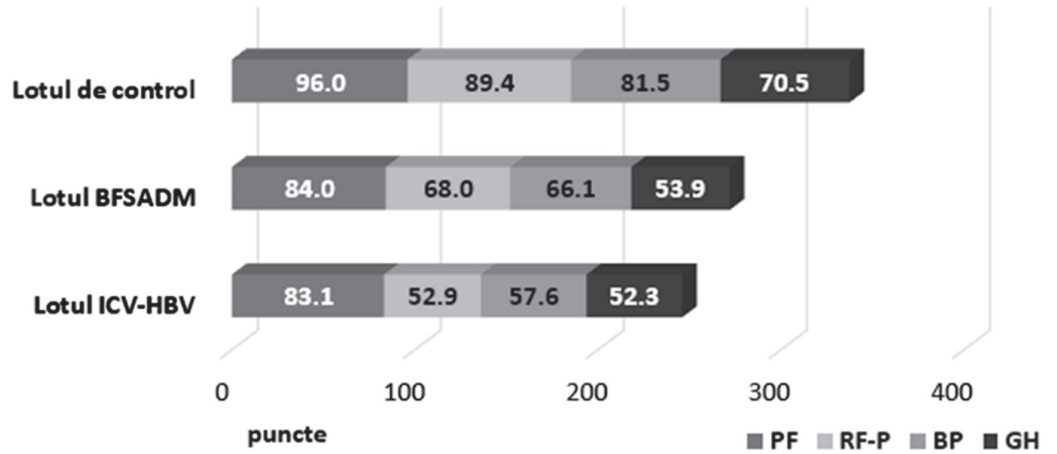


Figura 3. Punctajul scorurilor componentei fizice a calității vieții.

Discuții.

Rezultatele acestei cercetări, care denotă afectarea indicilor ce caracterizează calitatea vieții la pacienții cu hepatopatii cronice vin în concordanță cu cercetările efectuate în alte state.

Sunt prezentate date despre scăderea calității vieții la persoanele cu boala ficatului gras non-alcoolic comparativ cu populația generală, în special, la compartimentele sănătății fizice, ceea ce se datorează obezității și diabetului zaharat tip 2 [15-17], cu toate că în aceste lucrări nu s-a pus accentul pe modificările componentei mintale. Niharika Samala cu coautori (2020) menționează că scăderea componentei fizice a calității vieții se înregistrează la stadiile timpurii ale bolii ficatului gras non-alcoolic [15].

Cercetările evidențiază că în infecția cronică cu HBV indicatorii calității vieții scad din contul ambelor componente, atât celei fizice, cât și a celei mintale, inclusiv la persoanele cu forme ușoare ale bolii [18-21].

În Moldova au fost efectuate unele cercetări asupra calității vieții la pacienții cu patologie hepatică. Astfel, Inna Romanciuc (2013), în acord cu studiul prezentat, subliniază că hepatita cronică HBV se asociază cu o disbalanță a parametrilor calității vieții și presupune că această scădere se poate datora modificărilor statutului psihoemoțional. În aceeași lucrare au fost prezentați indicatori mai puțin afectați la bărbați și la persoanele sub 40 ani, cu absența interrelațiilor dintre indicatori calității vieții și activitatea procesului hepatic și cu faza infecției virale [22]. Eugeniu Darii (2018) a studiat calitatea vieții la pacienții cu ciroză hepatică înainte și după efectuarea intervenției chirurgicale și a prezentat ameliorarea indicatorilor în perioada postoperatorie [23].

Concluzii.

1. Datele obținute demonstrează că Chestionarul SF-36 poate fi folosit la pacientii cu patologia cronică hepatică.

2. În hepatopatii cronice majoritatea indicatorilor calității vieții se micșorează, cu afectarea mai severă a componentei mintale;

3. La majoritatea pacienților cu hepatopatii cronice de diferite etiologii calitatea vieții se afectează mai pronunțat în maladiile hepatice de origine virală.

Bibliografie.

1. Фурдуй Ф.И., Чокинэ В.К., Фурдуй В.Ф., Глижин А.Г., Врабие В.Г., Шептицкий В.А. Трактат о Научных и Практических Основах Санокреатологии. Том *II. Психическое Здоровье.* Психосанокреатология. *Необходимость Общества в Ее Развитии.* Ed a 2-a. Chișinău: Tipografia ASM, 2018; 360 p. ISBN 978-9975-62-399-5.

2. Lupu I. *Calitatea vieţii în sănătate. Definiţii şi instrumente de evaluare.* Calitatea Vieții (Quality of Life). 2006; 17(1-2):73-91. E-ISSN: 1844-5292. https://www.revistacalitateavietii.ro/journal/article/view/649.

3. Gorobievschi S. *Conceptul calității vieții la interconexiunea cu sănătatea publică.* Implicațiile economice și sociale ale pandemiei COVID-19: analize, prognoze și strategii de atenuare a consecințelor: Mater. Conf. Șt. Intern. 23 octombrie 2020. Chișinău, 2020; 2020:197-199. ISBN 978-9975-3463-3-7. https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/197-199_4.pdf.

4. Березовская, Е. *Изменения показателей качества жизни пациентов с хроническими гепатопатиями*. Український вісник медико-соціальної експертизи, 2019; 3-4 (33-34):20-24. ISSN 2224-0454. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/201342.

5. WHO. *Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis 2016-2021*. The WHO Document Production Services, Geneva, Switzerland, 2016; 56 p. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/246177/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf.

6. WHO. *Liver disease death rate by country*. https://www.worldlifeexpectancy.com/cause-of-death/liver-disease/by-country/.

7. Dumbrava, V.-T., Lupașco, Iu., Venger, I., Berzovscaia, E. *Ficatul şi hormonii: de la mecanismele esenţiale până la manifes tările clinice şi extrahepatice. (Monografie).* Chisinau: „Print-Caro", 2016; 203 p. ISBN 978-9975-56-404-5.

8. Prisacari V., Paraschiv A., Spînu C., și al. *Hepatitele virale parenterale și ciroze hepatice – epidemiologia, clinica, diagnosticul, tratamentul, prevenirea și controlul. Ghid.* Chisinau, 2013; 160p.

9. Lupaşco Iu. *Hepatitele cronice şi alte forme ale bolilor cronice difuze ale ficatului (screening-ul profilactic, frecvenţa, factorii de risc, diagnosticul clinico-paraclinic şi statutul hormonal, tratamentul)*. Monografie. Chișinău: Ericon, 2014; 328 p. ISBN 978-9975-3018-2-4.

10. Younossi ZM, Stepanova M, Esteban R, et al. *Superiority of interferon-free regimens for chronic hepatitis C: The effect on health-related quality of life and work productivity.* Medicine (Baltimore), 2017; 96(7):e5914. doi: 10.1097/MD.0000000000005914.

11. Лупашко Ю., Таран Н., Березовская Е. *Качество жизни у пациентов с циррозом печени до трансплантации*. Materiale Conferinței "Integrare Prin Cercetare *Și* Inovare" Chișinău, 10-11 Noiembrie 2020. Chișinău, 2020; 2020:24-27. https://ibn.idsi.md/en/vizualizare_articol/114262 .

12. Комелягина Е.Ю., Анциферов М.Б., Уварова О.М. *Русскоязычная версия опросника для оценки качества жизни больных с периферической полинейропатией: валидация и перспективы применения*. *Сахарный диабет*, 2014; 17(2):56-65. ISSN 2072-0378. doi:10.14341/DM6450-4514.

13. Darii E., Hotineanu V., Cazacov V. *Validarea şi adaptarea în limba română a chestionarului SF-LDQOL, forma scurtă, modificat prin întrebări complementare. Validation and adaptation of the combined multidimen-*

sional questionnaire SF-LDQOL, short form, modified through complementary questions. Arta Medica, 2016; 1(58):30-35. ISSN 1810-1879. https://core.ac.uk/download/pdf/335262449.pdf.

14. Mardare I., Furtunescu F. L., Claudia E. *Measuring health related quality of life – methods and tools*. Acta Medica Transilvanica, 2019; 24(2):6-8. E-ISSN 1453-1968, ISSN 2285-7079.

15. Samala N, Desai A, Vilar-Gomez E et al. *Decreased Quality of Life is significantly associated with body composition in patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease*. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020; 18(13):2980-2988.e4. E-ISSN 1542-7714, ISSN 1542-3565. doi:10.1016/J.CGH.2020.04.046.

16. Li W, Kadler BK, Brindley JH, et al. *The contribution of daytime sleepiness to impaired quality of life in NAFLD in an ethnically diverse population*. Sci Rep. 2022; 12(1):1-9. E-ISSN 2045-2322. doi:10.1038/s41598-022-08358-y.

17. Younossi ZM. *Non-alcoholic fatty liver disease - A global public health perspective*. J Hepatol., 2019; 70(3):531-544. E-ISSN 1600-0641. doi:10.1016/J.JHEP.2018.10.033.

18. Younossi ZM, Stepanova M, Younossi I et al. *Development and validation of a hepatitis B-specific health-related quality-of-life instrument: CLDQ-HBV*. J. Viral Hepat. 2021; 28(3):484-492. E-ISSN 1365-2893. doi:10.1111/JVH.13451.

19. Med AC, Alay H, Yılmaz S et al. *The relationship between health-related quality of life and demographic characteristics in patients with chronic hepatitis.* The Anatolian Current Medical Journal, 2021; 3(2):130-135. E-ISSN 2667-565X. doi:10.38053/ACMJ.864261.

20. Chen P, Zhang F, Shen Y et al. *Health-Related Quality of Life and Its Influencing Factors in Patients with Hepatitis B: A Cross-Sectional Assessment in Southeastern China*. Can J Gastroenterol Hepatol., 2021; 2021:9937591. E-ISSN 2291-2797. doi:10.1155/2021/9937591.

21. Berezovscaia E., Lupasco Iu., Dumbrava V.-T. et al. *Psychogastroenterology in Neurogastroenterologyopathy: A Pragmatic Clinical Approach*. Proceedings of the biennial meeting of the Romanian Society of Neurogastroenterology NeurogastRO-2019, (Iasi, Romania, 07-09 November 2019). Bologna: Filodiritto Editore – Proceedings, 2020; 2020:17-23. ISBN 978-88-85813-92-2.

22. Romanciuc I. *Calitatea vieţii pacienţilor cu hepatită cronică virală B*. *Sănătate Publică, Economie şi Management în Medicină,* 2013; 5(50):156-160. https://repository.usmf.md/bitstream/20.500.12710/15404/1/Romanciuc_Calitatea_vietii_pacientilor_cu_hepatita_cronica_virala_B_p.156_160.pdf

23. Darii E. *Calitatea vieţii pacienţilor operaţi pentru ciroză hepatică în raport cu metodele de tratament chirurgical aplicate*. Autoreferatul tezei de doctor în ştiinţe medicale (321.13 – Chirurgie). Chișinău, 2018; 31 p. http://www.cnaa.md/files/theses/2018/53616/autoreferat_darii.pdf.

Conflict de interese: autorii declară că nu au conflicte de interese.

Aprobarea etică

Avizele Comitetului de Etică a Cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Chișinău, Republica Moldova a fost acordat cu Nr 10 din data de 28.12.2020 și cu Nr 10 din data de 18.12.2024

Avizul Comitetului de Etică a Cercetării Științifice a Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie din Chișinău, Republica Moldova a fost acordat cu Nr 5 din data de 31.07.2020.

Declarația de finanțare

Articolul este realizat în baza datelor cercetării realizate în cadrul proiectului „Bolile cronice hepatice și pancreatice: aspecte nutriționale și chirurgicale” cu cifrul 20.80009.8007.37 și proiectului instituțional: cu titlul „Interacțiuni metabolice, nutriționale și psihosociale în boala ficatului steatotic asociată disfuncției metabolice, rolul principiilor bioetice în managementul bolnavilor”(aa. 2024-2027) în Laboratorul de gastroenterologie din cadrul Centrului de Patologie Abdominală și Transplant (080401) al USMF „Nicolae Testemițanu”.

C.Z.U.: 616.24-002:616-056.52
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.2-82.10

CORELAȚIILE CLINICO-EVOLUTIVE CU PARAMETRII STRESULUI OXIDATIV ÎN PNEUMONIA COMUNITARĂ LA PACIENȚII CU OBEZITATE

Diana FETCO-MEREUȚĂ, asist.univ., ORCID: 0000-0002-7469-045X[1],
Tatiana DUMITRAȘ, dr. în șt.med., conf.univ., ORCID: 0000-0001-5538-189X[1],
Virginia CAȘCAVAL, asist. univ., ORCID: 0009-0008-5899-100X[1],
Sergiu MATCOVSCHI, dr.hab. în șt.med., prof.univ., ORCID: 0000-0003-1623-930X[1],
Livi GRIB, dr.hab. în șt.med., prof.univ.,ORCID: 0000-0001-6913-0864[2],
Elena BIVOL, dr. în șt.med., asist.univ. ORCID: 0009-0004-4040-7048[3,4]

[1]Universitatea de Medicină și Farmacie ,,Nicolae Testemițanu", Departamentul Medicină Internă, Disciplina de sinteze clinice, Chișinău, Republica Moldova
[2]Universitatea de Medicină și Farmacie ,,Nicolae Testemițanu", Departamentul Medicină Internă, Disciplina Cardiologie, Chișinău, Republica Moldova
[3]Universitatea de Medicină și Farmacie ,,Nicolae Testemițanu", Departamentul Medicină Internă, Disciplina Endocrinologie, Chișinău, Republica Moldova
[4]IMSP Spitalul Clinic Municipal ,,Sfânta Treime", Chișinău, Republica Moldova
e-mail: *diana.fetco@usmf.md, +37369030265*

Rezumat.
Pneumonia comunitară și obezitatea reprezintă două nosologii clinice care se evidențiază printr-o înaltă incidență și prevalență la nivel mondial. Obezitatea influențiază atât echilibrul statutului oxidativ, cât și evoluția clinică a pneumoniei comunitare. Scopul studiului a fost de a evalua corelația clinico-evolutivă a pneumoniei comunitare cu markerii stresului oxidativ la pacienții cu obezitate. A fost efectuat un studiu de cohortă, prospectiv, care a inclus 210 pacienți divizați în două loturi: lotul 1 – 105 pacienți cu pneumonie comunitară și obezitate și lotul 2 – 105 pacienți cu pneumonie comunitară normoponderali. Rezultatele studiului au demonstrat că pacienții cu obezitate au prezentat date clinice mai exprimate și markeri prooxidanți mai expresivi comparativ cu pacienții normoponderali.
Cuvinte cheie: obezitate, pneumonie comunitară, stres oxidativ.

Summary. Clinical-evolutionary correlation with oxidative stress parameters in community-acquired pneumonia in patients with obesity.
Community-acquired pneumonia and obesity are two clinical nosologies that are highlighted by a high incidence and prevalence worldwide. Obesity influences both the balance of oxidative status and the clinical course of community-acquired pneumonia. The aim of the study was to evaluate the clinical course correlation of community-acquired pneumonia with oxidative stress markers in obese patients. A prospective cohort study was conducted, which included 210 patients divided into two groups: group 1 – 105 patients with community-acquired pneumonia and obesity and group 2 – 105 patients with community-acquired pneumonia of normal weight. The results of the study demonstrated that obese patients presented more pronounced clinical data and more expressive prooxidant markers compared to normal weight patients.
Keywords: obesity, community-acquired pneumonia, oxidative stress.

Резюме. Клинико-эволюционные корреляции с параметрами оксидативного стресса при внебольничной пневмонии у пациентов с ожирением.
Внебольничная пневмония и ожирение – две клинические нозологии, характеризующиеся высокой частотой и распространенностью во всем мире. Ожирение влияет как на баланс оксидативного статуса, так и на клиническую эволюцию внебольничной пневмонии. Целью исследования была оценка клинико-эволюционной корреляции внебольничной пневмонии с маркерами оксидативного стресса у пациентов с ожирением. Проведено проспективное когортное исследование, включающее 210 пациентов, разделенных на две группы: группа 1 – 105 пациентов с внебольничной пневмонией и ожирением и группа 2 – 105 пациентов с внебольничной пневмонией с нормальной массой тела. Результаты исследования показали, что у пациентов с ожирением наблюдались более выраженные клинические проявления и более экспрессивные прооксидантные маркеры по сравнению с пациентами с нормальной массой тела.
Ключевые слова: ожирение, внебольничная пневмония, оксидативный стресс.

Introducere.

Datorită creșterii incidenței și prevalenței la nivel mondial, pneumonia comunitară (PC) și obezitatea reprezintă două entități clinice ce prezintă interes de cercetare pentru studiile științifice [1, 2]. PC este o cauză principală pulmonară de morbiditate, spitalizare și mortalitate care implică costuri semnificative de asistență medicală. Prezentarea bolii variază de la o formă ușoară care poate fi gestionată ambulator, la o formă cu evoluție severă care necesită tratament în secția de terapie intensivă, iar diagnosticarea precoce și determinarea managementului terapeutic este importantă pentru îmbunătățirea rezultatelor clinice [1].

Obezitatea este o nosologie clinică, dar și un factor de risc pentru multiple comorbidități, precum diabetul zaharat, bolile cardiovasculare și metabolice, apneea obstructivă în somn și cancerul, iar mortalitatea din cauza acestor multimorbidități asociate obezității este direct proporțională cu indicele masei corporale [3]. Rata obezității înregistrează o elevare semnificativă la toate vârstele și ambele sexe, indiferent de distribuția geografică, etnie sau statutul socioeconomic [4].

Obezitatea induce modificări ale funcției pulmonare, care includ schimbări ale mecanicii pulmonare, precum reducerea complianței pulmonare, scăderea volumelor pulmonare, în special capacitatea funcțională reziduală, dar și hipoventilație alveolară. Aceste modificări favorizează ventilația ineficientă și colonizarea bacteriană, crescând riscul de infecție și dezvoltarea pneumoniei comunitare [5].

Pe lângă faptul că țesutul adipos alb exercită funcție de stocare a lipidelor, acesta îndeplinește funcție endocrină (sinteza de adipokine), dar și funcție imună, având în componența sa și celule cu funcție imună precum macrofagele (care constituie 40-50%), limfocitele T și B. Odată cu creșterea masei adipoase are loc proliferarea macrofagelor în macrofage proinflamatorii, cu funcția de sinteză a citokinelor inflamatorii și menținerea unui statut proinflamator cronic, persistent [6, 7]. Pe de altă parte, datorită faptului că adipocitele secretă și adiponectine, printre care leptina, care se găsește în concentrații serice crescute la obezi, care la fel activează în mod constant cascada proinflamatorie. Datorită activării cascadei proinflamatorii, obezitatea reprezintă un substrat pentru dezvoltarea diverselor infecții, inclusiv pulmonare, cum ar fi pneumonia [8].

În contextul obezității se activează și mecanismele stresului oxidativ. Mecanismul patogenetic constă în hipertrofia și hiperplazia adipocitelor și inducerea hipoxiei la acest nivel. Ulterior se inițiază procesul de beta-oxidare mitocondrială a acizilor grași liberi și creșterea concentrației de specii reactive de oxigen cu activarea peroxidării lipidelor, precum și a proceselor de glicare avansată [9, 10].

Datele cercetărilor constată că obezitatea este un factor de risc pentru PC, iar pacienții cu obezitate prezintă o durată mai mare de spitalizare, inclusiv în secția de terapie intensivă, au complicații mai severe și necesită mai frecvent ventilație mecanică și conduită terapeutică complexă [11, 12, 13].

Scopul studiului.

Evaluarea corelațiilor clinico-evolutive ale pneumoniei comunitare cu markerii stresului oxidativ la pacienții cu obezitate.

Material și metode.

Cercetarea reprezintă un studiu prospectiv, de cohortă, efectuat în cadrul Disciplinei de siteze clinice, baza clinică IMSP SCM „Sfânta Treime". În cadrul studiului au fost incluși 210 pacienți divizați în două loturi: lotul 1 – format din 105 pacienți cu pneumonie comunitară și obezitate și lotul 2 – format din 105 pacienți cu pneumonie comunitară normoponderali.

Rezultate.

Vârsta medie a pacienților incluși în studiu a fost de 65,49±12,53 ani. Distribuția pacienților în dependență de gen a prezentat: lotul 1 – bărbați 39 (37,1%; IÎ 95% [27,8-47,5]), femei – 66 (62,9%; IÎ 95% [53,5-72,2]); iar lotul 2 de cercetare – bărbați 40 (38,1%; IÎ95% [29,2-47,2]), femei 65 (61,9%; IÎ 95% [52,8-70,8]), p=0,231.

Datele anamnestice au relevat că debutul clasic al PC (manifestat prin febră, tuse, junghi toracic și declanșare acută) a fost mai puțin caracteristic pentru lotul cu PC și obezitate, fiind observat la 26 (24,8%; IÎ 95% [17,0-33,7]) cazuri, iar în lotul cu normoponderali și PC la 41 (39,0%; IÎ 95% [29,8-48,2]) cazuri, p=0,026. Prezența febrei la debut, cu valorile cuprinse între 38,0ºC-38,9ºC au fost menționate de 47 (44,8%; IÎ 95% [35,0-54,5]) comparativ cu 37 (35,2%; IÎ 95% [25,8-44,2]) pacienți, p=0,320, valorile febrile între 39,0ºC-39,9ºC au fost înregistrate la 8 (7,6%; IÎ 95% [3,0-13,0]) comparativ cu 9 (8,6%; IÎ 95% [3,6-14,2]) cazuri, p=0,620 și valori ≥40ºC la un singur pacient din lotul 2, p=0,728. Sindromul marcat de impregnare infecțioasă a fost mai frecvent observat în rândul pacienților obezi - 67 (63,0%; IÎ 95% [54,6-72,6]) versus normoponderali – 55 (52,4%; IÎ 95% [43,8-62,0]), p=0,259. Dereglările de conștiință manifestate sub formă de confuzie și delir au prezentat 14 (13,3%; IÎ 95% [6,5-19,3]) pacienți din lotul 1 și 7 (6,7%; IÎ 95% [1,0-10,5]) pacienți din lotul 2, p=0,076.

În conformitate cu scorurile de severitate la internare, PC cu evoluție moderată a fost înregistrată la 71 (67,7%; IÎ 95% [58,1-76,2]) pacienți din lotul 1 și 76 (72,4%; IÎ 95% [63,1-81,4]) pacienți din lotul

2, p=0,521; iar evoluția severă a fot observată la 34 (32,4%; IÎ 95% [23,8-41,9]) pacienți din lotul 1 și 29 (27,6%; IÎ 95% [18,6-36,9]) pacienți din lotul 2, p=0,451.

Conform rezultatelor obținute, pacienții din lotul 1 de cercetare, comparativ cu lotul 2, au prezentat tuse seacă în 40 (38,1% IÎ 95% [29,3- 48,1] cazuri versus 51 (48,6% IÎ 95% [38,7-58,7]), p=0,250; tuse cu expectorații mucoase în 22 (21,0% IÎ 95% [13,0-29,0]) versus 13 (12,% IÎ 95% [6,4-18,9]), p=0,420 și tuse cu expectorații mucopurulente în 27 (25,1% IÎ 95%[16,9-32,7]) cazuri versus 20 (19,0% IÎ 95% [11,8-26,6]), p=0,107. Spre deosebire de tuse, dispneea a fost un simptom cu o frecvență înaltă în rândul pacienților din lotul 1, comparativ cu pacienții din lotul 2: 102 (97,1% IÎ 95%[93,6-100,0]) și 85 (81,0% IÎ 95% [73,2-87,6]), p<0,0001. Durerea pleurală nu a relevat semnificație statistică între loturi, fiind prezentă la 34 (32,4% IÎ 95% [24,0-41,7]) pacienți cu obezitate și PC și la 30 (28,6% IÎ 95% [20,4-37,8]) pacienți normoponderali și PC, p=0,549.

În conformitate cu datele obiective ale examenului sistemului respirator, au fost obținute următoarele rezultate în lotul 1 și lotul 2: freamăt vocal accentuat – 19 (18,1% IÎ 95% [11,1-25,9]) și 67 (63,% IÎ 95% [54,1-72,5]) pacienți, p<0,0001; submatitate/matitate – 24 (22,9% IÎ 95% [15,2-31,3]) și 73 (69,5% IÎ 95% [59,8-77,6]) pacienți, p<0,0001; murmur vezicular diminuat - 86 (81,9% IÎ 95% [74,0-88,8]) și 89 (84,8% IÎ 95% [77,3-91,4]) pacienți, p=0,579; suflu tubar patologic - 2 (1,9% IÎ 95% [0-0-4,9]) și 8 (7,6% IÎ 95% [3,0-12,9]) pacienți, p=0,052; crepitații unilaterale – 13 (12,4% IÎ 95% [6,4-18,7]) și 19 (18,0% IÎ 95% [11,0-25,9]) pacienți, p=0,690; crepitații bilaterale – 33 (31,4% IÎ 95% [22,1-40,2]) și 34 (32,4% IÎ 95% [22,7-39,6]) pacienți, p=0,463. Sindrom tipic de condensare pulmonară, determinat la examenul obiectiv a fost înregistrat la – 20 (19,0% IÎ 95% [11,9-26,8]) și 69 (65,7% IÎ 95% 56,0-74,1) pacienți, p<0,0001, iar prezența sindromului bronhoobstructiv – 26 (24,0% IÎ 95% [16,2-33,6]) și 23 (21,9% IÎ 95% [11,4-30,4]) pacienți, p=0,625.

Semnele caracteristice insuficienței respiratorii acute au fost mai frecvent întâlnite la pacienții din lotul 1 de studiu, comparativ cu lotul 2, prezentând semnificație statistică între loturi: frecvența respiratorie ≥ 30 respirații/minut – 24 (22,9% IÎ 95% [14,7-31,4]) și 9 (8,6% IÎ 95% [3,6-14,7]) pacienți, p=0,004, saturația periferică cu oxigen <92% - 46 (43,8% IÎ 95% [34,6-53,6]) și 29 (27,6% IÎ 95% [19,2-36,5]) pacienți, p=0,014, iar valoarea medie a saturației periferice cu oxigen (%) a constituit – 90,76 ±4,71 (IÎ 95%[89,85-91,67]) și respectiv 92,50±4,51 (IÎ 95%[91,60-93,35]), p=0,008.

Conform datelor imagistice, la internare, modificări radiologice de tip infiltrat alveolar au fost atestate la 83 (79,0% IÎ 95% [70,7-86,8]) cazuri din lotul 1 și 78 (74,3% IÎ 95% [65,8-82,1]) cazuri din lotul 2, p=0,447, iar modificările imagistice de tip infiltrat inflamator interstițiat au fost caracteristice pentru 28 (27,6% IÎ 95% [18,2-35,1]) cazuri de pacienți obezi cu PC și 33 (31,4% IÎ 95% [22,6-40,4]) cazuri pacienți normponderali cu PC, p=0,496; extinderea segmentară a exudatului inflamator a fost prezentă într-un singur caz din lotul 1 de studiu (1,0% IÎ 95% [0,0-3,0]), p=0,316; extinderea polisegmentară unilaterală a exudatului inflamator a fost notată la 23 (21,9% IÎ 95% [13,629,1]) pacienți din lotul 1 și la 37 (35,2% IÎ 95% [26,4-44,8]) pacienți din lotul 2, p=0,239; afectarea lobară la radiografie a fost caracteristică pentru 4 (3,8% IÎ 95% [0,9-7,6]) și 8 (7,6% IÎ 95% [2,6-12,1]) pacienți, p=0,420; iar extinderea multilobară/bilaterală a fost caracteristică pentru 78 (74,3% IÎ 95% [65,8-82,7]) pacienți și 60 (57,1% IÎ 95% [47,5-66,7]) pacienți din lotul 1 și lotul 2, respectiv, p=0,052. Focare de distrucție au fost descrise într-un singur caz din lotul 1 de studiu (1,0% IÎ 95% [0,0-3,0]), p=0,316. Prezența epanșametului pleural a fost descrisă radiologic la 22 (21,0% IÎ 95% [13,6-28,8]) pacienți obezi și la 24 (22,9% IÎ 95% [14,7-31,7]) pacienți normoponderali, fără semnificație statistică, p=0,873.

Urmărind dinamica datelor clinice am observat că pacienții cu pneumonie comunitară și obezitate au avut o durată medie mai prelungită de spitalizare - 12,35±5,76 zile, (IÎ 95% (11,24-13,47]), spre deosebire de lotul de normoponderali, unde durata de spitalizare a fost de 11,69±4,58 zile, (IÎ 95% [10,80-12,57]), p=0,355. La fel, pacienții din lotul cu obezitate au prezentat o perioadă mai prelungită de tratament antibacterian (etapa de prespitalizare/ spitalizare) - 14,10±5,56 zile, (IÎ 95% [13,03-15,18]), comparativ cu cei normoponderali, la care durata antibioterapiei a fost de 12,88±4,75 zile, (IÎ 95% [11,96-13,80]), p=0,087.

Durata oxigenoterapiei a fost mai prelungită și a prezentat diferență statistică semnificativă în rândul pacienților din lotul 1 - 7,62±6,23 zile, (IÎ 95% [6,41-8,83]), comparativ cu pacienții din lotul 2 – 4,66±2,77, (IÎ 95% [3,54-5,78]), p<0,0001. Pe lângă oxigenoterapie, pacienții cu obezitate au necesitat ventilație non-invazivă în: 22 cazuri (21,0% IÎ 95% [13,8-29,4]) versus 9 cazuri (8,6% IÎ 95% [3,7-14,8]), prezentând diferență statistică semnificativă, p=0,011. Ventilația mecanică invazivă a fost necesară la 4 (3,8% IÎ 95% [0,9-8,0]) și 2 (1,9% IÎ 95% [0,0-5,0]) pacienți, lotul 1 comparativ cu lotul 2, p=0,407. Durata ventilației mecanice non-invazive/invazive a

fost de 2,87± 0,88 zile, (IÎ 95% [0,32-4,59]) la lotul 1 și 1,0±0,28 zile, (IÎ 95% [0,08-3,02]), p=0,045.

Totodată, 15 (14,3% IÎ 95% [7,9-21,2]) din subiecții din lotul 1 de studiu și 10 (9,5% IÎ 95% [4,2-15,6]) din subiecții din lotul 2 au necesitat transfer și tratament în secțiile de terapie intensivă, p=0,287, iar durata medie de aflare în secțiile de terapie intensivă a fost mai mare pentru subiecții cu PC și obezitate, comparativ cu cei normoponderali și PC - 3,9±2,90 zile, (IÎ 95% [1,65-5,75]) versus 2,1±0,54 zile, (IÎ 95% [1,01-2,94]), prezentând semnificație statistică între loturi, p=0,023.

Pacienții cu obezitate și PC au remarcat prezența dispneii pe o durată medie semnificativ mai mare – 8,50±4,75 zile, (IÎ 95% [7,58-9,43]) comparativ cu cei normoponderali, care au acuzat dispnee pe o perioadă de 5,41±4,83 zile, (IÎ 95% [4,47-6,34]), p<0,0001. Pacienții din lotul 1 au prezentat expectorații pe o durată medie de 4,64±3,7 zile, (IÎ 95% [2,80-5,61]), iar cei din lotul 2 au acuzat expectorații pe o durată 3,63±2,38 zile, (IÎ 95% [1,68-4,08]), p=0,023. Dispariția ralurilor la examenul obiectiv a fost notată după o perioadă de 4,87±4,04 zile, (IÎ 95% [3,90-5,83] și 4,03±3,31, (IÎ 95%[3,19-4,86]), lotul 1 comparativ cu lotul 2, p=0,195. Dispariția sindromului de impregnare infecțioasă a fost notată după o perioadă de 5,87±3,01 zile, (IÎ 95% [5,23-6,41]) și 4,22±3,28 zile, (IÎ 95% [3,58-4,86]), prezentând o durată mai prelungită pentru lotul 1, comparativ cu lotul 2, cu semnificație statistic semnificativă, p<0,0001.

Pe fundal de tratament administrat și îngrijiri, a fost observată următoarea evoluție clinică a pneumoniei: vindecare – 25 (23,8% IÎ 95% [16,0-32,4]) și 35 (33,3% IÎ 95% [28,4-41,9]) pacienți, p=0,074, ameliorare – 76 (72,4% IÎ 95% [64,3-81,0]) și 68 (64,4% IÎ 95% [57,8-73,5]) pacienți, p=0,259, deces – 4 (3,8% IÎ 95% [0,9-7,6]) și 2 (1,9% IÎ 95% [0,0-4,9]) pacienți, p=0,371, lotul 1 și lotul 2. Ulterior, a fost urmărită evoluția PC pe parcursul a 30 zile de la externare: ameliorare clinică a fost relatată de 75 (71,4% IÎ 95% [62,7—78,3]) pacienți din lotul 1 și 90 (85,7% IÎ 95% [78,2-99,1]) pacienți din lotul 2, p=0,011. Stări de agravare cu ulterioară spitalizare au fost obervate la 20 (19,0% IÎ 95% [11,6-26,7]) pacienți din lotul 1 și 9 (8,6% IÎ 95% [3,6-14,4]) din lotul 2, p=0,025.

La etapa ulterioară a cercetării ne-am propus să evaluam markerii stresului oxidativ la pacienții obezi comparativ cu cei normoponderali în cadrul PC. Au fost examinați atât parmetrii statutului prooxidant (produșii finali de glicare avansată similare cu pentosidină și similare cu verperlisină, produși proteici de oxidare avansată, dialdehidă malonică, metaboliții oxidului nitric), cât și antioxidant (activitatea antioxidanta totală (CUPRAC), activitatea

Tabelul 1.

Markerii statutului prooxidant ai stresului oxidativ

Markerii prooxidanți	Lotul 1 (PC+Obezitate)			Lotul 2 (PC/N)			F	p
	Media	Deviația standart (±)	IÎ 95%	Media	Deviația standart (±)	IÎ 95%		
AGE-pentosidin like	577,92	322,62	515,48-640,36	485,8	251,05	437,23-534,40	5,330	**0,022**
AGE-verperlisin like	737,98	354,17	669,44-806.53	725,5	600,12	609,37-841,64	0,034	0,855
PPOA	97,51	64,95	84,94-110,08	80,39	49,26	70,86-89,93	4,692	**0,033**
DAM	19,40	8,96	17,67-21,14	20,68	10,61	18,63-22,74	0,892	0,346
NO_2+NO_3	60,83	9,95	58,91-62,76	60,10	10,26	58,10-62,09	0,227	0,599
NO_2	45,24	8,31	43,63-46,85	44,65	7,12	43,27-46,03	0,298	0,585
NO_3	16,14	5,60	15,05-17,22	16,61	6,33	15,39-17,84	0,335	0,563
NO_2/NO_3	3,34	2,27	2,90-3,78	4,77	1,7	1,48-8,07	0,731	0,393

Notă: *AGE-pentosidin like – produși finali de glicare avansată similari cu pentosidină, AGE-verperlisin like – produși finali de glisare avansată similari cu verperlisină, PPOA – produși proteici de oxidare avansată, DAM – diadehida malonică, NO_2 – nitrit, NO_3 –nitrat.*

antioxidantă totală (ABTS), compușii tiolici și catalaza).

Drept urmare, conform rezultatelor obținute, produșii finali de glicare avansată similare cu pentosidină (AGE-pentosidin like, μM/L) au constituit semnificație statistică între loturi, prezentând valori mai expresive în grupul de pacienți cu PC și obezitate – 577,92±322.62, (IÎ 95% [515.48-640.36]), comparativ cu lotul de pacienți cu PC normoponderali - 485,82±251,05, (IÎ 95% [437,23-534,40]), p=0,022. Valoarea medie a produșilor proteici de oxidare avansată (μM/L) în lotul 1 a fost 97,51±64,95, (IÎ 95% [84,94-110,08]), comparativ cu lotul 2 - 80,39±49,26, (IÎ 95% [70,86-89,93]), p=0,033.

Reieșind din faptul că reacțiile de oxidare sunt mereu contrabalansate de reacțiile de reducere, au fost estimate rezultatele statutului antioxididant ale stresului oxidativ. Astfel, activitatea antioxidantă totală (metoda ABTS, μM/L) a constituit valori nesemnificative statistic între loturi: 128,04±19,52, (IÎ 95% [124,26-131,82]) în lotul 1 și 124,52±20,13 în lotul 2, (IÎ 95% [120,63-128,42]), p=0,201. La fel și activitatea antioxidantă totală (metoda CUPRAC, μM/L) nu a prezentat valori cu semnificație statistică între lotul 1 și lotul 2: 29,14±40,69, (IÎ 95% [21,26-37,07]) și 26,33±37,93, (IÎ 95% [18,99-33,67]), p=0,606. Pacienții cu obezitate și PC au prezentat semnificație statistică semnificativă a valorilor SH-grupe totale (μM/L), comparativ cu pacienții cu PC normoponderali: 192,68±137,78, (IÎ 95% [166,01-219,34]) și 156,95±94,99, (IÎ 95% [138,56-175,33]), p=0,030, ceea ce denotă totuși că pacienții cu obezitate, totuși, păstrază reacția protectivă împotriva radicalilor liberi. Activitatea enzimei catalaza nu a prezentat semnificație statistică între loturi,: 37,07±10,70, (IÎ 95% [35,00-39,14]) pentru lotul 1 și 37,34±27,63, (IÎ 95% [32,00-42,69]), lotul 2, p=0,925.

Analiza corelațională a gradelor de obezitate a demostrat o corelatie pozitivă, care a prezentat valoare semnificativă cu particularitățile clinice ale PC, precum: durata oxigenoterapiei prin mască (p<0,0001, rs=0,546), necesitatea ventilației mecanice (p<0,0001, rs=0,492), necesitatea ventilației non-invazive (p=0,001, rs=0,429), durata semnelor de impregnare infecțioasă (p=0,001, rs=0,384), durata expectorației (p<0,001, rs=0,448), persistența dispneei (p<0,0001, rs=0,521), necesitatea de transfer în secția terapie intensivă (p<0,0001, rs=0,690) și cu respitalizarea în primele 30 zile de la externare (p=0,001, rs=0,370).

La etapa următoare s-a efectuat analiza corelației dintre gradele de obezitate și nivelul seric al markerilor prooxidanți și antioxidanți, care a stabilit o corelație semnificativă pozitivă cu: nivelul AGE-pentosidin like (p<0,0001, rs=0,503), nivelul PPOA (p<0,001, rs=0,416), nivelul NO2+NO3 (p=0,001, rs=0,337) și nivelul NO2 (p<0,0001, rs=0,460).

Ulterior, a fost analizată corelația markerilor stresului oxidativ cu particularitățile clinice și evolutive ale PC, care a demonstrat o corelație pozitivă a nivelului seric al AGE-pentosidin like cu prezența dispneei (p=0,001, rs=0,403), nivelul seric al PPOA a corelat pozitiv cu necesitatea aplicării ventilației non-invazive (p<0,0001, rs=0,490) și numărul de zile de spitalizare în secția terapie intensivă (p<0,001, rs=0,591), nivelul seric al DAM a corelat pozitiv cu prezența reacției febrile (p<0,0001, rs=0,482), prezența frisoanelor (p=0,001, rs=0,395), prezența tusei productive (p<0,0001, rs=0,509) și a durerii pleurale (p=0,001, rs=0,346).

Discuții.

Evoluția clinică a pneumoniei comunitare la obezi se evidențiază prin simptomatică mai expresivă, iar durata medie de spitalizare mai prelungită comparativ cu subecții normoponderali. Pentru pacienții cu obezitate, semne clinice persiste raportate la gradul obezității, se manifestă pe o durată mai îndelungată de timp [14].

Datele literaturii de specialitate subliniază faptul că pacienții obezi mai frecvent necesită atât oxigenoterapie, cât și ventilație mecanică. Rezultatele clinice a unor cerecetări au notat că 21,4% din pacienții cu obezitate au necesitat ventilație mecanică (non-invazivă sau invazivă) față de 8,8% în cazul celor normoponderali [15].

Rezultatele obținute de noi, precum și datele relevante din lucrările științifice [16, 17], constată că pacienții cu pneumonie comunitară și obezitate au avut mai frecvent indicații pentru transfer în secția de terapie intensivă, la fel, și durata de tratament în terapie intensivă a fost mai mare.

Necesitatea de respitalizare pentru pacienții cu pneumonie comunitară și obezitate se observă a fi mai frecventă (de până la 40%) comparativ cu cei normoponderali [18].

La subiecții obezi sunt mai exprimate procesele prooxidative, iar markerii stresului prooxidativ înregistrează în serul sangvin valori crescute comparativ cu subiecții normoponderali [19, 20]. De cealaltă parte, există date care susțin că totuși la subiecții cu obezitate se activează compensator și procesele antioxidante [21, 22]. Acest lucru se explică prin faptul că inflamația cronică persistentă de grad redus, prezentă la obezi, condiționează formarea speciilor reactive de oxigen, care compensator activează mecanismele antioxidante. În contextul stresului oxidativ, datele obținute demonstrează

reacția compensatorie a organismului în condiții de obezitate de a se proteja de acțiunea markerilor prooxidanți. În primul rând, acest lucru se explică prin creșterea compensatorie a valorilor SH-grupe totale, care sunt extrem de reactive. Acești compuși sunt extrem de dinamici și se activează rapid chiar și în condițiile unui stres oxidativ minor, iar epuizarea SH- grupelor totale este un indicator sensibil al dezechlibrului oxidativ [21].

Concluzii.

Pacienții cu obezitate și pneumonie au prezentat un tablou clinic și manifestări respiratorii mai exprimate, o durată medie de spitalizare mai prelungită și au necesitat mai frecvent transfer în secțiile de terapie intensivă. Oxigenoterapia și aplicarea ventilației non-invazive/invazive a fost necesară mai frecvent pentru pacienți obezi cu pneumonie comunitară. Valoarea markerilor prooxidanți a înregistrat valori mai expresive pentru pacienții cu obezitate. Analiza corelației dintre nivelul seric al markerilor statutului oxidativ cu datele clinico-evolutive ale pneumoniei comunitare, a stabilit o corelație semnificativă pozitivă: nivelului seric al AGE-pentosidin like cu prezența dispneei, nivelul seric al PPOA a corelat pozitiv cu necesitatea aplicării ventilației non-invazive și numărul de zile de spitalizare în secția terapie intensivă, nivelul seric al DAM a corelat pozitiv cu prezența reacției febrile, prezența frisoanelor, prezența tusei productive și a durerii pleurale.

Bibliografie.

1. Stierman B, Afful J, Carroll MD, et al. *National Health and Nutrition Examination Survey 2017–March 2020 prepandemic data files development of files and prevalence estimates for selected health outcomes.* Natl. Health. Stat. Report., 2021; (158):10.
2. Tsoumani E, Carter JA, Salomonsson S, et al. *Clinical, economic, and humanistic burden of community acquired pneumonia in Europe: a systematic literature review.* Expert. Rev. Vaccines. 2023;22(1):876-884.
3. Bergman, J, Ballin M, Nordström A et al. *Risk Factors for COVID-19 Diagnosis, Hospitalization, and Subsequent All-Cause Mortality in Sweden: A Nationwide Study.* Eur. J. Epidemiol. 2021; (36): 287–298.
4. Chooi C, Ding C, Magkos F *The epidemiology of obesity.* Metabolism. 2019; 6-10.
5. Aziz R, Sherwani A, Al Mahri S et al. *Why Are Obese People Predisposed to Severe Disease in Viral Respiratory Infections?* Obesities. 2023; (3): 46-58.
6. Matcovschi S, Dumitraş T, Fetco-Mereuță D et al. *Markerii biologici ai inflamației în pneumoniile comunitare.* Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale. 2015; 1(46): 193-196.
7. Fetco-Mereuță D, Biniuc D, Dumitraș T, Talmaci C. *Afecțiunile pulmonare în obezitate.* Chișinău. 2023; 76.
8. Azzu V, Vacca M, Virtue S et al. *Adipose tissue-liver cross talk in the control of whole-body metabolism: implications in nonalcoholic fatty liver disease.* Gatro. 2019; 158(7):1899-1912.
9. Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S et al. *Leptin and obesity: role and clinical implication.* Front in Endocrinol. 2021; (12):585-887.
10. Han M, Jung D, Morel C et al. *JNK expression by macrophages promotes obesity-induced insulin resistance and inflammation.* RJ Science. 2013; 339(6116):218-22.
11. Perez-Torres I, Castrejon-Tellez V, Soto M et al. *Oxidative stress, plant natural antioxidants, and obesity.* Int.J. Mol.Sci. 2021; (22):1786.
12. Dumitras T, Fetco-Mereuta D, Capros N et al. *Assessment of Oxidative Stress Markers in Obese Patients with Community-Acquired Pneumonia.* Springer Nature: ICNBME 2023, IFMBE Proceedings. 2023; (92):384–391.
13. Liapikou A, Ferrer M, Polverino E. *Severe community-acquired pneumonia: validation of the Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society guidelines to predict an intensive care unit admission.* Clin. Infect. Dis. 2009; (48):377–385.
14. Lim W, Van der Eerden M, Laing R et al. *Defining community-acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study.* Thorax. 2003; (58):377–82.
15. Borisov AN, Blum CA, Christ-Crain M et al. *No obesity paradox in patients with community-acquired pneumonia – secondary analysis of a randomized controlled trial*. Nutr. Diabetes. 2022; 12(1):12.
16. McNeill G, Glossop AJ. *Clinical applications of non-invasive ventilation in critical care. Continuing Education.* Anaesthesia Critical Care & Pain. 2012; 12 (1): 33–37.
17. Belenguer-Muncharaz A, Reig-Valero R, Altaba-Tena S. *Noninvasive mechanical ventilation in severe pneumonia due to H1N1 virus.* Medicina intensiva. 2011; (35):470-477.
18. Nicolini A, Cilloniz C, Grazia Piroddi IM. *Noninvasive ventilation for acute respiratory failure due to community-acquired pneumonia: A concise review and update.* CAI. 2015; 2(2): 46-50.
19. García-Sánchez A, Gámez-Nava JI, Díaz-de la Cruz EN, et al. *The Effect of Visceral Abdominal Fat Volume on Oxidative Stress and Proinflammatory Cytokines in Subjects with Normal Weight, Overweight and Obesity.* Diabetes Metab.Syndr. Obes. 2020; (13):1077-1087.
20. Krzystek Korpacka M, Patryn E, Boehm D, et al. *Advanced oxidation protein products (AOPPs) in juvenile overweight and obesity prior to and following weight reduction*. Clinical Biochemistry. 2008; (41) 12: 943-949.
21. Perez-Torres I, Castrejon-Tellez V, Soto ME, et al. *Oxidative stress, plant natural antioxidants, and obesity.* Int. J. Mol. Sci. 2021; (22):1786.
22. Sen CK, Packer L. *Thiol homeostasis and supplements in physical exercise.* Am. J. Clin. Nutr. 2000; (72):653-669.

C.Z.U.: 616.127-005.8-001.36-073.96
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.2-82.11

FACTORI DE RISC ȘI PUNCTE CHEIE ÎN ȘOCUL CARDIOGEN

Lucia GÎRBU[1,3], dr. în șt. med., assist. univ., ORCID: 0009-0006-0847-2901,
Liviu GRIB[2], dr. hab. în med., prof. univ., ORCID: 0000-0002-0904-6756,
Alexandra GRĂJDIERU[2], dr. în șt. med., conf. univ., ORCID: 0000-0003-3490-6495,
Elena SAMOHVALOV[2], dr. în șt. med., conf. univ., ORCID: 0000-0002-0904-6756,
Iraida CAMERZAN[1,3], doctorandă, medic ATI, ORCID: 0000-0002-1831-6180

[1]Catedra de Anesteziologie și Reanimatologie Nr. 2, USMF „Nicolae Testemițanu”
[2]Disciplina de Cardiologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
[3]Terapie intensivă și Reanimare, SCM „Sfânta Treime”

e-mail: *lucia.girbu@usmf.md*

Rezumat.

Șocul cardiogen (SC) este un sindrom acut, complex și multifactorial, cauzat de disfuncție cardiacă severă care determină scăderea debitului cardiac (DC) și hipoperfuzie tisulară. Printre factorii de risc (FR) implicați în SC se numără: vârsta >75 ani, sexul feminin, infarctul miocardic acut (IMA) anterior sau extins, angina pectorală, boala vasculară periferică, fracția de ejecție (FE) <30%, regurgitarea mitrală și diabetul zaharat. Diagnosticul precoce, monitorizarea hemodinamică (MH) avansată prin PiCCO, identificarea FR de deces și ghidarea terapiei cu fluide și vasopresoare constituie punctele cheie în managementul ȘC, cu impact major asupra reducerii mortalității. Scopul studiului a fost evaluarea FR de deces în ȘC și demonstrarea beneficiului MH avansate prin PiCCO în optimizarea tratamentului și îmbunătățirea prognosticului. Din cei 86 de parametri analizați, au fost identificați: 6 factori comuni ambelor loturi (PiCCO și EcoCG): NT-proBNP >4N, edem pulmonar acut (EPA), edem cerebral, troponină >2N, bilirubină totală >4N, creatinină >2N; 7 factori specifici lotului PiCCO: VO_2 <100 ml/min, DO_2 <250 ml/min, comă, IMA de ventricul drept (IMA de VD), ERO_2 >60%, $PaCO_2$ >50 mmHg, anemie <9,0 g/dl; 9 factori specifici lotului EcoCG: hepatomegalie, oligurie <30 ml/oră, pielonefrită, IMA transmural, insuficiență hepatică, accident vascular cerebral, IMA inferior și antero-inferior, lactat >2 mmol/l. Toți pacienții cu ≥5 FR (PiCCO) și ≥7 FR (EcoCG) au avut mortalitate de 100%. Mortalitatea a fost mai crescută în rândul bărbaților (35,8% vs. 26,4%). Monitorizarea prin PiCCO a permis o ghidare individualizată a terapiei cu fluide și vasopresoare, precum și detectarea precoce a edemului pulmonar cardiogen, diferențiind formele cardiogene de cele non-cardiogene. Mortalitatea a fost semnificativ mai scăzută în lotul PiCCO comparativ cu lotul EcoCG (36,5% vs. 62,3%, p=0,0112).

Cuvinte cheie: șoc cardiogen, ecocardiografie, PiCCO, factor de risc.

Summary. Risk factors and key points in cardiogenic shock.

Cardiogenic shock is an acute, complex, and multifactorial syndrome caused by severe cardiac dysfunction leading to low cardiac output and tissue hypoperfusion. Identified risk factors (RFs) include: age >75 years, female sex, anterior or extensive acute myocardial infarction (AMI), angina pectoris, peripheral vascular disease, ejection fraction (EF) <30%, mitral regurgitation, and diabetes mellitus. Early diagnosis, advanced hemodynamic monitoring (HM) using PiCCO, identification of mortality-associated RFs, and guidance of fluid and vasopressor therapy are key points in CS management with a major impact on reducing mortality. The aim of our study was to assess mortality-associated RFs in CS and demonstrate the benefit of advanced HM via PiCCO in optimizing treatment and improving outcomes. Out of 86 analyzed parameters, we identified: 6 common RFs for both groups (PiCCO and ECHO): NT-proBNP >4N, acute pulmonary edema, cerebral edema, troponin >2N, total bilirubin >4N, creatinine >2N; 7 PiCCO-specific RFs: VO_2 <100 ml/min, DO_2 <250 ml/min, coma, right ventricular AMI, ERO_2 >60%, $PaCO_2$ >50 mmHg, hemoglobin <9.0 g/dL; 9 ECHO-specific RFs: hepatomegaly, oliguria <30 ml/h, pyelonephritis, transmural AMI, hepatic failure, stroke, inferior and anteroinferior AMI, lactate >2 mmol/L. All patients with ≥5 RFs (PiCCO group) and ≥7 RFs (ECHO group) died (100%). Male patients had a higher mortality rate (35.8% vs. 26.4%). PiCCO monitoring enabled individualized guidance of fluid and vasopressor therapy, early detection of cardiogenic pulmonary edema, and differentiation from non-cardiogenic forms. Mortality was significantly lower in the PiCCO group compared to the ECHO group (36.5% vs. 62.3%, p=0.0112).

Keywords: cardiogenic shock, echocardiography, PiCCO, risk factor.

Резюме. Факторы риска и ключевые аспекты кардиогенного шока.

Кардиогенный шок (КШ) – это острый, сложный и многофакторный синдром, обусловленный тяжелой сердечной дисфункцией, приводящей к снижению сердечного выброса и тканевой гипоперфузии. К факторам риска (ФР), связанным с КШ, относятся: возраст >75 лет, женский пол, передний или обширный острый инфаркт миокарда (ОИМ), стенокардия, периферическое сосудистое заболевание, фракция выброса <30%, митральная

регургитация и сахарный диабет. Ранняя диагностика, продвинутый гемодинамический мониторинг (ГМ) с использованием PiCCO, выявление ФР, ассоциированных с летальным исходом, и целенаправленная терапия жидкостями и вазопрессорами – это ключевые моменты в ведении КШ, критически влияющие на снижение смертности. Целью нашего исследования была оценка ФР летального исхода при КШ и демонстрация пользы продвинутого ГМ с помощью PiCCO для оптимизации лечения и улучшения прогноза. Из 86 проанализированных параметров были выявлены: 6 общих ФР для обеих групп (PiCCO и ЭхоКГ): NT-proBNP >4Н, острый отек легких, церебральный отек, тропонин >2Н, общий билирубин >4Н, креатинин >2Н; 7 специфичных для PiCCO: VO_2 <100 мл/мин, DO_2 <250 мл/мин, кома, ОИМ правого желудочка, ERO_2 >60%, $PaCO_2$ >50 мм рт. ст., анемия <9,0 г/дл; 9 специфичных для ЭхоКГ: гепатомегалия, олигурия <30 мл/час, пиелонефрит, трансмуральный ИМ, печеночная недостаточность, инсульт, нижний и передне-нижний ИМ, лактат >2 ммоль/л. Все пациенты с ≥5 ФР в группе PiCCO и ≥7 ФР в группе ЭхоКГ скончались (100%). У мужчин была более высокая смертность (35,8% против 26,4%). Мониторинг с помощью PiCCO обеспечил индивидуализированное ведение терапии, раннее выявление кардиогенного отека легких и дифференциацию от некардиогенных форм. Смертность в группе PiCCO была значительно ниже, чем в группе ЭхоКГ (36,5% против 62,3%, p=0,0112).

Ключевые слова: кардиогенный шок, эхокардиография, PiCCO, фактор риска.

Introducere.

Șocul cardiogen reprezintă o formă severă de insuficiență cardiacă (IC) acută, caracterizată prin incapacitatea inimii de a asigura o perfuzie tisulară adecvată necesităților metabolice, ceea ce duce la disfuncții organice, manifestate prin alterarea statusului mental, confuzie, agitație, hipotensiune, cianoză și oligurie [1]. Mortalitatea pe termen scurt variază între 30-40%, iar mortalitatea la un an se apropie sau chiar depășește 50% [1, 2, 3]. Deși ȘC cauzat de IMA [4-8] a fost cel mai intens studiat în cadrul studiilor clinice randomizate, incidența și prevalența formelor de ȘC non-IMA, în special cele asociate IC, au crescut în ultimul deceniu în Statele Unite. În ciuda progreselor în revascularizare și a utilizării tot mai frecvente a suportului circulator mecanic temporar (tMCS) [9], studiile clinice randomizate nu au reușit să identifice strategii terapeutice [10] care să reducă în mod constant mortalitatea – cu excepția revascularizării precoce în ȘC-IMA. Beneficiul utilizării tMCS a fost evidențiat în studiul danezo-german DanGer Shock, care a arătat că utilizarea precoce a unei pompe microaxiale la pacienți selectați cu ȘC asociat infarctului STEMI a îmbunătățit supraviețuirea la 180 de zile comparativ cu standardul de îngrijire [3]. Recunoscând urgența evaluării și tratării adecvate a ȘC, Colegiul American de Cardiologie, a abordat problemele majore rămase nerezolvate – precum identificarea precoce, evaluarea și managementul inițial al ȘC [11], monitorizarea hemodinamică optimă, terapiile farmacologice, tMCS și îngrijirea critică. Criteriile clinice utilizate în studii și ghiduri pentru definirea ȘC nu sunt încă uniformizate și se află într-un proces continuu de actualizare. Conform Registrului BMC *Medical Research Methodology* [12], diagnosticul de ȘC presupune prezența unui șoc susținut și a cel puțin două dintre următoarele criterii: indice cardiac <2,2 L/min/m², presiune capilară pulmonară >18 mmHg, tahicardie (>90 bpm), tegumente reci, palide, umede sau cianotice, oligurie, confuzie, dezorientare sau pierderea conștienței. Ghidurile contemporane [13] detaliază parametrii clinici utilizați în definirea ȘC, iar Ostadal (2024) [14] a propus o abordare simplificată, bazată pe trei elemente esențiale: debit cardiac scăzut, hipoperfuzie tisulară și excluderea hipovolemiei (absolute sau relative). Monitorizarea hemodinamică (MH) avansată [15, 16] joacă un rol esențial în managementul pacienților cu ȘC, facilitând identificarea mecanismelor patologice subiacente, evaluarea răspunsului terapeutic și prevenirea complicațiilor. Studiile în domeniu au demonstrat beneficiul metodei PiCCO, comparativ cu EcoCG, în ceea ce privește ghidarea terapiei cu fluide și adrenomimetice și reducerea mortalității în rândul pacienților critici [15, 17]. Totuși, cercetările privind utilizarea PiCCO s-au concentrat predominant pe pacienți cu șoc septic sau sindrom de detresă respiratorie acută, fiind rare în contextul ȘC [16, 18]. Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare (SCAI) [19, 20] a propus o clasificare a severității șocului în cinci stadii clinice, care umple un gol practic important între criteriile clasice de diagnostic și evaluarea la patul bolnavului [3]. De la publicarea sa, această clasificare a fost validată prin studii observaționale în diverse populații și contexte clinice [21]: pacienți cu ȘC post-IMA (AMI-CS) [22-24], ȘC prin IC (HF-CS) [23, 24], și stop cardiac în afara spitalului (OHCA) [20, 23, 24]. Recent, grupul de experți SCAI a prezentat un algoritm practic pentru aplicarea clasificării SCAI SHOCK, bazat pe parametri clinici bine definiți, cu valori prag specifice fiecărui stadiu: stop cardiac extraspitalicesc, lactat seric (≤2, 2-5, >10 mmol/L), ALT (≤200, 200-500, >500 UI/L), tensiune arterială sistolică (TAS) (<60, 60-90, >90 mmHg) și pH (≤7,2 sau >7,2) [3, 23]. Există

o serie de parametri obiectivi – clinici, paraclinici și imagistici – care pot reprezenta FR potențiali pentru mortalitate la pacienții cu ȘC, monitorizați prin diverse metode hemodinamice. Acești FR au fost evidențiați în registrul coreean RESCUE (2020-2021) [25], precum și într-o meta-analiză internațională recentă (2025) intitulată „Factori de risc pentru mortalitatea intraspitalicească în șocul cardiogen" [26]. Pentru a îmbunătăți prognosticul pacienților cu ȘC, în special în contextul IMA-CS, este esențială identificarea precoce a FR. Printre cei mai relevanți se numără: vârsta ≥75 ani, sexul feminin, FE <30%, regurgitarea mitrală, lactatul >2-4 mmol/L, antecedentele de IMA sau AVC, boala vasculară periferică, diabetul zaharat, utilizarea a >1 agent inotrop/vasopresor, necesitatea terapiei de substituție renală, utilizarea suportului mecanic circulator, lipsa revascularizării precoce, hemoragiile majore, niveluri crescute de troponine, hemoglobină scăzută, hiponatremie severă și scorurile clinice înalte (CardShock, IABP-SHOCK II). Având în vedere mortalitatea ridicată asociată ȘC, prezentăm experiența proprie într-un studiu controlat randomizat, în cadrul căruia au fost evaluați parametrii hemodinamici prin metoda PiCCO și prin monitorizare convențională, identificând FR semnificativi pentru deces la pacienții cu ȘC.

Scopul.

Identificarea și parametrizarea factorilor de risc a mortalității la pacienții cu șoc cardiogen monitorizați cu sistemul PiCCO și EcoCG.

Materiale și metode.

Toți pacienții incluși în studiu, diagnosticați cu ȘC, au fost internați în secția de terapie intensivă a Spitalului Clinic Municipal „Sfânta Treime" din Chișinău, Republica Moldova. Aceștia au necesitat intervenții de resuscitare volemică, administrare de vasopresori și inotropi, corectarea echilibrului acido-bazic (EAB), stabilizare hemodinamică rapidă, asigurarea unei perfuzii tisulare adecvate necesităților metabolice, monitorizarea răspunsului la tratamentul administrat, precum și identificarea complicațiilor potențiale asociate evoluției ȘC. În perioada septembrie 2016-ianuarie 2018, au fost înrolați 105 pacienți, evaluați complex, clinic, paraclinic și instrumental. Aceștia au fost distribuiți în două loturi de studiu: Lotul I – 52 de pacienți monitorizați prin tehnologia PiCCO; Lotul II – 53 de pacienți monitorizați exclusiv prin EcoCG. Prin utilizarea sistemului PiCCO, au fost obținuți parametri hemodinamici avansați: DC, volumul sanguin tele-diastolic global (GEDV), volumul sângelui intratoracic (ITBV), lichidul pulmonar extravascular (EVLW), tensiunea arterială (TA), frecvența cardiacă (FCC), volumul sistolic (VS), rezistența vasculară sistemică (RVS) și indicele funcției cardiace (CFI) [8]. Una dintre direcțiile centrale ale studiului a fost identificarea și stratificarea factorilor de FR potențiali pentru deces în rândul pacienților cu ȘC, cu scopul îmbunătățirii supraviețuirii în terapie intensivă. Evaluarea calității de FR s-a realizat pentru un set extins de parametri clinici, paraclinici și funcționali. Fiecare test statistic a fost axat pe analiza comparativă a prezenței/absenței FR în raport cu rezultatele normale sau patologice, conform datelor obținute în cohorta proprie. În total, au fost investigați 86 de parametri potențiali asociați cu mortalitatea pacienților cu ȘC, monitorizați fie prin PiCCO, fie prin EcoCG. Aceștia au inclus: date clinice și obiective; localizarea și profunzimea IMA; tulburări de ritm și conducere; comorbidități; parametri biologici (biochimici, EAB, electrolitici și markeri specifici); parametri hemodinamici (TAS <90 mmHg, TAM <65 mmHg, DC <4,0 l/min, FE <40%, PSAP >35 mmHg); indicatori de perfuzie tisulară (DO_2 ≤250 ml/min, VO_2 ≤100 ml/min, extracția de oxigen (ERO_2) >30% și >60%); complicații asociate ȘC (edem pulmonar acut (EPA), edem cerebral acut, astm cardiac, accident vascular cerebral acut, insuficiență respiratorie, insuficiență cerebrală, sindrom hepato-renal, insuficiență hepatică, sindrom cardio-renal, insuficiență renală acută, sindrom postresuscitare). Evaluarea calității fiecărui parametru ca FR pentru deces s-a realizat prin analiza: riscului relativ (RR), numărului necesar de pacienți expuși (NNT), intervalelor de încredere de 95%, și valorii p, calculată conform metodei Sheskin D.

Rezultate și Discuții.

Analiza datelor obținute a evidențiat că, dintre parametrii spectrului clinic, doar prezența comei a atins pragul de semnificație statistică ($p < 0,0001$), fiind asociată cu un risc relativ (RR) crescut pentru deces (RR = 3,06). Alți parametri precum agitația ($p = 0,0257$), hepatomegalia ($p = 0,0927$), soporul și tulburările de ritm ($p = 0,1492$), durerea ($p = 0,1670$) și anuria ($p = 0,3045$) au avut valori borderline, cel mai probabil din cauza numărului relativ mic de pacienți incluși în studiu, insuficient pentru a obține putere statistică adecvată. În ceea ce privește parametrii spectrului infarctului miocardic, IMA de ventricul drept (IMA de VD) s-a dovedit a fi un FR semnificativ pentru deces ($p <0,0001$; RR = 2,83; 95% CI: 1,95-4,11). De asemenea, IMA transmural a fost asociat cu un risc crescut (RR = 1,79; 95% CI: 0,90–3,56), însă fără semnificație statistică ($p = 0,0946$). Tulburările de ritm și conducere nu au evidențiat asociere

semnificativă cu mortalitatea. În schimb, anemia a fost identificată ca FR semnificativ pentru deces în grupul monitorizat cu PiCCO (RR = 2,42; 95% CI: 1,27-4,61; p = 0,0069). Dintre parametrii biologici, cei care au avut o asociere semnificativă cu decesul au fost: bilirubina >4N (p < 0,0001; RR = 2,83; 95% CI: 1,95-4,11); creatinina >2N (p = 0,0002; RR = 3,05; 95% CI: 1,69-5,54); $PaCO_2$ >50 mmHg (p = 0,0029; RR = 2,51; 95% CI: 1,37-4,59). Dintre markerii specifici, au fost identificați următorii factori cu semnificație: NT-proBNP >1200 pg/mL (4N) (RR = 7,6; 95% CI: 3,36-17,20; p < 0,0001); troponina >1 ng/mL (2N) (RR = 3,0; 95% CI: 0,8-11,5; p = 0,16) – fără semnificație statistică. Toți parametrii analizați din spectrul hemodinamic și al perfuziei tisulare au atins semnificație statistică: DO_2 ≤250 mL/min (p < 0,0001; RR = 3,2; 95% CI: 2,10-4,87); VO_2 ≤100 mL/min (p = 0,0003; RR = 3,86; 95% CI: 1,87-7,94); ERO_2 >60% (p = 0,0029; RR = 2,51; 95% CI: 1,37-4,59). Dintre complicațiile ȘC, doar EPA și edemul cerebral acut au avut asociere semnificativă cu decesul (p = 0,043 și p = 0,0001), având valori ale RR de 4,05, respectiv 2,96. Alți parametri analizați, sindromul cardio-renal (p = 0,0558), insuficiența renală acută (p = 0,0946), sindromul postresuscitare (p = 0,0008) și insuficiența cerebrală (p = 0,093), au înregistrat valori borderline. Concluzionăm, că în grupul de pacienți monitorizați prin tehnologia PiCCO, 13 parametri au fost calificați drept FR semnificativi pentru deces în ȘC: anemia, $PaCO_2$ >50 mmHg, ERO_2 >60%, Troponina >1 ng/mL (2N), bilirubina >82 μmol/L (4N), creatinina >230 μmol/L (2N), IMA de VD, edemul cerebral acut, coma, DO_2 ≤250 mL/min, VO_2 ≤100 mL/min, EPA, NT-proBNP >1200 pg/mL (4N) (vezi Tabelul 1).

În lotul II, alcătuit din pacienți monitorizați exclusiv prin EcoCG, a fost analizată calitatea de FR pentru un spectru larg de parametri unici. Dintre variabilele clinice și obiective, doar hepatomegalia (RR = 3,65; IC95%: 1,59-8,31; p = 0,0021) și oliguria (RR = 2,19; IC95%: 1,12-4,26; p = 0,0219) au demonstrat o semnificație statistică clară.

În ceea ce privește parametrii aferenți IMA, au fost identificați drept FR semnificativi:

IMA inferior (RR = 1,62; IC95%: 1,31–2,01; p <0,0001), IMA antero-inferior (RR = 1,61; IC95%: 1,15-2,26; p = 0,0054), IMA transmural (RR = 1,30; IC95%: 1,19-3,12; p = 0,0079). Din categoria disritmiilor și tulburărilor de conducere, niciun parametru nu a întrunit criteriile de semnificație, cu excepția fibrilației atriale, care a manifestat o tendință spre semnificație (p = 0,1219). La capitolul comorbidități, pielonefrita a fost identificată ca FR esențial pentru mortalitate (RR = 2,07; IC95%: 1,42-3,02; p = 0,0002). Din parametrii paraclinici (biochimici, EAB, markeri specifici), următorii au atins semnificație statistică: creatinina (RR = 1,63; IC95%: 1,31-2,01; p <0,0001), bilirubina (RR = 1,67; IC95%: 1,33-2,09; p <0,0001), lactatul (RR = 1,56; IC95%: 1,05-2,32; p = 0,0262), NT-proBNP (RR = 11; IC95%: 2,93-41,24; p = 0,0004), troponina (RR = 2,36; IC95%: 1,02-5,44; p = 0,0449). Parametrii

Tabelul 1.

Ierarhia tuturor factorilor de risc semnificativi pentru deces identificați la pacientul cu șoc cardiogen, gestionați în baza parametrilor oferiți de PiCCO

n	Parametrul	RR	95%CI	LR	p
1	**NT-pro BNP 4N >1200 pg/mL**	7,6	3,36-17,20	1,15	<0,0001
2	**EPA**	4,05	1,55-10,57	2,21	0,0043
3	**VO_2 ≤100 ml/min**	3,86	1,87-7,94	1,8	0,0003
4	**DO_2 ≤250 ml/min**	3,2	2,10-4,87	1,46	<0,0001
5	**Coma**	3,06	2,05-4,58	1,49	<0,0001
6	**Edemul cerebral acut**	2,96	1,72-5,14	1,76	0,0001
7	**IMA de VD**	2,83	1,95-4,11	1,55	<0,0001
8	**Creatinina 2N >230**	3,05	1,69-5,54	1,86	0,0002
9	**Bilirubina 4N >82**	3,05	1,95-4,11	1,55	<0,0001
10	**Troponina 2N >1 ng/ml**	2,59	1,28-5,28	2,67	0,0083
11	**ERO_2 2N >60% 2N**	2,51	1,37-4,59	2,080	0,0029
12	**$PaCO_2$ >50 mmHg**	2,51	1,37-4,59	2,08	0,0029
13	**Anemia**	2,42	1,27-4,61	2,55	0,0069

hemodinamici și cei ai perfuziei tisulare, în absența monitorizării PiCCO, nu au întrunit criteriile de semnificație statistică. Referitor la complicațiile asociate ȘC, mai mulți FR au fost relevanți ca predictori de mortalitate: EPA (RR = 25,13; p = 0,026), edemul cerebral acut (RR = 1,83; p <0,0001), boala cerebrovasculară acută (BCVA) (p <0,0001), insuficiența hepatică (p = 0,0079), insuficiența cerebrală, cu semnificație la limită (p = 0,0056). Astfel, din acest lot monitorizat fără PiCCO, doar 15 factori au fost validați drept FR semnificativi pentru deces: lactatul >2N (≥4,4 mmol/L), IMA antero-inferior, IMA inferior, creatinina >2N (≥230 µmol/L), bilirubina >4N (≥82 µmol/L), BCVA, edemul cerebral acut, insuficiența hepatică, IMA transmural, pielonefrita, oliguria, troponina >2N (≥1 ng/mL), hepatomegalia, NT-proBNP >4N (≥1200 pg/mL), EPA (vezi Tabelul 2).

În urma evaluării calității de FR a unui spectru de parametri unici, în cadrul lotului monitorizat cu PiCCO și al celui fără PiCCO (doar cu EcoCG), au fost identificați șase FR comuni, semnificativi

Tabelul 2.

Ierarhia tuturor factorilor de risc semnificativi pentru deces identificați la pacienții cu șoc cardiogen, gestionați în baza parametrilor oferiți de EcoCG

n	Parametrul	RR	95%CI	LR	p
1	**EPA**	25,13	1,64-384,73	1,24	0,0206
2	**NT-pro BNP 4N >1200 pg/mL**	11,00	2,93-41,24	1,10	0,0004
3	**Hepatomegalia**	3,65	1,59-8,31	2,12	0,0021
4	**Troponina 2N >1 ng/ml**	2,36	1,02-5,44	2,39	0,0449
5	**Oliguria**	2,19	1,12-4,26	2,39	0,0219
6	**Pielonefrita**	2,07	1,42-3,02	2,052	0,0002
7	**IMA transmural**	1,93	1,19-3,12	2,55	0,0079
8	**Insuficiența hepatică**	1,93	1,19-3,12	2,55	0,0079
9	**Edemul cerebral acut**	1,83	1,39-2,40	2,200	<0,0001
10	**BCVA**	1,74	1,36-2,23	2,35	<0,0001
11	**Bilirubina 4N >82**	1,67	1,33-2,090	2,50	<0,0001
12	**Creatinina 2N >230**	1,48	1,03-2,15	3,67	0,0364
13	**IMA inferior**	1,62	1,31-2,01	2,60	<0,0001
14	**IMA antero-inferior**	1,61	1,15-2,26	2,93	0,0054
15	**Lactatul 2N >4,4 mmol/l**	1,56	1,05-2,32	3,33	0,0262

Tabelul 3.

Ierarhia factorilor de risc semnificativi comuni identificați la pacientul cu șoc cardiogen, gestionat în baza parametrilor oferiți de PiCCO și EcoCG

n	Parametrul	RR	95%CI	LR	p
1	**Creatinina 2N >230**	3,05	1,69-5,54	1,86	0,0002
1	**Creatinina 2N >230**	1,48	1,03-2,15	3,67	0,0364
2	**Edemul cerebral acut**	2,96	1,72-5,14	1,76	0,0001
2	**Edemul cerebral acut**	1,83	1,39-2,40	2,200	<0,0001
3	**Troponina 2N >1 ng/ml**	2,59	1,28-5,28	2,67	0,0083
3	**Troponina 2N >1ng/ml**	2,36	1,02-5,44	2,39	0,0449
4	**NT-pro BNP 4N >1200 pg/mL**	7,6	3,36-17,20	1,15	<0,0001
4	**NT-pro BNP 4N >1200 pg/mL**	11,00	2,93-41,24	1,10	0,0004
5	**Bilirubina 4N >82**	2,83	1,95-4,11	1,55	<0,0001
5	**Bilirubina 4N >82**	1,67	1,33-2,090	2,50	<0,0001
6	**EPA**	4,05	1,55-10,57	2,21	0,0043
6	**EPA**	25,13	1,64-384,73	1,24	0,0206

pentru mortalitate la pacienții cu ȘC. Aceștia sunt: creatinină >2N, enzime hepatice, edemul cerebral acut, troponină >2N, NT-proBNP >4N, bilirubină totală crescută >4N, EPA (vezi Tabelul 3 pentru detalii).

Pe baza FR identificați ca fiind semnificativi pentru mortalitate în ȘC, am evaluat distribuția cantitativă a acestora la pacienții din cele două loturi studiate – monitorizați cu PiCCO și respectiv doar cu EcoCG – raportat la supraviețuire. În lotul I (PiCCO): 24,2% dintre pacienți nu prezentau niciun FR, 48,5% prezentau un singur FR și 15,2% aveau doi FR. La acești pacienți (cu 0-2 FR), nu s-au înregistrat decese. În grupul pacienților decedați: 6,1% aveau 3 FR, 26,3% prezentau 5-7 FR iar 5,3% aveau 8 FR. Aceste date sunt ilustrate în Figura 1.

În lotul II (fără PiCCO, doar EcoCG): 20% dintre pacienți aveau 0-1 FR, 55% prezentau 2-3 FR, 15% aveau 3 FR. La pacienții decedați s-a constatat că, în 60,6% din cazuri, prezența a 7-9 FR a fost asociată cu o rată a mortalității de 100%. Rezultatele sunt prezentate în Figura 2.

Analiza comparativă a celor două loturi (Figurile 1 și 2) demonstrează o relație direct proporțională între numărul de FR și rata mortalității. Astfel, în lotul PiCCO, prezența a 5 FR a fost asociată cu mortalitate de 100%, iar pacienții cu maximum 2 FR au supraviețuit. În lotul fără PiCCO, supraviețuirea a fost completă la pacienții cu până la 3 FR, în timp ce toți pacienții cu ≥7 FR au decedat.

Concluzii.

Monitorizarea hemodinamică avansată prin tehnologia PiCCO se recomandă în șocul cardiogen, indiferent de etiologie, datorită capacității sale de a furniza parametri circulatori continui, integrați și cu relevanță clinică directă. Această metodă permite identificarea precoce a edemului pulmonar cardiogen, diferențierea față de formele non-cardiogene și ajustarea individualizată a tratamentului.

Studiul a identificat 6 factori de risc comuni ambelor loturi (PiCCO și EcoCG), asociați semnificativ cu mortalitatea. În total, au fost evidențiați 13 factori de risc în lotul PiCCO și 15 în lotul evaluat exclusiv prin EcoCG. S-a constatat

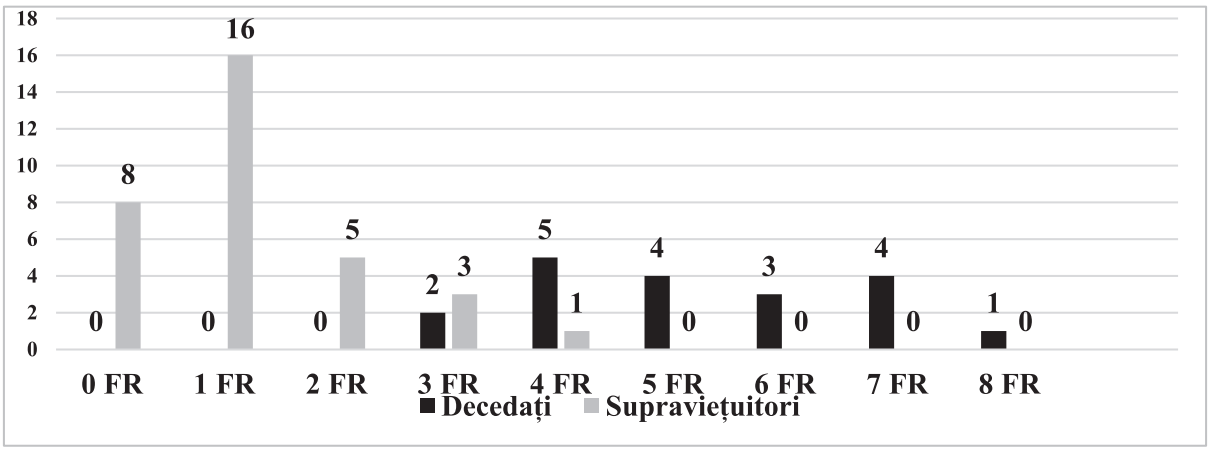


Figura 1. Cantitatea FR la pacienții cu ȘC din lotul PiCCO, decedați vs supraviețuitori

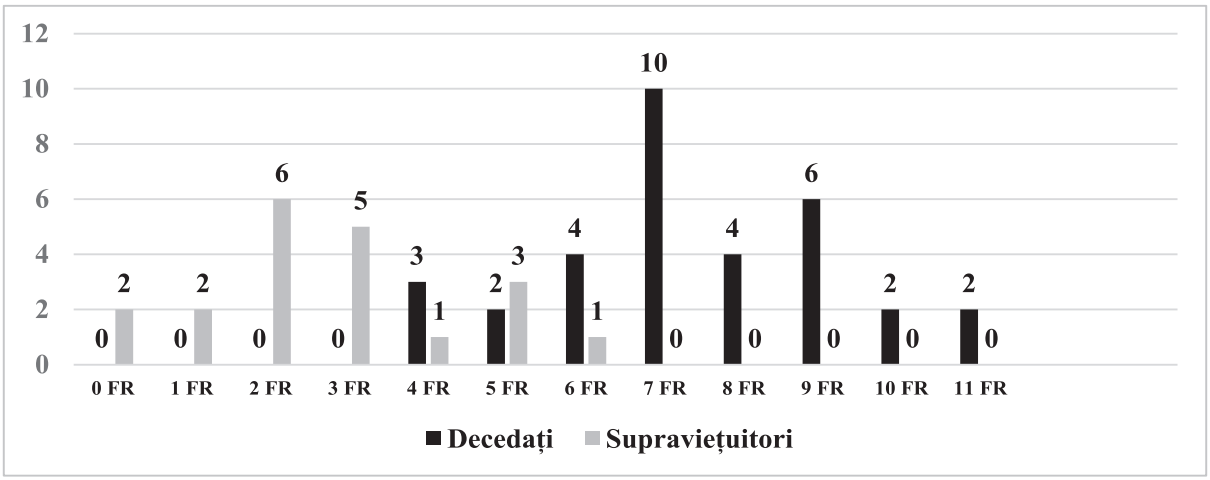


Figura 2. Cantitatea FR la pacienții cu ȘC din lotul fără PiCCO, decedați vs supraviețuitori.

o corelație directă între numărul de factori de risc și creșterea mortalității, pragurile critice fiind ≥5 factori în lotul PiCCO și >7 factori în lotul EcoCG, unde mortalitatea a atins 100%.

Diferența semnificativă a mortalității între cele două loturi (36,5% în grupul PiCCO vs. 62,3% în grupul EcoCG, p = 0,0112) evidențiază beneficiul monitorizării avansate în ghidarea terapeutică. Rezultatele susțin implementarea evaluării integrate a riscului și a tehnologiilor avansate de monitorizare ca elemente esențiale în reducerea mortalității și optimizarea managementului în șocul cardiogen.

Bibliografie.

1. Chioncel O, et al. *Epidemiology, pathophysiology and contemporary management of cardiogenic shock – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology*. European Journal of Heart Failure, 2020;(8:(13):15-41.
2. Jentzer JC, et al. *Shock in the cardiac intensive care unit: Changes in epidemiology and prognosis over time*. Am Heart J, 2021;94-104.
3. Polyzogopoulou E, et al. *Early Recognition and Risk Stratification in Cardiogenic Shock: Well Begun Is Half Done*. J Clin Med. 2023; 12(7):2643.
4. Hanson ID, et al. *SCAI Shock Classification in Acute Myocardial Infarction: Insights from the National Cardiogenic Shock Initiative*. Catheter. Cardiovasc. Interv, 2020;96:1137-42.
5. Samsky MD, et al. *Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction A Review*. JAMA, 2021;326(18):1840-50.
6. González-Pacheco H, et al. *Cardiogenic Shock Among Patients with and without Acute Myocardial Infarction in a Latin American Country: A Single-Institution Study*. Glob Heart, 2021;16(1):78.
7. Jung, C, et al. *Management of cardiogenic shock: state-of-the-art*. Intensive Care Med, 2024;50(11):1814-29.
8. Zapata L, et al. *Cardiogenic shock as a health issue*. Physiology, classification, and detection, 2024; 48(5):282-95.
9. Waksman [R,] et al. *Standardized Definitions for Cardiogenic Shock Research and Mechanical Circulatory Support Devices: Scientific Expert Panel From the Shock Academic Research Consortium (SHARC)*. Circulation, 2023;148(14):1113-26.
10. Bruno [RR,] et al. *Pharmacological treatment of cardiogenic shock – A state of the art*. Pharmacol Ther, 2022; 240 (108230).
11. Laghlam D, et al. *Management of cardiogenic shock: a narrative review*. Annals of Intensive Care, 2024;14:45.
12. Lauridsen MD, et al. *Positive predictive value of International Classification of Diseases, 10th revision, diagnosis codes for cardiogenic, hypovolemic, and septic shock*. BMC Medical Research Methodology, 2015; 15(23).
13. Vahdatpour C, et al. J Am Heart Assoc, 2019;8(8).
14. Ostadal P, Belohlavek J, *What is cardiogenic shock? New clinical criteria urgently needed*. Curr Opin Crit Care, 2024; 6;30(4):319-23.
15. Nickson, C. *Pulmonary Artery Catheter*. Life in the Fast Lane, 2024. https://litfl.com/pulmonary-artery-catheter/.
16. Zhang YB, et al. *Application of pulse index continuous cardiac output system in elderly patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: A prospective randomized study*. World J Clin Cases, 2019;7(11):1291-301.
17. Sinha SS, et al. *Concise Clinical Guidance: An ACC Expert Consensus Statement on the Evaluation and Management of Cardiogenic Shock A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee*. JACC, 2025;85(16):1618-41.
18. Diepen SV, et al. Contemporary Management of Cardiogenic Shock. Pharmacology & Therapeutics, 2017; 136 (17).
19. Jentzer JC, et al. *Shock in the cardiac intensive care unit: Changes in epidemiology and prognosis over time*. Am Heart J, 2021;232:94-104.
20. Pareek N, Dworakowski R, Webb I, Barash J. *SCAI Cardiogenic Shock Classification after out of Hospital Cardiac Arrest and Association with Outcome*. Catheter Cardiovasc Interv, 2021;97:E288-E297.
21. Naidu SS, et al. *SCAI SHOCK Stage Classification Expert Consensus Update: A Review and Incorporation of Validation Studies*. J Am Coll Cardiol, 2022;79(9):933-46.
22. Hanson ID, et al. *SCAI Shock Classification in Acute Myocardial Infarction: Insights from the National Cardiogenic Shock Initiative*. Catheter Cardiovasc Interv, 2020;96:1137-42.
23. Jentzer JC, et al. *Influence of Cardiac Arrest and SCAI Shock Stage on Cardiac Intensive Care Unit Mortality*. Catheter Cardiovasc Interv, 2020;96:1350-59.
24. Lawler PR, et al. *The Range of Cardiogenic Shock Survival by Clinical Stage: Data from the Critical Care Cardiology Trials Network Registry*. Crit Care Med, 2021;49:1293-302.
25. Chang [K,] et al. *Korean Society of Myocardial Infarction Expert Consensus Document on Revascularization for Acute Myocardial Infarction*. Korean Circ J, 2021;51(4):289-307.
26. Maimaitiming M, et al. *Risk factors for cardiogenic shock incidence and mortality after acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis*. Communications Medicine, 2025;5 (200).

C.Z.U.: 618.11-006-07
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.2-82.12

TUMORILE OVARIENE BORDERLINE: EVALUAREA METODELOR DE DIAGNOSTIC CLINIC, IMAGISTIC ȘI MORFOLOGIC

Mariana VÎRLAN[1,2], MD, PhD, https://orcid.org/0000-0002-1661-5160,
Tudor ROTARU[1,2], MD, PhD, https://orcid.org/0000-0001-9393-1549,
Vasile SIMCOV[1,2], MD, https://orcid.org/ 0009-0006-7804-0290

[1]Department of Oncology, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy
165 Ștefan cel Mare și Sfânt Blvd, Chișinău, Republic of Moldova, MD-2004
[2] Gynecology Department Institute of Oncology of the Republic of Moldova
30 Nicolae Testemițanu Street, MD-2025 Chișinău, Republic of Moldova

e-mail: *mariana.virlan@usmf.md*

Rezumat.

Tumorile ovariene borderline (TOB) constituie un subtip distinct de neoplasme ovariene, cu caracteristici intermediare între tumorile benigne și cele maligne. Studiul retrospectiv-prospectiv, desfășurat în perioada 2010–2024, a inclus 156 de paciente diagnosticate cu TOB în cadrul IMSP Institutul Oncologic și USMF „Nicolae Testemițanu". Evaluarea a inclus date clinice, imagistice, markerii tumorali serici (CA-125, CA19-9, CEA), precum și investigații histopatologice și imunohistochimice (Ki67, p53, ER, PR). Rezultatele au arătat predominanța formelor seroase (70,5%) și o incidență crescută a TOB la femei sub 50 de ani. Markerul CA-125 a fost crescut în 64,7% din cazuri și s-a corelat pozitiv cu stadiul tumoral. Analiza IHC a relevat expresii pozitive semnificative pentru ER, PR, p53 și Ki-67. Dimensiunea tumorală medie a fost de 14,12 cm, iar localizarea bilaterală a fost întâlnită în 41,7% din cazuri. Studiul susține necesitatea unui algoritm diagnostic integrat și personalizat, în vederea optimizării conduitei oncologice și conservării fertilității.

Cuvinte cheie: tumori ovariene borderline, ca-125, diagnostic, expresia er, conservarea fertilității, histopatologie, imunohistochimie, imagistică, expresia pr, markeri tumorali.

Summary. Borderline ovarian tumors: evaluation of clinical, imaging, and morphological diagnostic methods.

Borderline ovarian tumors (BOTs) represent a distinct subtype of epithelial ovarian neoplasms, with features intermediate between benign and malignant tumors. This retrospective-prospective study, conducted between 2010 and 2024, included 156 patients diagnosed with BOTs at the Institute of Oncology and "Nicolae Testemițanu" State University of Medicine and Pharmacy. The evaluation included clinical examination, imaging, serum tumor markers (CA-125, CA19-9, CEA), histopathological analysis, and immunohistochemical profiling (Ki-67, p53, ER, PR).

Results revealed a predominance of serous forms (70.5%) and a high incidence of BOTs in women under 50 years of age. The CA-125 marker was elevated in 64.7% of cases and positively correlated with tumor stage. Immunohistochemical analysis showed high expression of ER, PR, p53, and Ki-67. The mean tumor size was 14.12 cm, and bilateral localization was observed in 41.7% of patients. The study supports the need for an integrated and personalized diagnostic algorithm to optimize oncological management and preserve fertility in selected patients.

Keywords: borderline ovarian tumors, CA-125, diagnosis, ER expression, fertility preservation, histopathology, immunohistochemistry, imaging, PR expression, tumor markers.

Резюме. Пограничные опухоли яичников: оценка клинических, визуализирующих и морфологических методов диагностики.

Пограничные опухоли яичников (ПОЯ) представляют собой отдельный подтип опухолей яичников с промежуточными характеристиками между доброкачественными и злокачественными новообразованиями. Ретроспективно-проспективное исследование, проведенное в период с 2010 по 2024 год, включало 156 пациенток с диагнозом ПОЯ, наблюдавшихся в ИМСП Институт онкологии и ГУМФ «Николае Тестемицану». Оценка включала клинические данные, методы визуализации, серологические опухолевые маркеры (CA-125, CA19-9, CEA), а также гистопатологические и иммуногистохимические исследования (Ki-67, p53, ER, PR).

Результаты показали преобладание серозных форм (70,5%) и высокую частоту ПОЯ у женщин моложе 50 лет. Повышенный уровень CA-125 был выявлен в 64,7% случаев и положительно коррелировал со стадией опухоли. Иммуногистохимический анализ выявил значительную положительную экспрессию ER, PR, p53 и Ki-67. Средний размер опухоли составил 14,12 см, при этом билатеральная локализация отмечалась в 41,7% случаев. Исследование подчеркивает необходимость интегрированного и персонализированного диагностического алгоритма для оптимизации онкологического ведения и сохранения фертильности.

Ключевые слова: пограничные опухоли яичников, CA-125, диагностика, экспрессия ER, сохранение фертильности, гистопатология, иммуногистохимия, визуализация, экспрессия PR, опухолевые маркеры.

Introducere.

Tumorile ovariene borderline (TOB) reprezintă o categorie intermediară de neoplasme epiteliale ovariene, cu caracteristici histopatologice situate între tumorile benigne și carcinoamele invazive. Aceste tumori se disting printr-o proliferare epitelială atipică, cu atipii nucleare moderate, în absența invaziei stromale. Deși sunt considerate neoplazii cu comportament relativ indolent, o proporție dintre ele pot evolua nefavorabil, în special în cazurile cu implanturi peritoneale sau recidive [1,2,5].

Diagnosticul corect al TOB presupune o abordare complexă, ce integrează datele clinice, imagistice și morfologice, inclusiv analiza imunohistochimică. Dificultatea constă în diferențierea acestora de tumorile benigne sau invazive, ceea ce influențează în mod esențial strategia terapeutică. În plus, incidența crescută a acestor tumori la femeile aflate în perioada fertilă impune luarea în considerare a unor opțiuni conservatoare de tratament, menite să păstreze funcția reproductivă fără a compromite prognosticul oncologic [1,2,3,5].

În contextul lipsei unui consens internațional privind strategia optimă de diagnostic și tratament, această lucrare își propune evaluarea metodelor actuale de diagnostic clinic și paraclinic al TOB și propunerea unui algoritm aplicabil în practica oncologică curentă, adaptat caracteristicilor clinico-morfologice ale pacientelor [9,11,12].

Scopul lucrării.

Scopul principal al lucrării constă în evaluarea comparativă a metodelor clinice, imagistice și morfologice utilizate în diagnosticul tumorilor ovariene borderline, în vederea identificării celor mai eficiente combinații diagnostice. Totodată, se urmărește elaborarea unui algoritm practic, adaptat vârstei pacientei și particularităților clinico-patologice, care să sprijine deciziile terapeutice individualizate și să contribuie la optimizarea conduitei oncologice, cu accent pe conservarea funcției reproductive acolo unde este posibil.

Materiale și metode de cercetare.

Lucrarea se bazează pe un studiu clinic de cohortă, retrospectiv, prospectiv și controlat, realizat în perioada ianuarie 2010 – august 2024 în cadrul Catedrei de Oncologie a USMF „Nicolae Testemițanu”, în colaborare cu Secțiile de Ginecologie, Oncologie Medicală nr. 1, 2 și 3, Secția de Morfopatologie și Laboratorul de Imunologie și Genetică Moleculară ale Institutului Oncologic din Republica Moldova**.**

Lotul de studiu a inclus 156 de paciente diagnosticate cu tumori ovariene borderline (TOB), selectate în baza confirmării histopatologice. Criteriile de includere au fost: diagnosticul de TOB, prezența investigațiilor paraclinice complete și consimțământul informat al pacientei. Au fost excluse cazurile de tumori ovariene benigne sau cancere invazive.

Fiecare caz a fost evaluat prin:

- Examinare clinică generală și ginecologică**;**
- Investigații imagistice**:** ecografie transvaginală, tomografie computerizată (CT), imagistică prin rezonanță magnetică (IRM);
- Intervenție chirurgicală (laparotomie sau laparoscopie), cu documentarea tipului de intervenție și a stadiului tumoral;
- Examen histopatologic**,** completat după caz prin analiză imunohistochimică pentru markerii de proliferare și diferențiere celulară: Ki67, p53, ER, PR;
- Determinarea markerilor tumorali serici/ imunologici: CA-125, CA19-9 și CEA, în scop diagnostic și de monitorizare postoperatorie.

Datele obținute au fost înregistrate într-o bază de date electronică și procesate cu ajutorul programelor Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)**,** versiunea 16.0 pentru Windows (SPSS Inc., Belmont, CA, USA, 2008) și Microsoft Excel 2019**,** utilizând metode statistice descriptive și inferențiale.

Au fost aplicate următoarele teste:

- χ^2 (Pearson), χ^2 cu corecția lui Yates, respectiv testul exact al lui Fisher – pentru compararea variabilelor calitative;
- Testul „t” pentru eșantioane independente – pentru variabile continue cu distribuție normală;
- Teste neparametrice – pentru variabile ordinale sau cu distribuție nenormală;
- ANOVA unifactorială, cu teste post-hoc – pentru compararea valorilor medii între grupuri;
- Analiza de corelație – pentru evaluarea relației, direcției și intensității asocierii între variabile.

Analiza metodelor de diagnostic

Diagnosticul tumorilor ovariene borderline (TOB) impune o abordare complexă, multidisciplinară, întrucât aceste entități prezintă caracteristici intermediare între tumorile benigne și cele maligne, fără invazie stromală, dar cu potențial proliferativ crescut. În cadrul studiului au fost analizate metodele clinice, imagistice, morfologice și imunohistochimice utilizate în procesul de diagnosticare.

1. Evaluarea clinică

Majoritatea pacientelor s-au prezentat cu simptomatologie nespecifică, precum durere pelvină cronică, tulburări menstruale sau creșterea în volum a abdomenului. Examinarea ginecologică bimanuală a permis identificarea unei formațiuni anexiale în majoritatea cazurilor, însă fără posibilitatea de

diferențiere între tumorile benigne, borderline sau invazive doar pe baza datelor clinice.

***2. Metode imagistic*e**

Ecografia transvaginală a constituit prima linie de investigație imagistică. Aspectele ecografice sugestive pentru TOB au inclus mase ovariene uniloculare sau multiloculare cu septuri subțiri, papile fine și vascularizație redusă la Doppler color. Tomografia computerizată (CT) și imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) au fost utilizate pentru evaluarea extinderii loco-regionale, a caracterului formelor tumorale complexe și pentru excluderea diseminării peritoneale. În unele cazuri, IRM a permis diferențierea mai precisă între TOB și carcinomul invaziv, în special prin evidențierea componentelor solide și a relației acestora cu structurile învecinate.

3. Diagnosticul morfologic și imunohistochimic

Examenul histopatologic rămâne standardul de referință în diagnosticul TOB, evidențiind proliferarea epitelială atipică, atipii nucleare moderate și lipsa invaziei stromale. În cadrul studiului, tumorile seroase borderline au fost cel mai frecvent întâlnite, urmate de formele mucinoase și mixte. Pentru cazurile cu caracter morfologic incert, s-a recurs la analiza imunohistochimică.

Markerii Ki67 și p53 au fost utilizați pentru evaluarea potențialului proliferativ și a instabilității genomice, în timp ce receptorii hormonali (ER, PR) au furnizat informații despre potențialul de răspuns la terapii hormonale. De asemenea, determinarea markerilor tumorali serici CA-125, CA19-9 și CEA a avut rol orientativ în evaluarea inițială și monitorizarea postoperatorie, fără valoare diagnostică definitivă în absența confirmării histologice.

4. Contribuția integrativă a metodelor paraclinice

Coroborarea datelor clinice cu rezultatele investigațiilor imagistice și histopatologice a permis stabilirea unui diagnostic de certitudine. Integrarea imunohistochimiei și a markerilor tumorali serici a contribuit la diferențierea formelor borderline de cele invazive și la stratificarea riscului de recurență.

Rezultate.

1. Date socio-demografice și anamnestice

În lotul de studiu au fost incluse 156 de paciente diagnosticate cu tumori ovariene borderline (TOB)**,** spitalizate în cadrul IMSP Institutul Oncologic în perioada ianuarie 2010 – august 2024**.** Vârsta pacientelor a variat între 18 și 80 de ani**,** cu o vârstă medie de 46,51 ± 14,9 ani**,** ceea ce reflectă o distribuție largă pe grupe de vârstă, cu predominanța cazurilor la femei aflate în perioada activă reproductiv sau perimenopauzală.

Distribuția pe grupe de vârstă a fost următoarea: 30 paciente (19,2%) cu vârsta 18–30 ani, 67 paciente (42,9%) cu vârsta 31–50 ani și 59 paciente (37,8%) cu vârsta peste 50 de ani.

Din punct de vedere al mediului de proveniență, 85 (54,5%) dintre paciente erau din mediul urban și 71 (45,5%) din mediul rural.

2. Date clinice subiective și obiective

Simptomele cel mai frecvent raportate au fost: durere pelviană (131 cazuri, 84,0%), afectarea stării generale (109 cazuri, 69,9%), masă tumorală palpabilă (104 cazuri, 66,7%), constipații cronice (55 cazuri, 35,3%), tulburări dispeptice (37 cazuri, 23,7%) și dereglări menstruale (57 cazuri, 36,5%).

Examenul obiectiv a evidențiat: abdomen mărit la 111 paciente (71,2%), uter mărit la palpare la 61 (39,1%), uter normal la 85 (54,5%), uter extirpat în antecedente la 10 (6,4%) paciente. Mărimea medie a uterului era echivalentă cu 9,15±2,1 săptămâni de gestație (8–16 săptămâni).

La palpare, tumora ovariană era localizată pe partea dreaptă la 46 (29,5%) paciente, pe stânga la 41 (26,3%), bilateral la 62 (39,7%), iar în 7 cazuri (4,5%) localizarea nu a putut fi apreciată. Tumora era mobilă în 126 (80,8%) cazuri, imobilă în 30 (19,2%), sensibilă la palpare în 146 (93,6%) cazuri, dură în 107 (68,6%) și dur-elastică în 49 (31,4%) cazuri.

3. Markeri tumorali serici și date imunohistochimice

Distribuția pacinetelor cu TOB, după nivelul markerilor tumorali, este prezentată în Figura 1. Markerul CA-125 a fost crescut la 101 (64,7%) paciente, având o valoare medie de 141,77±181,6 U/mL. CA19-9 a fost crescut la 48 (30,8%) paciente (valoare medie 42,56±60,05 U/mL), iar CEA a fost crescut la 23 (14,7%) paciente (valoare medie 4,41±13,04 U/mL).

Analiza de corelație a arătat o corelație pozitivă, semnificativă statistic, în intensitate medie, între CA-125 și stadiul bolii (ρ=0,337, p<0,001); o corelație slabă în cazul CA19-9 (ρ=0,231, p<0,01) și CEA (ρ=0,218, p<0,01).

Investigații imunohistochimice au fost realizate la 27 (17,3%) paciente. Dintre acestea, receptorii de estrogen (ER) au fost pozitivi în 23 (85,2%) cazuri, receptorii de progesteron (PR) în 22 (81,5%), p53 în 21 (77,8%) cazuri, iar Ki-67 a fost exprimat în toate cazurile (100%), cu o valoare medie de 7,0±6,6% (interval: 1–25%).

4. Aspecte intraoperatorii și morfologice

Localizarea intraoperatorie a tumorii a fost pe ovarul drept la 49 (31,4%) paciente, pe ovarul stâng la 42 (26,9%) paciente, iar bilateral la 65 (41,7%) paciente. Aspectele dimensiunilor tumorilor pot fi

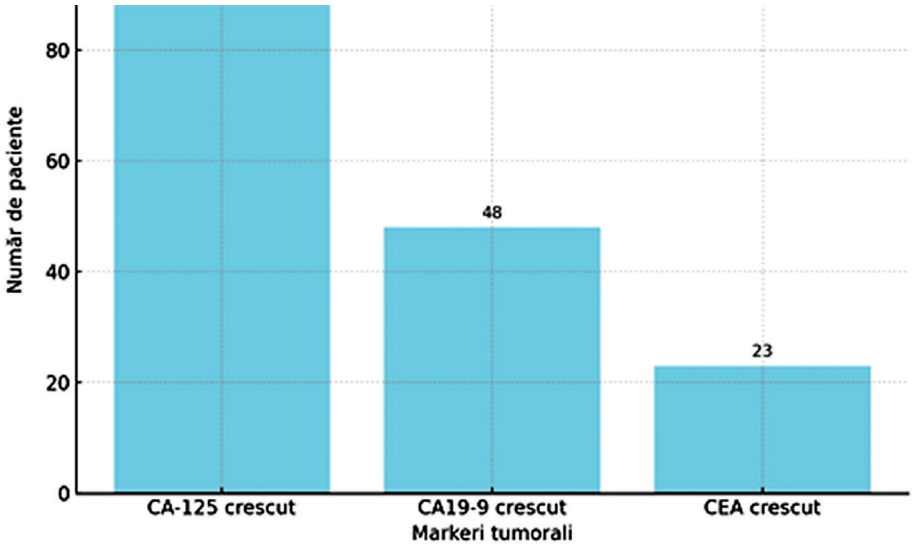


Figura1. Distribuția pacinetelor cu TOB, după nivelul markerilor tumorali Ca125, Ca19.9 și CEA

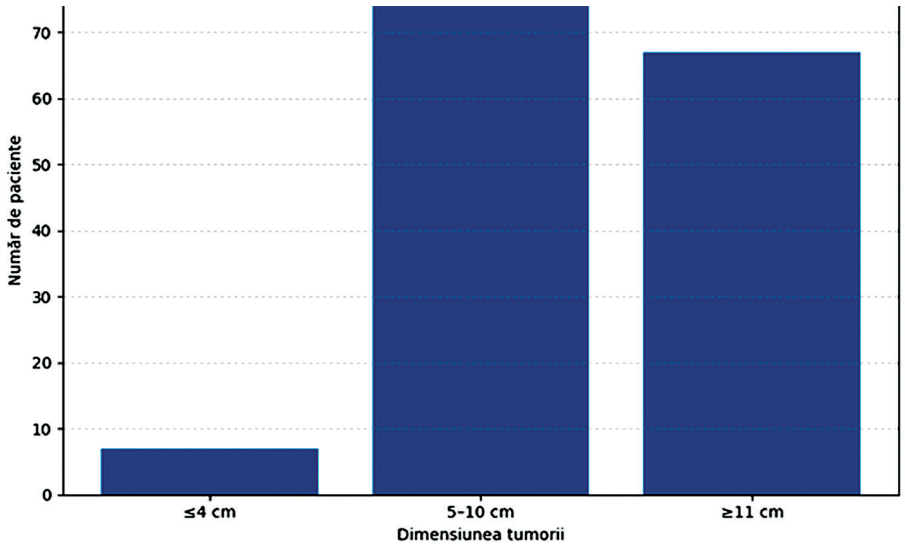


Figura 2. Aspectele dimensiunilor tumorilor la pacientele cu TOB

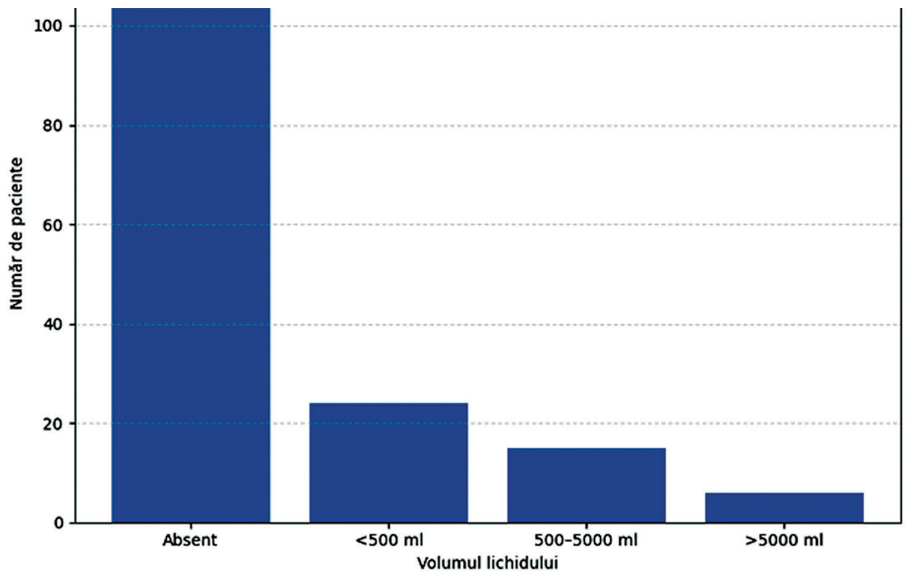


Figure 3. Distribuția volumului de lichid liber abdominal la pacientele cu tumori ovariene borderline

observate în Figura 2. Dimensiunea tumorală a variat de la 4 la 50 cm, cu o valoare medie de 14,12±9,8 cm, tumori ≤4 cm s-au observat la 7 (4,5%) paciente, 5–10 cm la 82 (52,6%) și ≥11 cm la 67 (42,9%) paciente.

Ruptura intraoperatorie a capsulei tumorale a fost identificată la 52 (33,3%) paciente. Afectarea omentului a fost prezentă în 26 (16,7%) cazuri, iar a ganglionilor limfatici în 3 (1,9%) cazuri. Distribuția volumului de lichid liber abdominal la pacientele cu tumori ovariene borderline reprezentat în Figura 3, lichidul liber abdominal a fost absent în 111 (71,2%) cazuri, prezent sub 500 ml în 24 (15,4%) cazuri, între 500–5000 ml în 15 (9,6%) cazuri și peste 5000 ml în 6 (3,8%) cazuri.

Repartizarea pacientelor după conținutul chistic al tumorii la pacientele cu TOB este prezentată în Figura 4. Conținut de tip seros prezent în 89 (57,1%) cazuri, mucinos în 33 (21,2%), endometriozic în 15 (9,6%), seros-mucinos în 6 (3,8%), seros-endometriozic în 12 (7,7%) și mucinos-endometriozic în 1 (0,6%) caz.

5. Clasificare histologică și stadială

Histologic, TOB au fost de tip seros în 110 (70,5%) cazuri, mucinos în 40 (25,6%) cazuri și sero-mucinos în 6 (3,9%) cazuri. Vegetațiile tumorale au fost identificate pe suprafața internă la 107 (68,6%) paciente, pe suprafața externă și internă în 30 (19,2%), doar pe externă în 4 (2,6%) cazuri, iar absente în 15 (9,6%) cazuri.

Afectarea peritoneului a fost constatată în 33 (21,2%) cazuri: doar parietal în 16 (10,3%), doar visceral în 3 (1,9%) și combinat în 14 (9,0%) cazuri.

Repartiția pe stadii TNM a fost: stadiul IA – 39 cazuri (25,0%), IB – 54 (34,6%), IC – 8 (5,1%), IIA – 15 (9,6%), IIB – 12 (7,7%), IIIA – 10 (6,4%), IIIB – 2 (1,3%), IIIC – 16 (10,3%).

Discuții.

Rezultatele obținute în cadrul studiului nostru confirmă tendințele descrise în literatura de specialitate privind incidența, prezentarea clinică și caracteristicile morfologice ale tumorilor ovariene borderline (TOB). Vârsta medie a pacientelor incluse în lotul nostru a fost de 46,5 ani, cu peste 60% dintre cazuri înregistrate la femei sub 50 de ani. Această observație este în concordanță cu datele publicate de Tropé et al. (2012) și Kurman & Shih (2016) care evidențiază faptul că TOB afectează preponderent femeile aflate în perioada reproductivă sau perimenopauză [1, 2].

Forma histologică predominantă în lotul nostru a fost cea seroasă (70,5%), urmată de forma mucinoasă (25,6%) și mixtă (3,9%), similar cu distribuțiile raportate în literatura internațională, unde tumorile seroase borderline constituie între 65–80% din cazuri (Shappell et al., 2002; du Bois et al., 2013) [3].

Din punct de vedere clinic, sindromul algic pelvin (84%) și masa anexială palpabilă (66,7%) au fost cele mai frecvente manifestări, ceea ce corespunde observațiilor altor studii (Morice et al., 2012) care arată că TOB se manifestă frecvent prin simptome nespecifice, ceea ce poate întârzia diagnosticul precoce [5].

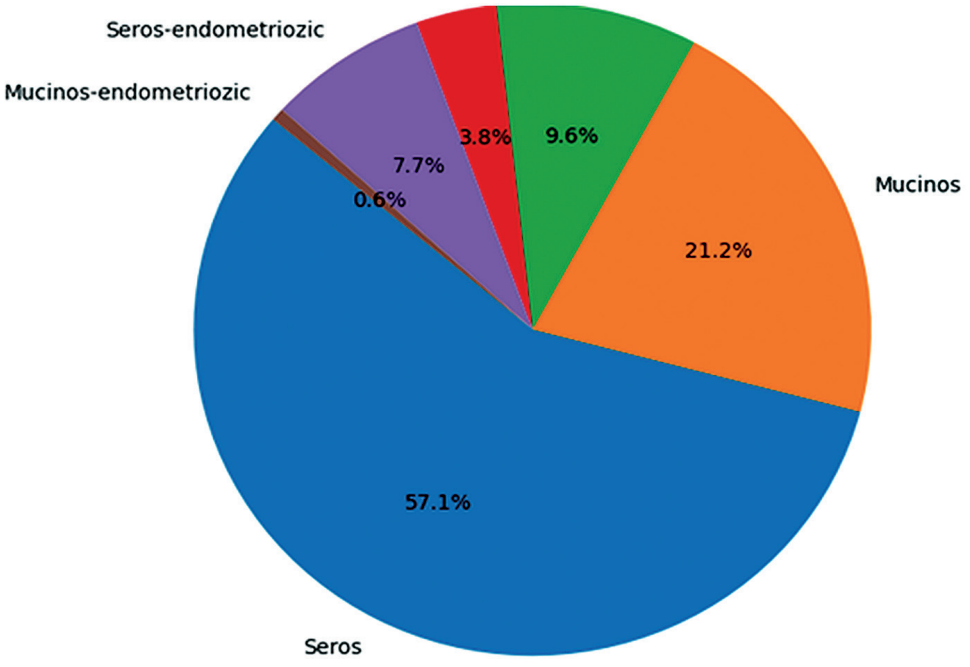


Figura 4. Repartizarea pacientelor după conținutul chistic al tumorii la pacientele cu TOB

În ceea ce privește markerii tumorali serici, CA-125 a fost crescut la 64,7% dintre paciente, iar analiza de corelație a indicat o asociere semnificativă între nivelul acestuia și stadiul tumoral. Acest rezultat este susținut de cercetările lui Seidman et al. (2004) care au demonstrat că, deși markerii serici nu sunt specifici pentru TOB, valorile crescute ale CA-125 pot semnala extensia bolii sau prezența implanturilor [6].

Analiza imunohistochimică a relevat o expresie frecvent pozitivă a receptorilor hormonali (ER 85,2%, PR 81,5%), precum și a p53 (77,8%) și Ki-67 (100%, cu medie de 7%). Aceste rezultate susțin observațiile din studiile lui McCluggage (2010) și Silva et al. (2020), care au evidențiat valoarea acestor markeri în stabilirea gradului de proliferare tumorală și diferențierea față de formele invazive [7, 8].

Ruptura tumorală intraoperatorie (33,3%) și prezența lichidului peritoneal (28,8%) se corelează cu datele altor autori, confirmând riscul de substadializare sau diseminare peritoneală dacă manipularea chirurgicală nu este atent controlată (ACOG Guidelines, 2015) [9].

Tratamentul optim al tumorilor ovariene borderline rămâne un subiect dezbătut, în special la pacientele tinere, la care conservarea fertilității constituie un obiectiv major. În studiul nostru, peste 60% dintre paciente aveau sub 50 de ani, ceea ce susține necesitatea adoptării unei conduite chirurgicale personalizate. Studiile internaționale (Trimble et al., 2002; Uzan et al., 2011) au demonstrat că tratamentul conservator – precum chistectomia sau anexectomia unilaterală – este sigur oncologic la paciente atent selecționate, cu tumori în stadiu incipient și fără implanturi peritoneale [10, 11].

Prezența rupturii tumorale intraoperatorii, implanturilor peritoneale sau a lichidului liber, observate și în studiul nostru, impune o stadializare corectă conform criteriilor FIGO și poate influența decizia terapeutică. În mod particular, rupturile accidentale ale capsulei tumorale, observate la 33,3% dintre cazuri, pot duce la substadializare și pot modifica prognosticul, conform datelor lui Fauvet et al. (2005) [12].

Deși chimioterapia adjuvantă nu este indicată în mod curent pentru TOB în stadii incipiente, cazurile avansate, recidivante sau cu implanturi invazive pot beneficia de tratament sistemic, într-un cadru individualizat. În acest context, integrarea markerilor imunohistochimici (Ki67, p53) poate orienta decizia terapeutică, prin evaluarea potențialului proliferativ tumoral.

În concluzie, rezultatele obținute susțin necesitatea unei abordări multidisciplinare, care să includă evaluare clinică, imagistică performantă, stadializare chirurgicală corectă și profilare morfologică și imunologică. Algoritmul propus în cadrul acestui studiu poate constitui un instrument util în stratificarea cazurilor și optimizarea conduitei terapeutice, cu păstrarea echilibrului între siguranța oncologică și conservarea funcției reproductive.

Concluzii.

1. Tumorile ovariene borderline reprezintă o entitate patologică distinctă, caracterizată printr-un potențial proliferativ intermediar și incidență crescută în rândul femeilor tinere, fapt ce impune o abordare diagnostică și terapeutică adaptată vârstei și contextului clinic.

2. Diagnosticul TOB necesită coroborarea atentă a datelor clinice, imagistice, morfologice și imunologice, întrucât semnele clinice și rezultatele paraclinice sunt adesea nespecifice și pot mima atât tumorile benigne, cât și cele invazive.

3. Markerii tumorali serici, în special CA-125, s-au dovedit utili în orientarea diagnosticului și corelarea cu stadiul bolii, deși lipsa specificității impune interpretarea rezultatelor în context clinic și morfologic.

4. Analiza imunohistochimică a completat cu succes diagnosticul diferențial în cazurile cu arhitectură incertă, evidențiind expresia crescută a Ki-67, p53, ER și PR, ceea ce poate oferi informații prognostice și sprijin în decizia terapeutică.

5. Rezultatele studiului susțin implementarea unui algoritm diagnostic integrat, bazat pe vârstă, date clinico-imagistice și profil morfologic/imunologic, în scopul unei stadializări corecte și al unei conduite terapeutice personalizate, cu posibilitatea conservării funcției reproductive la pacientele selecționate.

Bibliografie.

1. Tropé CG, Kristensen GB, Abeler VM. Diagnosis and treatment of borderline ovarian tumors. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2012; 26(3): 325–336.
2. Kurman RJ, Shih IM. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *American Journal of Surgical Pathology*. 2016; 40(4): 403–423.
3. Shappell HW, Riopel MA, Smith Sehdev AE, Ronnett BM, Kurman RJ. Diagnostic criteria and behavior of ovarian borderline tumors. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2002; 21(4): 407–416.
4. du Bois A, Ewald-Riegler N, de Gregorio N, Reuss A, Mahner S, Fotopoulou C, et al. Borderline tumors of the ovary: a systematic review. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2013; 73(4): 321–330.
5. Morice P, Uzan C, Fauvet R, Duvillard P, Darai E. Borderline ovarian tumor: pathological diagnostic

dilemma and risk factors of recurrence. *Gynecologic Oncology*. 2012; 125(3): 624–631.
6. Seidman JD, Kurman RJ, Ronnett BM, Shih IM. Pathology of borderline tumors of the ovary. *Cancer*. 2004; 100(10): 2191–2195.
7. McCluggage WG. Morphological subtypes of ovarian borderline tumors: their clinicopathological features and diagnostic challenges. *Histopathology*. 2010; 57(4): 423–443.
8. Silva EG, Deavers MT, Malpica A. Immunohistochemical markers in the differential diagnosis of ovarian tumors. *Modern Pathology*. 2020; 33(S1): 34–45.
9. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Management of adnexal masses. *Obstetrics & Gynecology*. 2015; 126(3): e130–e143.
10. Trimble CL, Trimble EL, Kosary C, et al. Surgical management of borderline ovarian tumors. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2002; 45(2): 407–414.
11. Uzan C, Kane A, Rey A, Gouy S, Duvillard P, Morice P. Fertility sparing management of borderline ovarian tumours: a French multicenter study. *Human Reproduction*. 2011; 26(12): 3127–3132.
12. Fauvet R, Boccara J, Dufournet C, Poncelet C, Daraï E. Fertility-sparing surgery for borderline ovarian tumors. *Human Reproduction*. 2005; 20(6): 1626–1630.

C.Z.U.:616.432-07-053.2
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.2-82.13

MODIFICĂRI STRUCTURALE ALE HIPOFIZEI CONEXE AFECȚIUNILOR NEONATALE: STUDIU PILOT ȘI REVIZUIREA DATELOR DIN LITERATURĂ

Mihaela COZMA, ORCID: 0009-0000-9704-9000[1],
Anca Maria CIMPEAN, ORCID: 0000-0002-9530-022X[2],
Mihail PARNOV, ORCID: 0009-0004-2565-8877[1],
Vergil PETROVICI, ORCID: 0000-0001-8352-4202[1],
Eugen MELNIC, ORCID: 0009-0000-9222-544X[1]

[1]Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova
[2] Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, Timișoara, România

e-mail: *mihaelacerlat@gmail.com*

Rezumat.

Hipofiza reprezintă o glandă esențială în reglarea funcțiilor endocrine, însă morfologia ei în perioada copilăriei rămâne puțin documentată, cu date fragmentate în literatura mondială și absența aproape completă în cea autohtonă. Lucrarea de față își propune analiza unor aspecte morfologice ale hipofizei pediatrice, prin corelarea datelor din literatura de specialitate cu observațiile histologice efectuate pe un lot de cazuri autopsice pediatrice. Analiza morfologică a fost realizată pe secțiuni colorate standard cu hematoxilină și eozină. Sunt descrise modificările la nivelul adenohipofizei și neurohipofizei, evidențiindu-se particularitățile structurale în perioada neonatală. Studiul oferă observații preliminare privind distribuția celulară, gradul de maturare tisulară și posibilele influențe ale patologice neonatale asupra arhitecturii hipofizare. Concluziile formulate vor contribuie la înțelegerea dezvoltării normale și a posibilelor deviații morfologice ale hipofizei în copilărie.

Cuvintele cheie: Adenohipofiză, neurohipofiză, morfologie, sistem endocrin, perioada neonatală, patologie pediatrică, analiză post-mortem.

Summary. Structural changes of the pituitary gland related to neonatal conditions: a pilot study and literature review.

The pituitary gland is a key endocrine organ involved in the regulation of neuroendocrine functions. However, its morphology during childhood remains poorly documented, with fragmented data in the worlwide literature and almost no studies in the local context. This paper aims to analyze morphological aspects of the infant pituitary gland by correlating existing literature data with histological observations from a series of pediatric autopsy cases. Morphological analysis was performed on standard hematoxylin and eosin-stained sections. Changes observed in both the adenohypophysis and neurohypophysis are described, highlighting structural particularities during the neonatal period. The study provides preliminary observations regarding cellular distribution, tissue maturation, and potential influences of neonatal pathology on pituitary architecture. The conclusions contribute to a better understanding of normal pituitary development and possible morphological deviations during childhood.

Keywords: Adenohypophysis, neurohypophysis, morphology, endocrine system, neonatal period, pediatric pathology, postmortem analysis.

Резюме. Структурные изменения гипофиза, связанные с неонатальными заболеваниями: пилотное исследование и обзор литературы.

Гипофиз является ключевым эндокринным органом, участвующим в регуляции нейроэндокринных функций. Однако его морфология в детском возрасте остается малоизученной: данные в международной литературе фрагментарны, а в отечественной – практически отсутствуют. Цель настоящей работы — проанализировать морфологические особенности гипофиза у детей путем сопоставления литературных данных с гистологическими наблюдениями, полученными на серии аутопсийных случаев у детей. Морфологический анализ проведен на срезах, окрашенных стандартным методом гематоксилина и эозина. Описаны изменения, выявленные как в аденогипофизе, так и в нейрогипофизе, с акцентом на структурные особенности в неонатальном периоде. Исследование предоставляет предварительные наблюдения по распределению клеток, степени зрелости тканей и возможному влиянию перинатальной патологии на архитектуру гипофиза. Сделанные выводы способствуют лучшему пониманию нормального развития гипофиза и возможных морфологических отклонений в детском возрасте.

Ключевые слова: Аденогипофиз, нейрогипофиз, морфология, эндокринная система, неонатальный период, педиатрическая патология, посмертный анализ.

Introducere.

Hipofiza (glanda pituitară) este una dintre cele mai importante glande endocrine ale organismului, funcționând ca un centru de comandă hormonală cu rol esențial în reglarea creșterii, metabolismului, homeostaziei și funcțiilor de reproducere. Din punct de vedere embriologic, hipofiza se dezvoltă din două origini diferite: adenohipofiza derivată din invaginarea ectodermului oral (punga lui Rathke), iar neurohipofiza din invaginarea neuroectodermului diencefalic, dualitate structurală și funcțională fiind păstrată și în viața postnatală [1,2].

Perioada pediatrică este caracterizată prin profunde transformări morfofuncționale ale hipofizei, care reflectă adaptarea acesteia la cerințele în schimbare ale organismului aflat în dezvoltare. În special în perioada neonatală, activitatea hipofizară este influențată atât de stimulii intrauterini reziduali, cât și de tranziția endocrină majoră care are loc la naștere, implicând reglarea axei hipotalamo-hipofizo-cortico-suprarenaliene, dar și a axelor tirotrope, gonadotrope și somatotrope [3,4].

Deși există o literatură extinsă privind dezvoltarea embriologică și postnatală a hipofizei, majoritatea studiilor se concentrează pe analiza funcțională și endocrinologică, în timp ce datele histologice detaliate despre morfologia hipofizei în primele zile de viață sunt limitate. În plus, variabilitatea morfologică care poate apărea în contextul patologiilor neonatale (ex. hipoxie perinatală, infecții sistemice, malformații) este rar documentată din punct de vedere morfologic [5,6].

Având în vedere aceste premise, este esențială o aprofundare a cunoștințelor legate de morfologia hipofizei în perioada neonatală, nu doar pentru înțelegerea fiziologiei axei endocrine la copil, ci și pentru interpretarea corectă a modificărilor histologice în contextul autopsiilor pediatrice. Identificarea unor particularități morfologice în corelație cu vârsta postnatală și cu patologiile asociate poate oferi indicii valoroase despre impactul acestor afecțiuni asupra dezvoltării hipotalamo-hipofizare precoce.

Scopul studiului.

Inițierea cercetării particularităților morfologice ale hipofizei pediatrice neonatale prin corelarea datelor din literatură cu observații histologice preliminare obținute din cinci cazuri autopsice de la nou-născuți decedați în primele 10 zile de viață.

Material și metodă.

Studiul a fost realizat pe baza analizei histologice a cinci cazuri de hipofize prelevate în cadrul autopsiilor anatomopatologice efectuate la nou-născuți decedați în perioada neonatală timpurie (0–10 zile de viață). Nou-născuții decedați incluși în studiu au fost de sex masculine- 2 cazuri) și sex feminine- 3 cazuri prezentând diferite patologii sistemice și complicații neonatale. Cazurile au fost selectate din arhiva Serviciului de Anatomie Patologică al Institutului Mamei și Copilului din anul 2024. Un caz suplimentar a fost prelevat în cursul unei autopsii recente, în care hipofiza a fost extrasă special în vederea includerii în lotul de studiu, în conformitate cu legislația națională și reglementările etice privind cercetarea post-mortem. Prelevarea materialului biologic s-a realizat cu respectarea cerințelor legislative în vigoare privind activitatea de autopsie și utilizarea țesuturilor umane în scopuri științifice. Selecția cazurilor s-a realizat în baza unor criterii de includere, precum:

– vârsta postnatală ≤ 10 zile;

– prezența hipofizei intacte în blocul de parafina și în cadrul autopsiei fără leziuni primare hipofizare;

– calitatea adecvată a țesutului pentru analiză histologică;

– disponibilitatea datelor clinico-patologice de context.

Piesele anatomice au fost fixate în soluție de formalină de 10% tamponat timp de minim 24 ore, apoi procesate clasic prin tehnica de includere în parafină. Secțiuni seriate de 3–4 μm grosime au fost realizate și colorate cu hematoxilină–eozină (HxE). Pentru fiecare caz, s-au selectat cel puțin 3 niveluri de secționare. Imaginile histologice au fost captate cu microscop optic Leica și salvate digital. Dintre parametrii de cercetare s-a propus: delimitarea adenohipofizei și neurohipofizei, în toate cazurile au fost prezente ambele componente, tipul celular predominant în adenohipofiză și stroma vasculară și eventuale modificări reactive (congestie, hemoragii, edem, inflamație), inclusiv organizarea morfologică a neurohipofizei și prezența corpilor Herring.

Rezultate și dicuții.

Toate cazurile sunt expuse în *tabelul 1* conform a 4 criterii: vârstă gestațională, sex, vârsta nou-născutului/ziua decesului și cauza decesului.

Cele cinci cazuri analizate au arătat o delimitare clară între adenohipofiză și neurohipofiză. Adenohipofiza prezintă o arhitectură celulară bine accentuată, cu o predominanță variabilă între celule cromofobe și acidofile. Deși vârsta postnatală a nou-născuților era apropiată, iar cauzele de deces erau preponderent similare, s-au remarcat diferențe notabile în aspectul histologic. Astfel, tipul celular dominant și distribuția stromală variau de la un caz la altul, sugerând influența unor factori endogeni sau patologici asupra maturării tisulare hipofizare. Într-un caz s-a efectuat o fotografie macroscopică în timpul autopsiei prezentată în *figura 1,* cu scop ilustrativ,

Tabelul 1.

Repartizarea cazurilor în funcție de vârstă, sex și cauza decesului.

Nr.	Vârstă gestațională	Sex	Vârsta nou-născutului-ziua decesului (zile)	Cauza decesului
B 3-4	La termen	Feminin	10	Hipoplazie de arc aortic, infecție bacteriană, pneumonie congenitală
C 5-6	La termen	Feminin	3	Peritonită neonatală, agenezie de corp calos
D 7-8	La termen	Feminin	6	Infecție bacteriană a nou-născutului, fără localizare precizată
E 9-10	Prematur (29-30 săptămâni)	Masculin	6	Sindrom de detresă respiratorie, pneumonie bacteriană
F 11-12	La termen	Masculin	8	Suferință respiratorie, infecție bacteriană, pneumonie bacteriană

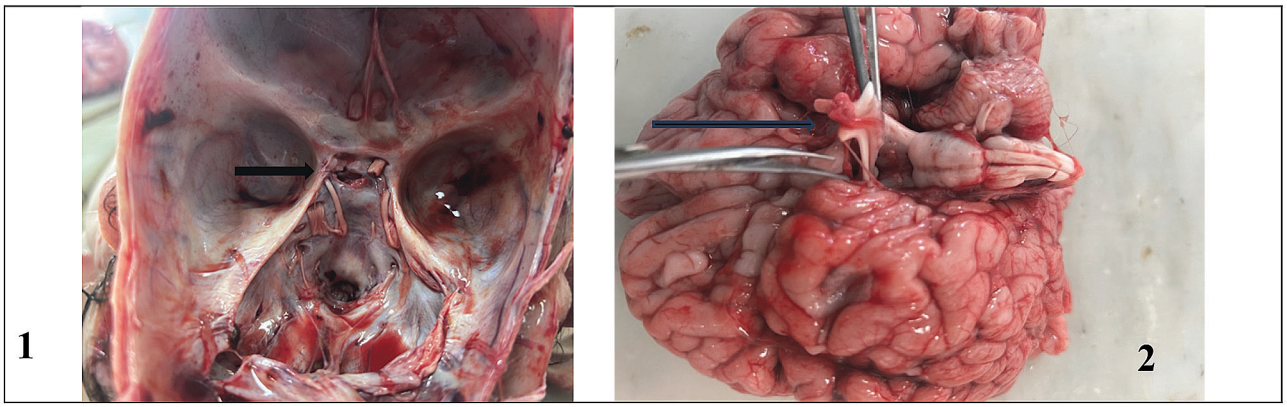


Figura 1. Aspect macroscopic al regiunii hipofizare: (1) fosa hipofizară din șaua turcească; (2) hipofiza în situ în timpul autopsiei.

pentru a evidenția localizarea anatomică și aspectul general al regiunii hipofizare la un nou-născut. Această imagine are rol orientativ în completarea observațiilor microscopice, care sunt prezentate în *figura 2* și reflectă variabilitatea distribuției celulare și posibilele modificări reactive ale parenchimului hipofizar.

(A) Stază și dilatare vasculară, calcinat (săgeată); (B) Corpi herring (săgeată), unici identificabili; (C) Aspect hipercelular hipofizar, sunt prezente cuiburi hiperplazice, focal delimitate, vase mici inconstant prezente, congestionate; (D) Corpi herring (săgeată), unici, perivascular; (E) Infiltrat inflamator limfocitar și plasmocitar înserat printre celulele endocrine în interiorul cuiburilor restante, densitate anormal de mare de elemente figurate nucleate in lumenul vaselor hipofizare; (F) Aspect fibrilar, cu stroma marcat edematoasă, capilare izolate, congestionate și prezența sporadică a limfocitelor solitare în spațiul interstitial, corpii herring absenți; (G) Ștergerea arhitecturii de cuiburi hipofizare, vasodilatație și stază (săgeată); (H) Structură morfologică relativ compactă, capilare rare, izolate, corpii herring absenți; (I) Hiperplazie reactivă focală cu palisadarea celulelor endocrine în jurul spațiilor perivasculare în special a celulelor bazofile și cromofobe, rare celule acidofile decelate focal și inconstant prezente; (J) Structură morfologică compactă, capilare isolate, dilatate și congestionate, corpii herring absenți (colorație HE x400).

Morfologia hipofizei în perioada neonatală este marcată de o dinamică intensă și o variabilitate structurală considerabilă, rezultată atât din procesul de maturare endocrină postnatală, cât și din influențele patologice perinatale. Adenohipofiza este descrisă în literatura de specialitate ca fiind dens celulară, compusă predominant din celule cromofobe și acidofile organizate în cordoane compacte [7]. În paralel, neurohipofiza, deși mai puțin matură funcțional, poate prezenta de corpi herring - dilatări axonale ce depozitează vasopresină și oxitocină - vizibili în mod obișnuit în microscopia de rutină [8,9,11].

În studiul efectuat, analiza histologică a cinci cazuri de hipofize neonatale a evidențiat modificări reactive-adaptative: congestie vasculară și edem stromal, hiperplazie celulară reactivă, calcificări distrofice și variabilitate în evidențierea corpilor herring. Congestia și edemul, observate în toate cazurile, pot fi interpretate drept manifestări morfologice ale unui stres sistemic, cum ar fi

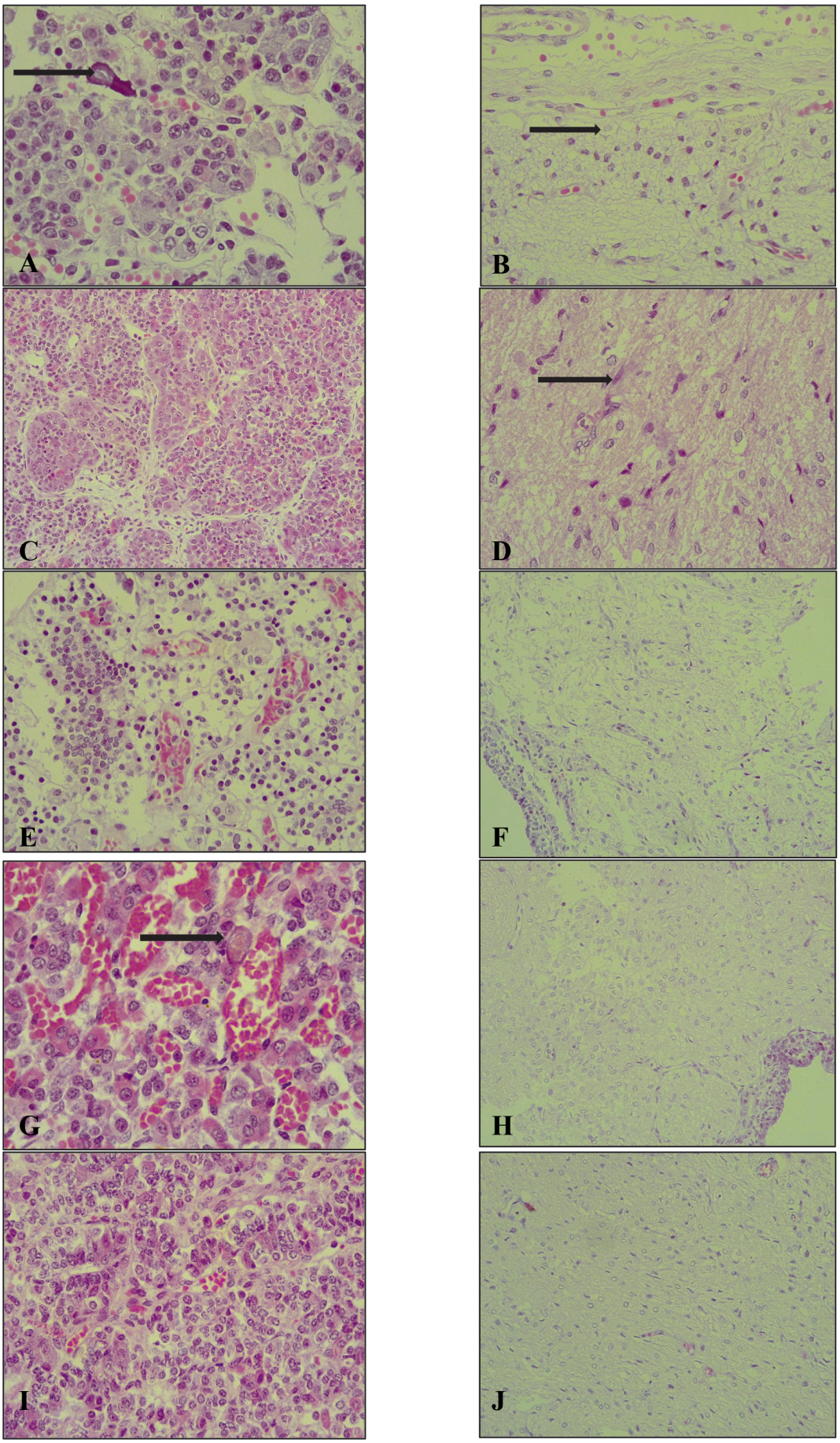


Figura 2. Aspectul histopatologic al hipofizelor studiate.

sepsisul, hipoxia sau insuficiența respiratorie, procese frecvente în patologia neonatală severă [10–12]. Vasodilatația, extravazarea plasmatică și fondul stromal lax sunt caracteristici constante în acest context. Hiperplazia celulară reactivă observată în special în cazurile cu infecții severe, poate implica atât celulele corticotrope, cât și cele lactotrope, ambele cunoscute pentru activitatea hormonală crescută în perioada neonatală. Studiile demonstrează o tendință fiziologică de creștere a celulelor lactotrope imediat post-partum, în special la nou-născuții de sex feminin, fapt corelat și cu observațiile noastre [8,13]. În două dintre cazuri, s-au identificat calcificări distrofice punctiforme în adenohipofiză. Acestea pot fi rezultatul unor microhemoragii, necroze sau infecții, dar au fost semnalate și în contextul unor tumori congenitale hipofizare ori al dezvoltării ectopice a țesutului glandular [9,14]. De asemenea în literature se menționează prezența frecventă a corpilor psammomatoși în primele două săptămâni de viață, aceștia fiind structuri calcificate sferice ce dispar progresiv după naștere [9,13].

Neurohipofiza s-a dovedit heterogenă din punct de vedere morfologic: în două cazuri au fost identificate corpi Herring, iar în celelalte trei aceștia au fost absenți. Această variație poate reflecta un grad diferit de maturare axonală sau degradare post-mortem precoce a acestor structuri sensibile. În toate cazurile au fost identificate tipurile clasice de celule adenohipofizare – acidofile, bazofile și cromofobe – fără abateri marcante față de morfologia de bază. Totuși, în unele fragmente s-a observat un accent al celulelor acidofile, fapt în concordanță cu raportările din literatura neonatală, unde celulele somatotrope și lactotrope sunt considerate predominante în această etapă [7].

Dificultățile întâmpinate în cercetarea hipofizei neonatale sunt legate de dimensiunea redusă a specimenelor, autoliza accelerată, lipsa atlaselor histologice standardizate pentru această categorie de vârstă și imposibilitatea separării clare între modificările fiziologice și cele patologice. De asemenea, selecția retrospectivă și numărul redus de cazuri reprezintă limitări ale studiului nostru. Cu toate acestea, observațiile obținute contribuie la completarea datelor existente despre morfologia hipofizei în perioada neonatală, în special în contextul autopsiilor pediatrice.

Datele din studiile pe modele animale, cum ar fi șoarecii „lit” (cu deficit de hormon de creștere), au evidențiat modificări similare în primele zile postnatale, inclusiv alterări în organizarea celulelor acidofile și bazofile [6,9]. Aceste date susțin ideea că axul hipotalamo-hipofizo-suprarenalian este extrem de sensibil în perioada neonatală, iar perturbările precoce pot influența nu doar funcția endocrină, ci și structura histologică observabilă.

Pentru viitor, se urmărește extinderea studiilor pe un eșantion mai larg, corelarea cu imunohistochimia specifică pentru markeri neuroendocrini (GH, ACTH, TSH, GFAP, vasopresină, oxitocină, etc.) și dezvoltarea unei baze de date morfologice digitale care să permită comparabilitate între cazuri. O abordare integrativă, care să includă contextul clinico-patologic, vârsta gestațională, datele de laborator și modificările histologice, este esențială pentru înțelegerea completă a morfologiei hipofizei în această etapă critică a vieții.

Concluzii.

Rezultatele obținute confirmă variabilitatea morfologică a hipofizei neonatale, susținând ideea că dezvoltarea acesteia este influențată de factori precum vârsta postnatală, maturarea axei endocrine și contextul patologic perinatal. Datele sunt în concordanță cu literatura de specialitate, care indică o predominanță a celulelor cromofobe și acidofile în primele zile de viață, precum și o vulnerabilitate crescută a neurohipofizei la injuria hipoxică.

Bibliografie.

1. Bonczar M, Wysiadecki G, Ostrowski P, Michalczak M, Plutecki D, Wilk J, et al. *The morphology of the pituitary gland: a metaanalysis with implications for diagnostic imaging. Brain Sciences*. 2023;13(1):89.
2. Ian S. Scott [1], Arpita Chattopadhyay [2], Olaf Ansorge. *Development and microscopic anatomy of the pituitary gland. In: StatPearls. Treasure Island (FL):* StatPearls Publishing; 2024.
3. Baldeweg SE, Ludgate M. Congenital hypopituitarism during the neonatal period. *Hormone Research in Paediatrics.* 2020;93(3):157–166.
4. Rizzoti K, Lovell-Badge R. *Genetic regulation of pituitary gland development in human and mouse.* Endocrine Reviews. 2009;30(7):790–829.
5. Rodriguez-Fanjul J, Giménez-López JS, Illa-Vera V, et al. *Pathophysiology of perinatal asphyxia in humans and animal models.* International Journal of Molecular Sciences. 2022;23(4):1890.
6. Organi S, Ciresola I, Rizzo C, et al. *Histological markers of neonatal asphyxia: the relevant role of endothelial lesions and extramedullary hematopoiesis.* Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine. 2013;2(1):e030275.
7. Sadler TW. *Langman's Medical Embryology*. 14th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020.
8. Ian S. Scott, Arpita Chattopadhyay, and Olaf Ansorge. *Development and microscopic anatomy of the pituitary gland*. 2024. Available from NCBI Bookshelf.
9. Junqueira LC, Carneiro J. *Basic Histology: Text & Atlas*. 13th ed. New York: McGrawHill; 2013.

10. Hiran Patel [1], Rishita Jessu [2], Vivekanand Tiwari [3]. *Physiology, Posterior Pituitary*. 2024.
11. M.D. B. W. Scheithauer, E. Horvath, K. Kovacs. *Ultrastructure of the neurohypophysis.* Wiley J Electron Microsc Tech. pp 177-186.
12. *J Anat. Incidence of pharyngeal hypophysis in neonates: a histologic study.* 2001;199(3):269–273.
13. Takahiko Terada [1], Lucia Stefaneanu. *Vanishing psammoma bodies in the anterior pituitary of the human newborn. Endocrine Pathology.* 1996;7(2):151–157.
14. Najlaa Awaied Al-Mansour. Bahaa Fakhri Hussein. *Histomorphological and histochemical study of pituitary gland in adult rabbits*. J Neonatal Surg. 2025;14(15 suppl):1196–1204.

C.Z.U.: [616.233+616.24]-006.6-072.1 l
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.2-82.14

DIAGNOSTICUL BRONHOSCOPIC ÎN CANCERUL BRONHOPULMONAR

Ruslan BALTAGA, dr. șt. med., conf. univ., clinica ATI,
Valentin MARTALOG, dr. șt. med., conf. univ., clinica de chirurgie toracică, ORCID: 0000-0002-5975-5948,
Iurii IVANOV, dr. șt. med., secția endoscopie,
Andrei BADAN, dr. șt. med., clinica ATI, ORCID: 0009-0002-9867-7580,
Gheorghe BURUIANĂ, chirurg toracic, clinica de chirurgie toracică, ORCID: 0000-0002-4556-4737
IMSP Institutul Oncologic
Catedra de oncologie a IP USMF ”Nicolae Testemițanu”
e-mail: *valentin.martalog@usmf.md*

Rezumat.
Videobronhoscopia flexibilă este o investigație esențială pentru diagnosticul cancerului bronhopulmonar. Ea poate pune în evidență tumora dezvoltată în interiorul bronhiei, aduce informații despre localizarea ei, oferă posibilitatea prelevării materialului bioptat, stadializarea TNM, evaluarea extensiei și operabilității tumorii și de a se interveni chirurgical. Au fost evaluate posibilitățile Videobronhoscopiei diagnostice la 208 de bolnavi cu cancer bronhopulmonar. Videobronhoscopia diagnostică a fost efectuată prin anestezie generală cu intubarea de căi aeriene supraglotice. În articol sunt descrise modificările depistate prin bronhoscopie flexibilă la bolnavii cu cancer pulmonar central și periferic, rezultatele analizei citologice și histologice precum și complicațiile stabilite în timpul Videobronhoscopiei.
Cuvinte cheie: cancer pulmonar, Videobrobronhoscopie.

Summary. Bronchoscopic diagnosis in bronchopulmonary cancer.
Videobronchoscopy is an essential investigation for the diagnosis of bronchopulmonary cancer. It can highlight the tumor developed inside the bronchus, provides information about its location, offers the possibility of biopsy material sampling, TNM staging, evaluation of tumor extension and operability, and surgical intervention. The possibilities of diagnostic fibrobronchoscopy were evaluated in 208 patients with bronchopulmonary cancer. Diagnostic fibrobronchoscopy was performed under general anesthesia with supraglottic airway intubation. The article describes the changes detected by flexible videobronchoscopy in patients with central and peripheral lung cancer, the results of cytological and histological analysis, as well as the complications established during videobronchoscopy.
Keywords: lung cancer, videobrobronchoscopy.

Резюме. **Бронхоскопическая диагностика при бронхолегочном раке.**
Гибкая видеобронхоскопия является необходимым методом исследования для диагностики бронхолегочного рака. Она позволяет визуализировать опухоль, развившуюся внутри бронха, получить информацию о ее локализации, взять биопсийный материал, определить стадию по системе TNM, оценить распространенность и операбельность опухоли, а также выполнить хирургическое вмешательство. Возможности диагностической видеобронхоскопии были оценены у 208 пациентов с бронхолегочным раком. Диагностическая видеобронхоскопия проводилась под общим наркозом с интубацией надгортанных дыхательных путей. В статье описаны изменения, выявленные при гибкой бронхоскопии у пациентов с центральным и периферическим раком легкого, результаты цитологического и гистологического исследований, а также осложнения, выявленные при видеобронхоскопии.
Ключевые слова: рак легкого, видеобронхоскопия.

Introducere.

Cancerul pulmonar este printre cele mai frecvente tipuri de cancer în lume, numărul pacienților estimându-se la peste 6 milioane. Boala rămâne a fi cu cea mai înaltă frecvență la bărbați. În 2018, cea mai mare incidență de cancer pulmonar la bărbați s-a înregistrat în Europa – 44,3%$_{0000}$ și America de Nord – 39,1%$_{0000}$. [4].

În Republica Moldova incidența cancerului pulmonar în ultimii ani este în ușoară creștere și a constituit în 2022 – 32,6%$_{000}$, iar în 2023 – 35,4 %$_{000}$. Mortalitatea în urma maladiei date în 2022 a fost 33,5 la 100 mii de locuitori, iar în 2023 - 36,3 la 100 mii populație. În anul 2023 incidența canerului bronhopulmonar la bărbați a constituit 56,9 %$_{000}$, la femei – 16,2%$_{000}$. Spre regret, cancerul bronhopulmonar în Republica Moldova este depistat tardiv. În anul 2023 în stadiu tardiv (III-IV) au fost luați la evidență 83,1% și numai 13,3% în stadiu precoce (I-II).

Cancerul pulmonar timp îndelungat decurge asimptomatic, clinic se manifestă în stadii tardive. Rolul principal în depistarea cancerului bronhopulmonar îl au investigațiile radiologice cum ar fi radiografia și tomografia computerizată a toracelui. Imaginea radiologică pune în evidenţă localizarea, dimensiunile opacităţii pulmonare, legătura ei cu arborele traheobronşic, vasele sanguine a hilului pulmonar şi mediastinului, pleura şi alte structuri anatomice ale toracelui [3].

Bronhoscopia este cea mai preţioasă investigaţie la care se apelează și care din păcate nu se efectuează pretutindeni. Una dintre cele mai importante indicații pentru bronhoscopie este în diagnosticul cancerului pulmonar. Endoscopia bronșică (bronhoscopia) reprezintă examenul cheie pentru pacienții cu suspiciune de CBP, oferind o vizualizare directă a modificărilor macroscopice traheo-bronșice și posibilitatea recoltării materialului pentru analiza cito-histologică, stabilirea tipului histopatologic, stadializarea TNM, evaluarea extensiei și operabilității tumorii [1,2,5,6,7].

Videobronhoscopia efectuată cu anestezie generală permite siguranța pacientului și a creării condițiilor optime de operare prin pregătire adecvată, monitorizare continuă și respectarea protocoalelor de siguranță [8].

Complicațiile grave ale bronhoscopiei sunt rare. De exemplu, sângerarea minoră la locul unei biopsii și febră apare la 10-15% dintre pacienți. Pre-medicația poate provoca o sedare excesivă, cu insuficiență respiratorie, hipotensiune arterială și aritmii cardiace. Rareori, anestezia locală provoacă laringospasmul, bronhospasme, convulsii, aritmii cardiace sau chiar stop cardiovascular [2].

Scopul cercetării.

Studierea informativității examenului bronhoscopic în depistarea cancerului bronhopulmonar.

Material şi metode.

În studiu au fost incluse rezultatele videobrobronhoscopiei flexibile diagnostice a 208 pacienți cu suspiciu de cancer bronhopulmonar efectuate în secția chirurgie toracoabdominală a IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova în anul 2023. Bronhoscopiile flexibile au fost efectuate în sala de intervenții endoscopice prin intermediul aparatelor Olympus Bronhoscop BF-H190 canal de 2.0 și Olympus Bronhoscop BF-1TH190 canal de 2.8 și Turn OLYMPUS EVIS EXERA III. Bronhoscopia a fost efectuată cu anestezie generală care a asigurat un pacient imobil fiind benefic atât pentru bolnav, cât și pentru bronhoscopist. Anestezia s-a efectuat prin intubarea de cai aeriene supraglotice cu mască laringiană I-gel(UK). De regulă, pacienții s-au recuperat în sala de recuperare și au fost externați la domiciliu în aceeași zi.

Rezultate și discuții.

Vârsta pacienților incluși în studiu a fost între 37-85 ani, media fiind de 66,35 ani. Bărbați au fost 163 (78,37%), femei 45 (21,63%). Din mediul rural au fost 122 bolnavi (58,65%), iar din cel urban – 86 pacienți (41.35%). Neoplazia în plămânul drept s-a depistat la 106 de pacienți (50,96%), iar în cel stâng - la 102 bolnavi (49,04%). Cancer pulmonar central a fost identificat la 152 de pacienți (73,08%), iar cel periferic – la 56 bolnavi (26,92%).

Bronhoscopia este cea mai prețioasă investigație la care se apelează și care din păcate nu se efectuează pretutindeni. Ea este indicată la toți bolnavii pentru a depista modificările bronșice în cancerul pulmonar central cât și în cel periferic.

Au fost evaluate semnele bronhoscopice în cancerul pulmonar central care sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1.

Manifestările bronhoscopice la bolnavii cu cancer pulmonar central

Semnele bronhoscopice	Nr. pacienți	%
Infiltratia tumorală a peretelui bronșic	94	61,84
Proces tumoral	36	23,68
Ingustarea și hiperemia bronhiei	10	6,58
Comprimarea, concreșterea peretelui bronhiei	5	3,29
Secret purulent	5	3,29
Tumora exofită	2	1,32
TOTAL	**152**	**100**

În baza videobronhoscopiei, cele mai des întâlnite semne bronhoscopice în cancerul central au fost infiltrația tumorală a peretelui bronșic – 94 bolnavi (61,84%), urmată de proces tumoral – la 36 pacienți (23,68%), îngustarea și hiperemia bronhiei – în 10 cazuri (6,58%). Comprimarea, concreșterea peretelui bronhiei și secret purulent a fost stabilite la câte 5 pacienți, respectiv (3,29%) și în 2 cazuri (1,32%) s-a constatat tumoră exofită.

Au fost studiate semnele endocopice la pacienții cu cancer pulmonar periferic care sunt prezentate în tabelul 2.

Din tabel se vede, ca printre semnele endoscopice depistate la pacienții cu cancer pulmonar periferic de cele mai multe ori a fost endobronșita mucopurulentă – la 18 bolnavi (32,14%), infiltrarația tumorală a peretelui bronșic – la 15 pacienți (26,79%) și

hiperemia mucoasei bronșice în 13 cazuri (23,21%). Mai rar a fost descris procesul tumoral – la 5 bolnavi (8,93%), comprimarea și îngustarea bronhiei – la 3 pacienți (5,36%) și deformarea lumenului bronșic – în 2 cazuri (3,57%).

Tabelul 2.

Semnele endoscopice la pacienții cu cancer pulmonar periferic

	Nr. pacienți	%
Endobronșită mucopurulentă	18	32,14
Infiltraratia tumorală a peretelui bronșic	15	26,79
Hiperemia mucoasei bronșice	13	23,21
Proces tumoral	5	8,93
Comprimarea și îngustarea bronhiei	3	5,36
Deformarea lumenului bronsic	2	3,57
TOTAL	**56**	**100**

Concluziile bronhoscopiei la bolnavii cu cancer bronhopulmonar sunt descrise în tabelul 3.

Astfel, în concluziile fibrobronhoscopiei diagnostice mai frecvent a fost descris cancerul bronhopulmonar – la 160 pacienți (76,92%), urmat de endobronșita mucopurulentă – la 29 bolnavi (13,94%), comprimarea și îngustarea bronhiei – în 17 cazuri (8,17%), și la 2 bolnavi (0,96%) concluzia a fost de tumoră exofită.

Tabelul 3.

Concluziile fibrobronhoscopiei

Concluzii	Nr. pacienți	%
Cancer bronhopulmonar	160	76,92
Endobronșita mucopurulentă	29	13,94
Comprimarea și îngustarea bronhiei	17	8,17
Tumoră exofită	2	0,96
TOTAL	**208**	**100**

Confirmarea morfologică a tumorii stă la baza diagnosticului clinic definitiv și a schemei de tratament a pacientului cu cancer bronhopulmonar. Investigațiile citologice au fost efectuate la toți bolnavii cu cancer pulmonar central și la 46 (82,14%) din 56 pacienți cu cancer periferic. Rezultatul citologic din materialul prelevat prin bronhoscopie este prezentat în tabelul 4.

Înrezultatul investigației citologice în cancerul central carcinomul a fost confirmat la 69 pacienți (45,39%), iar suspiciune la carcinom – în 33 cazuri (21,71%). În cancerul periferic rezultatul citologic a materialului prelevat prin bronhoscopie a pus în evidență carcinomul la 7 pacienți (15,22%) și la un bolnav (2,17%) a fost suspectat cancerul.

Analiza histopatologică din materialul bioptat prin fibrobronhoscopie a fost efectuată la toți pacienții cu cancer pulmonar central și la 21 (37,50%) din 56 bolnavi cu cancer periferic. Rezultatele analizei histopatologice sunt prezentate în tabelul 5.

Din tabel se observă, că în urma analizei histopatologice a materialului biopsic prelevat prin bronhoscopie în cancerul pulmonar central neoplazia a fost confirmată la 122 pacienți (80,26%). Printre formele histologice mai des întâlnit a fost carcinomul scuamo-celular – la 60 de pacienți (39,47), urmat de carcinomul neuroendocrin cu celule mici – în 31 cazuri (20,39%) și adenocarcinomul – la 18 bolnavi (11,84%). În cancerul periferic prin fibrobronhoscopie neoplazia a fost confirmată morfologic la 8 pacienți (14,29%). Printre ele carcinomul scuamo-celular a fost descris în 3 cazuri (5,36%), adenocarcinomul și cancerul – la câte 2 bolnavi, respectiv (3,57%) și la un bolnav (1,79%) a fost constatat adenocarcinomul tip colorectal.

Chiar dacă bronhoscopia este o procedură relativ sigură și bine tolerată, există încă o serie de complicații potențiale. Complicațiile pot include probleme ale căilor respiratorii, inclusiv cele care rezultă din iritare, inclusiv laringospasm, rezistență crescută a căilor respiratorii și exacerbarea bolii obstructive a căilor respiratorii și obstrucție fizică. Pot exista probleme mecanice, inclusiv epistaxis, hemoptizie, hemoragie sau pneumotorax [1].

Complicații în urma bronhoscopiei au fost depistate la 9 (4,33%) din 208 pacienți cu cancer bronhopulmonar. (Tabelul 6).

Dintre complicațiile semnalate în timpul fibrobronhoscopiei a fost hemoragia, stabilită la 9 bolnavi (4,33%), care a fost stopată prin administrare de hemostatice.

Concluzii generale:

1. Au fost evaluate modificările bonhoscopice în cancerul bronhopulmonar în dependență de forma clinico-anatomică. Astfel, în cancerul pulmonar central mai des a fost semnalată infiltrația tumorală a peretelui bronșic – la 94 bolnavi (61,84%), urmată de procesul tumoral – la 36 pacienți (23,68%), îngustarea și hiperemia bronhiei – în 10 cazuri (6,58%). Printre semnele endoscopice depistate la pacienții cu cancer pulmonar periferic de cele mai deseori au fost endobronșita mucopurulentă – la 18 bolnavi (32,14%), infiltrarația tumorală a peretelui bronșic – la 15 pacienți (26,79%) și hiperemia mucoasei bronșice în 13 cazuri (23,21%).

2. Analizând rezultatele investigației citologice, s-a constatat că în cancerul central carcinomul a fost

Tabelul 4.

Rezultatele citologice

Rezultatul citologic	Cancer central		Cancer periferic	
	Num. abs.	%	Num. abs.	%
Carcinom	69	45,39	7	15,22
Suspiciune la carcinom	33	21,71	1	2,17
Celule epiteliale glandulare	37	24,34	31	67,39
Celule epiteliale și glandulare cu atipie	11	7,24	5	10,87
Celule epiteliale glandulare lizate	2	1,32		-
Frotiu neinformativ	-	-	2	4,35
TOTAL	**152**	**100**	**46**	**100**

Tabelul 5.

Rezultatele analizei morfologice

	Cancer central		Cancer periferic	
Rezultatul histologic	**Num. abs.**	**%**	**Num. abs.**	**%**
Carcinom scuamo-celular	60	39,47	3	5,36
Carcinom neuroendocrin cu celule mici	31	20,39	-	-
Adenocarcinom	18	11,84	2	3,57
Cancer slab diferențiat	3	1,97	-	-
Cancer non microcelular	3	1,97	-	-
Cancer	3	1,97	2	3,57
Carcinoid	2	1,32		
Cancer mamar metastatic	1	0,66		
Leiomiosarcom	1	0,66		
Adenocarcinom tip colorectal	-	-	1	1,79
Total	**122**	**80,26**	**8**	**14,29**
Atipie neidentificată	30	19,74	13	23,21
TOTAL	**152**	**100**	**21**	**37,50**

Tabelul 6.

Complicațiile identificate în urma bronhoscopiei

Complicații	Nr. pacienți	%
Hemoragie	9	4,33

confirmat în 45,39% din cazuri, iar în cel periferic la 15,22% dintre pacienți.

3. În urma analizei histopatologice a materialului biopsic prelevat prin bronhoscopie în cancerul pulmonar central neoplazia a fost confirmată la 122 pacienți (80,26%). Printre formele histologice mai frcvent întâlnit a fost carcinomul scuamo-celular – la 60 de pacienți (39,47), urmat de carcinomul neuroendocrin cu celule mici – în 31 cazuri (20,39%) și adenocarcinomul – la 18 bolnavi (11,84%). În cancerul periferic prin fibrobronhoscopie neoplazia a fost confirmată morfologic la 8 pacienți (14,29%). Printre ele carcinomul scuamo-celular a fost decris în 3 cazuri (5,36%), adenocarcinomul și cancerul – la câte 2 bolnavi, respectiv (3,57%) și la un bolnav (1,79%) a fost constatat adenocarcinomul tip colorectal.

4. Dintre complicațiile semnalate în urma bronhoscopiei diagnostice la pacienții cu cancer bronhopulmonar a fost hemoragia, la 4,33% dintre pacienți.

Bibliografie.

1. Armin Ernst, Felix J. F. *Herth: Introduction to Bronchoscopy*. Second Edition 2017; 95-99, 99-100, 102-105, 111-114.
2. Gheorghe Lucian. *Rezumat la teza de doctorat: Rolul bronhoscopiei în diagnosticul cancerului bronhopulmonar*. 2014, 1-8
3. Sofroni D., Ghidirim N., Miron L., Martalog V., Rotaru T. *Tratat de oncologie*. Chișinău, 2020, 1035 p.
4. Martalog V., Bîlba V., Guriţanu D., Griza N. *Aspecte epidemiologice și clinice ale cancerului bronhopulmonar în Republica Moldova. În: Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei.* Ştiinţe Medicale nr. 4(68), Chișinău, 2020, p. 100-107. ISSN 1857-0011.
5. Botnariuc V., Martalog V., Arîcu Gh., Bîlba V., Guriţanu D. *Rolul fibrobronhoscopiei în diagnosticul cancerului /Raport la conferința cu participare internațională ,,Bronhoscopia și ultrasonografia toracică în afecțiunile pleuro-pulmonare".* Chișinău, 24-25 mai 2019.
6. Ulmeanu R., Deleanu Dana-Claudia. *Ghid pentru managementul cancerului bronhopulmonar. Partea întâi Diagnostic și stadializa*re. București, 2012, 52p.
7. Fildan P., Ulmeanu R., Mihaltan Florin Dumitru, Nemes Roxana Maria. *Cancerul bronhopulmonar: recomandări de diagnostic și tratament*. Editura Muntenia, 2023, ISBN 978-973-692-482-8
8. Baltaga R., Paladii M. *Rolul NORA în screeningul cancerului prin prisma Programului Național de control al cancerului 2016 – 2025/Raport la Conferința Studenților, Rezidenților și Tinerilor Cercetători în Anesteziologie și Terapie Intensivă ,,In Memoriam, Profesor Valeriu Ghereg",* ediția nr. XX, Chișinău, 24 martie 2025.

C.Z.U.: 616.329-006.6-072.1
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.2-82.15

MANAGEMENTUL DIAGNOSTICULUI CANCERULUI ESOFAGIAN

Valentin MARTALOG, dr. șt. med., conf. univ.,
Dumitru SOFRONI, dr. hab. șt. med., prof. univ., m.c. AȘM,
Valeriu BÎLBA, dr. șt. med., conf. cercet.,
Dumitru GURIȚANU, medic oncopneumolog,
Anatolie ZATÎC, medic endoscopist,
Igor GAVRILAȘCENCO, medic imagist,
Catedra de oncologie a IP USMF ”Nicolae Testemițanu”
IMSP Institutul Oncologic
e-mail: *valentin.martalog@usmf.md*

Rezumat.
Depistarea precoce a cancerului esofagian este vitală, deoarece asigură o creștere semnificativă a șanselor de supraviețuire. Stabilirea diagnosticului de cancer esofagian se realizează prin utilizarea unei varietăți de metode care oferă date importante despre prezența și localizarea tumorii, forma de creștere și răspândirea neoformațiunii, structura morfologică și stadializarea cancerului pentru constituirea unui plan de tratament.
Cuvinte cheie: cancer esofagian, diagnostic.

Summary. Management of the diagnosis of esophageal cancer.
Early detection of esophageal cancer is vital, as it provides a significant increase in the chances of survival. Establishing the diagnosis of esophageal cancer is achieved by using a variety of methods that provide important data about the presence and location of the tumor, the growth pattern and spread of the neoplasm, the morphological structure and staging of the cancer for the establishment of a treatment plan.
Keywords: esophageal cancer, diagnosis.

Резюме. Менеджмент диагностики рака пищевода.
В работе представлены результаты обследования 140 больных раком пищевода. Описаны клинические проявления и значение фиброэзофагоскопии в диагностике рака пищевода, которая позволила визуализировать опухоль, установить форму роста и взять биопсийный материал для гистопатологического исследования. Представлены результаты рентгенологических методов исследования (рентгенография + КТ органов грудной клетки) и рентгенографии с барием у больных раком пищевода. Среди признаков рентгенографии пищевода с барием у 39,71% наблюдалось бариевое депо или «ниша», дефект наполнения у 35,29%, супрастенотическое расширение у 22,06% и у 2,94% пациентов был установлен пищеводно-бронхиальный свищ. При морфологической верификации опухоли у 87,86% пациентов был установлен плоскоклеточный рак, у 10,71% – аденокарцинома и у 1,43% – недифференцированный рак.
Ключевые слова: рак пищевода, диагностика.

Introducere.

Cancerul esofagian reprezintă al 7-lea cancer ca frecvenţă în lume (aproximativ 1% din toate cancerele și 6% din cancerele gastrointestinale), este printre cele mai severe neoplazii digestive, având o mortalitate înaltă (a 6-a cauză de deces prin cancer). Peste 550.000 de cazuri noi sunt anual diagnosticate în lume. Neoplasmul esofagian în cancerul tractului digestiv se află pe locul 3 după cel gastric şi al intestinului gros. Deși, disfagia este semnul tipic al bolii, apare relativ precoce şi esofagul este unul dintre cele mai accesibile segmente ale tubului digestiv pentru investigaţiile imagistice şi endoscopice, peste 50% din pacienți sunt depistați în stadii tardive [1,2,3].

Diagnosticul cancerului esofagian este unul complex și constă din examenul clinic, paraclinic şi morfologic. Sindromul esofagian, dominat de disfagie reprezintă principalul element al diagnosticului clinic. Una din principalele metode de diagnostic ale cancerului esofagian este metoda radioimagistică. Investigaţiile radiologice încep cu radioscopia, radiografia toracică, urmate de radiografia baritată a esofagului. Semiotica radiologică a cancerului esofagian depinde de dimensiunile tumorii, forma de creştere şi nivelul de implicare a peretelui esofagian [3].

Esofagoscopia sporește diagnosticul prin faptul, că permite vizualizarea tumorii şi prelevarea materialului pentru analiza citologică şi histologică.

La nivel mondial, majoritatea tumorilor maligne esofagiene (90%) sunt carcinoame de tip scuamos, restul fiind adenocarcinoame şi mai rar alte tipuri de neoplasm [4,2]. Metoda radiologică şi endoscopică permite stabilirea diagnosticului de cancer esofagian în 99-100% din cazuri. Pentru studierea invaziei tumorii în ţesuturile şi organele învecinate se efectuează angiografia, pneumomediastinografia, fibrobronhoscopia și CT a toracelui [6,1,3].

Scopul lucrării.

Evaluarea metodelor diagnostice în stabilirea cancerului esofagian.

Material şi metode.

În studiu au fost incluși 140 de pacienți cu cancer esofagian luați la evidență în Centrul Consultativ Diagnostic al IMSP Institutul Oncologic în perioada anilor 2019-2020. Pentru stabilirea diagnosticului de cancer esofagian au fost utilizate investigațiile radiologice, endoscopice și morfologice.

Rezultate proprii.

Pacienții cu cancer esofagian au avut vârsta cuprinsă între 45 și 85 de ani, media fiind de 63,24 ani. Cancerul esofagian în majoritatea cazurilor a fost depistat la bărbați – 126 (90,0%) în comparație cu femeile care a constituit 14 cazuri (10%). Raportul dintre bărbați și femei este de 9:1. Din mediul rural au fost 82 pacienți (58,57%), iar din cel urban - 58 bolnavi (41,43 %).

Diagnosticul cancerului esofagian începe cu manifestările clinice care constau din semne locale, ce se instalează în rezultatul apariției tumorii primare, simptome de afectare a organelor adiacente și semne generale, care sunt în corelație directă cu gradul de extindere a tumorii atât pe cale limfogenă cât și cea hematogenă. Semnele locale corelează cu sediul, dimensiunile și formele de creștere ale tumorii. [7]

Diagnosticul pacienților cu cancer esofagian începe cu manifestările clinice care sunt prezentate în figura 1.

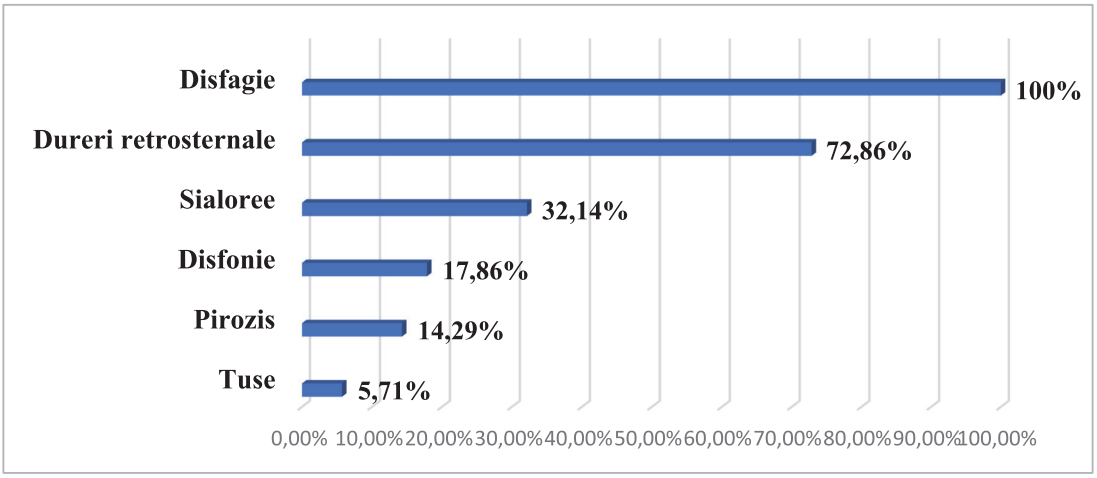


Figura 1. Semnele clinice ale pacienților cu cancer esofagian

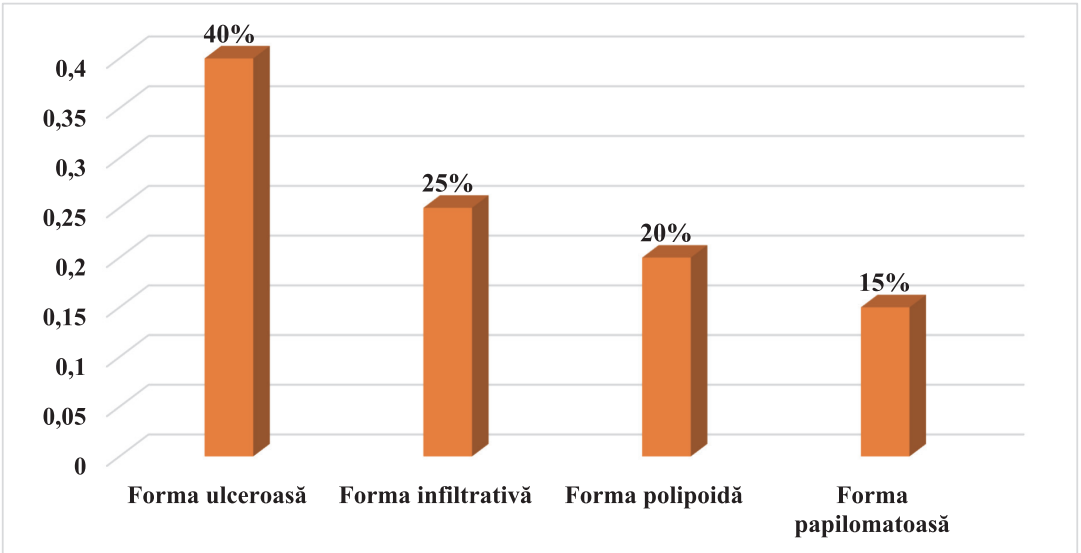


Figura 2. Formele de creștere a cancerului esofagian

Astfel, disfagia a fost stabilită la toți 140 pacienți (100%) cu cancer esofagian, urmată de dureri retrosternale – la 102 bolnavi (72,86%) și sialoree – în 45 cazuri (32,14%). Disfonia a fost semnalată – la 25 pacienți (17,86%), pirozis - în 20 cazuri (14,29%) și tusea care a fost depistată la 8 bolnavi (5,71%).

Cancerul esofagian se stabileşte în baza unui algoritm de diagnostic care include investigaţii imagistice, endoscopice și confirmare morfologică. Stabilirea unui diagnostic cât mai precoce este elementul determinat pentru un prognostic favorabil posterapeutic.

În procesul de stabilire a diagnosticului de cancer esofagian, în toate 140 cazuri (100%) s-a efectuat fibroesofagoscopia și examenul histologic, urmat de examenul citologic în 135 cazuri (96,43%). Radiografia baritată a fost efectuată la 68 pacienți (48,57%), iar radiografia toracică la 45 bolnavi (32,14%). La un număr mai mic de pacienți a fost utilizată tomografia computerizată – în 39 cazuri (27,86%) și fibrobronhoscopia în 11 cazuri (7,86%).

Tabelul 1.

Metodele de diagnostic utilizate la pacienții cu cancer esofagian

Metode de diagnostic	Nr. absolut	%
Fibroesofagoscopia	140	100,0
Fibrobronhoscopie	11	7,86
Radiografia baritată	68	48,57
Radiografia toracică	45	32,14
Examenul histologic	140	100,0
Examenul citologic	135	96,43
Tomografia computerizată	39	27,86

Endoscopia digestivă superioară permite vizualizarea tumorii, localizarea, stabilirea formei de creştere şi prelevarea unui fragment bioptic pentru examenul histopatologic. Aspectul macroscopic descris în urma fibroesofagoscopiei este prezentat în figura 2.

Aşadar, dintre formele de creştere a cancerului esofagian mai frecventă a fost cea endofită – la 91 pacienți (65,0%), forma ulceroasă – în 56 cazuri (40,0%), iar cea infiltrativă la – 35 bolnavi (25%). Tipul de creştere exofit a fost descris la 49 pacienți (35,0%), dintre care polipoidă – în 28 cazuri (20,0%) și cea papilomatoasă – la 21 bolnavi (15,0%).

Diagnosticul de certitudine aparţine examenului histopatologic efectuat prin prelevarea materialului bioptic în urma endoscopiei digestive superioare.

Scopul analizei rezultatelor examenului histologic este evidențierea unor diferențe semnificative între diverși parametri morfologici și histologici ale celor două forme histopatologice de bază (carcinomul scuamos și adenocarcinomul esofagian) care ar putea influența rezultatele studiului imagistic al tumorii primare esofagiene și al teritoriului limfatic de drenaj regional. [1]

Analiza rezultatelor examenului histologic este prezentat în tabelul 2.

Tabelul 2.

Rezultatele examenului histologic la pacienții cu cancer esofagian

Concluzia	Nr. absolut	%
Carcinom scuamocelular	123	87,86
Adenocarcinom	15	10,71
Carcinom nediferențiat	2	1,43
Total	140	100,0

Din tabel se observă, că cel mai des întâlnit tip de cancer esofagian a fost carcinomul scuamocelular – la 123 bolnavi (87,86%), urmat de adenocarcinom – în 15 cazuri (10,71%) și carcinomul nediferențiat care a fost stabilit la 2 pacienți (1,43%).

Fibrobronhoscopia se efectuează la pacienții cu cancer esofagian în caz de suspiciu la concreșterea, compresia tumorii în trahee și bronhiile mari.

Fibrobronhoscopia a fost efectuată la 11 (7,86%) din 140 bolnavi cu cancer esofagian și este prezentată în tabelul 3.

În bază fibrobronhoscopiei comprimarea, deformația traheei a fost depistată la 7 pacienți (63,64%), hemipareza laringelui – în 3 cazuri (27,27%) și fără patologie – la un bolnav (9,09%).

Tabelul 3.

Concluziile examenului bronhoscopic la pacienții cu cancer esofagian

Concluzia	Nr. absolut	%
Hemipareza laringelui	3	27,27
Comprimarea, deformarea traheei	7	63,64
Fără patologie	1	9,09
Total	11	100,0

Metodele radiologice (Radiografia + CT) a toracelui pun în evidență prezența adenopatiilor loco-regionale, invazia tumorii în structurile adiacente și prezența metastazelor pulmonare la pacienții investigați inițial endoscopic. Radiografia și CT a toracelui au fost efectuate la 45 bolnavi (32,14%) cu cancer esofagian iar concluziile sunt prezentate în tabelul 4.

Tabelul 4.

Concluziile radiografiei și a tomografiei cutiei toracice la pacienții cu cancer esofagian

Concluzia radiologică	Nr. absolut	%
Adenopatie hilară pulmonară	4	8,89
Extinderea tumorii în structurile și organele adiacente	4	8,89
Metastaze pulmonare	9	20,0
Fără patologie pulmonară și mediastinală	28	62,22
Total	45	100,0

Din tabel se observă, că în concluziile radiografiei și a tomografiei computerizate a toracelui metastazele cancerului esofagian în plămâni au fost descrise la 9 pacienți (20%), adenopatie hilară pulmonară și extinderea tumorii în structurile și organele adiacente la câte 4 bolnavi, respectiv 8,89%, iar în 27 cazuri (62,22%) patologie pulmonară și mediastinală nu s-a depistat.

Radiografia baritată a esofagului a fost efectuată la 68 de pacienți (48,57%), rezultatele sunt prezentate în tabelul 5.

Dintre semnele radiografiei baritate la pacienții cu cancer esofagian mai frecvent au fost descrise depou de bariu sau„nișă" la 27 pacienți (39,71%), defectul de umplere – la 24 bolnavi (35,29%) urmate de dilatarea suprastenotică – în 15 cazuri (22,06%) și fistula esofago-bronșică – la 2 pacienți (2,94%).

Tabelul 5

Descrierea radiografiei baritate a esofagului la pacienții cu cancer esofagian

Concluzia radiologică	Nr.absolut	%
Dilatare suprastenotică	15	22,06
Defect de umplere	24	35,29
Depou de bariu sau „nişă"	27	39,71
Fistulă esofago-bronşică	2	2,94
Total	68	100,0

Au fost evaluate stadiile cancerului esofagian care sunt prezentate în tabelul 6.

Tabelul 6

Distribuția pacienților cu cancer esofagian conform stadiului tumorii

Stadiul tumorii	Nr.absolut	%
I	-	-
II	42	30,00
III	46	32,86
IV	52	37,14
Total	140	100,0

Din tabel se observă, că cei mai mulți bolnavi cu cancer esofagian au fost depistați în stadii tardive – 98 cazuri (70,0%). Astfel, stadiul IV a fost stabilit la 52 pacienți (37,14%), stadiul III - la 46 bolnavi (32,86%), stadiul II – în 42 de cazuri (30,0%), iar în stadiul I nu a fost depistat nici un pacient.

Concluzii generale.

1. Manifestările clinice mai frecvente la pacienții cu cancer esofagian au fost disfagia stabilită la toți 140 pacienți (100%), dureri retrosternale – la 102 bolnavi (72,85%) și sialoree - în 45 cazuri (32,14%).

2. Endoscopia digestivă superioară a permis vizualizarea tumorii, stabilirea formei de creștere şi prelevarea unui fragment bioptic pentru examenul histopatologic. Astfel, dintre formele de creștere a cancerului esofagian mai frecventă a fost cea endofită - la 91 pacienți (65,0%), dintre care forma ulceroasă – în 56 cazuri (40,0%), iar cea infiltrativă la – 35 bolnavi (25,0%). Tipul de creștere exofit a fost descris la 49 pacienți (35,0%), dintre care polipoidă – în 28 cazuri (20,0 %) și cea papilomatoasă – la 21 bolnavi (15,0%).

3. Radiografia baritată a esofagului a fost efectuată la 68 de pacienți (48,57%). Dintre semnele radiografiei baritate la pacienții cu cancer esofagian mai frecvent au fost descrise depou de bariu sau nișă la 27 pacienți (39,71%), defectul de umplere – la 24 bolnavi (35,29%) urmate de dilatarea suprastenotică – în 15 cazuri (22,06%) și fistulă esofago-bronșică – la 2 pacienți (2,94%).

4. Evaluarea rezultatelor examenului histopatologic a stabilit, că în majoritatea cazurilor a fost depistat cacinomul scuamocelular – la 123 bolnavi (87,86%), urmat de adenocarcinom – în 15 cazuri (10,71%) și carcinomul nediferențiat care a fost semnalat la 2 pacienți (1,43%).

Bibliografie.

1. Lordick1 F., Mariette C., Haustermans K., Obermannová R. *Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment*. 4, 2016.
2. Protocolului clinic național *„Tumorile maligne ale esofagului"* Aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova nr. 845 din 16.07.2019.
3. Sofroni D., Ghidirim N., Miron L., Martalog V., Rotaru T. *Tratat de Oncologie*. Chișinău, 2020. p. 541-552
4. Parkin D.M., Whelan S.L., Ferlay J., and Storm H. *Cancer Incidence in Five Continents*, Vol. I to VIII. IARC CancerBase No. 7, Lyon, 2005.
5. Curado M. P., Edwards B., Shin H.R., Storm H., Ferlay J., Heanue M. and Boyle. P., eds (2007). *Cancer Incidence in Five Continents*, Vol. IX. IARC Scientific Publications No. 160, Lyon, IARC.
6. Gheorghe C., Pascu O., *Cancerul esofagian*. În ghiduri și protocoale de practică medicală în gastroenterologie Vol1. Cancerele digestive. Coordonator Stanciu C., Ed Junimea, Iași 2007; 9-27.
7. Ghidirim N. *Oncologie clinică*. Centrul editorial-poligrafic Medicina al USMF Chișinău, 1998. 304p.

C.Z.U.: [616.127:616.124.2]-07-08
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.2-82.16

CE SE ASCUNDE DUPĂ UN SINDROM CORONARIAN ACUT?

Silvia FILIMON[1], dr.șt.med., conf. cercet., ORCID: 0009-0007-2828-4390,
Liviu GRIB[1], dr.hab.med., prof.univ., ORCID: 0000-0002-0904-6756,
Alexandra GREJDIERU[1], dr. în șt. med., conf. univ., ORCID: 0000-0003-3490-6495,
Elena SAMOHVALOV[1], dr. în șt. med., conf. univ., ORCID: 0000-0002-0904-6756,
Andreea FILIMON[2], masterand,
Nicolae LUTÎCA[3] cardiolog interventionist, ORCID: 0000-0002-4411-0792
[1]Disciplina de Cardiologie, USMF "N. Testemițanu",
Chișinău, Republica Moldova;
[2]UMF "Gr.T. Popa", Iași, România;
[3]SCM "Sfânta Treime", Chișinău, Republica Moldova
e-mail: *silvia.filimon@usmf.md*

Rezumat.
Cardiomiopatia de stres („Tako-Tsubo") sau sindromul Takotsubo (STT) este caracterizată prin disfuncție sistolică acută a ventriculului stâng, dar rapid reversibilă, în absența bolii coronariene aterosclerotice, declanșată de stres puternic psihologic, fizic sau iatrogen. Sindromul Takotsubo este o boală cardiacă complexă și încă slab recunoscută, cu un spectru larg de manifestări clinice posibile. În ciuda reversibilității sale, este asociat cu evenimente adverse grave în spital și rate ridicate de complicații pe parcursul supravegherii. Imagistica multimodală este utilă pentru stabilirea diagnosticului, ghidarea terapiei și stratificarea prognosticului pacienților cu STT, atât în faza acută, cât și în cea post-acută. Acest articol descrie cazul clinic al unei femei de 67 ani, care după un stres emoțional puternic se prezintă cu tabloul clinic de SCA. În urma efectuării investigațiilor de laborator și instrumentale (ECG, Ecocardiografia, Radiografia cutiei toracice, Coronarografia, Ventriculografia) a fost stabilit diagnosticul de Sindromul Takotsubo. Pe fundal de tratament cu beta-adrenoblocante, anticoagulante, dublu tratament antiplachetar (Aspirin+Clopidogrel), nitrați, statine, preparate metabolice (Mildronat), starea pacientei s-a ameliorat cu recuperarea funcției sistolice a ventriculului stâng.
Cuvinte cheie: Sindrom coronarian acut, Sindromul Takotsubo, imagistica multimodală.

Summary. What is hidden after Acute Coronary Syndrome?
Stress ("Tako-Tsubo") cardiomyopathy or Takotsubo syndrome (TTS), is characterized by acute but rapidly reversible LV systolic dysfunction in the absence of atherosclerotic coronary artery disease, triggered by strong psychological, physical or iatrogenic stress. Takotsubo syndrome is a complex and still poorly recognized heart disease with a wide spectrum of possible clinical presentations. Despite its reversibility, it is associated with serious adverse in-hospital events and high complication rates during follow-up. Multimodal imaging is helpful for establishing the diagnosis, guiding therapy, and stratifying prognosis of TTS patients in both the acute and post-acute phase. This article describes the clinical case of a 67-year-old woman who, after a strong emotional stress, presented with clinical manifestations of ACS. Following laboratory tests and investigations (ECG, Echocardiography, Chest X-ray, Coronary angiography, Ventriculography) the diagnosis of Takotsubo Syndrome was established. Based on treatment with beta-adrenoblockers, anticoagulants, dual antiplatelet therapy (Aspirin+Clopidogrel), nitrates, statins, metabolic drugs (Mildronate), the patient's condition improved, with the recovery of left ventricular systolic function.
Keywords: Acute coronary syndrome, Takotsubo syndrome, multimodal imaging.

Резюме. Что кроется за острым коронарным синдромом?
Стрессовая кардиомиопатия («Тако-Цубо») или синдром Такоцубо (СТЦ) характеризуется острой, но быстро обратимой, систолической дисфункцией левого желудочка при отсутствии атеросклеротической ишемической болезни сердца, вызванной тяжелым психологическим, физическим или ятрогенным стрессом. Синдром Такоцубо является сложным и до сих пор малоизвестным заболеванием сердца с широким спектром возможных клинических проявлений. Несмотря на обратимость, оно связано с серьезными неблагоприятными внутрибольничными событиями и высокой частотой осложнений в период последующего наблюдения. Мультимодальная визуализация помогает в установлении диагноза, определении тактики лечения и стратификации прогноза у пациентов с СТЦ, как в острой, так и в пост-острой фазах. В данной статье описан клинический случай 67-летней женщины, у которой после тяжелого эмоционального стресса развилась клиническая картина ОКС. После проведении лабораторных и инструментальных исследований (ЭКГ, эхокардиография, рентгенография органов грудной клетки, коронарография, вентрикулография) был установлен диагноз: синдром Такоцубо. На фоне лечения бета-адреноблокаторами, антикоагулянтами, двойной антиагрегантной терапией (аспирин+клопидогрель), нитратами, статинами, метаболическими препаратами (милдронат) состояние пациента улучшилось, восстановилась систолическая функция левого желудочка.
Ключевые слова: острый коронарный синдром, синдром Такоцубо, мультимодальная визуализация.

Introducere.

Cardiopatia ischemică este cea mai frecventă cauză de deces din toate bolile cardiovasculare (BCV), reprezentând 38% din totalul deceselor prin BCV la femei și 44% la bărbați [1]. Sindromul coronarian acut (SCA) este adesea prima manifestare clinică a BCV. Diagnosticul greșit sau diagnosticul întârziat se datorează uneori unui istoric incomplet sau dificultății de a obține simptome de la pacient [1]. Mai multe afecțiuni cardiace (ex. Miocardita, Sindromul Takotsubo) și non-cardiace (ex. Disecția de aortă) care pot imita SCA trebuie luate în considerare în diagnosticul diferențial al durerii toracice acute, ca parte a evaluării clinice.

Cardiomiopatia de stres („Tako-Tsubo") sau Sindromul Takotsubo (STT) este caracterizată prin disfuncție sistolică acută a ventriculului stâng (VS), dar rapid reversibilă, în absența bolii coronariene aterosclerotice, declanșată de stres puternic psihologic, fizic sau iatrogen [2,3,4]. Această formă distinctivă de „stunning" ventricular afectează de obicei femeile în menopauză și implică preferențial porțiunea distală a cavității VS- „balonare apicală" cu hipercontractilitate bazală a VS [2]. STT este o patologie cardiacă complexă și încă slab recunoscută, cu un spectru larg de manifestări clinice posibile. În ciuda reversibilității sale, este asociat cu evenimente adverse grave în staționar și rate crescute de complicații pe parcursul supravegherii [5].

Până în prezent, pot fi diferențiate patru tipuri principale de STT pe baza anomaliilor regionale ale mișcării peretelui. Cele mai recunoscute forme sunt: (I) tipul apical cu balonare, (II) tipul medioventricular, (III) modelele bazale și (IV) cele focale ale mișcării peretelui [6].

Prevalența STT reprezintă 1-3% din toate prezentările de SCA și 0,5-0,9% din IMA cu supradenivelare de segment ST (STEMI), iar 80-90% din cazuri sunt reprezentate de femei cu vârsta mai mare de 50 de ani [7]. Femeile cu vârsta mai mare de 55 de ani au un risc de 10 ori mai mare de a dezvolta STT comparativ cu populația masculină de aceeași vârstă [7].

Spre deosebire de alte cardiomiopatii care de obicei nu sunt tranzitorii, STT este caracterizat printr-o anomalie temporară a mișcării peretelui ventriculului stâng și are caracteristici comune cu SCA (simptome similare la prezentare, anomalii ale electrocardiogramei (ECG), elevarea biomarkerilor cardiaci, precum și o mortalitate intraspitalicească comparabilă cu STEMI și non-STEMI), în special în ceea ce privește o formă de SCA microvasculară [8].

Cele mai frecvente simptome ale STT sunt durerea toracică acută, dispneea sau sincopa și, prin urmare, nu pot fi distinse de IMA la prima vedere [8]. Cu toate acestea, este dificil de diagnosticat STT doar pe baza acestor simptome. La unii pacienți STT poate fi diagnosticat întâmplător prin modificări noi ale ECG sau printr-o creștere bruscă a biomarkerilor cardiaci. Manifestarea clinică a STT indusă de stresul fizic sever poate fi dominată de manifestarea bolii acute subiacente. În acest sens, pacienții cu accident vascular cerebral ischemic sau STT declanșat de convulsii au prezentat mai rar dureri toracice [8], ceea ce se explică prin afectarea stării de conștiență, complicații neurologice sau o deteriorare hemodinamică bruscă. În schimb, pacienții cu STT indus de factori de stres emoționali au avut o prevalență mai mare a durerii toracice și a palpitațiilor [5]. Totuși, unii pacienți cu STT pot prezenta simptome care reiese din complicațiile sale, de exemplu, insuficiența cardiacă, edemul pulmonar, accidentul vascular cerebral, șocul cardiogen sau stopul cardiac [8].

Practic toate cazurile de STT prezintă dovezi de necroză miocardică. La internare valorile troponinei sunt, de obicei, ridicate similar cu SCA, cu toate acestea, valorile maxime sunt substanțial mai mici în comparație cu SCA clasic [9]. De regulă, există doar o ușoară creștere a creatinkinazei. Sindromul Takotsubo este frecvent asociat cu o creștere importantă a nivelelor plasmatice ale peptidelor natriuretice cerebrale: BNP și NT-proBNP, atingând vârful la aproximativ 24-48 de ore după debutul simptomelor [9], drept o reflectare a disfuncției regionale a ventriculului stâng. O revenire treptată a BNP/NT-proBNP la niveluri normale are loc în următoarele câteva luni de la prezentare [9].

Electrocardiograma inițială este anormală la majoritatea pacienților cu STT, demonstrând, de obicei, supradenivelare ischemică a segmentului ST, inversia undei T sau ambele [9]. În Registrul InterTAK, supradenivelarea de segment ST a fost prezentă în 44%, subdenivelarea de segment ST în 8%, inversia a undei T în 41% și blocul de ramură stângă în 5% din cazuri [9]. Similar cu SCA, ECG în STT demonstrează o evoluție temporară, de obicei, cu dispariția supradenivelării inițiale a segmentului ST (dacă este prezentă), urmată de inversia progresivă a undei T și prelungirea intervalului QT pe parcursul la câteva zile, cu pozitivizarea treptată a undei T și normalizarea intervalului QT pe parcursul la zile până la săptămâni [9]. Modificările ECG inițiale și ulterioare sunt influențate de mai multe variabile, inclusiv modelul topografic al balonării VS, prezența sau absența balonării VD, timpul de la debutul simptomelor până la prezentare, prezența edemului miocardic și rata de recuperare a funcției cardiomiocitelor [9].

Scorul de diagnostic InterTAK a fost dezvoltat de Registrul Internațional Takotsubo pentru a oferi medicilor un model de evaluare a probabilității prezenței STT. Criteriile care alcătuiesc Scorul de diagnostic InterTAK se bazează pe caracteristici clinice și ECG pentru a prezice probabilitatea prezenței STT și pentru a distinge STT de SCA [10]. Scorul de diagnostic InterTAK cuprinde șapte parametri (sex feminin, factor declanșator emoțional, factor declanșator fizic, absența subdenivelării segmentului ST (cu excepția în aVR), tulburări psihice, tulburări neurologice și creșterea intervalului QT), clasificați în funcție de importanța lor diagnostică, cu un scor maxim atins de 100 de puncte [10]. Toți parametrii pot fi obținuți cu ușurință în Departamentul de urgență și nu necesită o investigație imagistică [10].

Imagistica multimodală este utilă pentru stabilirea diagnosticului, ghidarea tratamentului și stratificarea prognosticului pacienților cu STT, atât în faza acută, cât și în cea post-acută [10]. Ecocardiografia joacă un rol cheie, în special în cadrul perioadei acute, permițând evaluarea funcției sistolice și diastolice a ventriculului stâng (VS), identificarea tipului de balonizare apical-medioventriculară sau modelul circumferențial al anomaliilor de mișcare parietală. De asemenea, este utilă în detectarea precoce a complicațiilor (de exemplu, obstrucția tractului de ejecție al VS, regurgitarea valvei mitrale, afectarea ventriculului drept, trombi în cavitatea VS și revărsatul pericardic) și monitorizarea recuperării funcției sistolice. Ventriculografia stângă permite evaluarea funcției și morfologiei VS, identificând modelele tipice de STT atunci când ecocardiografia nu este disponibilă sau anomaliile de mișcare parietală nu pot fi evaluate corect cu ultrasunete [10]. Rezonanța magnetică cardiacă (RMC) oferă o reprezentare mai detaliată a morfologiei și funcției cardiace, a caracteristicii țesuturilor. În plus, imagistica prin RMC este eficientă în furnizarea de informații pentru a diferenția STT de patologiile care provoacă leziuni miocardice ireversibile, cum ar fi miocardita sau infarctul miocardic [5]. Angiografia coronariană prin tomografie computerizată are un rol substanțial în investigarea pacienților cu durere toracică acută și un diagnostic incert de STT. Ea poate fi considerată o alternativă neinvazivă la Coronaroangiografie în mai multe scenarii clinice. Deși rolul imagisticii nucleare în STT nu a fost încă bine stabilit, combinația dintre imagistica cu perfuzie și cea metabolică poate oferi informații utile despre funcția miocardică atât în faza acută, cât și în cea post-acută [11]. Studiile de imagistică cardiacă se vor efectua cât de curând posibil în timpul prezentării pacientului și vor fi repetate pe parcursul supravegherii acestuia.

Deși STT este în general considerat o boală benignă, datele actuale arată că, ratele de șoc cardiogen și deces sunt comparabile cu cele ale pacienților cu SCA tratați conform ghidurilor existente. Complicațiile frecvente intraspitalicești includ aritmiile cardiace, obstrucția tractului de ejecție al VS, șocul cardiogen, trombul ventricular, edemul pulmonar, defectul septal ventricular și ruptura peretelui liber [9].

Tratamentul STT depinde de prezentarea sa clinică. Deoarece nivelele de catecolamine sunt crescute în STT, beta-adrenoblocantele par a fi o opțiune rezonabilă până la recuperarea completă a FEVS, dar studiile care susțin această ipoteză lipsesc. Cercetările pe animale au arătat că, balonarea apicală este atenuată după administrarea de medicamente cu proprietăți blocante ale receptorilor alfa și beta-adrenergici [9]. Cu toate acestea, din cauza riscului potențial de torsada vârfurilor dependentă de creșterea intervalului QT, beta-adrenoblocantele trebuie utilizate cu prudență, în special la pacienții cu bradicardie și QTc >500 ms. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau blocanții receptorilor de angiotensină II (BRA) pot facilita recuperarea VS. Diureticele sunt indicate la pacienții cu edem pulmonar. În plus, Nitroglicerina este utilă pentru reducerea presiunii de umplere a VS și VD și a postsarcinii în cazul insuficienței cardiace acute. Cu toate acestea, administrarea Nitroglicerinei în prezența obstrucției tractului de ejecție a VS crește gradientul de presiune și, prin urmare, trebuie evitată în acest caz [9].

Utilizarea IECA sau ARB pentru prevenirea recurențelor de STT a fost asociată cu o îmbunătățire a supraviețuirii la 1 an de supravghere [12]. În schimb, nu au existat dovezi despre beneficiu în ceea ce privește supraviețuirea în cazul utilizării beta-adrenoblocantelor [12]. Mai mult, o treime dintre pacienți au prezentat o recurență a STT în timpul administrării acestor preparate, ceea ce sugerează implicarea altor receptori, cum ar fi alfa-receptorii, care predomină în microcirculația coronariană. Dacă este prezentă ateroscleroza coronariană concomitentă, aspirina și statinele sunt recomandate. Tulburările psihiatrice (ex. depresia, anxietatea) sunt frecvente la pacienții cu STT și aceștia ar putea beneficia de o reabilitare psiho-cardiologică combinată [12]. Beneficiul administrării antidepresivelor sau altor medicamente psihiatrice la acești pacienți este controversat [9].

Prezentare de caz.

Pacienta X, 67 ani, domiciliată în r. Șoldănești, a fost internată în mod urgent în cadrul IMSP Spitalul Clinic Municipal "Sfânta Treime" pe data 01.12.2022, ora 12:01 cu acuze la: dureri retrosternale cu caracter

constrictiv în repaus, care iradiau în omoplatul și brațul stâng, cu durată mai mare de 30 de minute și nu se jugulau după administrarea Nitroglicerinei, dispnee mixtă în repaus, slăbiciune generală, fatigabilitate, anxietate.

Istoricul bolii: Se consideră bolnavă din data internării, când pentru prima dată au apărut dureri retrosternale cu caracter constrictiv în repaus. În momentul apariției durerilor, pacienta era programată pentru efectuarea Mamografiei în incinta Institutului Oncologic (datorită suspecției de Cr al glandelor mamare). După efectuarea acestei investigații durerile au crescut în intensitate și durată, a apărut dispneea mixtă în repaus, slăbiciunea generală, fatigabilitatea. Durerile nu s-au jugulat după administrarea unei doze de Nitroglicerină sublingval, motiv pentru care a fost solicitat serviciul AMU.

Anterior pacienta nu era cunoscută cu patologii cardiovasculare. Tensiunea arterială de lucru – 110/70 mmHg. În luna aprilie a aceluiași an a efectuat examen echocardiografic și ECG, care nu au relevat careva modificări.

Din antecedente patologice: protezarea articulației coxofemurale drepte (2007), Hepatită virală C (2018).

Date obiective: Starea generală gravă, poziția pasivă, fără tulburări de cunoștință, tip constituțional normostenic, tegumente și mucoase palide, edeme gambiene-absente. Percutor în plămîni s-a determinat submatitate pulmonară, iar la auscultație: murmur vezicular, raluri umede în jumătatea inferioară a câmpurilor pulmonare bilateral. FR-18 r/min., SpO2-92%. La percuția cordului: deplasarea limitelor matității relative lateral spre dreapta cu 1,0 cm și spre stânga cu 1,5 cm. Zgomotele cardiace erau ritmice, suflu sistolic apexian, FCC-85 b/min, TA-150/100 mmHg la ambele brațe. Modificări din partea altor organe și sisteme n-au fost depistate.

Diagnosticul stabilit la internare: Sindrom coronarian acut fără elevarea segmentului ST. ICA II Killip.

Investigații paraclinice: Testele de laborator au evidențiat majorarea troponinei T-0,97/ 1,52 ng/mL, AST-75 U/L, D-dimerilor- 0,91 µg/ml, TSH-7,494 µIU/mL.

La momentul internării pe traseul ECG se atesta ritm sinusal cu FCC - 66 b/min. AEC deviată extrem la stânga (α = -90˚), bloc de ram stâng (BRS) anterior Hiss, creșterea lentă a undei R în derivațiile precordiale (figura 1).

Radiografia cutiei toracice efectuată în prima zi a relevat desen pulmonar accentuat bronho-vascular, hilii pulmonari structurați, cord normal, sinusurile libere.

Pentru a exclude probabilitatea prezenței sindromului Takotsubo a fost calculat scorul InterTak cu obținerea unui punctaj de 74 puncte. Pacienții cu un scor de 30 puncte au o probabilitate de 1%, 50 puncte – 18%, 70 puncte -90% pentru acest sindrom (tabelul 1).

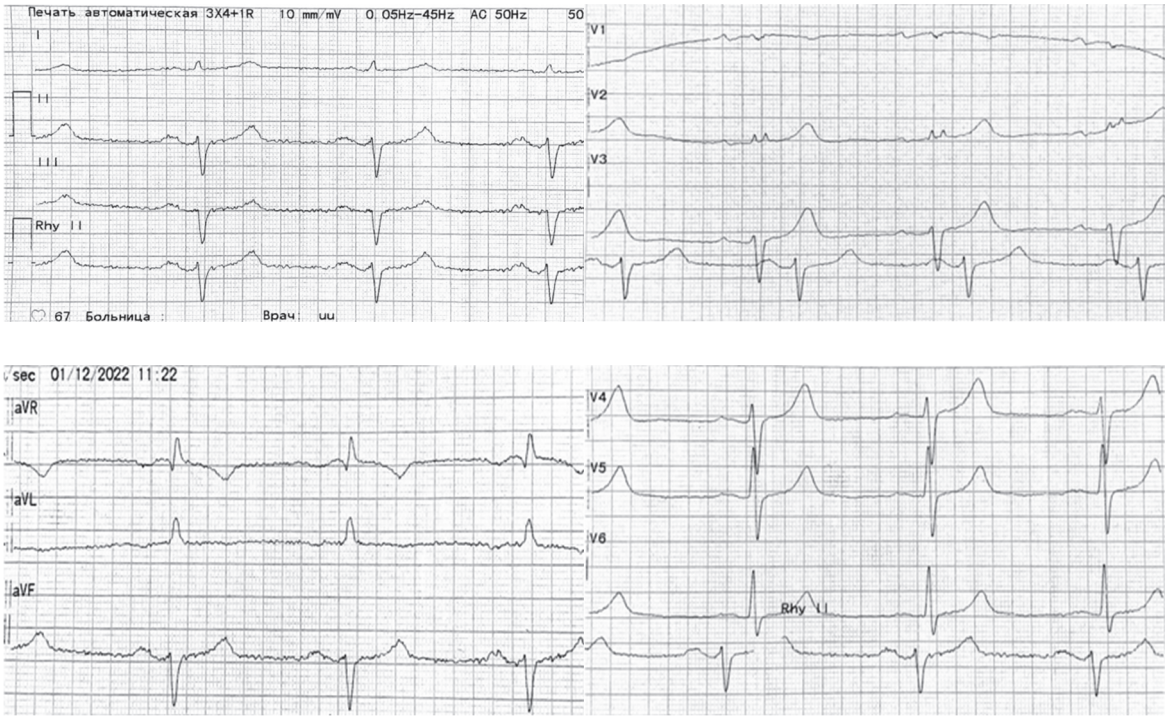


Figura 1. Electrocardiograma la internare

Tabelul 1.

Scorul InterTak

Criteriu	Punctaj	Acumulat
Sex feminin	25	25
Trigger emoțional	24	24
Trigger de efort	13	13
Absența subdenivelării segmentului ST	12	12
Tulburări psihiatrice	11	0
Tulburări neurologice	9	0
QTc prelungit	6	0
Total	100	74

În aceeași zi a fost efectuată Ecocardiografia care a evidențiat dilatarea ușoară a AS (42 mm), **akinezia simetrică a tuturor segmentelor apicale și 1/3 segmentelor medii a miocardului VS cu hiperkinezia segmentelor bazale- modificări specifice pentru STT,** reducerea funcției sistolice a VS (FEVS – 33%), regurgitarea VM gr. II-III și VTr gr. II, afectarea funcției diastolice gr. III, semne de HTP moderată (PSAP=51 mmH) (figura 2).

În ziua internării a fost efectuată Coronarografia care a evidențiat modificări nesemnificative pe LAD II, LAD III, distal apical – punte musculară fără limitarea fluxului în sistolă. Ventriculografia a relevat akinezia tuturor segmentelor apicale și medii, hiperkinezia segmentelor bazale, DTD VS-154 ml, DTS VS-114 ml, FEVS 26,7%- date sugestive pentru Sindromul "Takotsubo" (figura 3).

A fost stabilit următorul diagnostic clinic: Sindromul Takotsubo. Regurgitare VM gr. II-III. Regurgitare VT gr. II. Regurgitare VAP gr. II. ICA II Killip. HTP moderată. Hipotiroidie.

În secția de Reanimare și Terapie Intensivă a fost inițiat tratamentul cu beta-adrenoblocante, anticoagulante directe (Heparină), dublu tratament antiplachetar (Aspirină+Clopidogrel), nitrați intravenos (Izoket), statine, preparate metabolice (Mildronat) și reologice (Gelofuzin).

Pe parcursul spitalizării a fost repetată ECG la a 2-a (02.12.2022) și a 8-a zi (08.12.2022). Pe traseul ECG din 02.12.2022 s-a înregistrat ritm sinusal cu FCC-61 b/min, AEC deviată extrem spre stânga (α = -90°), BRS anterior Hiss, creșterea lentă a undei R în derivațiile precordiale. Comparativ cu ECG din

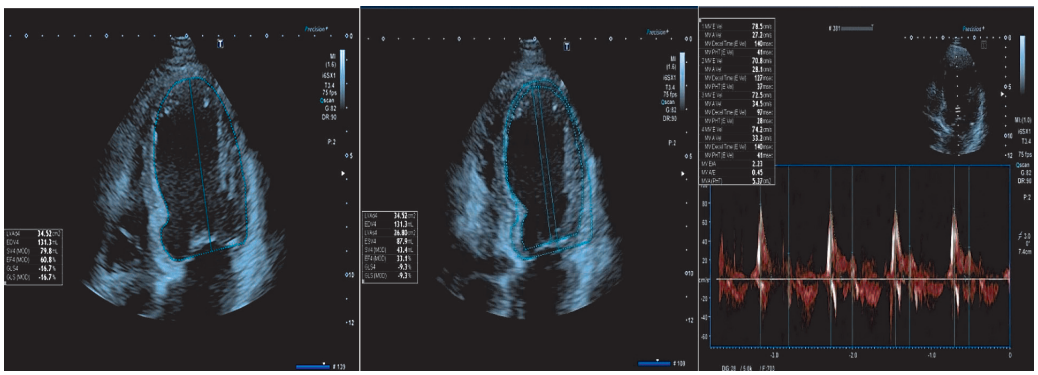


Figura 2. Ecocardiografia la internare

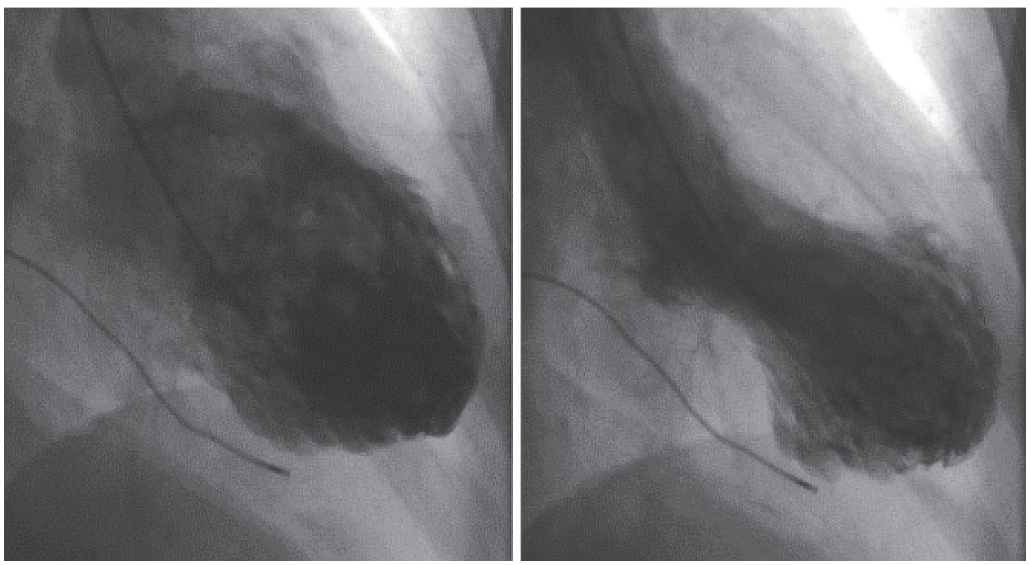


Figura 3. Ventriculografia

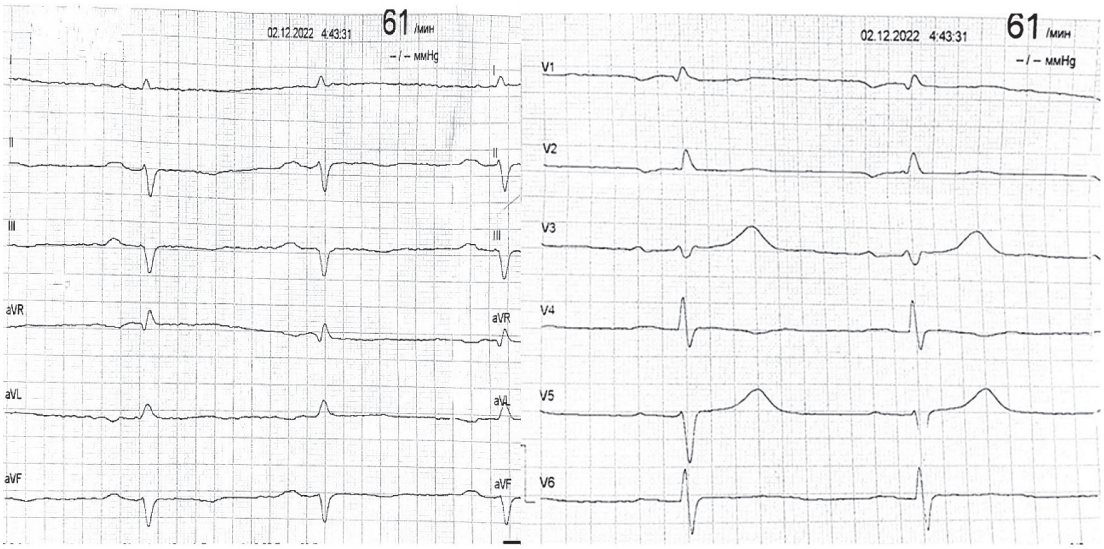


Figura 4. Electrocardiograma la a 2-a zi

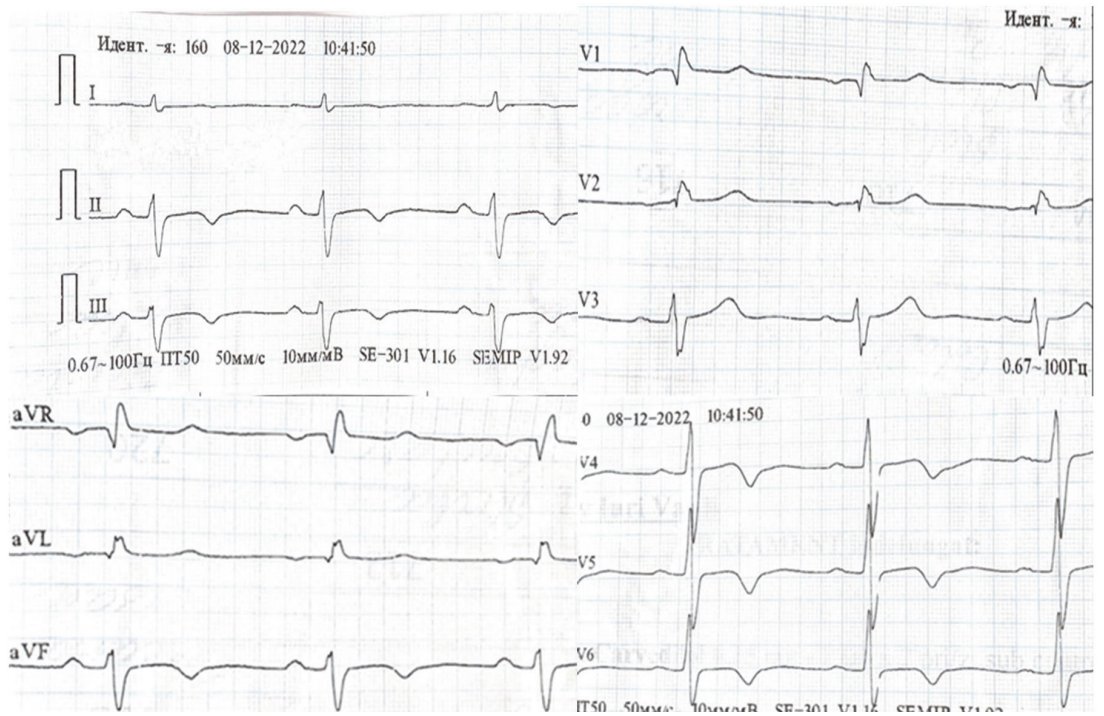


Figura 5. Electrocardiograma la a 8-a zi

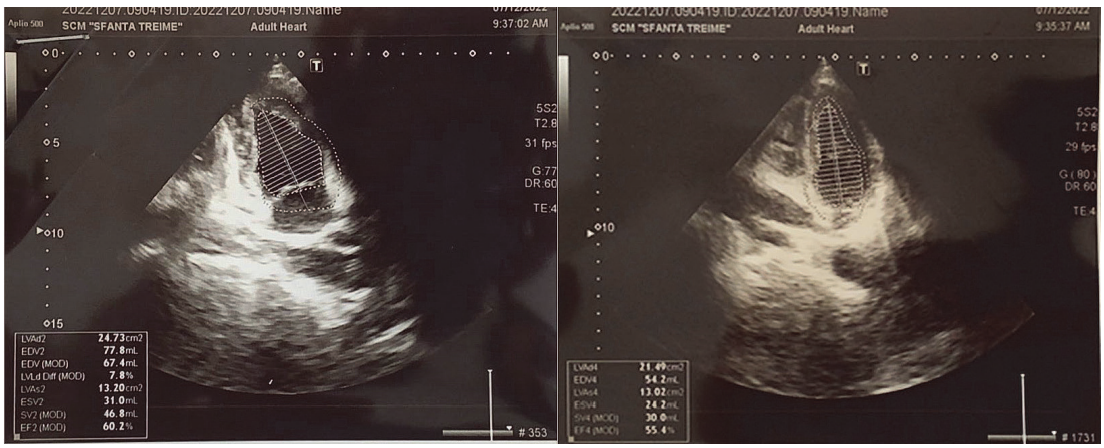


Figura 6. Ecocardiografia la a 7-a zi

01.12.2022 apare unda QS în derivația III și tulburări difuze ale proceselor de repolarizare (figura 3).

Pe traseul ECG din 08.12.2022 s-a înregistrat ritm sinusal cu FCC-70 b/min, AEC deviată extrem la stânga (α = -90˚), BRS anterior Hiss. Comparativ cu ECG din 02.12.2022 apare unda Q în V1, V2 și dereglări pronunțate ale proceselor de repolarizare în derivațiile II, III, aVF, V4-V6 (figura 4).

Ecocardiografia efectuată la a 7-a zi a evidențiat dimensiuni normale ale cavităților cordului, creșterea contractilității globale a m-lui VS (FEVS = 58%), regurgitare VM gr. II, VT gr. II, VAP gr. I-II, afectarea funcției diastolice gr.I, fără zone de afectare a cineticii parietale (figura 5).

La a 4-a zi de spitalizare, după stabilizarea clinică și hemodinamică, pacienta a fost transferată în secția de cardiorecuperare pentru continuarea tratamentului medicamentos și inițierea treptată a programului de recuperare cardiacă.

Pe fondal de tratament cu beta-adrenoblocante, anticoagulante, dublu tratament antiplachetar (Aspirin+Clopidogrel), nitrați, statine, preparate metabolice (Mildronat) starea pacientei s-a ameliorat cu dispariția durerilor retrostrenale, dispneei inspiratorii în repaus, reducerea fatigabilității și slăbiciunii generale. Ecocardiografic: recuperarea funcției sistolice a ventriculului stâng de la 33% la 58%, reducerea gradului de disfuncție diastolică de la gr.III la gr.I, fără date de afectare a contractilității regionale și semne de HTP.

Pacienta a fost externată la a 11-a zi cu următoarele recomandări: 1.evidența medicului de familie, cardiologului; 2.evitarea stresului fizic și emotional; 3.controlul factorilor de risc cardiovasculari; 4.tab. Clopidogrel 75 mg/zi; 5.tab. Ramipril 5 mg, ½ tab./zi; 6.tab. Rosuvastatin 10 mg/zi; 7.tab. Trimetazidin 35 mg, 1 tab.x2 ori/zi; 7.consultația endocrinologului pe locul de trai.

Concluzii.

Acest articol descrie cazul clinic al unei femei de 67 ani, care după un stres emoțional puternic (efectuarea Mamografiei din motivul suspecției de Cr glandelor mamare) se prezintă cu tabloul clinic de SCA. În urma efectuării investigațiilor de laborator și instrumentale (ECG, Ecocardiografia, Radiografia cutiei toracice, Coronarografia, Ventriculografia) a fost stabilit diagnosticul de Sindromul Takotsubo. Conform datelor Registrului Internațional Takotsubo (InterTAK) acest sindrom se clasifică în clasa I, exprimat prin apariția STT corelat cu acțiunea stresului emoțional.

Pe fondal de tratament cu beta-adrenoblocante, anticoagulante, dublu tratament antiplachetar (Aspirin+Clopidogrel), nitrați, statine, preparate metabolice (Mildronat) starea pacientei s-a ameliorat cu recuperarea funcției sistolice a ventriculului stâng de la 33% la 58% și reducerea gradului de disfuncție diastolică de la gr.III la gr.I, fără date afectare a contractilității regionale și semne de HTP.

Bibliografie.

1. Byrne R.A., Rossello X., Coughlan J.J., Barbato E., Berry C., et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). Eur H J, 2023; 44:3720-3826.

2. Caproș N., Dumitraș T., Nichita S., Draguța N., Vlasov L., Corlăteanu O. Differential Diagnosis in Internal Medicine. Chisinău: Tipografia "Print Caro", 2019, 447 p. ISBN 978-9975-56-705-3.

3. Salamanca J., Alfonso F. Takotsubo syndrome: unravelling the enigma of the broken heart syndrome?—a narrative review. Cardiovascular Diagnosis and Therapy, 2023; 13(6):1080–1103.

4. Yashin S.S., Kireeva A.O., et al. Stress Cardiomyopathy (Takotsubo Cardiomyopathy). Innovative Medicine of Kuban, 2023; 1:111-115.

5. Frank N., Herrmann M.J. Exploratory Review of the Takotsubo Syndrome and the Possible Role of the Psychosocial Stress Response and Inflammaging. Biomolecules, 2024; 14(2):1–15.

6. Ghadri J.R., Cammann V.L., Napp L.C., Jurisic S., Diekmann J., Bataiosu D.R., et al. Differences in the Clinical Profile and Outcomes of Typical and Atypical Takotsubo Syndrome: Data From the International Takotsubo Registry. JAMA Cardiol., 2016; 1:335–340.

7. Matta A.G., Carrié D. Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis, and Principles of Management of Takotsubo Cardiomyopathy: A Review. Medical Science Monitor, 2023; 29:1–7.

8. Ghadri J.R., Wittstein I.S., Prasad A., Sharkey A., et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. Eur H J, 2018; 39(22):2032–2046.

9. Ghadri J.R., Wittstein I.S., Prasad A., Sharkey A., et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part II): Diagnostic Workup, Outcome, and Management. Eur H J, 2018; 39(22):2047–2062.

10. Ghadri J.R., Cammann V.L., Jurisic S., Seifert B., Napp L.C., Diekmann J., Bataiosu D.R., D'Ascenzo F., Ding K.J., Sarcon A., Kazemian E., Birri T., Ruschitzka F., Luscher T.F., Templin C.; InterTAK co-investigators. A novel clinical score (InterTAK Diagnostic Score) to differentiate Takotsubo syndrome from acute coronary syndrome: results from the International Takotsubo Registry. Eur J Heart Fail, 2017; 19:1036–42.

11. Citro R., Okura H. Multimodality imaging in takotsubo syndrome: a joint consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Japanese Society of Echocardiography (JSE). Journal of Echocardiography, 2020; 18(4):199–224.

12. Templin C., Ghadri J.R., Diekmann J., Napp L.C., Bataiosu D.R., Jaguszewski M., et al. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. N Engl J Med, 2015; 373:929–938.

C.Z.U.: 616-056.52-071.3:616.36-036.12
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.2-82.17

APLICAREA UNOR INDICATORI FIZIOLOGICI PENTRU DIAGNOSTICUL SUPRAPONDERABILITĂȚII LA PACIENȚII CU HEPATOPATII CRONICE

Liudmila GOLOVATIUC[1] ORCID ID 0000-0002-5570-625X,
Iulianna LUPAȘCO[1] ORCID ID 0000-0002-1282-5080,
Elena BEREZOVSCAIA[1] ORCID ID 0000-0003-0360-745X,
Inna VENGHER[1] ORCID ID 0000-0001-9702-1059,
Tatiana GHELIMICI[1] ORCID ID 0000-0001-6566-2943

[1]Laboratorul de Gastroenterologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

e-mail: *liudmila.golovatiuc@usmf.md*

Rezumat.

Supraponderabilitatea și obezitatea sunt probleme de sănătate publică globală asociate cu un risc ridicat de boli cronice, inclusiv hepatopatie. Preobezitatea este considerată o stare de tranziție între greutatea corporală normală și obezitate, ce necesită un diagnostic și corecție la timp. Au fost examinați 591 de pacienți cu boli hepatice difuze. Au fost formați următoarele loturi de studiu: lotul I (L.I) - 177 de pacienți cu IMC <25, lotul II - 228 cu IMC 25-30, lotul III - 186 cu IMC >30. Au fost evaluate IMC, grăsimea viscerală, circumferința taliei și circumferința umărului. IMC în lotul III – 34.21±0.32 kg/m², în lotul II – 27.62±0.12 kg/m², în lotul I – 28.52±0.18 kg/m². – 23.20±0.19 kg/m². Grăsimea viscerală în lotul III – 15.19 ± 0.39%, în lotul II – 10.63 ± 0.25%, în lotul I 7.46 ± 0.27%. Circumferința taliei în lotul III – 112.23 ± 0.82cm, în lotul II – 99.32 ± 0.61cm, în lotul I – 89.62 ± 0.73cm. Circumferința umărului în lotul III – 35.16 ± 0.34cm, în lotul II – 31.66 ± 0.31cm, în lotul I – 28.64 ± 0.30cm. Preobezitatea la pacienții cu hepatopatii cronice este însoțită de modificări semnificative ale parametrilor antropometrici. Măsurători simple, cum ar fi circumferința taliei și a umărului, pot servi ca markeri informativi în evaluarea stării nutriționale.

Cuvinte cheie: Obezitate, preobezitate, hepatopatie cronică, IMC, stare nutrițională.

Summary. Application of some physiological indicators for the diagnosis of overweight in patients with chronic hepatopathies.

Overweight and obesity are global public health problems associated with a high risk of chronic diseases, including hepatopathy. Pre-obesity is considered a transitional state between normal body weight and obesity, requiring timely diagnosis and correction. A total of 591 patients with diffuse liver diseases were examined. The following were formed: group I (gr.) – 177 patients with BMI <25, group II – 228 with BMI 25-30, group III – 186 with BMI>30. BMI, visceral fat, waist circumference and upper arm circumference were assessed. BMI in group III - 34.21±0.32 kg/m², in group II - 27.62±0.12 kg/m², in group I - 28.52±0.18 kg/m². – 23.20±0.19 kg/m². Visceral fat in group III – 15.19 ± 0.39%, in group II – 10.63 ± 0.25%, in group I 7.46 ± 0.27%. Waist circumference in group III – 112.23±0.82cm, in group II – 99.32±0.61cm, in group I – 89.62±0.73cm. Shoulder circumference in group III – 35.16 ± 0.34cm, in group II – 31.66 ± 0.31cm, in group I – 28.64 ± 0.30cm. Pre-obesity in patients with chronic hepatopathies is accompanied by significant changes in anthropometric parameters. Simple measurements such as waist and shoulder circumference can serve as informative markers in assessing nutritional status.

Keywords: Obesity, pre-obesity, chronic hepatopathy, BMI, nutritional status.

Резюме. Применение некоторых физиологических показателей для диагностики избыточной массы тела у больных с хроническими гепатопатиями.

Избыточная масса тела и ожирение являются глобальными проблемами общественного здравоохранения, ассоциированными с высоким риском развития хронических заболеваний, включая гепатопатии. Предожирение рассматривается как переходное состояние между нормальной массой тела и ожирением, требующее своевременной диагностики и коррекции. Был обследован 591 пациент с дифузными заболеваниями печени. Были сформированы: I группа (гр.) – 177 пациентов с ИМТ <25, II гр. – 228 с ИМТ 25-30, III гр. – 186 с ИМТ >30. Оценивались показатели ИМТ, висцерального жира, объем талии и объем плеча. ИМТ в III гр. – 34.21±0.32 кг/м², во II гр. – 27.62±0.12 кг/м², в I гр. – 23.20±0.19 кг/м². Висцеральный жир в III гр. – 15.19 ± 0.39 %, во II гр. – 10.63 ± 0.25 %, в I гр. 7.46 ± 0.27 %. Объем талии в III гр. – 112.23 ± 0.82 см, во II гр. – 99.32±0.61 см, в I гр.– 89.62±0.73 см. Объем плеча в III гр. – 35.16 ± 0.34 см, во II гр. – 31.66 ± 0.31 см, в I гр.– 28.64 ± 0.30 см. Предожирение у пациентов с хроническими гепатопатиями сопровождается значительными изменениями антропометрических

показателей. Простые измерения, такие как объем талии и плеча, могут служить информативными маркерами при оценке нутритивного статуса.

Ключевые слова: Ожирение, предожирение, хронические гепатопатии, ИМТ, нутритивный статус.

Introducere.

Supraponderalitatea și obezitatea sunt tulburări metabolice comune, caracterizate prin acumularea excesivă de țesut adipos în organism, ce reprezintă o amenințare a sănătății omului și sunt principalul factor de risc pentru dezvoltarea tulburărilor metabolice, a bolilor cardiovasculare, a diabetului, a steatozei, a cirozei hepatice și al altor patologii cronice. Timp de câteva decenii, lumea a înregistrat o creștere constantă a prevalenței și severității obezității, aceasta fiind o problemă socială în țările dezvoltate economic. În structura morbidității din Republica Moldova, această problemă ocupă, de asemenea, un loc semnificativ. Conform datelor din 2023, publicate în contextul Zilei Mondiale a Obezității, 64% dintre moldoveni sunt supraponderali, iar 22.7% din populație este obeză [1, 2].

Principalii factori care provoacă obezitatea sunt: tulburările de alimentație, stilul de viață nesănătos și sedentar. Ficatul joacă un rol semnificativ în metabolismul majorității substanțelor absorbite.

Excesul de greutate corporală include diverse grade de acumulare de grăsime, cum ar fi preobezitatea și obezitatea. Preobezitatea este asociată cu un risc mai mic de morbiditate și mortalitate în comparație cu obezitatea. Cu toate acestea, există opinia că preobezitatea este o afecțiune care predispune la riscul de a dezvolta obezitate și diabet zaharat [3].

Cea mai frecventă metodă utilizată pentru diagnosticarea preobezității și al obezității este indicele de masă corporală (IMC). IMC prezintă raportul dintre greutatea corporală în kilograme și înălțimea în metri la pătrat. Pentru a pune un diagnostic, valorile obținute sunt comparate cu valorile de referință. Norma IMC variază ușor în funcție de vârstă și sex. Pe baza valorii IMC, OMS distinge următoarele categorii: preobezitate – IMC cuprins între 25 și 29.9; obezitate de gradul I – IMC cuprins între 30 și 34.9; obezitate de gradul II – IMC cuprins între 35 și 39.9; obezitate de gradul III – IMC depășește 40 [4].

Scopul studiului nostru a fost de a investiga problema pre-obezității la pacienții cu hepatopatie cronică în evaluarea stării nutriționale.

Materiale și metode.

În studiul nostru, au fost examinați 591 de pacienți cu hepatopatii cronice, raportul bărbați/femei (M/F) fiind de 318/273, vârsta medie a subiecților fiind de 54.99 ani. Au fost formate următoarele loturi de studiu: Lotul I – 177 de pacienți cu un indice de masă corporală (IMC) <25 kg/m2, Lotul II - 228 de pacienți cu preobezitate, al căror IMC a fost de 25-30 kg/m2, Lotul III - 186 de pacienți cu obezitate ***și*** IMC > 30 kg/m2.

Pentru a determina starea nutrițională, s-a utilizat aparatul Tanita – 610, cu ajutorul căruia au fost determinați și studiați parametri precum IMC, grăsimea viscerală, precum și a fost folosită măsurarea volumelor taliei și umerilor.

Datele obținute au fost prezentate în formatul M ± m, unde M este media aritmetică, m este eroarea standard a mediei. Pentru a determina nivelul de semnificație statistică a diferențelor (P), s-a utilizat testul t Student pentru două eșantioane neînrudite. Datele au fost analizate folosind Excel - 365.

Toți pacienții au semnat un consimțământ informat aprobat de Comitetul de Bioetică al USMF „Nicolae Testemițanu" nr. 10 din 18.12.2024.

Rezultate.

Pe parcursul studiului, cel mai mare IMC mediu a fost constatat la pacienții din lotul III (Figura 1), unde a fost de 34.21 ± 0.32 kg/m², comparativ cu 27.62 ± 0.12 la pacienții din lotul II ***și*** 23.20 ± 0.19 kg/m² la pacienții din lotul I.

Fiabilitatea statistică a diferențelor dintre loturile de studiu a fost mai mare de 99.9%.

Cel mai mare indice mediu al grăsimii viscerale a fost observat și la pacienții din lotul III (Figura 2), unde a fost de – 15.19 ± 0.39%, față de – 10.63 ± 0.25% la pacienții din lotul II și 7.46 ± 0.27% la pacienții din lotul I.

Fiabilitatea statistică a diferențelor între pacienții din toate loturile de studiu a fost mai mare de 99.9%.

Cea mai mare circumferință medie a taliei (Figura 3) a fost constatată la pacienții obezi ***și*** a fost de 112.23 ± 0.82 cm, la pacienții cu preobezitate acest indicator a fost ușor mai mic – 99.32 ± 0.61 cm, la pacienții cu IMC normal a fost observat cel mai mic indicator – 89.62 ± 0.73 cm, P II/III < 0.001; P I/III < 0.001; P II/I < 0.001.

A prezentant un interes determinarea circumferinței umerilor la persoanele investigate, timp în care s-a relevat o tendință similară.

Cele mai mari valori medii ale volumului umărului (Figura 3) au fost observate și la pacienții din grupul obez, acestea fiind de 35.16 ± 0.34 cm, la persoanele cu preobezitate – 31.66 ± 0.31 cm, iar în grupul cu IMC normal – 28.64 ± 0.30 cm. Semnificația statistică

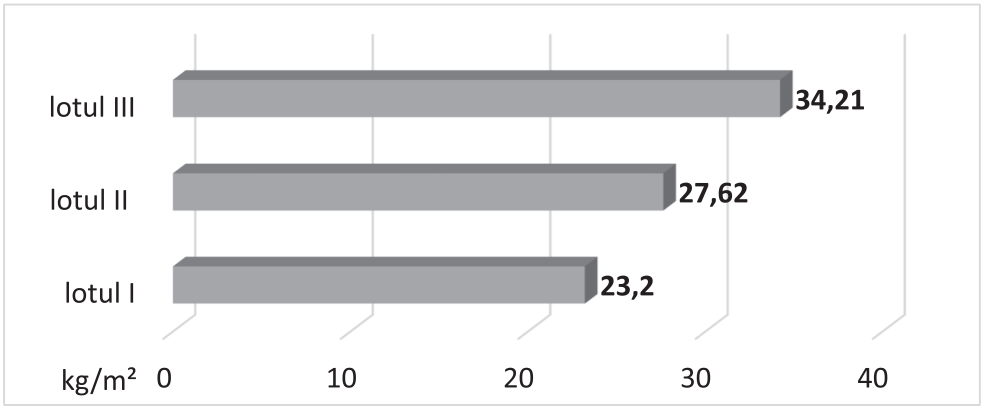


Figura 1. Nivelurile indicelor de masă corporală (IMC) la pacientii cu boli hepatice difuze.

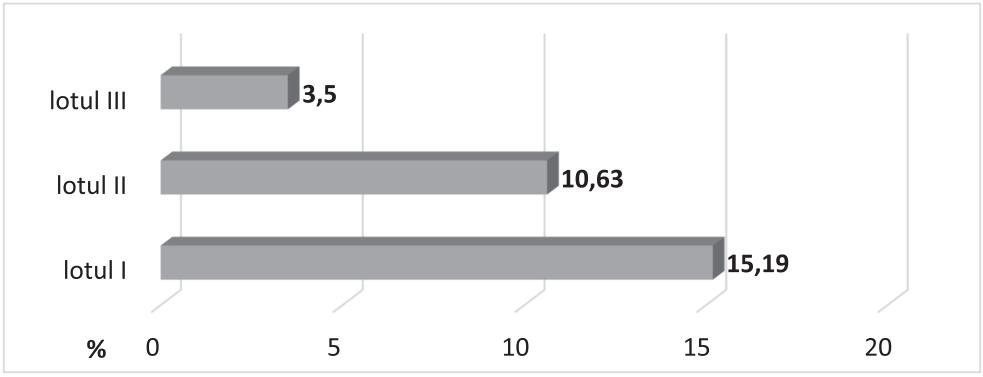


Figura 2. Nivelurile indicelor medii al grăsimii viscerale la pacientii cu boli hepatice difuze.

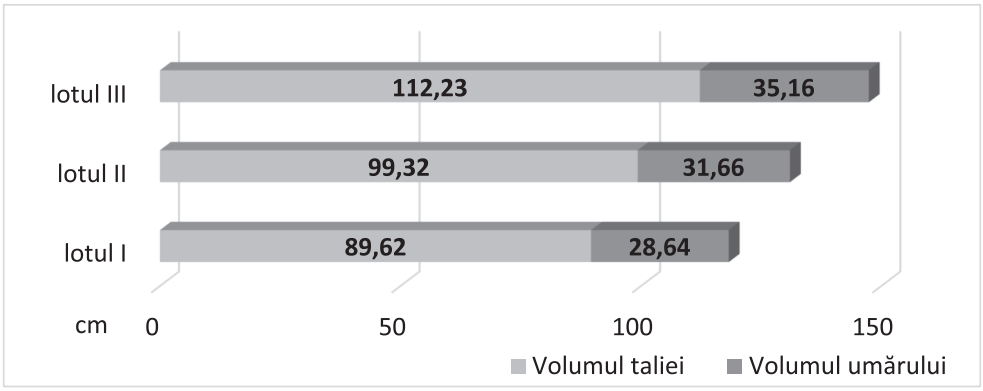


Figura 3. Valori medii ale volumului taliei și umărului la pacientii cu boli hepatice difuze.

a diferențelor constatate între toate loturile a fost de peste 99.9%.

Discuție.

Majoritatea studiilor epidemiologice arată că persoanele cu pre-obezitate și obezitate prezintă un risc mai mare de a dezvolta boli cronice. În ciuda faptului că IMC este utilizat pe scară largă pentru a evalua și clasifica obezitatea, mulți autori remarcă în studiile lor oportunitatea combinării IMC cu o serie de indicatori antropometrici. Un alt indicator comun este circumferința taliei. Creșterea acesteia este recunoscută ca un indicator important care caracterizează depunerea de grăsime în zona abdominală și este un indicator extrem de informativ al gradului de risc pentru viața și sănătatea pacientului, cu ajutorul căreia se determină obezitatea abdominală, ceea ce crește riscul de a dezvolta boli cronice și deces.

Într-un studiu științific realizat de Hellmich N. (2009), s-a constatat că aproape toate persoanele cu IMC de 30 kg/m², circumferința taliei depășea norma, iar circumferința taliei normală este de 80 cm pentru femei și 94 cm pentru bărbați, riscurile de complicații cresc odată cu o creștere a acestui indicator cu peste 102 cm pentru bărbați și peste 88 cm pentru femei. [5, 6].

În studiul nostru, la loturile de indivizi cu preobezitate și obezitate, valorile circumferinței taliei au fost mai mari decât valorile de referință, iar la grupul cu IMC normal, această valoare s-a încadrat în intervalul normal.

Circumferința umărului este o măsurătoare antropometrică simplă utilizată pentru evaluarea nutriției. Valorile de referință ale circumferința umărului pentru bărbați sunt de 26–29 cm, iar pentru femei de 25–28 cm [7]. Un număr semnificativ de studii au utilizat o scădere al acestui indicator pentru a evalua sarcopenia [7-10]. În analiza literaturii actuale, nu am găsit studii care să utilizeze acest indicator la persoanele supraponderale.

Cu toate acestea, trebuie menționat că rezultatele obținute în studiul nostru în loturile de studiu a pacienților obezi și pre-obezi au depășit atât valorile de referință, cât și valorile din lotul cu IMC normal. Astfel, poate fi utilizată și ca un indicator fiziologic simplu și accesibil pentru diagnosticarea supraponderalității.

Concluzie.

Prevenirea excesului de greutate corporală este o sarcină foarte urgentă de sănătate publică. Creșterea numărului de indicatori fiziologici, cum ar fi IMC-ul, grăsimea viscerală, măsurătorile taliei ***și*** umerilor, poate fi utilizată pentru a diagnostica excesul de greutate corporală la pacienții cu hepatopatii cronice.

Bibliografie.

1. Lenz M, Richter T, Mühlhauser I. *The morbidity and mortality associated with overweight and obesity in adulthood: a systematic review*. Dtsch Arztebl Int. 2009; 106(40):641-8.
2. Maksimovic M, Vlajinac H, Radak D, et al. *Association of overweight and obesity with cardiovascular risk factors in patients with atherosclerotic diseases*. J Med Biochem. 2020; 39(2):215-223.
3. Terzo S, Amato A, Magán-Fernández A, et al. *A Nutraceutical Containing Chlorogenic Acid and Luteolin Improves Cardiometabolic Parameters in Subjects with Pre-Obesity: A 6-Month Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study.* Nutrients. 2023; 15(2):462.
4. A healthy lifestyle - WHO recommendations. https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/a-healthy-lifestyle---who-recommendations
5. Ardern CI, Katzmarzyk PT, Janssen I, et al. *Discrimination of health risk by combined body mass index and waist circumference*. Obes Res. 2003; 11(1):135-42.
6. Hellmich N. *Obesity linked to specific cancers.* USA TODAY*,* 2009; 11- 05.
7. Lee ST, Lim JP, Tan CN, et al. *SARC-F and modified versions using arm and calf circumference: Diagnostic performance for sarcopenia screening and the impact of obesity.* Geriatr Gerontol Int. 2024; 24(Suppl 1):182-188.
8. Hu FJ, Liu H, Liu XL et al. *Mid-upper arm circumference as an alternative screening instrument to appendicular skeletal muscle mass index for diagnosing sarcopenia*. Clin Interv Aging 2021; 16:1095-1104.
9. Esteves CL, Ohara DG, Matos AP, et al. *Anthropometric indicators as a discriminator of sarcopenia in community-dwelling older adults of the Amazon region: a cross-sectional study.* BMC Geriatr 2020; 20:518.
10. Zhou J, Li T, Chen X, et al. *Comparison of the diagnostic value of SARC-F and its three modified versions for screening sarcopenia in Chinese community-dwelling older adults.* J Nutr Health Aging 2022; 26:77-83.

Declarația de conflict de interese: Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Aprobarea etică: avizul Comitetului de Etică a Cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu" din Chișinău, Republica Moldova a fost acordat cu Nr 10 din data de 18.12.2024

Declarația de finanțare: Lucrarea a fost realizată în Laboratorul de Gastroenterologie al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu" (080401-21), care face parte din Centrul de Patologie Abdominală și Transplant 080401, în cadrul proiectului „Interacțiuni nutriționale, metabolice și psihosociale în steatohepatita asociată cu tulburări metabolice, rolul principiilor bioetice în managementul pacienților".

C.Z.U.: 616.155.1-008:616-056.52:616.9 8:578.834.1
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.2-82.18

DEREGLĂRI MORFOFUNCȚIONALE ALE ERITROCITELOR LA PACIENȚII OBEZI CU INFECȚIE SARS-COV-2

Tatiana GHELIMICI [1] ORCID ID 0000-0001-6566-2943
Iulianna LUPAȘCO[1] ORCID ID 0000-0002-1282-508
Gheorghe HAREA[1] ORCID 0009-0007-7037-8219
Inna VENGHER[1] ORCID ID 0000-0001-9702-1059
Liudmila GOLOVATIUC[1] ORCID ID 0000-0002-5570-625X
Daniella LUPAȘCO[1] ORCID ID 0000-0003-1876-6322
Tatiana BURDA[2] ORCID ID 0000-0002-1274-400
Kalina BUGOR[2] ORCID ID 0009-0000-4452-8593

[1]Laboratorul de Gastroenterologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova
[2]IMSP SCR „Timofei Moșneaga”, Chișinău, Republica Moldova
e-mail: *glmtt14@gmail.com*

Rezumat.

Introducere. Persoanele obeze în COVID-19 au fost mai susceptibile de a dezvolta tulburări metabolice.

Scopul studiului: Detectarea modificărilor morfo-funcționale indicelor eritrocitari MCH și RDW și nivelurilor de feritină serică la pacienți obezi, cu COVID-19**.**

Materiale și metode. Au fost examinați 44 de pacienți cu patologii hepatice cronice: bărbați – 27 (61.62%), femei – 17 (38.8%), vârsta medie a fost de 55.16±4.5 ani, care au fost divizați în 4 loturi (Lt): Lt I (n=9) pacienți cu indicele de masă corporală (IMC) 30 – 34.9 kg/m², Lt II (n=8) – IMC=35 – 39.9 Lt III (n=10) cu IMC>40 kg/m² și lotul de comparație (LC) (n=17) pacienți cu COVID-19, normoponderali. Gradul de obezitate a fost determinat prin valoarea indicelui de masă corporală (IMC) – raportul dintre greutatea corporală în kilograme și pătratul înălțimii în metri (kg/m²).

Rezultatele obținute. Eritrocitele în Lt I a constituit 4.67±0.16, p≥0.05 în Lt II – 4.82±0.1 p≤0.05 și în Lt III – 4.82±0.2, p≥0.05, vs LC – 4.68±0.13. (10^6/ul), RDW are o valoare maximală în Lt III – 13±0.3, p≤0.05 în Lt I – 12±0.3, p≤0.05, și în Lt II – 12.7±0.13, p≤0.01 vs Lc– 12.15±0.14(%). MCH – în Lt I – 28±0.6, p≤0.01 în Lt II – 26±0.3, p≤0.001 și în Lt III – 24.0±0.8, p≤0.001 vs cu LC – 30.4±0.5 (pg). A stabilit o tendință de creștere a nivelului de feritină – în Lt I – 455±18.3, p≤0.05, în Lt II – 468±18, p≤0.01 fiind mai crescut în Lt III – 551±11.4 ng/ml, p≤0.001 vs LC – 447.4±18.4 ng/ml.

Concluzii. Rezultatele studiilor efectuate confirmă prezența tulburărilor morfofuncționale ale eritrocitelor și indicelor eritrocitari cu o creștere a feritinei serice la pacienții hepatici obezi cu Covid-19 direct proporțională cu creșterea indicelui de masă corporală.

Cuvinte cheie: obezitate, indice de masă corporală (IMC), Eritrocite, indicele eritrocitare RDW, MCH, feritina serică.

Summary. Morphofunctional disorders of erythrocytes in obese patients with SARS-CoV-2 infection.

Introduction. Individuals with obesity and COVID-19 were more likely to have metabolic disorders.

Objective: To identify morphofunctional changes in erytnrocyte MCH and RDW indicators, serum levels of red blood cells and ferritin in obese patients with COVID-19.

Material and methods. The examined 44 patients: men – 27 (61.62%), women – 17 (38.8%), mean age 55.16±4.5 years were divided into 4 groups: Group I (n=9) patients with body mass index (BMI) 30 – 34.9 kg/m², Gr. II (n=8) – BMI – 35–39.9, Gr. III (n=10) with BMI>40 kg/m² and comparison group (Gr.k) (n=17) patients with COVID-19, with normal weight. The degree of obesity was determined by BMI (body mass index) – the ratio of body weight in kilograms to the square of height in meters (kg/m²).

Results obtained. Erythrocytes were found in Gr.I – 4.67±0.16, p≥0.05 in Gr. II – 4.82±0.1 p≤0.05, in Gr. III – 4.82±0.2, p≥0.05, compared to Gr.k – 4.68±0.13 (10^6/ul), RDW index was maximally increased in Gr. III – 13±0.3, p≤0.05, in Gr. II – 12.7±0.13, p≤0.01 in Gr. I - 12±0.3, p≤0.05, compared to Gr.k – 12.15±0.14 (%). MCH index – in Gr. I – 28±0.6, p≤0.01, in Gr. II – 26±0.3, p≤0.001 and in Gr. III – 24.0±0.8, p≤0.001 compared to Gr.k – 30.4±0.5 (pg). There was a tendency to increase serum ferritin levels – in Gr. I – 455±18.3, p≤0.05, in Gr. II – 468±18, p≤0.01, been higher in Gr. III – 551±11.4 ng/ml, p≤0.001 compared to Gr.k – 447.4±18.4 (ng/ml.).

Conclusions. The results of the studies confirm the presence of morphofunctional disorders of erythrocytes and erythrocyte indices with an increase in serum ferritin in obese hepatic patients with Covid-19 directly proportional to the increase in body mass index.

Keywords: obesity, body mass index (BMI), erythrocytes, erythrocyte indices RDW, MCH, serum ferritin.

Резюме. Морфофункциональные нарушения эритроцитов у больных ожирением с инфекцией SARS-CoV-2.

Введение. У лиц с ожирением и с COVID-19 были выявлены метаболические нарушения.

Цель исследования: Выявить морфофункциональные изменения показателей эритроцитарных индексов MCH и RDW, уровни эритроцитов и ферритина в сыворотке крови у пациентов с ожирением, больных COVID-19.

Материалы и методы. Обследованные 44 пациента: мужчин – 27 (61.62%), женщин – 17 (38.8%), средний возраст 55.16±4.5 лет были разделены на 4 группы: Группа I (n=9) пациенты с индексом массы тела (ИМТ) 30 – 34.9 кг/м², Гр. II (n=8) – ИМТ=35 – 39.9, Гр. III (n=10) с ИМТ>40 кг/м², группа сравнения (Гр. к) (n=17) пациенты с COVID-19,с нормальным весом. Степень ожирения определяли по значению индекса массы тела (ИМТ) – отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах (кг/м²).

Полученные результаты. Эритроциты выявлены в Гр. I – 4.67±0.16, p≥0.05 во Гр. II – 4.82±0.1 p≤0.05,в Гр. III – 4.82±0.2, p≥0.05, в сравнении с Гр. к. – 4.68±0.13 (10^6/ul), Индекс RDW максимально увеличен в Гр. III – 13±0,3, p≤0.05, во Гр. II – 12.7±0.13, p≤0.01в Гр. I – 12±0.3, p≤0.05, в сравнении с Гр. к. – 12.15±0.14 (%).

Выводы. Результаты проведенных исследований подтверждают наличие морфофункциональных нарушений эритроцитов и эритроцитарных индексов при повышении уровня сывороточного ферритина у больных ожирением с COVID-19, прямо пропорционально увеличению индекса массы тела.

Ключевые слова: ожирение, индекс массы тела (ИМТ), эритроциты, RDW, MCH, сывороточный ферритин.

Introducere.

Pandemia cauzată de infecția SARS-CoV-2, care s-a dezvoltat la sfârșitul anului 2019 cu start din Republica Populară Chineză (Wuhan, provincia Hubei), a devenit o problema majoră multitangențială cu implicarea aspectelor sociale, medicale, economice, logistice. Dar cele mai mari schimbări a suferit sănătatea oamenilor [1]. Boala COVID-19 a devenit cauza la peste 64 de milioane de cazuri de boală și 1.5 milioane de decese în ultimii patru ani și aceste cifre sunt în creștere permanentă. Infecția virală cu SARS-CoV-2 rămâne până în prezent o provocare pentru medici din diferite specialități, fiind o patologie care cauzează afecțiuni multisitemice, la baza cărora sunt procese de disfuncție endotelială și tromboinflamare, tulburarea răspunsului imun cu dezvoltarea furtunei citokinice [2]. Pentru prevenirea complicațiilor fatale și proceselor evolutive majore au fost identificați predictori și factori de risc al rezultatelor nefavorabile în contextul infecției virale cu SARS-CoV-2: vârsta înaintată, sexul masculin, prezența patologiilor cronice preexistente (boli cardiovasculare, pulmonare, hepatice, diabetul zaharat), și, nu în ultimul rând, patologii metabolice și obezitatea. Inițial, în primele studii de cohortă consacrate infecției SARS-CoV-2, obezitatea nu a fost subiectul de interes [3]. Ulterior cercetătorilor din Statele Unite, în premieră au arătat dovezi epidemiologice, conform cărora 25% dintre pacienții cu COVID-19 cu patologii asociate erau cu masa corporală crescută sau obezi [4]. Potrivit Centrului pentru Control și Prevenirea Bolilor, persoanele obeze au fost mai susceptibile de a dezvolta sindromul de detresă respiratorie acută, evoluție severă a bolii din cauza tulburărilor pronunțate ale reacțiilor imune înnăscute și adaptative ale organismului, cu mortalitate crescută din cauza COVID-19 [5].

La pacienții obezi în timpul fazei acute a COVID-19 au fost detectate leziuni vasculare cauzate de disfuncția endotelială, hipoxemie, hipercoagulabilitate și inflamație trombotică [6].

Multe studii au arătat o incidență crescută a obezității la pacienții infectați cu SARS-CoV-2: Datele publicate de American Heart Association, care au inclus informații clinice despre 7606 pacienți confirmați cu COVID-19, au arătat că 61% dintre pacienții spitalizați erau supraponderali, în timp ce doar 28% aveau o greutate normală [7]. Mai mult decât atât, un studiu olandez a arătat că 90% dintre pacienții cu insuficiență respiratorie cu COVID-19 au avut un IMC mai mare de 30 kg/m^2 și s-a constatat o corelație între severitatea bolii și creșterea IMC [8]. Băzându-se pe datele noi, au fost supliniți factorii de risc existenți pentru pacienții cu COVID-19 (vârsta înaintată, obezitatea, hipertensiunea arterială ș.a.) ce caracterizează un context deja preexistent de disfuncții ale metabolismului, inclusiv cel imun, ale sistemului cardiovascular și altor organe și sisteme interne vitale. Aceste afecțiuni precedă semnele de furtună citokinică, provocând o reacție inflamatorie sistemică, care determină vulnerabilitatea pacienților la evoluția patologiilor cronice preexistente cu manifestări poliorganice în cadrul replicării și răspândirii virusului. Aceste date sunt dovedite de nivelurile ridicate ale markerilor biologici [9].

Pe fondalul obezității, din cauza inflamației metabolice cronice, se micșorează nivelurile de adiponectină și oxid nitric, și imunocitele se infiltrează liber în țesutul adipos (ȚA), cu eliberarea factorilor inflamatorii, exercitând efecte adverse asupra celulelor endoteliale vasculare periferice [10]. Țesut adipos hipertrofic conține un număr crescut de adipocite încărcate cu lipide și alte celule rezidente ale țesutului adipos, care exprimă activ ACE2 și devin

celule țintă pentru SARS-Cov2, activându-i replicarea și răspândirea [10]. Nivelurile crescute de citokine, adiponectină și leptină în ȚA activează o cascadă de reacții de semnalizare a citokinelor, cu implicarea interleukinei IL-6 și receptorului său IL-6R, cu perturbarea răspunsurilor macro și microvasculare în timpul infecției virale, cu dezvoltarea inflamației poliorganice [10].

La pacienții cu COVID-19 și obezitate, datorită tropismului virusului SARS-CoV-2, s-a observat persistența prelungită a acestuia în ȚA și eliminarea întârziată a lui din organele afectate și din ȚA din jur, ceea ce favorizează formarea de noi tulpini virulente în 42% din cazuri [11].

Infecția cu SARS-CoV-2 la pacienții obezi activează nu numai căile inflamatorii cu dereglarea citokinelor, adiponectinei și leptinei, dar și sistemul renină-angiotensină (RAS) cu dezvoltarea reacțiilor macro- și microvasculare, ceea ce în rândul său potențează procesele de inflamație, vasodilatație și creșterea permeabilității membranei bazale. Sistemul renină-angiotensină activat stimulează producția de endotelină, cu dezvoltarea disfuncției endoteliale, vasoconstricție cu activarea proceselor procoagulante/ hipercoagulante. Creșterea permeabilității endoteliale în obezitate permite virusului să treacă prin endoteliu și să infecteze pneumocitele, eritrocitele, și alte celule, declanșând inflamația și stresul oxidativ celular și tisular [12].

Infecția cu coronavirus se manifestă cu leziuni pulmonare acute, hipoxie și dispnee. Dar important este că la pacienții cu COVID-19, cu stare normală, fără leziuni pulmonare, a fost detectată o oxigenare insuficientă a sângelui (o hipoxie latentă) [13]. Aceste date au determinat mai mulți cercetători ca să presupună implicarea directă a globulelor roșii în patogeneza infecției cu coronavirus [13].

Eritrocitele (Er) sunt celule vitalele ale organismului, diferențiate, fără nucleu, cu prezența hemoglobinei (95% din masa lor) în citoplasmă, ele au funcție de transport al oxigenului către celule și dioxidului de carbon din celule. Eritrocitele circulă în sânge timp de 120 de zile, apoi se distrug de macrofagele din ficat, splină și măduva osoasă, stimulând procesul de maturare funcțională a celulelor tinere. Fierul seric (Fe) este desprins din hemoglobină (Hb) și depozitat sub formă de feritină(Fr) în splină pentru resinteza Hb. Reziduul hem al moleculei Hb se leagă de albumină și este transportat la ficat, unde este parțial degradat, conjugat și excretat prin conductele biliare și vezica biliară sub formă de bilirubină biliară [14].

Virusul SARS-CoV-2, datorită activității proteinelor sale nestructurale, pătrunde în eritrocitele circulante și, pe fondul inflamației și al oxidării accentuate a fosfolipidelor membranare și al N-glicozilării, perturbă funcțiile Er [14]. Afectarea structurală a membranelor plasmatice ale Er poate duce la tulburări morfofuncționale ale acestora, distrugerea lor cu eliberare excesivă de ioni liberi de Fe, provocând hemoglobinopatii cu niveluri crescute ale feritinei serice și modificări reologice [15]. Virusul SARS-CoV-2 poate infecta celulele direct sau prin semnalizare intercelulară de către celulele infectate. Severitatea răspunsurilor celulare la virusul SARS-CoV-2 diferă în funcție de nivelul încărcăturii virale, de gama de expresie a receptorului ACE2 în fiecare organ infectat, de starea sistemului imunitar, de metabolism, de genetica pacientului, de vârstă, de sex și de prezența comorbidităților [16].

Un alt aspect important care atrage atenție este apariția frecventă a anemiei în cadrul patologiilor inflamatorii cronice. Obezitatea, fiind o stare de inflamație cronică lentă, tot este frecvent asociată cu scăderea nivelului Hb și al globulelor roșii [17]. Modificările stării funcționale a Er în obezitate și sindrom metabolic pot fi asociate cu activarea peroxidării lipidelor membranare și cu perturbarea structurii proteinelor. Radicalii liberi formați în interiorul eritrocitelor duc la un dezechilibru oxidativ-reductiv, la formarea de meth-Hb, cu lezarea integrității celulare. De o altă parte, alterarea compoziției lipidice membranare reduce plasticitatea și fluiditatea eritrocitelor [17].

Conform datelor mai multor autori, la pacienții obezi, pe fondul progresiei severității COVID-19, s-au observat modificări pronunțate ale indicilor hematologici-eritrocitari [18]. Evoluția imprevizibilă a pandemiei COVID-19, dezvoltarea de noi variante mutante ale agentului patogen cu sindrom respirator acut sever, însoțit de dispnee, hipoxie și hipoxemie severă, necesită un studiu detaliat al unor metode complexe suplimentare de diagnostic pentru predicția în timp util a evoluției acestei patologii [19]. Având în vedere datele descrise mai sus, a apărut întrebarea dacă există o legătură între obezitate în cadrul infecției cu COVID-19 pe fondal de patologii hepatice și modificările ale componentelor sângelui.

Scopul studiului.

Detectarea modificărilor morfo-funcționale ale eritrocitelor, cu studierea nivelurilor de feritină serică la pacienți obezi, în cadrul infecției cu Sars-Cov-2.

Materiale și metode.

Studiul nostru prezintă o serie retrospectivă de cazuri ale 44 pacienți cu COVID-19 confirmat, spitalizați în IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, Chișinău, Republica

Moldova. Pacienții au fost spitalizați în perioada martie 2020 – februarie 2022. Diagnosticul de COVID-19 a fost stabilit, conform protocolului, în baza simptomelor clinice și rezultatului reacției în lanț a polimerazei cu transcripție inversă (RT-PCR) și a tomografiei computerizate a plămânilor [20]. Patologia hepatică cronică a fost stabilită de către specialiștii gastroenterologi din cadrul Laboratorului de gastroenterologie [21]. Gradul de obezitate a fost determinat prin valoarea indicelui de masă corporală (IMC) – raportul dintre greutatea corporală în kilograme și pătratul înălțimii în metri (kg/m²).

Au fost examinați 44 de pacienți: bărbați – 27 (61.62%), femei – 17 (38.8%). Vârsta medie a fost de 55.16±4.5 ani. Pacienții au fost împărțiți în 4 loturi: lotul I (n=9) au fost pacienți cu indicele de masă corporală (IMC) 30 – 34.9 kg/m², vârsta 56.9±4.2 ani, lotul II (n=8) – IMC=35-39.9 kg/m², vârsta 55.9±3.6 ani, lotul III (n=10) pacienți cu IMC>40 kg/m², vârsta 55.9±3.7 ani, lotul IV a constituit lotul de comparație (LC) și a inclus pacienți (n=17) infectați cu virusul Sars-Cov-2, normoponderali, vârsta 56.83±4.3 ani.

La toți pacienții au fost examinați parametrii de laborator – hemoleucograma completă cu determinarea eritrocitelor circulante și indicelor eritrocitari prin metoda fluocitometrică – conținutul mediu de hemoglobină în Er MCH /mean corpuscular hemoglobin, picograme (pg) - arată masa de proteine care conțin fier într-o celula roșie, RDW(%) – lățimea de distribuție a eritrocitelor, și feritina serică (ng/ml) a fost investigată prin metoda imuno-turbidimetrică cantitativă.

Pentru efectuarea studiului respectiv a fost obținut aviz favorabil al Comitetului de etică a cercetării din cadrul USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova, Nr. 10 din 18.12.2024.

Datele necesare au fost extrase din fișele medicale electronice ale pacienților, folosind un protocol de date standardizat elaborat. Informația examinată a inclus: date demografice, istoric medical, comorbidități majore, simptome clinice, constatări fizice, datele de laborator și instrumentale. Fișele medicale ale pacienților au fost analizate de un grup de cercetare de profil gastroenterologic [21].

Analiza statistică: procentele și mediile, cât și eroarea mediei au fost utilizate pentru evaluarea și analiza variabilelor, semnificația diferențelor (p) a fost evaluată cu ajutorul testului U Mann-Whitney pentru obținerea rezultatelor veridicie.

Studiul a fost efectuat în cadrul proiectului de cercetare cu titlu „Interacțiunile metabolice nutriționale și psihosociale în boala ficatului steatotic asociată disfuncției metabolice, rolul principiilor bioetice în managementul bolnavilor”.

Rezultatele obținute.

În cadrul studiului au fost evaluați indicii hematologici la pacienții cu patologii hepatice cronice, obezi, cu infecție virală COVID-19 în faza acută.

Valoarea eritrocitelor circulante în lotul (Lt) I a constituit 4.67±0.16, p≥0.05 vs control, în Lt II – 4.82±0.1 p≤0.05 și în Lt III – 4.82±0.2, p≥0.05, comparativ cu lotul de control (LC) – 4.68±0.13(10^6/ul), și a arătat un nivel aproape monoton în toate grupele studiate. Referitor la lățimea de distribuție a eritrocitelor, am constatat că indicele eritrocitar RDW este crescut maximal la persoanele din Lt III – 13±0.3(%), p≤0.05 vs control, în Lt I – 12±0.3(%), p≤0.05, și în Lt II – 12.7±0.13 (%), p≤0.01 comparativ cu lotul de control – 12.15±0.14(%). Nu există diferențe semnificative în dintre loturi cu IMC diferit. Conținutul mediu de hemoglobină în eritrocite MCH a arătat o scădere în toate cele 3 loturi studiate - în Lt I – 28±0.6, p≤0.01 vs control; în Lt II – 26±0.3, p≤0.001 vs control, dar indice cel mai mic a fost găsit în Lt III – 24.0±0.8, p≤0.001 în comparație cu persoanele din lotul de control – 30.4±0.5 (pg), cu o diferență semnificativă în cadrul loturilor studiate.

Considerăm interesant și foarte important faptul că, de obicei, asemenea modificări ale acestui indice sunt detectate în diverse stări hipocrome, sub influența factorilor toxici cu dezvoltarea anemiei hemolitice, sau în alte procese, inclusiv autoimune. În cazul nostru, însă, menționăm că acțiunea virusului a fost cea, care a dus la modificările caracteristicilor morfofuncționale ale eritrocitelor, similară cu cele din anemiile de diverse etiologii [22].

În studiul nostru nu au fost evidențiate diferențe semnificative în ceea ce privește cantitatea eritrocitelor la pacienții examinați în toate loturile studiate. Parametrii indicilor eritrocitari, în special în lotul III cu IMC maxim: MCH – 24.0±0.8, p≤0.001 și RDW – 13±0.3, p≤0.05 în raport cu lotul de control, reflectă în mod evident modificările morfologice, cu tulburări morfo-funcționale ale eritrocitelor circulante, la pacienții hepatici cronici obezi cu Covid-19.

Evaluarea feritinei (Fr) serice, ca marker biologic al inflamației, a stabilit o tendință de creștere a nivelului Fr – în lotul I – 455±18.3, p≤0.05 vs control și în lotul II – 468±18ng/ml, p≤0.01 vs control. În același timp, valorile maxime ale Fr au fost depistate la persoane din lotul III – 551±11.4 ng/ml, p≤0.001 vs lotul de control – 447.4±18.4 ng/ml. Determinarea Fr are o valoare diagnostică dovedită ca marker al inflamației și anemiei, fapt confirmat în studiile efectuate în domeniu [23]. Virusul SARS-CoV- 2 promovează îndepărtarea Fe din grupul protetic al hemului și pierderea Hb funcționale, în acest proces

ionii liberi de fier sunt eliberați, contribuind nu numai la creșterea feritinei serice, ci și la activitatea stresului oxidativ, disfuncției mitocondriale, agravând astfel procesele de inflamație corporale generalizate [23].

Discuție.

Actualmente este bine cunoscut faptul că virusul SARS-CoV-2 are efecte patologice asupra diferitelor organe și sisteme, asupra coagulării sângelui și endoteliului vaselor sanguine, precum și asupra celulelor sanguine, în special asupra globulelor roșii. Virusul SARS-CoV-2 provoacă modificări morfofuncționale semnificative la nivelul eritrocitelor (dimensiune și rigiditate) și scădere a nivelului hematocritului [24]. Rezultatele parametrilor de laborator obținute pe parcursul studiului nostru în general sunt în concordanță cu literatura de specialitate care confirmă o relație semnificativă statistic între obezitate și severitatea evoluției COVID-19 [25]. Prevalența ridicată a obezității la nivel mondial este alarmantă, nu numai ca o patologie în sine, ci și în legătură cu recenta pandemie de COVID-19, îndeosebi la pacienții cu patologia hepatică cronică. Într-o meta-analiză a 54 de studii, prevalența obezității la persoanele cu COVID-19 a fost de 33% și s-a constatat că excesul de greutate și obezitatea agravează evoluția COVID-19 [26]. În cazul obezității, leptina și alte chemokine activează migrarea monocitelor din măduva osoasă în țesutul adipos cu creșterea nivelurilor de citokine IL-6, TNF-α, și proteine de fază acută, cum ar fi proteina C reactivă, feritina și altele. Se dezvoltă o inflamație latentă cronică, care contribuie în mod activ la modificări ale parametrilor hematologici și ale reologiei sângelui și crește riscul de tromboză. La pacienții cu obezitate și sindrom metabolic, foarte des se observă infiltrarea lipidică a măduvei osoase, care poate afecta negativ procesele de maturare și diferențiere a celulelor progenitoare – eritrocite, leucocite, limfocite. Răspunsul interferonului în stadiile incipiente ale infecției este întârziat, favorizând replicarea ARN-ului viral, răspândirea virusului cu apariția de noi tulpini virulente [27]. Creșterea permeabilității endoteliale în obezitate permite virusului SARS-CoV-2 să infecteze liber eritrocitele, pneumocitele, să exprime receptorii de intrare ACE2 [27]. Eritrocitele sunt cea mai importantă verigă celulară a sistemului hematologic, care asigură organismul uman cu transportul oxigenului către țesuturi, ceea ce este absolut vital pentru existență. Ele sunt implicate în mai multe mecanisme de menținere a echilibrului acido-bazic și în coagularea sângelui. Schimbul de gaze în membrana alveolo-capilară constituie prima verigă a unor procese fiziologice complexe – transportul eritrocitar și „descărcarea" de O_2 către țesuturile periferice, cu eliminarea simultană a CO_2. Pentru a-și îndeplini mai bine funcția de transport, globulele roșii se maturizează, pierd nucleul și organitele pentru a face loc hemoglobinei (Hb), principala proteină care conține fier și care este responsabilă pentru transportul oxigenului [28]. Deficiența prelungită a aportului de oxigen suprimă capacitatea funcțională a eritrocitelor la deformări fiziologice și încetinește fluxul sanguin capilar. Eritrocitele pot adera liber la matricea endoteliului afectat în cadrul stresului oxidativ, contribuind la coagulopatia intravasculară difuză. Insuficiența multiorganică se dezvoltă pe fondul unei cascade de reacții: scăderii a transportului de oxigen de către eritrocite, a anemiei inflamatorii și a hipoxemiei [28].

Hemoglobina (Hb) este o moleculă tetramerică care balansează între două stări conformaționale: T, cu afinitate scăzută pentru oxigen și R, cu afinitate ridicată pentru oxigen. Legarea și eliberarea oxigenului de către hemoglobină este reglată de pH-ul sângelui, de modificări ale presiunii parțiale a oxigenului și gradul de concentrație a CO_2, care ajută la stabilizarea stării T și la eliberarea oxigenului din hemoglobină [29].

Interacțiunea dintre virusul SARS-CoV-2 și Hb are loc în nucleul eritroblaștilor. Virusul, pentru a accelera replicarea în timpul maturării eritrocitelor, perturbă biosinteza hematiilor, biodisponibilitatea fierului, absorbția și transportul O2. Reciclarea normală a globulelor roșii din splină în fluxul sanguin este afectată, ceea ce duce la dezvoltarea anemiei inflamatorii și complicațiilor [29].

Potrivit autorilor, în evoluția severă a COVID-19, în 56% din cazuri a fost detectată anemia inflamatorie pe fondul creșterii nivelului seric de Fr [30]. Feritina serică, care reglează metabolismul celular al oxigenului, este compusă din raporturi variabile de două subunități: lanțul ușor al feritinei (FTL) și lanțul greu al feritinei (FTH). Subunitatea FTL este localizată în ficat și splină și joacă un rol principal în depozitul fierului (Fe). Subunitatea FTH este localizată în inimă și rinichi și ajută la transformarea fierului divalent în forma trivalentă [30]. FTH crește în timpul reacțiilor inflamatorii, activează macrofagele, crescând secreția de citokine proinflamatorii, (IL-1, IL-6, IL-17) cu dezvoltarea furtunii de citokine, inclusiv la pacienții cu COVID-19 [30]. Nivelurile crescute de Fr în timpul inflamației perturbă homeostazia Fe și reduce producția de Hb, ducând la apariția anemiei. Totodată nivelul crescut al Fr indică un grad sever de răspuns inflamator în infecția cu SARS-CoV-2 și un prognostic nefavorabil cu afectare multiorganică virală, sinteză excesivă a ROS și stres oxidativ, care

provoacă hipoxemie severă. Niveluri ridicate de Fr au fost raportate la un grup de persoane cu COVID-19 cu comorbidități (diabet zaharat, boli cardiovasculare etc.) și la pacienții cu complicații trombocite pot fi considerate drept marcher al evoluției nefavorabile a bolii [31].

În COVID-19 se observă modificări ale dimensiunii Er, datorită membranopatiei cauzate de întreruperea legăturii proteinei spectrin cu alte proteine membranare și a transferului transmembranar al ionilor de Na, Ca, cu suprimarea activității enzimelor ciclului pentose-fosfat [32]. Indicii eritrocitari sunt indici stabili care reflectă în principal proprietățile morfofuncționale și fiziologice și conținutul de Hb al globulelor roșii și reprezintă unul dintre instrumentele de diagnosticare de laborator pentru detectarea anemiei și monitorizarea eficacității tratamentului. Indicele MCH, conținutul mediu de hemoglobină în eritrocit, este un parametru fizic al Er, mai obiectiv decât indicele de culoare; acesta determină masa de Hb dintr-un Er în fracțiuni de gram, adică conținutul mediu de Hb din eritrocit și reflectă productivitatea hematopoiezei măduvei osoase, fiind un indicator indirect al hipoxemiei. Anemia feriprivă este cea mai frecventă cauză a scăderii valorii indicelui MCH [32]. În timpul exacerbării bolii COVID-19, concentrația de hemoglobină tinde să scadă progresiv, în timp ce morfologia eritrocitară (mărimea și forma) se poate modifica, ceea ce duce la o creștere a valorii indicelui RDW al eritrocitelor. Indicele RDW, lățimea de distribuție a eritrocitelor, este o măsură a gradului de heterogenitate a volumului eritrocitar și caracterizează prezența anizocitozei la pacienți. Valorile crescute ale indicelui RDW sunt frecvent observate în multe condiții patologice și prezic rezultate clinice nefavorabile [32]. Anizocitoza, depistată frecvent la pacienții obezi cu COVID-19, poate fi explicată aparent prin: leziuni citopatice virale la nivelul globulelor roșii circulante și al precursorilor lor medulari, hemoliză, coagulopatie intravasculară, anomalii în metabolismul fierului și în sinteza eritropoietinei cu leziuni structurale ale lipidelor și proteinelor membranare [33]. Modificările parametrilor indicelui eritrocitar se pot datora, de asemenea, modificărilor metabolice: stresului oxidativ, inflamației, dislipidemiei, proceselor de hemoliză, care au fost constatate în cazul formelor severe de COVID-19. Infecția cu COVID-19 determină anomalii ale parametrilor hematologici care pot fi monitorizate în hemogramele disponibile, permițând studierea dinamicii clinice atât la pacienții din ambulatoriu, cât și la cei internați [33]. Detectarea modificărilor parametrilor indicelui eritrocitar în timpul infecției cu SARS-CoV-2 poate diagnostica în timp util tulburările sistemelor de transport al oxigenului și dezvoltarea hipoxiei tisulare. Aceste schimbări sunt relevante pentru pacienții hepatici obezi cu tulburări ale metabolismului eritrocitar.

Tulburările morfofuncționale ale eritrocitelor circulante la pacienții cu COVID-19 sunt cauzate de o cascadă de reacții: modificări în homeostazia fierului, eritropoieză și în accelerarea proceselor de maturare, fragmentarea proteinelor β-spectrină, anchirină, Band-3 (la nivelul N-terminal), modificări în metabolismul lipidic, cu suprimarea capacității de deformare a eritrocitelor în lumenul vaselor (plasticitate și flexibilitate) [33].

Pandemia SARS-CoV-2 a demonstrat un impact devastator asupra sănătății umane atât încă de la primul său focar în anul 2019 cât și actualmente mai prezintă o provocare pentru comunitatea medicală și științifică. Identificarea factorilor obiectivi și de laborator, care caracterizează starea clinică a unui pacient, reprezintă o prioritate de cercetare, date fiind consecințele și complicațiile pandemiei de coronavirus (COVID-19), în special la pacienții cu patologii hepatice cronice, ceea ce este foarte important pentru Republica Moldova. Atenția la parametrii de laborator simpli și absolut disponibili ar putea permite o intervenție diagnostică și terapeutică mai timpurie, utilizând resurse limitate de asistență medicală.

Concluzii.

1. Rezultatele studiilor efectuate confirmă prezența anemiei și tulburărilor morfofuncționale ale Er la pacienții obezi cu Covid-19 în raport cu lotul de control.

2. S-a depistat o creștere a feritinei serice și indicelui eritrocitar RDW (lățimea de distribuție a eritrocitelor), direct proporțională cu creșterea indicelui de masă corporală.

3. Nivelul indicelui MCH seric (conținutul mediu de hemoglobină în eritrocite circulante) tinde să scadă odată cu creșterea indicelui de masă corporală (IMC) și poate reflecta severitatea hipoxemiei.

4. La persoanele obeze și Covid-19, indicii MCH, RDW și nivelurile de feritină trebuie determinate în dinamică, pentru a monitoriza evoluția progresiei hipoxiei celulare și a preveni efectele îndepărtate ce pot duce la deteriorarea stării pacientului.

Bibliografie.

1. Gharebaghi R, Heidary F. *COVID-19 and Iran: swimming with hands tied!.* Swiss Med Wkly. 2020;150:w20242.
2. Wu Z, McGoogan JM. *Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese*

Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020;323(13):1239-1242.
3. *Louisiana Department of Health. Louisiana Department of Health Updates for* 3/31/2020. Accessed April 6, 2020. http://ldh.la.gov/index.cfm/newsroom/detail/5522
4. *Centers for Disease Control and Prevetion (CDC). Obesity worsens outcomes from COVID-19; 2020*. Available from: https://www.cdc.gov/obesity/data/obesity-and-covid-19.html
5. Flint SW, Tahrani AA. *COVID-19 and obesity-lack of clarity, guidance, and implications for care.* Lancet Diabetes Endocrinol. 2020;8(6):474-475.
6. Hendren NS, de Lemos JA, Ayers C, et al. *Association of Body Mass Index and Age With Morbidity and Mortality in Patients Hospitalized With COVID-19: Results From the American Heart Association COVID-19 Cardiovascular Disease Registry.* Circulation. 2021;143(2):135-144.
7. van der Voort PHJ, Moser J, Zandstra DF, et al. *Leptin levels in SARS-CoV-2 infection related respiratory failure: A cross-sectional study and a pathophysiological framework on the role of fat tissue.* Heliyon. 2020;6(8):e04696.
8. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. *Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area.* JAMA. 2020;323(20):2052-2059.
9. Ryan PM, Caplice NM. *Is Adipose Tissue a Reservoir for Viral Spread, Immune Activation, and Cytokine Amplification in Coronavirus Disease 2019?* Obesity (Silver Spring). 2020;28(7):1191-1194.
10. de Lucena TMC, da Silva Santos AF, de Lima BR, et al. *Mechanism of inflammatory response in associated comorbidities in COVID-19.* Diabetes Metab Syndr. 2020;14(4):597-600.
11. Zhang H, Penninger JM, Li Y, et al. *Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target.* Intensive Care Med. 2020;46(4):586-590.
12. Khawaja UA, Shamsoddin E, Desideri LF, et al. *Infection of red blood cells by SARS-CoV-2: new evidence.* Einstein (Sao Paulo). 2021;19:eCE6285.
13. Kwaifa IK, Bahari H, Yong YK, et al. *Endothelial Dysfunction in Obesity-Induced Inflammation: Molecular Mechanisms and Clinical Implications.* Biomolecules. 2020;10(2):291.
14. Renoux C, Fort R, Nader E, et al. *Impact of COVID-19 on red blood cell rheology.* Br J Haematol. 2021;192(4):e108-e111.
15. Park J, Foox J, Hether T, et al. *System-wide transcriptome damage and tissue identity loss in COVID-19 patients.* Cell Rep Med. 2022;3(2):100522.
16. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. *Anemia of inflammation.* Blood. 2019;133(1):40-50.
17. *WHO: "Obesity and overweight".* https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight
18. Priesemann V, Balling R, Brinkmann MM, et al. *An action plan for pan-European defence against new SARS-CoV-2 variants.* Lancet. 2021;397(10273):469-470.
19. Curocichin Gh, Șalaru V, Gîțu L. *Protocolul clinic standardizet pentru medicii de familie. Infecția cu coronavirus de tip nou COVID-19.* Pentru aplicare în cazul de sfășurării Scenariului 3 din Planul de pregătire și răspuns, la infecţia cu coronavirus de tip nou COVID-19, Chișinău, 2020, 6 p.
20. Lupașco I, Tcaciuc E, Dumbrava V.-T, et al. *Ghid de conduită a pacienților cu boli cronice difuze hepatice* în *condiții de pandemie cu Covid-19*. Ediția II-a. Chișinău: CEP Medicina, 2022; 130 p. ISBN 978-9975-82-243-5.
21. Ghelimici T, Lupașco Iu, Harea G, et al. *Dereglări morfofuncționale ale eritrocitelor la pacienții obezi cu Covid-19.* Conferința științifică internațională, ediția a IX-a Femeile în cercetare: destine, contribuții, perspective" 8-9 februarie 2024.pp169-170.
22. Lorente L, Martín MM, Argueso M, et al. *Association between red blood cell distribution width and mortality of COVID-19 patients.* Anaesth Crit Care Pain Med. 2021;40(1):100777.
23. Dhinata K. *Common Change of Complete Blood Count Parameters in COVID-19: A Literature Review.* J. Med. Health. 2021;3:198–207.
24. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. *Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY.* Nature. 2020;584(7821):430-436.
25. PetelinaT.I, Musikhina N.A. et al. *The study of the dynamics of clinical and laboratory-instrumental parameters in hypertensive patients with obesity who underwent COVID-19-associated pneumonia.* Obesity and metabolism. 2022;19(4):387-395.
26. Russo A, Tellone E, Barreca D, et al. *Implication of COVID-19 on Erythrocytes Functionality: Red Blood Cell Biochemical Implications and Morpho-Functional Aspects.* Int J Mol Sci. 2022;23(4):2171.
27. Bergamaschi G, Borrelli de Andreis F, et al. *Anemia in patients with Covid-19: pathogenesis and clinical significance.* Clin Exp Med. 2021 May;21(2):239-246.
28. Abdalla S, Farsaci F, Tellone E, et al. *Hemoglobin glycation increases the electric charges on red blood cells: Effects of dielectric polarization.* Mater. Chem. Phys.2022;276:125348.
29. Kaushal K, Kaur H, Sarma P, et al. *Serum ferritin as a predictive biomarker in COVID-19. A systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis*. J Crit Care. 2022;67:172-181.
30. Cheng L, Li H, Li L, et al. *Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis.* J Clin Lab Anal. 2020;34(10):e23618.
31. Lee JJ, Montazerin SM, Jamil A, et al. *Association between red blood cell distribution width and mortality and severity among patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis.* J Med Virol. 2021;93(4):2513-2522.

32. Henry BM, Benoit JL, Benoit S, et al. *Red Blood Cell Distribution Width (RDW) Predicts COVID-19 Severity: A Prospective, Observational Study from the Cincinnati SARS-CoV-2 Emergency Department Cohort.* Diagnostics (Basel). 2020;10(9):618. Published 2020 Aug 21.
33. Thomas T, Stefanoni D, Dzieciatkowska M, et al. *Evidence of Structural Protein Damage and Membrane Lipid Remodeling in Red Blood Cells from COVID-19 Patients. J Proteome Res*. 2020;19(11):4455-4469.

Declarația de finanțare: Lucrarea a fost realizată în Laboratorul de Gastroenterologie al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (080401-21), care face parte din Centrul de Patologie Abdominală și Transplant 080401, în cadrul proiectului „Interacțiuni nutriționale, metabolice și psihosociale în steatohepatita asociată cu tulburări metabolice, rolul principiilor bioetice în managementul pacienților”.

C.Z.U.: 616.98:578.828:615.281.8
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.2-82.19

IMPACTUL TRATAMENTULUI ANTIRETROVIRAL DE LINIA A II-A ASUPRA ÎNCĂRCĂTURII VIRALE ȘI STATUTULUI IMUNOLOGIC LA PACIENȚII CU INFECȚIE HIV/SIDA

Pavel MICȘANSCHI, ORCID: 0000-0002-1809-0767[1,2],
Tiberiu HOLBAN, ORCID: 0000-0003-0923-3129[1]

[1]Catedra de boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.
[2]IMSP Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă”, Chișinău, Republica Moldova.
e-mail: *pavel.micsanschi@usmf.md*

Rezumat.

Infecția HIV/SIDA rămâne o problemă majoră de sănătate publică la nivel mondial și în Republica Moldova. În cazul eșecului terapeutic, trecerea la TARV de linia a II-a este esențială pentru controlul infecției și recuperarea imunologică. Ne-am propus drept scop să evaluăm impactul TARV de linia a II-a asupra dinamicii încărcăturii virale și a statutului imunologic la pacienții cu infecție HIV/SIDA care au prezentat eșec terapeutic la terapia de linia I. A fost efectuat un studiu retrospectiv-prospectiv ce a inclus un lot de 101 pacienți HIV-pozitivi, monitorizați în perioada 2014-2020 în cadrul Spitalului Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă” din Chișinău. Diagnosticul și supravegherea au fost realizate prin metode serologice, molecular genetice (PCR), iar statutul immunologic a fost evaluat prin citometrie de flux. Parametrii clinici și de laborator au fost monitorizați longitudinal, la inițierea TARV de linia a II-a și ulterior la 1,2 și 3 ani de tratament. Selecterea schemelor terapeutice s-a efectuat individualizat, în funcție de comorbidități, reacții adverse și potențialele interacțiuni medicamentoase. La inițierea TARV de linia a II-a, 59,4 %, dintre pacienți prezentau imunitate compromisă severă (CD4<200 celule/mcl), dintre care 21,8% aveau niveluri extrem de scăzute (<50 celule/mcl). Răspunsul virusologic favorabil a fost observat la pacienții cu aderență bună, la care 87,13% au atins viremia nedetectabilă și o creștere progresivă a nivelurilor CD4 (100-150 celule/mcl/an) (46,5%, 95%CI(33,97-56,97), p<0,0001). În schimb, pacienții cu aderență joasă au manifestat viremie persistentă ridicată și o evoluție imunologică lentă, asociată cu infecții oportuniste (toxoplasmoza cerebrală, pneumonia cu pneumocystis jiroveci, TBC, candidoza esofagiană). TARV de linia a II-a s-a dovedit eficient prin supresia replicării virale și ameliorarea statutului imunologic, cu condiția unei aderențe eficiente. Monitorizarea constantă și adaptarea schemelor terapeutice sunt esențiale pentru prevenirea dezvoltării rezistenței TARV și îmbunătățirea pronosticului la pacienții cu HIV/SIDA.

Cuvinte cheie: HIV, SIDA, TARV-tratament antiretroviral, aderență, încărcătura virală, CD4.

Summary. The impact of second line antiretroviral treatment on viral load and immune status in patients with HIV/AIDS.

HIV/AIDS infection remains a major public health problem globally and in the Republic of Moldova. After treatment failure, switching to second-line ART is essential for infection control and immunological recovery. We aimed to evaluate the impact of second-line ART on viral load dynamics and immunological status in patients with HIV/AIDS who have failed first-line therapy. The retrospective-prospective study included a group of 101 HIV-positive patients, monitored during 2014-2020 at the “Toma Ciorbă” Clinical Hospital for Infectious Diseases in Chisinau. Diagnosis and surveillance were performed using serological and molecular genetic methods (PCR), and immunological status was assessed by flow cytometry. Clinical and laboratory parameters were monitored longitudinally, at the initiation of second-line ART and subsequently at 1, 2 and 3 years of treatment. The selection of therapeutic regimens was individualized, depending on comorbidities, adverse reactions and potential drug interactions. At the initiation of second-line ART, 59.4% of patients had severely compromised immunity (CD4<200 cells/mcl), and 21.8% had extremely low levels (<50 cells/mcl). Favorable virological response was observed in patients with good adherence, in whom 87,13% achieved undetectable viremia and a progressive increase in CD4 levels (100-150 cells/mcl/year) (46,5%, 95%CI(33,97-56,97), p<0,0001). In contrast, low-adherence patients showed high persistent viremia and a slow immunological evolution, associated with opportunistic infections (cerebral toxoplasmosis, pneumocystis jiroveci pneumonia, TB, esophageal candidiasis). The second-line ART has been shown to be effective in suppressing viral replication and improving immunological status, provided effective adherence. Constant monitoring and adaptation of therapeutic regimens are essential to prevent the development of ART resistance and improve prognosis in HIV/AIDS patients.

Keywords: HIV, AIDS, ART - antiretroviral treatment, adherence, viral load, CD4.

Резюме. Воздействие антиретровирусной терапии второй линии на вирусную нагрузку и иммунный статус у пациентов с ВИЧ/СПИД-инфекцией.

Инфекция ВИЧ/СПИД остается серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире и в Республике Молдова. В случае неэффективности терапии переход на АРТ второй линии необходим для контроля инфекции и иммунологического восстановления. Целью нашей работы было оценить влияние АРТ второй линии на динамику вирусной нагрузки и иммунологический статус у пациентов с ВИЧ/СПИДом, у которых терапия первой линии оказалась неэффективной. В ретроспективно-проспективное исследование была включена группа из 101 ВИЧ-инфицированного пациента, наблюдавшихся в период 2014-2020 гг. в Клинической инфекционной больнице «Тома Чорбэ» в Кишиневе. Диагностика и наблюдение осуществлялись серологическими и молекулярно-генетическими методами (ПЦР), иммунологический статус – методом проточной цитометрии. Клинико-лабораторные показатели контролировались в лонгитюдном режиме, при начале АРТ второй линии и далее через 1, 2 и 3 года лечения. Выбор схемы терапии осуществлялся индивидуально с учётом сопутствующих заболеваний, побочных реакций и возможных лекарственных взаимодействий. С момента начала АРТ второй линии у 59,4% пациентов наблюдался тяжёлый иммунодефицит (CD4≤200 клеток/мкл), а у 21,8% — крайне низкий уровень (≤50 клеток/мкл). У пациентов, соблюдавших режим лечения, наблюдался благоприятный вирусологический ответ: у 87,13% из них была достигнута неопределяемая виремия и прогрессирующее повышение уровня CD4 (100–150 клеток/мкл/год) (46,5%, 95%CI(33,97-56,97), p<0,0001). Напротив, у пациентов с низкой приверженностью к лечению наблюдалась персистирующая высокая виремия и медленная иммунологическая эволюция, связанная с оппортунистическими инфекциями (церебральный токсоплазмоз, пневмоцистная пневмония, туберкулёз, кандидоз пищевода). Было доказано, что АРТ второй линии эффективна в подавлении репликации вируса и улучшении иммунного статуса при условии эффективного соблюдения режима лечения. Постоянный мониторинг и адаптация терапевтических схем необходимы для предотвращения развития резистентности к АРТ и улучшения прогноза у пациентов с ВИЧ/СПИДом.

Ключевые слова: ВИЧ, СПИД, АРТ - антиретровирусная терапия, приверженность, CD4-лимфоциты, вирусная нагрузка.

Introducere.

Infecția HIV/SIDA continuă să fie o problemă majoră de sănătate publică, afectând milioane de persoane la nivel global, inclusiv în Republica Moldova [1-3].

De la debutul epidemiei în anii 1980, peste 85 de milioane de persoane au fost infectate cu HIV, iar mai mult de 40 de milioane au decedat din cauza patologiilor asociate SIDA. Conform datelor statistice UNAIDS în 2023 erau peste 39.9 milioane de persoane HIV infectate dintre care au fost depistați 1,3 milioane cazuri noi cu HIV și 630 000 mii de decese cu SIDA. Acces la tratament au avut 30.7 milioane, dintre care 7.7 milioane au inițiat TARV în 2023, ceea ce reprezintă un progres major în controlul pandemiei [4-6].

În Republica Moldova conform datelor cumulative până la 31 decembrie 2023 au fost înregistrate 17034 persoane infectate cu virusul HIV. Cumulativ, au decedat până la 31 decembrie 2023 – 5.249 de persoane (30,81% din numărul total de persoane diagnosticate HIV). La 31 decembrie 2023 sunt în viață 11297 persoane HIV pozitive, dintre care sunt la evidență activă 9778 de persoane (86,55% din persoanele în viață), tratament antiretroviral administrează 8509 de persoane, rata aderenței la tratamentul antiretroviral (TARV) în același an este de 88% [7].

În cadrul unui studiu retrospectiv ce a fost realizat într-o instituție din regiunea Tigray, Etiopia, au fost evaluați 192 de pacienți cu vârsta ≥15 ani care au urmat tratament antiretroviral de linia a doua. Rezultatele au arătat că un număr de celule CD4 ≤ 100 celule/microL constituie un predictor important al rezultatelor nefavorabile, indicând că eșecul tratamentului de linia a doua este asociat cu numărul scăzut de celule CD4 la momentul inițierii terapiei. Această asociere se explică prin faptul că infecțiile oportuniste se dezvoltă frecvent la nivelurile scăzute de CD4, ceea ce crește riscul de mortalitate și alte complicații [8].

În prezent, majoritatea țărilor din Africa Subsahariană continuă să utilizeze datele clinice și numărul de celule CD4 pentru a monitoriza răspunsul la tratament și pentru a decide trecerea la tratamentul antiretroviral (ART) de linia a doua. Cu toate acestea, acești indicatori prezintă o corelație slabă cu eșecul virusologic, ce conduce la întârzieri semnificative între apariția eșecului și schimbarea terapiei antiretrovirale. O întârziere în identificarea eșecului terapeutic poate favoriza acumularea de mutații de rezistență, afectând astfel opțiunile terapeutice și eficacitatea acestora. Este imperativă monitorizarea încărcăturii virale în rândul pacienților tratați cu antiretrovirale de linia a doua [9,10].

Eficacitatea terapiei antiretrovirale (TARV) este amenințată de dezvoltarea rezistenței, în special în țările cu venituri reduse, unde monitorizarea încărcăturii virale nu este implementată consistent din cauza limitărilor financiare și logistice. Lipsa testării

periodice poate conduce la eșecuri ale tratamentului antiretroviral nediagnosticate, favorizând acumularea de mutații de rezistență, ce reduce eficiența terapeutică. Absența monitorizării rezistenței poate determina o trecerea timpurie la regimuri de linia a doua, mai costisitoare, chiar dacă tratamentele inițiale ar putea fi încă eficiente prin îmbunătățirea aderenței. Utilizarea regimurilor TARV suboptime accelerează dezvoltarea rezistenței și limitează opțiunile terapeutice pe termen lung. La nivel populațional, monitorizarea insuficientă contribuie la răspândirea tulpinilor rezistente, subminând astfel eficiența globală a programelor TARV [11-13].

Mai multe studii au demonstrat o asociere semnificativă între durata tratamentului antiretroviral de linia a doua și supresia încărcăturii virale. Participanții care au urmat TARV de linia a doua mai mult de 12 luni au avut o probabilitate semnificativ mai scăzută de eșec virusologic comparativ cu cei tratați mai puțin de 12 luni. Rezultatele pozitive obținute cu o durată mai lungă la TARV pot fi atribuite îmbunătățirii aderenței pe măsură ce timpul de tratament se prelungește, iar pacienții devin mai familiarizați cu regimurile lor și învață să gestioneze efectele secundare. Perioadele prelungite de supresie virală contribuie la reducerea riscului de dezvoltare a mutațiilor de rezistență la medicamente, ce sunt mai frecvente în condițiile unui control insuficient al replicării virale. Aceste constatări sunt cu atât mai relevante în contextul terapiei de linia a doua, unde opțiunile de tratament sunt mai restrânse, iar menținerea eficacității medicamentelor disponibile este esențială. Identificarea timpurie a pacienților cu risc, prin monitorizarea regulată a încărcăturii virale și sprijinirea aderenței, poate contribui semnificativ la îmbunătățirea rezultatelor pe termen lung. Conform cercetărilor anterioare, se sugerează că un sprijin intensiv pentru aderență și monitorizarea constantă a încărcăturii virale în primele etape ale tratamentului de linia a doua sunt cruciale pentru succesul terapeutic și menținerea supresiei virale [11.13.19].

Managementul infecției cu HIV prin utilizarea noilor preparate antiretrovirale a transformat boala într-o afecțiune gestionabilă, însă apariția eșecului terapeutic, fie din cauza aderenței scăzute, fie ca urmare a dezvoltării rezistenței virale la TARV, impune trecerea la regimuri de linia a II-a [1,20,21].

În Republica Moldova, ca și în alte țări, implementarea TARV de linia a II-a devine din ce în ce mai frecvent în rândul pacienților ce nu răspund la terapia inițială. Evaluarea eficienței acestor scheme de linia a II-a este esențială pentru a asigura controlul replicării virale, recuperarea imunității și prevenirea progresiei în SIDA. Totodată identificarea timpurie a eșecului terapeutic și ajustarea corectă a tratamentului contribuie la reducerea mortalității și la îmbunătățirea calității vieții persoanelor HIV-pozitive [22-25].

Scopul lucrării.

Analiza impactului TARV de linia a II-a asupra încărcăturii virale și a statutului imunologic la 101 pacienți HIV-pozitivi cu eșec terapeutic la linia I de tratament.

Materiale și Metode.

Studiul clinic retrospectiv și prospectiv a fost realizat în perioada 2014-2020 în cadrul Spitalului Dermatologic și Maladii Comunicabile, secția de tratament antiretroviral (Actualmente Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă" al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova).

Diagnosticul de laborator al infecției cu HIV a fost stabilit conform protocoalelor naționale, utilizând teste serologice de screening și confirmare prin test molecular genetic PCR. Monitorizarea statusului imun a fost realizată prin investigații imunologice efectuate prin citometrie în flux, pentru determinarea numărului de limfocite CD4.

Lotul de studiu a inclus 101 pacienți, cu vârste cuprinse între 18 și 57 de ani (vârsta medie: 33,55±7,79 ani), infectați cu HIV, care prezentau eșec terapeutic la TARV de linia I și au inițiat TARV de linia a II-a.

Eșecul virusologic a fost definit prin determinarea ARN HIV >1000 copii/ml, confirmată prin două testări succesive în decurs de 3 luni.

Eșecul imunologic a fost definit atunci când numărul limfocitelor CD4 a fost ≤ 250 celule/mcl sau persistau sub 100 celule/mcl, în absența unei infecții oportuniste.

Schimbarea regimului terapeutic a fost realizat după 24 de săptămâni de monitorizare a încărcăturii virale și a numărului de celule CD4, în contextul unei aderențe optime la terapia antiretrovirală de linia I. În urma evaluării, toți 101 pacienți au primit scheme TARV de linia a II-a, din 2 inhibitori nucleozidici ai reverstranscriptazei și 1 inhibitor de protează bustat. Cu următoarele scheme TARV: Zidovudină / Lamivudină / Lopinavir/ritonavir – 40 (39,6%), Tenofovir / Emtricitabină / Lopinavir/ritonavir – 21 (20,79%), Abacavir / Lamivudină / Lopinavir/ritonavir – 14 (13,86%), Zidovudină / Lamivudină / Atazanavir/ritonavir – 12 (11,88%), Tenofovir / Lamivudină / Dolutegravir – 4 (3,96%), Abacavir / Lamivudină / Atazanavir/ritonavir – 3 (2,97%), Tenofovir / Emtricitabină / Atazanavir/ritonavir – 2 (1,98%), Tenofovir / Lamivudină / Lopinavir/ritonavir – 2 (1,98%), Zidovudină / Lamivudină / Darunavir/ritonavir – 1 (0,99%). Dozele administrate au fost

conform ghidurilor internaţionale şi protocoalelor naţionale. Datele obţinute au fost analizate statistic, utilizând valori medii şi deviaţii standard. Evoluţia parametrilor ARN HIV şi celule CD4 au fost evaluate comparativ până şi după iniţierea TARV.

Rezultate.

În cadrul studiului, din cei 101 pacienţi HIV pozitivi care au prezentat eşec terapeutic la schemele de linia I, au fost schimbate schemele TARV (linia a II-a), în funcţie de comorbidităţi, reacţii adverse şi interacţiuni medicamentoase.

Schemele de tratament au fost adaptate individual, unii pacienţi au prezentat următoarele reacţii adverse la iniţierea terapiei de linia a II: 2 pacienţi au prezentat toxicodermită la nevirapină, 4 pacienţi au prezentat anemie severă la zidovudină, iar alţii au avut reacţii adverse precum dureri abdominale, greaţă, ameţeli, ceea ce a făcut necesar o ajustare schemelor de TARV.

Aderenţa la TARV a fost un factor esenţial, pacienţii cu aderenţă joasă au prezentat un risc semnificativ mai mare de eşec terapeutic şi progresie a bolii.

La iniţierea TARV de linia a II-a, 59,4% din pacienţi au fost în stadiu avansat de imunodeficienţă, cu CD4 <200 de celule/mcl, dintre aceştea 37,62% au fost cu CD4 <100 celule/mcl şi 21,78% au prezentat un nivel extrem de scăzut, sub 50 celule/mcl, asociat cu manifestări clinice severe (toxoplasmoza cerebrală, pneumonie cu Pneumocystis jiroveci, candidoză esofagienă şi pulmonară, tuberculoză extrapulmonară, sindrom de emaciere). Din toţi pacienţii doar 7 pacienţi (6,93%) au prezentat >500 celule CD4/mcl la iniţierea TARV.

La 1 an de la iniţiere TARV de linia a II-a, evoluţia încărcăturii virale la pacienţi cu aderenţă bună ce au atins viremie nedetectabilă, au înregistrat o creştere semnificativă a numărului CD4. Ponderea pacienţilor cu un nivel imunologic sever compromis (CD4< 200 celule/mcl) a scăzut de la 60% la 41%, ceea ce reflectă o îmbunătăţire imunologică semnificativă. La pacienţii cu CD4 <50 celule/mcl, în ciuda obţinerii unei încărcături virale nedetectabil, s-a observat o creştere lentă a celulelor CD4 cu 50 de celule în primul an de terapie şi cu 100-150 celule la 2-3 ani de TARV. Cu toate acestea 21,78% din pacienţi au continuat să prezinte încărcătură virală de ordinul miilor şi zecilor de mii de copii/ml timp de 2 ani, iar la 4 pacienţi viremia a depăşit 100 000 copii/ml. La 3 ani de TARV 12,87% din pacienţi au continuat să prezinte valori înalte ale viremie comparativ cu perioada iniţierii (46,5%, 95%CI (33,97-56,97), p<0,0001), ceea ce denotă o ameliorare semnificativă a statutului pacienţilor, dar o progresie a bolii cu risc înalt de mortalitate la cei cu aderenţa joasă.

Cele mai frecvente manifestări clinice la pacienţii cu eşec terapeutic au inclus: Candidoza orofaringiană – 32,67%, Sindrom de emaciere – 16,83%, Tuberculoza pulmonară / extrapulmonară – 10,89%, Candidoza esofagiană – 7,92%, Herpes Zoster – 5,94%, Toxoplasmoza cerebrală – 1,98%, Pneumonie cu Pneumocistis jiroveci – 1,98%. La 4 pacienţi a fost observată o evoluţie negativă cu scăderea progresivă a celulelor CD4 şi cu viremie înaltă persistentă, însoţită de manifestări clinice severe definitorii SIDA.

Analiza comparativă nu a evidenţiat diferenţe semnificative între rezultatele clinice şi imunologice obţinute în funcţie de schema de tratament antiretroviral administrată.

Pe parcursul perioadei de monitorizare nu au fost înregistrate cazuri de deces în rândul pacienţilor incluşi în studiu timp de 3 ani de monitorizare.

Discuţii.

Rezultatele acestui studiu clinic, reflectă o realitate complexă a gestionării infecţiei cu HIV/SIDA în contextul iniţierii TARV de linia a II-a. Toţi pacienţii incluşi in studiu au fost în stadii avansate ale bolii, cu semne evidente de eşec terapeutic, virusologic şi imunologic. Prezenţa unei imunosupresii avansate cu CD4<200 celule/mcl la 59,4% dintre pacienţi în momentul schimbării schemei TARV de linia a II-a, comorbidităţile frecvente, sugerează o diagnosticare tardivă şi o supraveghere terapeutică insuficientă în perioadele anterioare. Din datele de literatură internaţională, aderenţa slabă la terapia antiretrovirală rămâne cel mai important factor de risc pentru eşecul virusologic. Datele noastre confirmă această observaţie, pacienţii cu aderenţă joasă au prezentat o probabilitate mai mare de menţinere a viremiei detectabile pe termen lung, ceea ce a redus semnificativ eficienţa TARV de linia a II-a. Studiile anterioare (UNAIDS, WHO), ne arată că o aderenţă de >95% este esenţială pentru atingerea şi menţinerea supresiei virale (4,26–30).

De asemenea, datele noastre sugerează că răspunsul imunologic la pacienţii cu niveluri iniţiale de CD4 sub 50 celule/mcl au avut o recuperare mai lentă, cu riscuri crescute de infecţii oportuniste şi decompensare clinică. Aceste rezultate sunt înregistrate şi în alte studii, care arată că pacienţii ce iniţiază TARV tardiv, dezvoltă o recuperare întârziată, chiar în cazul unei viremii nedetectabile [31-33].

Diversitatea schemelor TARV de linia a II-a aplicate în cadrul studiului, reflectă necesitatea unei abordări individiualizate, luând în consideraţie nu doar profilul virusologic şi imunologic, dar şi tolerabilitatea, reacţiile adverse anterioare şi

interacțiunile medicamentoase. În acest studiu 12 pacienți (11,88%) au avut necesitatea de modificarea TARV din cauza toxicității medicamentoase, toxicodermite, lipodistrofie, reacții neuropsihice și tulburări gastrointestinale. Aceste date pun în evidență importanța farmocovigilenței și a monitorizării riguroase a pacienților în TARV.

În pofida acestor provocări, 87,13% dintre pacienți au înregistrat o creștere progresivă a CD4 și atingerea unei încărcături virale nedetectabile timp de 3 ani, confirmând eficacitatea TARV de linia a II-a în condițiile unei aderențe menținute. Totuși persistența unei viremii crescute la 13 pacienți (12,87%) timp de 3 ani de TARV de linia a II-a, impune necesitatea de a monitoriza mai frecvent și eventual accesul la terapii de linia a III-a.

Din manifestările clinice ale infecțiilor oportuniste frecvente, cum ar fi candidoza esofagiană, TBC pulmonar și extrapulmonar, toxoplasmoza cerebrală și pneumonia cu pneumocystis jiroveci, se confirmă corelația strânsă între nivelurile celulelor CD4 și riscul de apariție a manifestărilor clinice severe. Acești markeri biologici rămân indispensabili pentru monitorizarea progresiei bolii și adaptarea tratamentului.

Concluzie.

TARV de linia a II-a s-a dovedit eficientă în obținerea unui răspuns virusologic și a unei recuperări imunologice progresive, în special la pacienții cu aderență terapeutică bună și inițierea precoce a schemei de linia a II-a după confirmarea eșecului terapeutic. Aderența la TARV rămâne factorul determinant în succesul terapeutic pe termen lung. Pacienții cu aderență joasă au prezentat un risc crescut de eșec virusologic persistent, recuperare imunologică lentă și manifestări clinice severe. Necesitatea schimbării rapide și bine fundamentate a regimului TARV în caz de eșec virusologic confirmat, este esențială pentru prevenirea apariției rezistenței la tratament și menținerea calității optime a vieții pacientului.

Bibliografie.

1. Jürgen Rockstroh JA. *Ghidul eacs 12.0*. 2023;165.
2. Huynh K, Vaqar S, Gulick PG. *Hiv prevention. In treasure island (fl);* 2025.
3. Fast-Track: *ending the aids epidemic by 2030 [internet]. Unaids. 2014.* Available from: unaids.org
4. UNAIDS. *Fact sheet 2024, global hiv statistics. 2025;*1–7. Available from: https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet
5. Swinkels HM, *vaillant aaj, nguyen ad, gulick pg. Hiv and aids. Geriatr gastroenterol [internet].* 2024 Jul 27 [cited 2025 Mar 23];659–66. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534860/
6. Global HIV/AIDS Overview | *hiv.gov [internet].* [cited 2025 Jul 12]. Available from: https://www.hiv.gov/federal-response/pepfar-global-aids/global-hiv-aids-overview
7. Plăcintă G, Curocichin G, Anatolie Vișnevschi, Nicolae B, Guțu D. *Protocol clinic național (ediția a iii-a), profilaxia pre- expunere la infecția hiv. In chișinău: ministerul sănătății;* 2025. p. 7–8.
8. Gidey K, Mache A, Hailu BY, Asgedom SW, Tassew SG, Nirayo YL. *Second-line antiretroviral treatment outcomes and predictors in tigray region, ethiopia. Infect drug resist.* 2023;16(July):4903–12.
9. Rohr JK, Ive P, Robert Horsburgh C, Berhanu R, Shearer K, Maskew M, et al. *Marginal structural models to assess delays in second-line hiv treatment initiation in south africa. Plos one.* 2016 Aug 1;11(8).
10. Ssempijja V, Nakigozi G, Chang L, Gray R, Wawer M, Ndyanabo A, et al. *Rates of switching to second-line antiretroviral therapy and impact of delayed switching on immunologic, virologic, and mortality outcomes among hiv-infected adults with virologic failure in rakai, uganda. Bmc infect dis [internet].* 2017 Aug 22 [cited 2025 Jul 18];17(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28830382/
11. Zealiyas K, Gebreegziabxier A, Getaneh Y, Kidane E, Woldesemayat B, Yizengaw A, et al. *Viral suppression and hiv drug resistance among patients on second-line antiretroviral therapy in selected health facility in ethiopia. Viruses* 2025, Vol 17, Page 206 [Internet]. 2025 Jan 31 [cited 2025 Jul 18];17(2):206. Available from: https://www.mdpi.com/1999-4915/17/2/206/htm
12. BernabCrossed D Sign© KJ, Siedner M, Tsai AC, Marconi VC, Murphy RA. D*etection of hiv virologic failure and switch to second-line therapy: a systematic review and meta-analysis of data from sub-saharan africa. Open forum infect dis [internet].* 2022 May 1 [cited 2025 Jul 18];9(5). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35434173/
13. Mwavika ET, Kunambi PP, Masasi SJ, Lema N, Kamori D, Matee M. *Prevalence, rate, and predictors of virologic failure among adult hiv-infected clients on second-line antiretroviral therapy (art) in tanzania (2018–2020): a retrospective cohort study. Bull natl res cent 2024 481 [internet].* 2024 Oct 1 [cited 2025 Jul 18];48(1):1–13. Available from: https://bnrc.springeropen.com/articles/10.1186/s42269-024-01248-5
14. Sivamalar S, Dinesha TR, Gomathi S, Pradeep A, Boobalan J, Solomon SS, et al. *Accumulation of hiv-1 drug resistance mutations after first-line immunological failure to evaluate the options of recycling nrti drugs in second-line treatment: a study from south india. Aids res hum retroviruses [internet].* 2017 Mar 1 [cited 2025 Jul 18];33(3):271–4. Available from: /doi/pdf/10.1089/aid.2016.0070?download=true
15. Obasa AE, Mikasi SG, Brado D, Cloete R, Singh K, Neogi U, et al. *Drug resistance mutations against protease, reverse transcriptase and integrase inhibitors in people living with hiv-1 receiving boosted protease inhibitors in south africa. Front microbiol [internet].* 2020

Mar 20 [cited 2025 Jul 18];11:509803. Available from: www.frontiersin.org

16. Hadaye RS, Jambhale VB, Shastri S. *Assessment of adherence and factors contributing to non-adherence among patients on anti-retroviral therapy in a tertiary care hospital: a cross sectional study. J fam med prim care [internet].* 2020 [cited 2025 Apr 13];9(4):1921. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7346934/

17. Makwaga O, Adhiambo M, Mulama DH, Muoma J, Adungo F, Wanjiku H, et al. *Prevalence of human immunodeficiency virus-1 drug-resistant mutations among adults on first- and second-line antiretroviral therapy in a resource-limited health facility in busia county, kenya. Pamj* 2020; 37:311 [Internet]. 2020 Dec 3 [cited 2025 Jul 18];37(311):311. Available from: https://www.panafrican-med-journal.com//content/article/37/311/full

18. Azijn H, Tirry I, Vingerhoets J, De Béthune MP, Kraus G, Boven K, et al. *Tmc278, a next-generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (nnrti), active against wild-type and nnrti-resistant hiv-1. Antimicrob agents chemother.* 2010 Feb;54(2):718–27.

19. Moore DM, Nanfuka M, Zhang W, Okoboi S, Kaleebu P, Kapaata A, et al. *Limited impact of first-line drug resistance mutations on virologic response among patients receiving second-line antiretroviral therapy in rural uganda. J acquir immune defic syndr [internet].* 2023 Jan 1 [cited 2025 Jul 18];92(1):84–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36150042/

20. Ryom L, De Miguel R, Cotter AG, Podlekareva D, Beguelin C, Waalewijn H, et al. *Major revision version 11.0 of the european aids clinical society guidelines 2021. Hiv med.* 2022 Sep;23(8):849–58.

21. Gandhi RT, Bedimo R, Hoy JF, Landovitz RJ, Smith DM, Eaton EF, et al. *Antiretroviral drugs for treatment and prevention of hiv infection in adults: 2022 recommendations of the international antiviral society-usa panel. Jama [internet].* 2023 Jan 3 [cited 2025 Apr 13];329(1):63–84. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36454551/

22. Holban T, Bîstrițchi I, Oltu I, Climașevschi I. *Infecția cu hiv la adult și adolescent. Protocol clinic național (ediția iii) pcn – 211.* 2022.

23. Holban T, Bîstrițchi I, Oltu I, Climașevschi I, Popovici S, Condrat I. *Pcn - 211. Infecţia cu hiv la adult şi adolescent. Protocol clinic naţional. 2018, editor. Chişinau;* 2018. 22–27 p.

24. Micșanschi P, Bîstrițchi I, Cojocaru S, Climașevschi I, Spînu C, Holban T. *Eșecul terapeutic și eficacitatea tratamentului antiretroviral de linia ii la pacienții hiv infectați din*. In Chișinau; 2017. p. 205–9. Available from: http://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/5411

25. Bîstrițchi I, Holban T, Micșanschi P. *Tratamentul antiretroviral în infectia hiv/sida (compendiu pentru studenti si rezidenti). 18th–22nd ed.* Chișinau; 2019. 18–22 p.

26. Engler K, Lènàrt A, Lessard D, Toupin I, Lebouché B. *Barriers to antiretroviral therapy adherence in developed countries: a qualitative synthesis to develop a conceptual framework for a new patient-reported outcome measure. Aids care.* 2018;30(sup1):17–28.

27. Boender TS, Sigaloff KCE, McMahon JH, Kiertiburanakul S, Jordan MR, Barcarolo J, et al. *Long-term virological outcomes of first-line antiretroviral therapy for hiv-1 in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. Clin infect dis an off publ infect dis soc am.* 2015 Nov;61(9):1453–61.

28. Tao Y, Xiao X, Zhang C, Xie Y, Wang H. *Prevalence of delayed antiretroviral therapy initiation among people living with hiv: a systematic review and meta-analysis. Plos one.* 2023;18(10):e0286476.

29. World Health Organization. *Consolidated guidelines on hiv prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach [internet]. World health organization; 2021* [cited 2025 Mar 23]. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/9789240031593

30. Hamers RL, Rinke de Wit TF, Holmes CB. *Hiv drug resistance in low-income and middle-income countries. Lancet hiv [internet].* 2018 Oct 1 [cited 2025 Mar 23];5(10):e588–96. Available from: https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S2352301818301735

31. Baggaley RF, Irvine MA, Leber W, Cambiano V, Figueroa J, McMullen H, et al. *Cost-effectiveness of screening for hiv in primary care: a health economics modelling analysis. Lancet hiv.* 2017 Oct;4(10):e465–74.

32. SeyedAlinaghi S, Afsahi AM, Moradi A, Parmoon Z, Habibi P, Mirzapour P, et al. *Current art, determinants for virologic failure and implications for hiv drug resistance: an umbrella review. Aids res ther.* 2023 Oct;20(1):74.

33. Ndahimana J d'Amour, Riedel DJ, Mwumvaneza M, Sebuhoro D, Uwimbabazi JC, Kubwimana M, et al. *Drug resistance mutations after the first 12 months on antiretroviral therapy and determinants of virological failure in rwanda. Trop med int health.* 2016 Jul;21(7):928–35.

C.Z.U.: [616.98:579.862.1]-002.365-06-089
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.2-82.20

TRATAMENTUL CHIRURGICAL CONTEMPORAN AL COMPLICAȚIILOR ERIZIPELULUI

Serghei IGNATENCO, dr.în med.,conf.univ.,
Alexei ANTOCI, chirurg-rezident

Clinica de Chirurgie nr.1 „Nicolae Anestiadi”,
USMF „Nicolae Testemițanu”,Chișinău, Republica Moldova

e-mail: *serghei.ignatenco@usmf.md*

Rezumat.

Studiul cuprinde 443 pacienţi cu erizipel în perioada 2006-2025. B-181, F-262, vârsta cuprinsă între 21-89 ani. 372(83,97%) pacienți au avut peste 50 ani. Forma eritematoasă a fost stabilită la 32 pacienți (7,22%), eritematos-buloasă -30 (6,77%), eritematos-hemoragică – 20 (4,53%), buloasă hemoragică – 67 (15,12%) și complicațiile distructive ale erizipelului la 294 (66,36%). Complicațiile minore - 42,21% (187), majore -24,15% (107). La 411 (92,78%) erizipelul a fost localizat pe gambă. Sunt prezentate particularităţile intervenţiei chirurgicale în funcție de forma și complicațiile erizipelului, tehnicile noi de ameliorare a tratamentului – inciziilor decompresive ale dermei, utilizarea în premieră a presiunii negative (VAC-vacuum assisted closure) și aparatului Ilizarov pentru protejarea grefelor de piele pe plăgile localizate pe suprafaţa posterioară și cele circulare ale gambei. Utilizarea VAC aspiraţiei a micșorat durata tratamentului de 2 ori. Bicillina 5 este indicată cu scop profilactic după externare o dată la 3 săptămâni, minimum 6 luni, în formele recurente până la 1-1,5 ani. Toate etapele, de conduită chirurgicală a pacienţilor cu erizipel, sunt argumentate cu fotoimagini proprii.

Cuvinte cheie: aparatul Ilizarov, complicații, erizipel, presiune negativă,tratament.

Summary. A contemporary approach to the surgical management of erysipelas complications.

The study enrolled 443 patients diagnosed with erysipelas between 2006 and 2025. The sample included 181 male participants and 262 female participants, with ages ranging from 21 to 89 years. The majority of the patient was over 50 years old, 372 (83.97%) subjects. The erythematous form was identified in 32 patients (7.22%), erythematous-bullous in 30 (6.77%), erythematous-hemorrhagic in 20 (4.53%), bullous hemorrhagic in 67 (15.12%), and destructive complications of erysipelas in 294 (66.36%). The occurrence of minor complications was recorded in 42.21% (187) of the cases, while major complications were noted in 24.15% (107). In 411 (92.78%) cases, erysipelas was localized on the lower leg. The surgical intervention for erysipelas is contingent upon the form and complications of the condition. New techniques for improving treatment include decompressive incisions of the dermis, the first use of negative pressure (VAC-vacuum assisted closure), and the Ilizarov apparatus to protect skin grafts on wounds located on the posterior and circular surfaces of the calf. The utilization of VAC aspiration resulted in a 50% reduction in treatment duration The use of VAC aspiration reduced the duration of treatment by one-half. Bicillin 5 was prescribed as a prophylactic treatment after discharge, administered once every 3 weeks for a minimum of 6 months, and indicated for recurrent forms up to 1-1.5 years. The surgical management of patients with erysipelas is supported by our own photographic images.

Keywords: Ilizarov apparatus, complications, erysipelas, negative pressure, treatment.

Резюме. Современное хирургическое лечение осложнений рожи.

В настоящей работе представлен предложеным нами комплексный алгоритм хирургического лечения 443 больных с рожей за период 2006–2025 гг. М – 181, Ж – 262, возраст болных от 21 до 89 лет. 372 (83,97%) пациента были старше 50 лет. Эритематозная форма заболевания установлена у 32 (7,22%) пациентов, эритематозно-буллезная – у 30 (6,77%), эритематозно-геморрагическая – у 20 (4,53%), геморрагически-буллезная – у 67 (15,12%), деструктивные осложнения – у 294 (66,36%). Приведена классификация рожи и предложена классификация её деструктивных осложнений, которые разделены на незначительные – у 42,21% (187) и тяжелые – у 24,15% (107). У 411 (92,78%) больных рожа локализовалась на голени. Представлены особенности хирургического вмешательства при различных формах и осложнениях рожи, новые технологии для улучшения лечения – декомпрессивные разрезы кожи, использование в премьере отрицательного давление (VAC-vacuum assisted closure), которое сократило сроки лечения на 2 раза и аппарата Илизарова для защиты кожных трансплантатах на ранах расположенных на задней поверхности и окружности голени. Бициллин-5 назначается с профилактической целью после выписки из стационара 1 раз в 3 недели, не реже 6 месяцев, при рецидивирующих формах – до 1–1,5 лет. Все этапы комплексного алгоритма хирургического ведения больных с рожей подтверждены фотоснимками сделанными автором статьи.

Ключевые слова: апарат Илизарова, лечение, осложнения, отрицательное давление, рожистое воспаление.

Înroducere.

Erizipelul (din poloneza róża înseamnă „roșu”, din latină erysipelas, înseamnă „piele roșie”) este o boală infecțioasă acută a pielii, cauzată de streptococul beta-hemolitic, cel mai agresiv din grupa A (S. pyogenes). Erizipelul este denumit și „Focul Sfântului Anton” datorită erupției cutanate intense, cu aspect arzător. Indiferent de forma de erizipel, streptococii acționează ca un „factor declanșator” pentru dezvoltarea bolii. Streptococul beta-hemolitic este capabil să provoace hemoliză erirtocitelor, să perturbeze sistemul imun și sistemul de coagulare a sângelui [1,2]. Tulburările în sistemul proceselor de formare a trombilor în focarul inflamator sunt considerate a fi factorul principal în formarea necrozei tisulare în cazurile severe de erizipel [3,4]. În ultimele decenii, observațiile clinice și epidemiologice ale multor autori au remarcat o modificare a simptomelor clinice și a evoluției erizipelului, care sunt extrem de severe indiferent de localizare. Se observă o creștere a numărului de pacienți cu forme hemoragice primare (mai mult de 60%), necrotice distructive, care necesită spitalizare pe o perioadă îndelungată de timp și, ca urmare, costuri economice semnificative, iar zonele extinse de afectare locală duc la invaliditate [5,6,7,8,9]. În structura bolilor departamentelor purulent-septice, erizipelul ocupă unul dintre locurile principale, reprezentând, conform datelor diferiților autori, 8,2 până la 20% [10]. În literatura de specialitate sunt opimii controversate în privința clasificării erizipelului. Timp de mulți ani, medicina practică a folosit clasificarea propusă de E.A. Galperin cu unele completări de către V.L. Cherkasov, conform căreia se disting următoarele forme ale bolii [1,11,20]:

1. După natura manifestărilor locale:

● Eritematoasă: caracterizată prin roșeața pielii cu margini clare neuniforme, ridicate, cum ar fi o «hartă geografică». Pielea din zona eritemului este infiltrată, încordată, fierbinte, dureroasă la palpare

● Eritematos-buloasă: îngroșarea pielii cu formarea veziculelor cu lichid transparent

● Eritematos-hemoragică: îngroșarea pielii este combinată cu sufuziuni hemoragice intradermale

● Buloasă-hemoragică: îngroșarea pielii cu sufuziuni hemoragice, iar deasupra acesteia - vezicule umplute cu lichid amestecat cu sânge

2. După gradul de intoxicație (severitate):

● Ușoară – temperatură 37–38°C, slăbiciune ușoară și stare generală de rău

● Moderată – creșterea temperaturii la 38–40 °C, apar dureri de cap, dureri musculare, frisoane, slăbiciune generală

● Severă – temperatură corporală 40 °C și peste, dureri de cap chinuitoare, posibile convulsii și modificări ale stării de conștiență, puls slab

3. După frecvența recurenței erizipelul poate fi:

● primar - erizipelul acut se dezvoltă pentru prima dată după ce infecția a pătruns în organism din mediul extern

● recurent – apare la o persoană care a avut deja erizipel cu cel puțin 2 ani în urmă, apare pe o altă parte a corpului

● recurent – erizipelul se dezvoltă întotdeauna în același loc, perioada de recurență este de la câteva zile până la 2 ani.

Erizipelul primar este cel mai des localizat pe față, recidivant – pe extremitățile inferioare. Se face distincție între recidivele precoce (până la 6 luni) și cele tardive (peste 6 luni). Dezvoltarea lor este facilitată de anumite afecțiuni și boli concomitente. Cele mai semnificative sunt focarele inflamatorii cronice, bolile vaselor limfatice și sanguine ale extremităților inferioare (flebită, tromboflebită, varice), care duc la stagnarea sângelui si a limfei, bolile cu o componentă alergică pronunțată (astm bronșic, rinită alergică), bolile de piele însoțite de mâncărime (micoze, ulcere periferice), diabetul zaharat, profesii în care pielea este adesea rănită și contaminată (șoferi, constructori, dulgheri, muncitori agricoli, bucătari, personal militar), afecțiuni în care imunitatea unei persoane este semnificativ redusă, cum ar fi vârsta înaintată, utilizarea pe termen lung a medicamentelor hormonale, SIDA, alcoolismul, consumul intravenos de droguri, neglijarea igienei [10,11].

4. După prevalența manifestărilor locale:

● localizate - este afectată doar o parte a corpului, cum ar fi tibia, fața sau antebrațul

● diseminate - sunt afectate mai multe părți ale corpului din apropiere, cum ar fi brațul și trunchiul

● migratoare – inflamația apărută pe gambă migrează spre coapsă

● metastatice - inflamația apare pe diferite părți ale corpului, cum ar fi fața și gamba

5. Complicațiile erizipelului:

● locale (abcese, flegmon, necroză cutanată, flebită, tromboflebită etc.) - apar în apropierea locului inflamației

● generale (sepsis, șoc toxic infecțios, embolie pulmonară)

6. Consecințele erizipelului:

● limfostază persistentă (edem limfatic, limfedem)

● elefantiazis secundar (fibredem)

În practica chirurgicală, este mai frecvent utilizată o altă clasificare, în care, în funcție de natura manifestărilor locale, se disting patru forme [4,12]:

- eritematoasă
- buloasă
- flegmonoasă
- necrotică (sau gangrenoasă)

În acest caz, formele eritematoasă și buloasă sunt considerate faze ale unui singur proces, care poate fi complicat de flegmon sau necroză tisulară [13, 14].

La copii se conduc de următoarea clasificare [15]:

- eritematoasă - caracterizată prin înroșirea pielii
- buloasă – apariția de vezicule
- hemoragică – sufuziuni hemoragic la nivelul pielii
- flegmonaosă – necroza stratului adipos subcutanat
- gangrenoasă - necroza țesuturilor mai profunde decât stratul adipos subcutanat (fascia, mușchi)

Patogenia erizipelului este complexă și poate fi reprezentată schematic astfel [12]:

1. Penetrarea streptococului în piele;
2. Reproducerea microbilor în capilarele limfatice ale dermului cu apariția unui proces inflamator în ele;
3. Penetrarea toxinelor streptococice în fluxul sanguin, provocând apariția sindromului de intoxicație;
4. Formarea unui focar local de inflamație a pielii și limfadenitei regionale;
5. Dereglarea circulației limfatice capilare în piele și a microcirculației sanguine cu formarea limfostaziei și sufuziunilor hemoragice; formarea veziculelor cu conținut seros din cauza presiunii hidrostatice ridicate a exudatului inflamator în țesuturi;
6. Formarea de focare de infecție streptococică cronică în piele și ganglionii limfatici regionali, care în unele cazuri duce la dezvoltarea recidivelor bolii;
7. Dezvoltarera complicațiilor sub formă de necroză, flegmon, gangrene.

Pe de altă parte, până în prezent nu există o viziune unică asupra patogenezei formelor destructive ale bolii (flegmonoasă, necrotică-gangrenoasă). Prin urmare, rămâne nerezolvată întrebarea dacă formele destructive ale erizipelului sunt forme primare ale erizipelului sau sunt complcații ale lui. V.L. Cherkasov, M.P. Korolev și alții consideră formele destructive ca complicații ale erizipelului, iar A.G Hasanov, V.I. Struchkov și colab. le consideră forme independente ale bolii.

Ca orice boală infecțioasă, tabloul clinic al erizipelul are mai multe etape: perioada de incubație, debutul, apogeul bolii și recuperarea. Perioada de incubație a erizipelului variază de la câteva ore până la 5 zile [18,19]. Debutul bolii este de obicei acut, durează până la 1-2 zile și se caracterizează prin dezvoltarea rapidă a simptomelor de intoxicație generală (febra 38-40°C, apar dureri de cap, slăbiciune, dureri musculare, greață). Modificările locale ale pielii la această etapă lipsesc, dar în locurile unde ar trebui să apară în curând, pacienții observă senzații neplăcute – arsură, furnicături, uneori durere sau senzație de distensie [19,20,21,22]. Apogeul bolii este perioada în care febra și intoxicația sunt cele mai pronunțate (febra peste 40°C, frisoane,convulsii), apar manifestări locale caracteristice erizipelului [1,18]. Dacă tratamentul a fost inițiat la timp durata febrei nu depășește de obicei 5 zile. La 10-15% dintre pacienți, febra persistă mai mult de 7 zile, ceea ce se observă de obicei în cazul unui proces extins și al unei terapii etiotropice insuficiente. Cea mai lungă perioadă febrilă se înregistrează în cazul erizipelului bulos-hemoragic. În perioada de recuperare mai devreme are loc normalizarea temperaturii și dispariția intoxicației, decât dispariția manifestărilor locale. Manifestările locale acute ale bolii persistă până la 5-8 zile, în formele hemoragice până la 12-18 zile și mai mult. Efectele reziduale ale erizipelului, care persistă timp de câteva luni, includ pastozitatea și pigmentarea pielii [2,4]. O valoare prognostică nefavorabilă (cu probabilitatea recidivei precoce) o au ganglionii limfatici măriți și dureroși, și persistența prelungită a edemului limfatic, care trebuie considerat ca un stadiu incipient al elefantiazei secundare [2,5]. Hiperpigmentarea zonelor cutanate de pe extremitățile inferioare la pacienții care au avut erizipel bulos hemoragic poate persista toată viața. Erizipelul poate apărea în orice perioadă a anului, dar incidența maximă a erizipelului apare în perioada vară-toamnă. Acest lucru se datorează probabil faptului că în natură, în timpul grădinăritului sau al odihnei active, oamenii își lezează mai des pielea. Formele recurente de erizipel se întâlnesc - în sezonul rece [18].

Apariția recidivelor, după erizipelul primar sau secundar se explică prin prezența unor focare persistente în ganglionii limfatici regionali și în piele a infecției endogene cronice, datorită formării formelor - L de streptococi, care sunt capabile să persiste timp de mulți ani după recuperarea clinică [7,17,23,24].

Complicațiile erizipelului, în principal locale, sunt observate la 5-8% dintre pacienți. Complicațiile locale ale erizipelului includ abcese, flegmon, necroză cutanată, pustulizarea bulelor, flebită, tromboflebită, limfangită și periadenită. Complicațiile apar cel mai adesea la pacienții cu erizipel bulos-hemoragic. În cazul tromboflebitei, sunt afectate venele subcutanate și, mai rar, venele profunde ale piciorului. Complicațiile generale la pacienții cu erizipel se dezvoltă rar – aproximativ 0,1-0,5%. Se știe că în timpul dezvoltării complicațiilor erizipelului, cel

mai frecvent are loc schimbarea agentului etiologic inițiator - streptococului β-hemolitic - în stafilococ coagulazo-negativ cu activitate antilizozomală ridicată, iar la un număr mai mic de cazuri, este prezentă microflora gram-negativă în principal bacterii E. coli din familia Enterobacteriacae [5,25].

Astăzi, există un întreg arsenal de terapie medicamentoasă: antibiotice, anticoagulante, vitamine, enzime și numeroase metode de tratament chirurgical al formelor complicate și necomplicate de erizipel: necrectomie, utilizarea metodelor extracorporale, inciziilor de decompresie, terapiei limfotrope indirecte etc. În ciuda prezenței multor metode de tratament, incidența erizipelului, în special a complicațiilor, rămâne ridicată, numărul recidivelor continuă să crească, ceea ce dictează o căutare suplimentară de noi metode de tratament al acestei nozologii [26,27]. După cum s-a menționat erizipelul este o boală infecţioasă. În acest contest apare întrebarea unde trebue internați și tratați acești pacienți? Experienţa clinică pe parcursul anilor a dus la o decizie comună, astfel formele necomplicate ale erizipelului sunt tratate de către infecţionist, iar complicațiile lui ţin de competenţa chirurgului. Tratamentul complicațiilor trebuie efectuat în departamentele chirurgicale septice [28]. Tratamentul chirurgical al complicațiilor locale ale erizipelului devine tot mai frecvent un subiect de discuţii în literatura de specialitate. În sursele literare nu există opinii comune în ceea ce priveşte volumul intervenţiei chirurgicale.Unii autori pledează pentru un tratament conservativ cu efectuarea inciziilor şi necrectomiilor limitate [26].Alţii propun de efectuat debridări agresive a ţesuturilor necrotice, fără să precizeze conduita de mai departe a plăgii [20].Aceste discuţii din punctul nostru de vedere sunt prezente din cauza lipsei unei clasificări a complicaţiilor locale ale erizipelului.Durata de pregătire a plăgilor formelor distructive ale erizipelului pentru închiderea lor cu ajutorul metodelor tradiţionale este destul de lungă. În literatura de specialitate consacrate chirurgiei septice pentru pregătirea şi închiderea mai rapidă a plăgilor este folosită presiunea negativă -VAC-vacuum assisted closure [29], însă această metodă în tratamentul erizipelului nu este utilizată.Altă problemă majoră în tratamentul complcațiilor erizipelului este protejarea grefelor de piele aplicate pe plăgile situate pe suprafaţa posterioară şi circulară a membrelor. În acest scop sunt folosite diferite construcţii, care cu părere de rău nu sunt eficiente. Date despre folosirea aparatului Ilizarov în acest aspect în literatură lipsesc. Cele expuse mai sus accentuează importanţa:

1. Elaborării unei clasificări a complicaţiilor locale şi a unui algoritm complex de conduită chirurgicală al acestor complcații.

2. Utilizării presiunii negative (VAC) şi aparatului Ilizarov în tratamentul complicațiilor erizipelului.

Material și metode.

În secția de chirurgie septică a IMSP Institutului de Medicină Urgentă, în perioada 2006-2025, au fost tratați 17301 de pacienți cu boli purulent-septice. Erizipelul a fost diagnosticat la 443 (2,56%) pacienți cu vârsta cuprinsă între 21-89 de ani, dintre care 181 (40,86%) au fost bărbați și 262 (59,14%) au fost femei. Erizipelul la vârsta 21-30 ani a fost constatat la 6 pacienți (1,35%), 31-40 – la 19 (4,29%), 41-50 – la 46 (10,38%), 51-60 – la 102 (23,03%), 61-70 – la 153 (34,54%), 71-80 - la 78 (17,61%) după 81 ani -39 (8,8%) pacienți. Forma eritematoasă a fost stabilită la 32 pacienți (7,22%), eritematos-buloasă la 30 (6,77%), eritematos-hemoragică la 20 (4,53%), buloasă hemoragică la 67 (15,12%) și complicațiile distructive ale erizipelului (CDE) la 294 (66,36%). În alte serii relatate în literatură complicațiile s-au dezvoltat la 47% pacienții [9].

Erizipelul la 15 (3,38%) pacienți a fost localizat pe membrul superior, la 1 (0,23%) - pe față și partea piloasă a capului, la 16 (3,61%) - pe coapsă, la restul 411 (92,78%) - pe gambă. Complicațiile distructive ale erizipelului conform clasificării propuse de noi au fost repartizate astfel:

Clasdificarea CDE

A. Complicații minore – 187(42,21%) pacienți
   a) Pustulizarea bulelor – 7
   b) Necroze superficiale limitate ale pielei – 149 (figura1)
   c) Abcese mici – 31

B. Complicaţii majore – 107(24,15%) pacienţi
   a) Necroze profunde ale pielei – 49 (figura 2)
   b) Flegmoane – 54 (figura 3)
   c) Fasciite – 3
   d) Tromboflebită a venelor superficiale a gambei – 1

Figura 1. Necroză superficială limitată a pielei

Figura 2. Necroză profundă a pielii

*Figura 3.*Complcație - flegmon a gambei

În lucrare sunt incluse rezultatele utilizării presiunii negative în tratamentul formelor distructive majore ale erizipelului la 17 pacienți prezentate de noi în tezele al XIII-lea Congres al Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi" din Republica Moldova din 2019 [30]. Vacuum aspiraţia (VAC-vacuum assisted closure) este o tehnologie deja nu nouă, care în tratamentul erizipelului n-a fost utilizată. Noi, în premieră, utilizând această tehnologie am demonstrat eficacitatea ei în pregătirea plăgii pentru închiderea ei cu suturi secundare sau autodermă. Studiul a cuprins 17 pacienţi cu complicaţii locale majore ale erizipelului. Toţi pacienţii au fost supuşi debridării chirurgicale agresive. 9 din ei au primit tratament tradiţional, iar la 8 s-a utilizat presiunea negativă. Eficacitatea tratamentului a fost apreciată după coeficientul reducerii edemului în dinamică (CRE) şi numărul de zile pat. CRE =(CApt-CAdt): CApt, x 100%, unde CApt – coeficientul asimetriei Alberton până la tratament, CAdt - coeficientul asimetriei Alberton după tratament;Coeficientul de asimetrie Alberton (CA) s-a calculat după formula: CA= (Cb-Cs):Cs x 100%, unde Cb – circumferinţa membrului bolnav, Cs – circumferinţa membrului sănătos în centimerti. Circumferinţa membrului bolnav s-a măsurat la nivelul edemului maximal şi simetric la cel sănătos [31].

Rezultate și discuții.

După cum s-a menționat în ultimele decenii, observațiile clinice și epidemiologice ale multor autori au remarcat o modificare a simptomelor clinice și a evoluției erizipelului. Se observă o creștere a numărului de pacienți cu forme hemoragice primare și complicații distructive. La noi acești pacienși au alcătuit 87%. Cu părere de rău, medicii slab cunosc tactica medicală și chirurgicala în fiecare formă de erizipil și complcație a lui, mai ales tratamentul local. Reeșind din aceste considerente am socoitit utilă familiarizarea medicilor generaliști și chirurgilor cu experiența noastră de tratament a pacienților cu erizipel.

Tratamentul l-am devizat în conservativ și chirurgical.

Tratamentul conservativ a fost efectuat la toți pacienții și a inclus:

1. Regim la pat – (100%) cu menținerea zonei infectate ridicate, pentru reducerea edemului local, asigurarea fluxului sanguin normal și prevenirea coagulării;

2. Tratament antibacterial pe cale injectabilă 10 -14 zile este tratamentul principal necesar pentru a eradica infecția:

a) monoterapie (42,1%) – (benzilpenicilină 6-8 mln; Ampicilină 1g x 4 ori ; cefazolină 1g x 4-6 ori ; ceftriaxon- 1g x 2ori; ciprofloxacină 500mg x 4 ori)

b) biterapie (57,9%) – (Peniciline + aminoglicozide; Cefalosporine +amino-glicozide; Cefalosporine + peniciline; Cefalosporine + metronidazol).

3. Terapia de detoxifiere este o parte integrală a tratamentului complex al erizipelului din primele zile ale bolii. Volumul terapiei perfuzabile a fost selectat individual, ținând cont de forma bolii **și** de severitatea simptomelor de intoxicație,variind de la 1000-1500,0 (Sol.NaCl 0,9%; Sol.Ringer)

4. Anticoagulante: (Heparina – 48,98%; Fraxiparina – 29,12%; Clexan -21,90%)

5. Analgezice antiinflamatorii (Paracetamol 1000mg – 72,23; Dexalgină 25mg – 16,03%)

6. Vasodilatatoare periferice la paciienții diabetici (Pentoxifilină 20 mg/5,0) – 31,6%

7. Desensibilizante (Sol.Dimidrol 1%-2,0 x 3 ori) – (100%)

8. Vitaminoterapia (Vit.C, B-1, B-6, B-12) - (95%)

9. Tratament local – Aplicaţii cu betadină 10% - (52,6%), levomicol- (47,4%) [32]

10. Fizioterapia – raze ultraviolete, magnetoterapia – (100%)

11. Bicillina 5 – cu scop profilactic după externare o dată la 3 săptămâni, minimum 6 luni, în formele recurente până la 1-1,5 ani. Cu această tactică sunt de accord și alți autori [33,34]

În tratamentul pacienților cu erizipel, locul de frunte îi revine tratamentului chirurgical precoce al zonei procesului patologic. Această afirmație nu se aplică doar formei eritematoase de erizipel, când tratamentul local nechirurgical poate lichida procesul patologic. La 32 pacienți cu forma eritematoasă suprafețele pielei afectate au fost badijonate cu betadină de 10%.

Tratamentul chirurgical variază în funcție de forma și complicația bolii și trebuie efectuat cât mai curând posibil din momentul internării pacientului în spital.

1. În forma eritematos-buloasă la 20 pacienți la care bulele au fost intacte și conțineau lichid seros vizual fără amestec de puroi, acestea sau tăiat cu grijă la una dintre margini și, după ce exudatul a fost îndepărtat pe locul inflamației s-a aplicat un pansament cu betadină de 10% sau levomicol, care se schimbă 1 dată în 24 ore. Epidermisul nu se înlătură, sub el are loc epitelizarea pielii.

2. În forma eritematoasă-hemoragică la 18 pacienți pielea a fost badijonată cu betadină de 10%

Figura 4. Efectul local după dermatomiea decompresivă

Figura 5. Debridarea chirurgicală agresivă a focarului necrotic

Figura 6. Fixarea bureților din poliuretan

de 2-3 ori în 24 ore fără aplicare de pansament. La 2 pacienți a fost efectuată dermatomiea decompresivă.

3. În forma buloasă-hemoragică, la 11 pacienți internați deja cu bulele deschise plăgile au fost duse sub pansament cu levomicol, la 51 pacienți s-a efectuat deschiderea bulelor cu evacuarea lichidului pathologic (lichid sero-hemoragic, sânge). Epidermisul la acești pacienți obligator se înlătură pentru supraveghera adecvată a procesului din plagă. Plăgile formate 1-2 zile au fost duse sub pansament cu apă oxigenată de 6%, apoi cu levomicol. În 5 cazuri a fost efectuată dermatomiea decompresivă [26]. Această metodă asigură drenajul complet, scurgerea limfei infectate și reducerea presiunii în profunzimea țesuturilor subiacente, astfel are loc scăderea penetrării microorganismelor, a produselor toxice din locul inflamației în sistemul limfatic general, reducerea edemului tisular, se îmbunătățește microcirculația, ceea ce asigură o scădere a dezvoltării complicațiilor sub formă de necroză, flegmon, gangrene. Tehnica de efectuare: Inciziile de decompresie se efectuează sub anestezie locală cu soluție de novocaină 0,5% cu lungimea de 1,5-2 cm în grosimea dermei și țesutului adipos subcutan până la fascie. Localizarea inciziilor este zona de țesut edematos și hiperemic. Numărul de incizii depinde de suprafața zonei afectate (figura 4).

Indicațiile pentru inciziile de decompresie sunt: debutul acut al bolii cu simptome pronunțate de intoxicație, creșterea temperaturii corporale la 38-39°C, sindromul durerii severe, edem sever al membrelor,

4. Tratamentul chirurgical al complicațiilor distructive *minore* ale erizipelului

a) Deschiderea bulelor pustulizate (n=7) şi abceselor mici (n=9), excizia necrozelor superficiale limitate ale pielei (n=67) au fost effectuate în sala de pansamente. Restul abceselor mici (n=22) și excizia necrozelor superficiale limitate ale pielei (n=82) au fost tratate în sala de operație sub anestezie spinală și generală.

b) Revizia şi sanarea zilnică a plăgii. Primul pansament îl efectuăm a 2-a zi în sala de pansamente **și** nu la patul bolnavului.

c) Tratamentul local al plăgii l-am ecfectuat cu soluție de decasan 0,2 mg/ml, betadină, apă oxigenată de 6% sau unguente hidrosolubile (levomicol,levasin)

5. Tratamentul chirurgical al complicațiilor distructive *majore* ale erizipelului include:

a) Debridarea chirurgicală agresivă a focarului necrotic

b) Revizia şi sanarea zilnică a plăgii sub anestezie generală

c) Tratamentul plăgii cu betadină, unguente hidrosolubile (levomicol, levasin)

d) Vacuum aspiraţia plăgii (VAC-vacuum assisted closure)

e) Aplicarea suturilor secundare

f) Aplicarea aparatului Ilizarov

g) Autodermoplastia

Debridarea chirurgicală primară și repetată agresivă a focarului necrotic în toate 107 cazuri a fost efectuată în sala de operație sub anestezie spinală sau generală, după principiul exciziei, înlăturând toate ţesuturile necrozate şi edemaţiate (figura 5). În cazurile implicării în proces a fasciilor (n=3) și venelor superficiale a gambei(n=1) am recurs la excizia lor în limita tesuturilor sănătoase. Plăgile nou formate după debridare, cel mai frecvent le tamponăm cu meșe îmbibate cu apă oxigenată de 6% sau decasan 0,2mg/ml.

Trebue să menționăm că foarte des în necrozele profunde ale pielii (figura 2), unii medicii tratează focarul local cu aplicații de betadină evitând debridarea chirurgicală, așteptând reinvierea acestei derme demult moartă. În așa cazuri recomandăm să acționați activ și să nu puneți în pericol viața pacientului.

Revizia şi sanarea zilnică a plăgii sub anestezie general.

După debridarea inițială primul pansament îl efectuăm a 2-a zi în sala de operaţie sub anestezie generală. Plaga trebuie să fie atent examinată în vederea excluderii noilor zone de necroză, care pot surveni. În caz de apariţie a acestora, se recurge la debridarea repetată. Vrem să menţionăm, că succesul tratamentului depinde de calitatea debridării chirurgicale inițiale. Şedinţele chirurgicale (pansamentele) trebuie efectuate zilnic în sala de operație, sub anestezie generală, până la stoparea procesului necrotic.

c) Tratamentul local al plăgii l-am efectuat cu aceleași remedii utilizate în tratamentul plăgilor complicațiilor distructive minore ale erizipelului (după indicații).

d) Vacuum aspirația plăgii (VAC-vacuum assisted closure).

Pentru evitarea hemoragiei din plagă, vacuum aspirația o aplicăm de la a 2 zi. Tehica aplicîrii VAC: în sala de operație după revizia plăgii, bureții din poliuretan sunt ficsați de marginile ei cu suturi isolate (figura 6). Pe membru se apică un pansament steril. În secție, pansamentul se scoate, apoi întreaga zonă se acoperă cu o peliculă antimicrobiană, adezivă, transparentă – Ioban™ 2, Opsite, KCI (figura 7). De ce pelicula n-o aplcăm în sala de operațiue? Deoarece în timpul transferului pacientului în secție foarte des pelicla se detașează. Presiunea negativă s-a menţinut la nivelul de 120 mm Hg, ciclu continuu. Reinstalarea

sistemei s-a efectuat o dată în 48 ore. După 2 reinstalări durata de aspirație poate fi mărită până la 72 ore.

Figura 7. Izolarea zonei afectate cu peliculă adezivă

Presiunea negativă reduce edemul, ameliorează fluxul de sânge în pereții plăgii, reduce cantitatea de microbi în plagă, favorizează creșterea numărului de capilare, țesutului de granulație, micșorează termenii de pregătire a plăgii pentru închiderea ei (figura 8).

Utilizarea presiunii negative în tratamentul formelor distructive majore ale erizipelului a permis micșorarea termenilor de pregătire a plăgii pentru închiderea ei cu suturi secundare sau autodermă în comparație cu grupa de control de la 44,31 ± 2,46 până la 22,57 ± 3,17 zile, ($P < 0,001$, $t = 5,42$). Plaga este gata pentru aplicarea suturilor secundare sau efectuarea autodermoplastiei, atunci când coeficientul de micșorare a edemului membrului afectat ating limitele 87,12% - 92,42% (figura 9). Durata tratamentului s-a redus de la 53,44 ± 4,74 pînă la 30,0 ± 3,43 zile ($P < 0,01$, $t = 4,0$).

e) Închiderea plăgilor cu suturi secundare.

Închiderea plăgii o facem în prezența următoarelor criterii: lipsa inflamației în jurul plăgii, acoperirea plăgii cu granulații, tipul inflamator-regenerator al frotiurilor citologice, numărul de microbi în 1 gr de țesut mai mic de 10^5. În 3 cazuri aplicarea suturilor secundare a fost efectuată pe etape sub protecția VAC (figura 10).

f) Aplicarea aparatului Ilizarov și autodermoplastia.

Figura 8. Aspectul plăgii după VAC

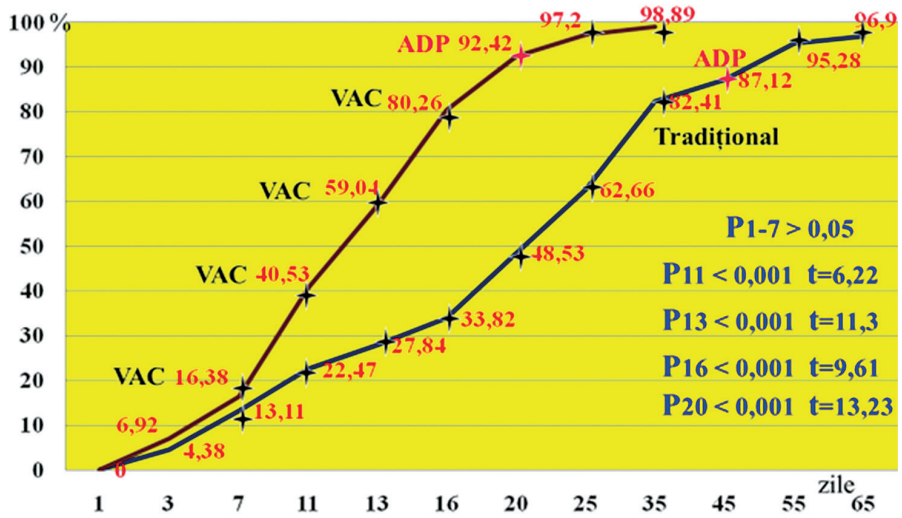


Figura 9. Coeficientul de micșorare a edemului membrului afectat la pacienții supuși VAC-ului vs tratamentului traditional

Figura 10. Închiderea plăgilor cu suturi secundare

Figura 11. Aspectul construcțiilor folosite în protejarea grefelor de piele

Figura 12. Aspectul aparatului Ilizarov utilizat pentru protejarea grefelor de piele

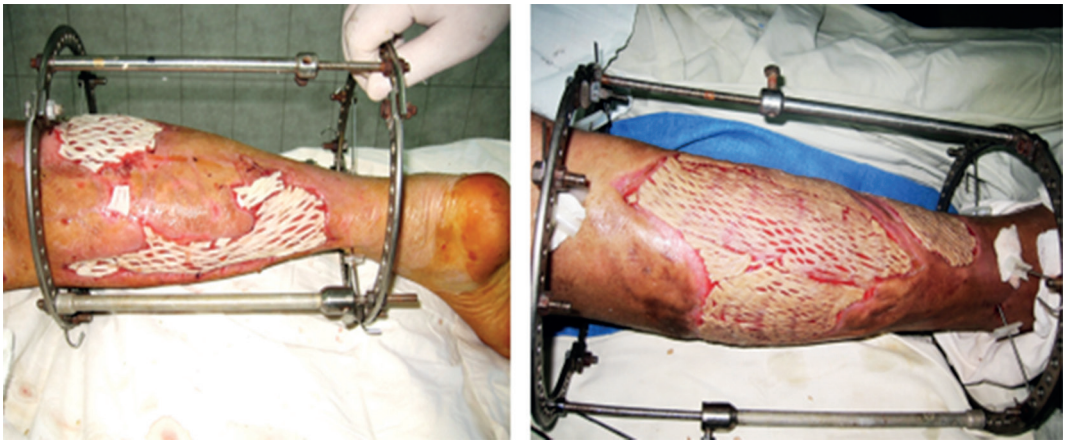


Figura 13. Aspectul autodermoplastiei

Pentru protejarea grefelor de piele aplicate pe plăgile situate pe suprafaţa posterioară şi circulară a membrelor se folosesc diferite construcţii, care cu părere de rău nu sunt eficiente din cauza, că noaptea aceste construcții în timpul somnului pacientului se cârligă și are loc deplăsarea grefelor de piele (figura 11).

Pentru rezolvarea acestei probleme, noi în premieră am propus utilizarea aparatului Ilizarov (n= 9), pentru protejarea grefelor de piele aplicate pe plăgile situate pe suprafaţa posterioară şi circulară a membrelor (figura12).

Aspectul grefelor de piele aplicate pe suprafețele plăgilor și rezultatele autodermoplastiei imediate și la distanță sunt prezentate în figurile 13, 14.

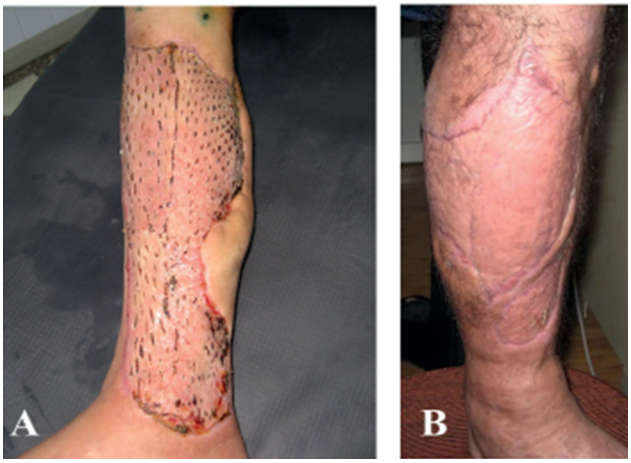


Figura 14. Rezultatul autodermoplastiei: imediate (la 10-12 zi), B- la distanță

Abaterea de la aceste principii duce la extinderea procesului supurativ-necrotic, alterarea rapidă a stării generale a pacientului, mărirea inevitabilă a volumului şi riscului intervenţiei chirurgicale.

Concluzii.

1. Debridarea chirurgicală agresivă este veriga principală în tratamentul formelor distructive ale erizipelului.

2. Dermatomia previne progresia procesului, se creează condiții pentru reducerea edemului tisular, îmbunătățirea microcirculației, ceea ce asigură o reducere a dezvoltării complicațiilor sub formă de necroză, flegmon, gangrenă,

3. Utilizarea VAC aspiraţiei în tratamentul complicațiilor distructive majore ale erizipelului a permis reducerea termenilor de pregătire a plăgii pentru închiderea ei cu suturi secundare sau autodermă şi durata tratamentului de 2 ori.

4**.** Pentru protejarea grefelor de piele pe plăgile de pe suprafaţa posterioară şi cele circulare ale gambei şi crearea condiţiilor optime de regenerare este recomandată instalarea aparatului Ilizarov.

5. Crearea clasificări complicaţiilor locale ale erizipelului a permis elaborărea unui algoritm complex de conduită chirurgicală.

Bibliografie.

1. Черкасов В.Л. *Рожа.* М.: Медицина, 1986; с.200.
2. Иськова И. А., Кляритская И. Л., Цапяк Т. А., Кривой В. В. *Стрептококковая инфекция группы А: её значение и диагностика*. Крымский терапевтический журнал, 202; 1:32–36.
3. Еровиченков А.А. *Клинико-патогенетическое значение нарушений гемостаза и их коррекция у больных геморрагической рожей.* Автореф. дис. дра мед. наук. Москва, 2003; с.24.
4. Фролов А.П. *Этиопатогенетические особенности развития некротической рожи, её прогнозирования и принцип комплексного лечения*. Автореф. дис. канд. мед. наук. Иркутск, 2003; с. 23.
5. Климчук С.А., Алексеев С.А., Курочкина Е.В. *Микрофлора гнойно–деструктивных очагов при хирургических формах рожистого воспаления.* Хирургия. Восточная Европа. 2014; 1 (9):29-37.
6. Троицкий В.И. и др., *Комплексное изучение микробного пейзажа в очаге воспаления при буллезно-геморрагической роже.* Инфекционные болезни. 2014;12 (1). с. 317.
7. Леванович В.В., Тимченко В.Н. *Эволюция стрептококковой инфекции: руководство для врачей.* Санкт-Петербург: СпецЛит, 2015; с. 495
8. Хасанов А.Г. и др. *Ранняя некрэктомия с одномоментной аутодермопластикой в лечении деструктивных форм рожистого воспаления.* Медицинский вестник Башкортостана. 2012; 7(5):56-60.
9. Krasagakis K. et al. *Local complications of erysipelas: a study of associated risk factors.* Clin. Exp. Dermatol.,2011;36(4):351-354.
10. Чернышёв О.Б. *Иммунокоррекция рожистого воспаления на фоне заболевания вен и лимфатических сосудов нижних конечностей.* Автореф.дис. канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2010; с.20
11. Плавунов Н.Ф., Кадышев В.А., Чернобровкина Т.Я., Проскурина Л.Н. *Особености клиники и дифференциальной диагностики рожи.* Обзор. Архивъ внутренней медицины. 2017;7(5):327-339.
12. Фазылов В. Х., Гилмуллина, Ф. С., Загидуллина, А. И. *Рожа: клинико-диагностические и лечебно-профилактические аспекты.* Практическая медицина.2004; 4(9):3-7.
13. Королёв М.П., Спесивцев Ю.А.,Толстов М.П. *Комплексное лечение больных с осложнёнными формами рожи.* Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2000; 4:64-69.
14. Лучшев В.И., Жаров С.Н., Кузнецова И.В. *Рожа: клиника, диагностика, лечение.* Российский медицинский журнал. 2012; 3:42-44.
15. *Рожа (рожистое воспаление) у детей,* https://detskiy-medcentr-spb.ru ›

16. Стручков В.И., Гостищев В.К., Стручков Ю.В. *Хирургическая инфекция: пособие для врачей.* М.: Медицина, 1991; с. 560.
17. Хасанов, А.Г., Шайбаков Д.Г. *О некоторых спорных вопросах рожистого воспаления.* Современные проблемы науки и образования. 2014; 1:123-126.
18. Миноранская Н.С, Миноранская П.В. *Рожа*: учеб. пособие для послевуз. подготовки врачей. Сарап. Красноярск, 2011; с.156.
19. Черкасов В.Л., Еровиченков А.А. Рожа: клиника, диагностика, лечение. Русский медицинский журнал.1999; 7(8): 5-8.
20. Гальперин Э.А.,Рыскин Р.Р. *Рожа*: учеб. Пособие, М.: Медицина, 1976; с.176.
21. Brandt C.M., Spellerberg B. *Human infections due to Streptococcus dysgalactiae subspecies equisimilis.* Clin Infect Dis.,2009; 49: 766-772.
22. Crickx B. *Erysipelas: evolution under treatment, complications and hospital.* Ann. Dermatol. Venereol., 2001;128:358-362.
23. Буданова, Т.М *Эпидемиологические и клинико-патогенетические аспекты рецидивирующей рожи.* Автореф. дис. канд. мед. наук. Иркутск, 2007; с.21.
24. Karppelin M. et al. *Evidence of streptococcal origin of acute non–necrotising cellulitis a serological study.* Europ. J. of Clinical Microbiology & Infectious Diseases.2015; 34(4):669-672.
25. Глазьева С.А. *Роль микробного фактора в течении осложненных форм рожистого воспаления.* Автореф. дис. канд. мед. наук. Оренбург, 2008; с.21.
26. Беляева О.А., Яковлева Э.И., Шендрик В.Г., Цыганенко А.О. *Хирургическое лечение рожистого воспаления. Влияние декомпрессионных разрезов на результаты лечения больных с рожистым воспалениемю.* Вісник ВДНЗУ Українська медична стоматологічна академія, 3(39):118-121
27. Карамова Р.Ф. *Оптимизация хирургического лечения больных с осложненными формами рожи.* Автореф. дис. канд. мед. Наук. Уфа, 2013; с. 22.
28. Бражник Е.А., Остроушко А.П. *Рожистое воспаление в хирургической практике*. Научное обозрение. Медицинские науки. 2016; (4):14-17.
29. Frank Peinemann, Stefan Sauerland. *Negative-Pressure Wound Therapy.* Dtsch Arztebl Int. 2011; Jun 3;108(22):381–389.
30. Ignatenco S. *Utilizarea presiunii negative în tratamentul formelor distructive majore ale erizipelului.* Arta Medica. 2019; 3 (72):59-60.
31. Загадуллина А. И., Фазылов В. Х., *Влияние системной озонотерапии на локальный отек при роже нижних конечностей.* Гастроэнтерология. Инфекция. 2006; 4(18): 37-40.
32. Блатун Л.А., Игнатенко С.Н., Жуков А.О., Кочмарский В.Ф., Кулешов С.Е. *Опыт применения мазей на гидрофильной основе для местного лечения гнойных ран в первой фазе раневого процесса.* В кн.: Современные вопросы частной хирургии. Сб. научных трудов под ред. М.И.Кузина, А.А.Вишневского. М.,1986:151-154.
33. Rob F, Hercogová J. *Benzathine penicillin G once-every-3-week prophylaxis for recurrent erysipelas a retrospective study of 132 patients.* J Dermatolog Treat., 2018; 29(1):39-43.
34. Michael Youstina, and Nadia M Shaukat. *Erysipelas.* Nih.gov. StatPearls Publishing, 2021, www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532247/.

C.Z.U.: 616.381-001-002-072.1-089.85
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.2-82.21

PERITONITA SECUNDARĂ POSTTRAUMATICĂ

Irina PALADII, ORCID: 0000-0002-9005-2693[1],
Vladimir KUSTUROV, ORCID: 0000-0001-7934-0929[1],
Liuba STRELȚOV, ORCID: 0000-0002-8560-1264[2],
Anna KUSTUROVA, ORCID: 000-0002-5330-3203[3],
Serghei BERLIBA, ORCID: 0000-0003-0781-7104[2],
Vitalie LESCOV, ORCID: 0000-0001-8365-1455[2]

[1]IP Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu”,
Laboratorul de chirurgie hepato-pancreato-biliară,
[2]Catedra de chirurgie nr.1“Nicolae Anestiadi”,
[3]Catedra de ortopedie şi traumatologie.
Adresa: bd. Ştefan cel Mare şi Sfânt, 165, Chişinău, Republica Moldova
e-mail:*irina.paladii@usmf.md*

Rezumat.

Scopul. Analiza rezultatelor tratamentului pacienților cu leziuni ale organelor abdominale complicate de peritonită secundară

Introducere. Peritonita posttraumatică este una dintre cele mai periculoase complicații ale leziunilor abdominale, caracterizată prin dificultăți de diagnostic precoce, tratament și mortalitate ridicată.

Material și metode. Prezentăm o analiză a 38 de pacienți cu peritonită posttraumatică tratați la Institutul de Medicină Urgentă în perioada 2020-2024. Examinarea clinică a pacienților a fost efectuată ținând cont de stabilitatea hemodinamică. Toate victimele au primit îngrijiri medicale și au fost supuse unui examen medical complex.

Rezultate. Este prezentată analiza etiologiei leziunilor, a afectărilor scheletice, a organelor intraabdominale și a cauzelor dezvoltării peritonitei extinse. Sunt prezentate datele operațiilor chirurgicale, traumatologice și rezultatele tratamentului.

Concluzii. Peritonita posttraumatică este una dintre principalele cauze de mortalitate *în* traumatismele abdominale. Diagnosticul precis, laparotomia urgentă, ameliorarea peritonitei extinse *și* tratamentul medicamentos cresc semnificativ supraviețuirea pacienților.

Cuvinte cheie: laparotomie, mortalitate, peritonită posttraumatică, politraumatism.

Summary. Secondary posttraumatic peritonitis.

Purpose. Analysis of the results of treatment of patients with injuries of abdominal organs complicated by secondary peritonitis

Introduction. Posttraumatic peritonitis is one of the most dangerous complications of abdominal injuries, characterized by difficulties in early diagnosis, treatment and high mortality.

Material and methods. We present an analysis of 38 patients with post-traumatic peritonitis treated at the Institute of Emergency Medicine in the period 2020-2024. Clinical examination of patients was performed taking into account hemodynamic stability. All victims received medical care and underwent a complex medical examination.

Results. The analysis of the etiology of the lesions, skeletal damage, intra-abdominal organs and the causes of the development of extensive peritonitis is presented. The data of surgical and traumatological operations and the results of treatment are presented.

Conclusions. Posttraumatic peritonitis is one of the main causes of mortality in abdominal trauma. Accurate diagnosis, urgent laparotomy, relief of extensive peritonitis and drug treatment significantly increase patient survival.

Keywords: laparotomy, mortality, posttraumatic peritonitis, polytrauma.

Резюме. Вторичный посттравматический перитонит.

Цель. Проанализировать результаты лечения пациентов с травмами внутриабдоминальных органов, осложненными вторичным перитонитом.

Введение. Посттравматический перитонит – одно из наиболее опасных осложнений абдоминальных травм, характеризующееся трудностями ранней диагностики, лечения и высокой летальностью.

Материалы и методы. Представляем анализ 38 пациентов с посттравматическим перитонитом, прошедших лечения в Институте срочной медицины, в 2020-2024 годах. Клиническое обследование пациентов проводилось с учетом гемодинамической стабильности. Всем пострадавшим оказана медицинская помощь, поведено комплексное обследование.

Результаты: Представлен анализ этиологии травм, повреждений скелета, внутриабдоминальных органов и причин развития распространенного перитонита. Представлены данные хирургических, травматологических операций и результаты лечения.

Выводы: Посттравматический перитонит одна из основных причин летальности при абдоминальных травмах. Точная диагностика, срочная лапаротомия, купирование распространенного перитонита, медикаментозное лечение, существенно повышают выживаемость больных.

Ключевые слова: лапаротомия, летальность, посттравматический перитонит, сочетанная травма.

Introducere.

Necesitând un diagnostic precoce și terapie în urgentă neamânată, peritonita posttraumatică rămâne una dintre cele mai periculoase complicații ale traumatism elor abdominale, deoarece o intervenție chirurgicală întârziată în caz de peritonită frecvent evoluază în sepsis, insuficiență multiplă de organe și decesul pacientului. În leziunile izolate închise ale cavității abdominale, frecvență complicațiilor evolutive și a mortalității este<20%, iar în leziunile combinate constituie 18,3%-64% [13-15]. Este cunoscut, că plăgile penetrante și perforante prin înțepare, detectate la 7-11% dintre victime cu traumatisme abdominale [1, 2, 8, 15], în 80-85% din cazuri duc la peritonită [3-5,10] cu o letalitate de 80-100% [3-5,10-12]. Diagnosticul peritonitei posttraumatice este mai dificil la politraumatizați, din cauza multitudinii de manifestări clinice, a stării grave a pacientului, a conștienței alterate etc. [1-4, 6, 7]. Vizualizarea tuturor leziunilor nu este întotdeauna posibilă nici măcar atunci când se utilizează metode moderne instrumentale de diagnostic, ceea ce duce la erori de diagnostic în până la 38,9% din cazuri. Drept urmare, intervenția chirurgicală este efectuată tardiv [1-3,8,13,15]. Relevanța studierii problemei peritonitei posttraumatice se datorează impedimentelor procesului de diagnostic precoce a tuturor leziunilor și dezvoltării frecvente a peritonitei generalizate ce evoluază cu complicații severe, există însă și dificultăți majore in determinarea evolutivă a severității procesului și prezicerea rezultatelor acestuia chiar și cu antibioticoterapie adecvată și intervenție chirurgicală la timp [3,4].

Scopul studiului.

Analiza rezultatelor tratamentului pacienților traumatizați cu leziuni ale organelor abdominale asociate cu peritonită secundară

Material și metode.

Studiu prezintă 38 pacienți tratați în IMSP Institutul de Medicină Urgentă, Chișinau în aa.2020-2024, pentru traumatism al organelor cavității abdominale asociat cu peritonită secundară. Bărbați 26(68,42%), femei 11(28,94%). Vârstă medie 44,1±14,35. Pacienți în vârstă aptă de muncă 86,84% (n=33). Examenul clinic a evidențiat o gradație crescută a leziunilor posttraumatice. Severitatea medie a leziunilor posttraumatice la spitalizare a fost: AIS=6,1±3,41; ISS=13,24±9,05; Glasgow=14,71 puncte. Toți pacienții din lotul de studiu au fost hemodinamic stabili și au fost supuși: examenului clinic, investigațiilor de laborator, USG, radiografie toraco-abdominală, la indicație CT, etc.

Rezultate și discuții.

În funcție de tipul de accidentare, pacienții cu leziuni ale organelor cavității abdominale complicate cu peritonită secundară, au fost distribuiți: accidente rutiere 11 (28,95%), catatraumatisme 18 (21,05%), pacienți agresați fizic prin lovituri directe 6 (15,78%), prin arma albă 5 (13,15%), corp străin cu perforația intestinului 4 (10,53%), iatrogene 3 (7,89%), prin arma de foc 1 (2,64%) (Tabelul 1).

Tabelul 1

Repartizarea traumatizaţilor, în funcție de tipul de accidentare

Etiologia traumatismului	n	%
Accidente rutiere	11	28.95
Catatraumatisme	8	21.05
Agresiuni fizice	6	15.78
Agresiuni prin armă albă	5	13.15
Corp străin cu perfor. intestinului	4	10.53
Leziuni iatrogene	3	7.89
Agresiuni prin arma de foc	1	2.64
Total:	38	100

Cauzele principale ale traumatismului în lotul de studiu au fost accidentele de circulaţie. Pacienții s-au prezentat cu următoarele tipururi de leziuni: stomac – 4 (8,16%), duoden – 2 (4,08%), vezica biliară – 4 (8,16%); splină – 1 (2,04%), mezou – 5 (10,3%), intestin subțire – 18 (36,73%), colon – 12 (24,49%), rinichi – 2 (4,08%), vezica urinară – 1 (2,04) (*Tabelul 2*).

Tabelul 2

Tipul leziunilor organelor abdominale

Leziuni intraabdominale	**n**	**%**
Stomac	4	8
Duoden	2	4
Vezica biliară	4	8

Splina	1	2
Mezou	5	10
Intestinul subțire	18	36
Colon	12	24
Rinichi	2	4
Vezica urinară	2	4
Total:	50	100

Politraumatizații au reprezentat 65,75% (n=25) din cazuri. Acești pacienți au constituit cel mai dificil lot al studiului în plan de diagnostic și abordare, fapt ce corespunde datelor din literatura de specialitate [2,6-9,13-15], deoarece acești bolnavi au necesitat concomitent intervenția reanimatologilor, chirurgilor, traumatologilor, neurochirurgilor etc. Cel mai frecvent traumatismele abdominale au fost asociate cu traumatisme cranio-cerebrale (n=5), traumatisme toracice (n=9), fracturi ale vertebrelor (n=1), fracturi ale extremităților (n=5), fracturi ale oaselor bazinului (n=4).

Pacienții cu fracturi ale oaselor bazinului de tip A – 3 (7,89%) cazuri, tip C – 1 (2,63%) cazuri, au fost cel mai dificil de abordat, deoarece în 3 (7,89%) cazuri s-au prezentat în șoc traumatic cu un grad de severitate al leziunilor: AIS=10,5±4,35 ISS=17,25±5,9, Glascow CS=14,66, comparativ cu pacienții cu alt tip de leziuni: AIS=5,57±2,93 ISS=12,75±9,3. Testul t Student a prezentat t=2,028, p=0,05. Deși diferențele nu sunt semnificative din punct de vedere statistic, fracturile oaselor bazinului semnificativ au agravat starea accidentaților și au determinat rezultatul injuriei cu sepsis progresiv și deces.

Toți pacienții (n=37) au fost supuși intervențiilor chirurgicale în urgență neamânată. Laparoscopia diagnostică cu conversie (n=2), laparotomia de urgență (n=35). Efectuate manevre: suturarea stomacului (n=4), suturarea mezoului (n=5), suturarea intestinului subțire (n=20), suturarea intestinului gros (n=10); splenectomia (n=1), suturarea rinichiului (n=1), suturarea vezicii urinare (n=2), rezecția parțială a intestinului cu aplicarea iliostomei (n=3), rezecția parțială a colonului cu aplicare a colostomei (n=1). Intraoperator în lotul de studiu s-au constatat următoarele tipuri de peritonită: sero-fibrinos local (n=9), sero-fibrinos difuz (n=10), sero-fibrinos total (n=6), peritonită purulentă difuză (n=6), difuză urinară (n=1), biliară difuză (n=2), fecaloidă (n=4). Tratamentul peritonitei asociate a inclus: lavajul cavității peritoneale cu antiseptice; drenarea cavității (4-5 drenuri). În 4 cazuri după traumatism prin armă de foc cu leziuni multiple ale organilor (stomacul, intstinului subțire, etc.) a fost aplicată primar laparostoma cu intervenții de etapă programate la 24-72 ore. În perioada postoperatorie în 17 (44,73%) cazuri s-au înregistrat complicații evolutive: (abcese, peritonită difuză în prelungire), fiind indicații pentru relaparotomii. 10 bolnavi au suportat o relaparotomie pentru: revizie, sanarea cavității peritoneale (n=5), debridarea flegmonului retroperitoneal (n=1), suturarea leziunii traumatice duodenului (n=2); aplicarea iliostomei terminale (n=2). În 3 cazuri la pacienți politraumatizați cu leziuni multiple ale organelor s-au efectuat 3 reintervenții de etapă. În (n=1) cazuri, politraumatizat cu trauma pancreasului, ce a evoluat în pancreonecroză a fost aplicată laparostoma cu 6 relaparotomii de stadializare.

Toate manevrele efectuate în timpul operațiilor repetate au avut ca scop stoparea procesului infecțios și prevenirea dezvoltării peritonitei. Tratamentul medicamentos aplicat a inclus antibioticoterapie, dependent de sensibilitate a microorganismelor la preparate antimicrobiene, reechilibrări proteice și electrolitice, alimentare parenterală, tratament antidolorant. În pofida utilizării unui tratament determinat individualizat s-au constatat 10(26,31%) decese. Durata medie a spitalizării în grupul de studiu a fost de 17,02 ± 30,28 zile.

Peritonita posttraumatică este întotdeauna secundară, deoarece se dezvoltă ca urmare a: perforării organelor cavitare; infecției organelor parenchimatoase afectate; cu diverse complicații după operații. În grupul de studiu, la pacienții cu leziuni combinate, dezvoltarea și complicațiile peritonitei au fost agravate de severitatea leziunilor, ceea ce a înrăutățit prognosticul de recuperare [2, 13,15].

Caz clinic. Pacient R., 59 ani, după un accident rutier cu diagnosticul: Politraumatism. Contuzie cerebrală, pulmonară. Fracturi multiple de coaste. Fractură a oaselor bazinului (Tile tip C), acetabulului pe dreapta cu luxație centrală a capului femural, fractură deschisă (tip II după Gustillo-Andersen) cominutivă a platoului tibial drept (Schatker tip V). Șoc traumatic grad 2-3. Pacientul spitalizat în Spitalul Clinic de Traumatologie, efectuate măsuri de resuscitare și stabilizare a hemodinamicii. Echipa traumatologică a efectuat stabilizarea temporară a inelului pelvin și membrului inferior pe dreapta cu aparate tijate externe. La a 3-a zi după traumatism s-au constatat semne pozitive de iritație peritoneală, pacientul transferat în IMU. R-grafia de ansamblu-suspecție de leziune de organ cavitar. Laparotomie: s-a diagnosticat leziune a colonului cu peritonită fecaloidă. Efectuată rezecție sectorală de sigmă cu aplicarea sigmostomei terminale, drenarea cavității peritoneale. Tratament postoperator medicamentos,

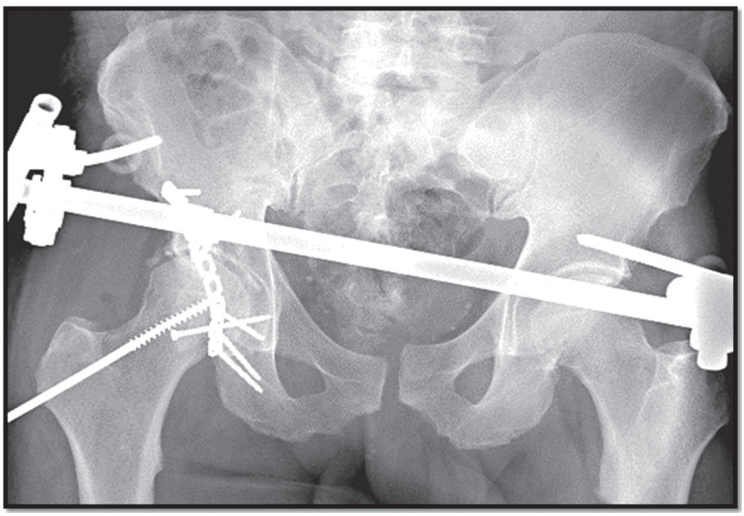


Figura 1. R-grafia bazinului pacient R.: fixare cu aparat tijat extern

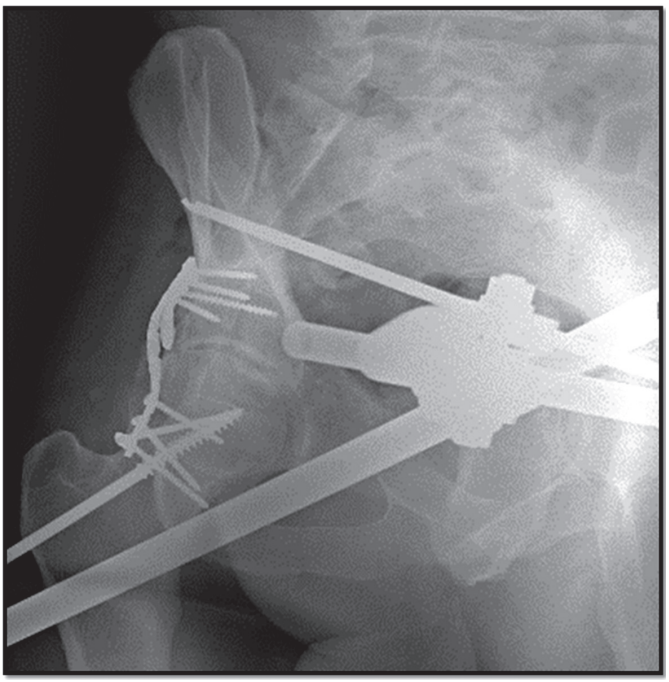


*Figura 2.*R-grafia:fixarea bazinului și acetabului

Figura 3. Pacientul R. după fixarea fracturilor scheletului, cu colostoma

antibioticoterapie conform aprecierii sensibilității microorganismelor la preparate antimicrobiene. La 5 zile postoperator: conversia fixării fracturii platoului tibial în aparat Ilizarov, la 7-a zi: reducerea definitivă a fracturii de pelvis în fixator extern, la 14 zi: osteosinteza internă a acetabulului cu placă și șuruburi (Figura 1-4). Evoluția postoperatorie sătisfăcătoare, externat după 33 zile/pat. A fost unicul pacient cu leziuni a oaselor bazinului care a supraviețuit.

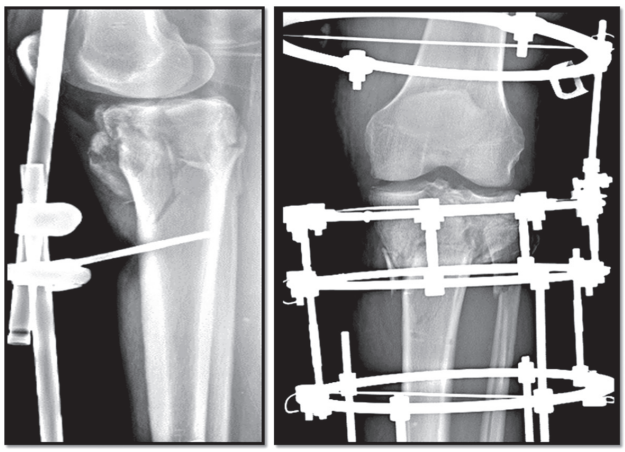


*Figura 4***.** R-grafia gambei drepte: aplicat aparat Ilizarov

Concluzii.

1. Peritonita posttraumatică rămâne una dintre principalele cauze de mortalitate în cazul leziunilor abdominale în politraumatism. Diagnosticul precis este dificil de realizat. Erorile de diagnostic precoce în identificarea leziunilor necesită relaparotomii, ceea ce impune îmbunătățirea algoritmului de diagnostic la acest grup de victime.

2. Laparotomia de urgență (n=21) efectuată în termeni adecvați la victime cu leziuni ale organelor abdominale a fost un tratament chirurgical cu o reușită de vindecare și o prevenire a dezvoltării peritonitei generalizate.

3. Laparostomia aplicată la 17 pacienți s-a prezentat drept o modalitate eficientă de tratament în forme de peritonită avansată și în peritonitele în prelungire, crescând semnificativ rata de supraviețuire a pacienților. Rata de deces în lotul de studiu a constituit 26,31%.

Bibliografia.

1. Anastasiu M., Șurlin V., Beuran M. *The Management of the Open Abdomen- A Literature Review.* Chirurgia (Bucur). 2021;116(6):645-656.
2. Butano V., Napolitano M.A., Pat V., et.al. *Contemporary Management of Traumatic Duodenal Injuries.* Am Surg. 2023;89(4):1254-1257.
3. Chen Q, Zhu T, Liu JK, Ding J, Chen L. *Conservative management of multi-trauma induced peritonitis: Experience, outcomes, and indications.* World J Clin Cases. 2023;6;11(25):5897-5902.
4. Clements T. W., et.al. *Secondary Peritonitis and Intra-Abdominal Sepsis: An Increasingly Global Disease in Search of Better Systemic Therapies*. Scand J Surg. 2021;110(2):139-149.
5. De Luca G., et.al. *Retrospective Study of Indications and Outcomes of Open Abdomen with Negative Pressure Wound Therapy Technique for Abdominal Sepsis in a Tertiary Referral Centre.* Antibiotics (Basel). 2022; 28;11(11):1498.
6. Djaja Y.P., et. al. *The management of pelvic ring fractures in low-resource environments: review*. Eur J Orthop Surg Traumatol. 2023;33(3):515-523.
7. Guagni T., et.al. *Open abdomen versus primary closure in the management of severe abdominal sepsis: What is the right way? Results of the last 5 years of a reference center.* Langenbecks Arch Surg. 2025; 26;410(1):147.
8. Gusgen C, Breuing J, Prediger B, Bieler D, Schwab R. *Surgical management of injuries to the abdomen in patients with multiple and/or severe trauma- a systematic review and clinical practice guideline update.* Eur J Trauma Emerg Surg. 2025;16;51(1):177.
9. Halawi M.J. *Pelvic ring injuries: surgical management and long-term outcomes.* J Clin Orthop Trauma, 2016; 7:1–6.
10. Inukai K., et.al. *Open abdominal management for perforative peritonitis with septic shock: a retrospective analysis on usefulness of a standardized treatment protocol.* Eur J Trauma Emerg Surg. 2021;47(1):93-98.
11. Luțenco V., Beznea A., Mihailov R., Țocu G., et.al. *Literature Review of Prognostic Factors in Secondary Generalized Peritonitis.* Life (Basel). 2025; 29;15(6):880.
12. Mansor S., Zarour A., Dawdi S., et al. *Surgical Management of Secondary Peritonitis: An Experience of 212 Cases in 5 Years.* Panam J Trauma Crit Care Emerg Surg. 2023;12(1):5660.
13. Păun S., Beuran M., Negoi I., et.al. Epidemiologia traumatismelor - unde ne aflăm astăzi? Chirurgia (Bucur). 2011;106(4):439-43.
14. Staab V., Naganathan S., McGuire M., et al. *Gastrointestinal Perforation with Blunt Abdominal Trauma in Children.* Children (Basel). 2024;11(6):612.
15. Агаджанян В.В., Устьянцева И.М., Пронских А.А., др. Политравма. Септические осложнения. Новосибирск: Наука, 2005;391 с. 3

Studiul a fost realizat în ***Laboratorul de chirurgie hepato-pancreato-biliară din cadrul Centrului de patologie abdominală și transplant (080401).***

C.Z.U.: 616.7-001.5-07-08
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.2-82.22

PARTICULARITATILE DE MANAGEMENT AL PACIENȚILOR POLITRAUMATIZAȚI CU LEZIUNI DOMINANTE ALE APARATULUI LOCOMOTOR

[1,2]Anna KUSTUROVA, dr. în șt. med., conf. univ., ORCID: 0000-0002-5330-3203,
[1,2]Vladimir KUSTUROV, dr. hab. în șt. med., cercet. coord., ORCID: 0000-0001-7934-0929
[1]IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu",
Chișinău, Republica Moldova
[2]IMSP Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova
email: *anna.kusturova@usmf.md*

Rezumat.

Introducere. Schimbarea structurii traumelor a adus problema politraumatismului pe unul dintre primele locuri printre epidemiile secolului XXI. În ciuda metodelor moderne de diagnostic și tratament, managementul pacienților cu politraumă rămâne o problemă actuală și discutabilă din cauza mortalității ridicate și a pierderii capacității funcționale a pacienților.

Scopul. Analiza metodelor de tratament chirurgical utilizate la pacienții politraumatizați în funcție de severitatea traumatismului și de leziunile dominante ale aparatului locomotor.

Material și metode. Studiul a inclus 64 pacienții politraumatizați cu predominanță a leziunilor aparatului locomotor, bărbați - 50 (78,13%), femei - 14 (21,87%), majoritatea pacienților - persoane active sub 50 de ani (87,5%). Leziunile aparatului locomotor au fost însoțite de traumatisme toracice la 43 de pacienți, traumele organelor abdominale - în 5 cazuri (7,8%). Toți pacienții au fost examinați complet conform protocolului adoptat în clinica.

Rezultate. În cazul leziunilor oaselor bazinului și membrelor intervențiile in perioada acută s-au limitat la stabilizarea fracturilor cu dispozitive de fixare externă. Metode chirurgicale miniinvazive s-au utilizat în 61 de cazuri (95,3%) ce oferă reabilitarea precoce, reducerea perioadei de spitalizare și ratei complicațiilor severe.

Concluzii. Efectuarea calificată și la timp a măsurilor standarde moderne în acordarea asistenței medicale pacienților cu politraumatism, precum și abordarea multidisciplinară asigură obținerea rezultatelor pozitive.

Cuvinte cheie: politraumatism, fracturi majore, management complex, osteosinteza miniinvazivă, fixare externă.

Summary. Management features of polytrauma patients with predominant musculoskeletal injuries.

Introduction. The shift in trauma patterns has brought the issue of polytrauma to the forefront among the epidemics of the 21st century. Despite modern methods of diagnosis and treatment, the management of patients with polytrauma remains a current and debated issue due to high mortality and loss of functional capacity in patients.

Aim. To analyze the surgical treatment methods used in polytrauma patients, depending on the severity of the injury and the dominant lesions of the musculoskeletal system.

Material and methods. The study included 64 polytrauma patients with predominant injuries of the musculoskeletal system: 50 men (78.13%) and 14 women (21.87%). The majority of patients were active individuals under the age of 50 (87.5%). Musculoskeletal injuries were associated by thoracic trauma in 43 patients and abdominal organ injuries in 5 cases (7.8%). All patients underwent full examination in accordance with the protocol adopted in the clinic.

Results. In cases of pelvic and limb bone injuries, acute-phase interventions were limited to stabilization of fractures using external fixation devices. Minimally invasive surgical techniques were used in 61 cases (95.3%), providing early rehabilitation, reduced hospitalization time, and a lower rate of severe complications.

Conclusions. Timely and qualified application of modern standard measures in providing medical care to patients with polytrauma, along with a multidisciplinary approach, ensures positive outcomes.

Keywords: polytrauma, major fractures, complex management, minimally invasive osteosynthesis, external fixation.

Резюме. Особенности менеджмента пациентов с политравмой с доминирующими повреждениями опорно-двигательного аппарата.

Введение. Изменение структуры травм выдвинуло проблему политравматизма на одно из первых мест среди эпидемий XXI века. Несмотря на современные методы диагностики и лечения, ведение пациентов с политравмой остаётся актуальной и дискуссионной проблемой из-за высокой смертности и потери дееспособности пациентов.

Цель. Анализ методов хирургического лечения, используемых у пациентов с политравмой, в зависимости от тяжести травмы и доминирующего повреждения опорно-двигательного аппарата.

Материал и методы. В исследование были включены 64 пациента с политравмой с преобладанием повреждений опорно-двигательного аппарата: мужчины – 50 (78,13%), женщины – 14 (21,87%). Большинство

пациентов были моложе 50 лет (87,5%). Повреждения опорно-двигательного аппарата сопровождались травмами грудной клетки у 43 пациентов и повреждениями органов брюшной полости в 5 случаях (7,8%). Всем пациентам было проведено комплексное обследование в соответствии с принятым в клинике протоколом.

Результаты. В случае повреждений костей таза и конечностей вмешательства в остром периоде ограничивались стабилизацией переломов с помощью внешних фиксаторов. Миниинвазивные хирургические методы были использованы в 61 случае (95,3%), что способствовало ранней реабилитации, сокращению сроков госпитализации и предупреждению тяжёлых осложнений.

Выводы. Квалифицированное и своевременное выполнение современных стандартных мероприятий при оказании медицинской помощи пациентам с политравмой, а также мультидисциплинарный подход обеспечивают достижение положительных результатов лечения.

Ключевые слова: политравма, «большие» переломы, комплексный менеджмент, миниинвазивный остеосинтез, наружная фиксация.

Introducere.

În ultimii ani, se observă o creștere rapidă a leziunilor severe ale aparatului locomotor în urma accidentelor rutiere, în special în țările industrializate și, notabil, în Republica Moldova, unde aceasta a devenit o problemă actuală [1,2]. Rata deceselor cauzate de accidente rutiere se situează pe locul 4-5 în Europa [3].

În Republica Moldova, în anul 2022, au fost înregistrate 2292 de accidente rutiere, soldate cu 217 decese și 2558 de persoane rănite. Rata deceselor cauzate de accidente rutiere a fost de 85 la un milion de locuitori, plasând țara pe locul doi în Europa conform acestui indicator [4]. Majoritatea accidentelor rutiere cauzează traumatisme multiple și asociate severe, numărul cărora în ultimul deceniu, s-a mărit de două ori comparativ cu anii precedenți. Se înregistrează leziuni grave, care pun viața în pericol – traumatisme ale inelului pelvin și ale altor segmente majore ale aparatului locomotor. Ponderea acestora în totalul fracturilor de diferite localizări ajunge la 15%, iar la 25-30% dintre victimele cu fracturi „majore" se constată leziuni multiple și asociate [5]. Leziunile cauzate provoacă pierderi economice semnificative pentru victime, familiile acestora și pentru întreaga societate. Se estimează că prejudiciul economic generat de aceste accidente ajunge la 3% din produsul intern brut [1,6].

Organizarea asistenței medicale pacienților cu politraumatism rămâne una dintre cele mai stringente probleme ale medicinei de urgență. Aceasta se datorează atât creșterii directe a numărului și gravității traumatismelor, cât și specificului intervenției medicale de urgență.

Majoritatea cercetătorilor [7,8] subliniază importanța abordării multidisciplinare în terapia intensivă, controlul hemoragiei și tratarea fracturilor, în special în perioada precoce a maladiei traumatice.

În ultimii ani, tratamentul politraumatismelor cu leziuni dominante ale aparatului locomotor a fost îmbunătățit datorită progreselor în diagnostic și în strategiile terapeutice. Datele din literature [1, 6, 9] arată că determinarea unei tactici optime de tratament trebuie să țină cont nu doar de natura anatomică a leziunilor, ci și de starea hemodinamică a pacientului, analizând combinația leziunilor.

Managementul politraumatismelor necesită un protocol de gestionare bine dezvoltat și standardizat, cunoscut sub numele de Suport Vital Avansat în Traume (ATLS – Advanced Trauma Life Support). Acesta este un sistem universal de management care include evaluarea și tratamentul combinat al pacienților traumatizați. Protocolul ATLS constă într-o evaluare primară, măsuri adjuvante, evaluare secundară și evaluare terțiară. Obiectivele evaluării primare sunt identificarea și tratarea imediată a traumelor care pun viața în pericol [10].

Standartul de aur în managementul pacientului politraumatizat rămâne principiul „Damage Control Orthopedic" (DCO) care are ca scop stabilizarea temporară a fracturilor majore, în special în cazul pacienților cu politrauma aflați într-o stare critică, înainte de a se efectua intervenții chirurgicale definitive. Scopul principal al DCO este evitarea agravării stării fiziologice a pacientului prin limitarea „agresiunii chirurgicale" inițiale, stabilizarea rapidă și temporară a fracturilor pentru a reduce hemoragia majoră, a controla durerea, a preveni complicațiile și a permite reluarea cât mai rapidă a resuscitării și tratamentului intensiv [9].

Scopul.

Analiza metodelor de tratament chirurgical utilizate la pacienții politraumatizați în funcție de severitatea traumatismului și de leziunile dominante ale aparatului locomotor.

Material și metode.

Studiul reprezintă o analiză prospectivă a unui lot de 64 de pacienți politraumatizați cu predominanță a leziunilor aparatului locomotor. Criteriile de includere au vizat pacienți internați cu diagnostic confirmat de politraumatism, în care cel puțin o leziune majoră implica aparatul locomotor.

Distribuția pe sexe a arătat o predominanță a bărbaților: 50 de pacienți (78,13%) față de 14 femei (21,87%). În ceea ce privește vârsta, majoritatea pacienților au fost persoane active profesional: sub 50 de ani – 87,5%, 51-60 de ani – 7,3%, peste 60 de ani – 5,2%. Vârsta cea mai frecventă a fost între 22–30 de ani (34,1%), reflectând un stil de viață activ și un risc crescut de traumatisme severe în acest grup populațional.

Cea mai frecventă cauza traumei a fost reprezentată de accidentele rutiere, înregistrate la 42 de pacienți (65,63%). Alte cauze au inclus: trauma habituală – 11 pacienți (17,18%), catatrauma – 11 pacienți (17,18%). În funcție de numărul zonelor anatomice implicate, 34,14% dintre pacienți au prezentat leziuni la două regiuni anatomice, 41,46% au avut afectate trei regiuni, restul pacienților au prezentat leziuni la patru sau mai multe regiuni anatomice.

Pentru evaluarea severității leziunilor, s-a utilizat scorul Injury Severity Score (ISS), metodă validată internațional. Clasificarea severității conform ISS include:

- traume minore: ISS<9 puncte,
- traume moderate: ISS=9–15 puncte,
- traume severe: ISS=16–25 puncte,
- traume extrem de severe: ISS>25 puncte.

Totuși, menționăm că ISS ia în considerare doar cea mai gravă leziune din fiecare regiune anatomică, ceea ce poate duce la subestimarea severității reale în cazurile cu multiple leziuni semnificative într-o singură regiune.

În majoritatea cazurilor leziunile aparatului locomotor au fost însoțite de traumatisme toracice: 43 de pacienți au prezentat fracturi costale multiple, asociate cu complicații precum hemopneumotorax, contuzii pulmonare sau cardiace și insuficiență respiratorie acută. Leziunile organelor abdominale și ale spațiului retroperitoneal au fost identificate la 5 pacienți (7,8%), diagnosticul fiind adesea întârziat din cauza simptomelor clinice atenuate. Diagnosticul definitiv a fost stabilit prin monitorizare dinamică și investigații imagistice. Au fost efectuate laparotomie și sută ficatului (n=2), splenectomie (n=5) și suturarea rupturilor intestinale.

Indiferent de severitatea pacientului cu politraumatism, la internarea în spital, în primele 15 minute, s-a efectuat un examen general al pacientului, oprirea hemoragiei externe, manipulări pentru restabilirea respirației și evaluarea hemodinamicii și stării neurologice. Toate acestea au fost realizate în paralel cu analize de laborator, radiografie, ultrasonografie și terapie intensivă antișoc. Pe baza indicatorilor de examinare clinică, radiologică și de laborator s-a determinat posibilitatea efectuării intervențiilor necesare.

Printre sursele majore de hemoragie s-au numărat fracturile deschise, plăgile scalpate ale țesuturilor moi, leziunile oaselor pelvine cu hematom retroperitoneal și leziunile tisulare extinse, toate contribuind la pierderi semnificative de sânge.

Rezultate și discuții.

În cazul leziunilor oaselor bazinului, predominante prin severitate, intervențiile din perioada acută s-au limitat la stabilizarea fracturilor cu ajutorul dispozitivelor de fixare externă. S-a demonstrat că intervențiile chirurgicale de stabilizare a fracturilor în faza precoce a maladiei traumatice acționează ca măsuri antișoc, în ciuda traumei suplimentare pe care o pot provoca. De fapt, orice intervenție chirurgicală reprezintă o agresiune și, într-o anumită măsură, agravează starea generală a pacientului. La un pacient politraumatizat, chiar și o pierdere mică de sânge poate transforma o intervenție chirurgicală într-un factor letal.

Pentru victimele cu un scor ISS cuprins între 25 și 41, indiferent de tipul de fracturi închise, am efectuat stabilizarea primară a fragmentelor osoase prin aplicarea unui dispozitiv de fixare externă, cu reducerea minimă a acestora. În cazul fracturilor deschise ale oaselor lungi tubulare, fragmentele au fost stabilizate în poziția în care se aflau, folosind o atelă de transport. Ulterior, s-a efectuat tratamentul chirurgical radical al fracturii deschise: spălare abundentă cu soluție antiseptică, repunerea fragmentelor sub controlul vizual și, atunci când a fost posibil, aplicarea elementelor de fixare suplimentare. Dispozitivul de fixare externă cu broșe s-a dovedit a fi cea mai acceptabilă soluție, oferind rezultate favorabile.

Analiza tacticii de tratament a evidențiat că, din cei 64 de pacienți cu leziuni asociate ale aparatului locomotor, în 61 de cazuri (95,3%) s-au utilizat metode chirurgicale. Metodele conservatoare în perioada acută au fost aplicate doar în trei cazuri. Dintre metodele chirurgicale aplicate, s-au utilizat: osteosinteza precoce cu fixare externă în 59 de cazuri, osteosinteza bazinului cu aparat tijat în 12 cazuri, osteosinteza blocată cu tije ale femurului și tibiei în 14 cazuri, osteosinteza cu plăci în 5 cazuri, osteosinteza cu șuruburi în 18 cazuri și osteosinteza cu broșe Kirschner în 5 cazuri.

Analiza rezultatelor imediate și la distanță ale tratamentului pacienților cu politraumatism a confirmat oportunitatea tacticii terapeutice alese cu obținerea rezultatelor pozitive în toate cazurile.

Concluzii.

Managementul complex al pacientului politraumatizat prin efectuarea calificată și la timp a măsurilor standarde moderne în acordarea asistenței medicale și abordarea multidisciplinară asigură obținerea rezultatelor pozitive.

Suport financiar.

Studiu realizat cu suportul proiectelor nr. 160101 (Institutul de Medicină Urgentă) și nr. 080401 (USMF „N.Testemițanu" din cadrul Programului instituțional de cercetare (2024-2027).

Bibliografie.

1. Glass G, Chernyavskiy P, Hartka T, Neri B, Calland JF. *Proximity to fatal accidents predicts police citation rates on urban and rural roads.* Traffic Inj Prev. 2022;23(sup1):S149-S154.
2. van Breugel JMM, Niemeyer MJS, Houwert RM, Groenwold RHH, Leenen LPH, van Wessem KJP. *Global changes in mortality rates in polytrauma patients admitted to the ICU-a systematic review*. World J Emerg Surg. 2020 Sep 30;15(1):55. doi: 10.1186/s13017-020-00330-3.
3. Eurostat https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Causes_of_death_statistics
4. Biroul Național de Statistică al RM. https://statistica.gov.md/ro/accidente-rutiere-9480_60398.html
5. Hafner T, Horst K, Hildebrand F. *Fraktur versor gungbeim Polytrauma [Fracture management in polytrauma]*. Unfallchirurgie (Heidelb). 2022;125(7):559-567.
6. Kusturov V, Paladii I, Kusturova A, Ghidirim Gh. *Actualities in specialized aid of the patients with multiple and associated trauma.* Archives of the Balkan Medical Union. 2017; 52(1)(suppl. 1):135-139.
7. Pape HC, Halvachizadeh S, Leenen L, Velmahos GD, Buckley R, Giannoudis PV. *Timing of major fracture care in polytrauma patients - An update on principles, parameters and strategies for 2020.* Injury. 2019 Oct;50(10):1656-1670. doi: 10.1016/j.injury.2019.09.021.
8. Агаджанян В.В. Кравцов С.А. *Политравма, пути развития*. Политравма. 2015;2:6-13.
9. Guerado E, Bertrand ML, Cano JR, Cerván AM, Galán A. *Damage control orthopaedics: State of the art*. World J Orthop. 2019 Jan;10(1):1-13.
10. Danford JR 3rd, Reyes F Jr, Gurney JM, Smith JP, Stinner DJ. *Optimizing Advanced Trauma Life Support (ATLS®) to Maximize Readiness*. Mil Med. 2024 Aug 30;189(9-10):e2206-e2210. doi: 10.1093/milmed/usae073.

C.Z.U.: [617.54+617.55]-001.4-036.88:340.6
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.2-82.23

ASPECTE MEDICO-LEGALE ALE TRAUMELOR TORACO-ABDOMINALE PRODUSE PRIN OBIECTE CONTONDENTE

Nicoleta SAHAROV[1],
Eduard LUNGU[1], ORCID: 0000-0001-6889-1960
[1]Catedra de medicină legală a USMF „Nicolae Testemițanu” Chișinău, R. Moldova
e-mail: *nica.saharov@gmail.com*

Rezumat.
Studiului au fost supuse analizei 517 cazuri colectate din registrele de evidență a cadavrelor din cadrul secției Tanatologie a municipiul Chișinău, pe perioada anilor 2020-2024. S-au stabilit frecvența, structura și factorii favorizanți a traumelor toraco-abdominale cu consecințe letale în funcție de vârstă, sex, mediul de reședință, anotimp, cât și particularitățile lezionale. Mai frecvent au fost traumatizați bărbații (70.41%), iar cea mai vulnerabilă categorie de vârstă a fost de 60 - 69 ani (21.7%). În 83% dintre cazuri s-a stabilit asocierea traumatismul toraco-abdominal cu alte regiuni ale corpului. Cele mai frecvente leziuni la nivelul toracelui au fost fracturile costale și rupturile țesutului pulmonar, iar la nivelul abdomenului - ruptura splinei. Principala cauză de deces în traumele toraco-abdominale produse prin obiecte contondente a fost șocul hemoragic (50.7%).

Cuvinte cheie: cauza decesului, leziuni abdominale, leziuni toracice, obiect contondent, toraco-abdominal, traume letale.

Summary. Medicolegal aspects of thoracoabdominal blunt trauma.
A total of 517 cases collected from the records of the Thanatology Department Chișinău were analyzed for the period 2020-2024. The study aimed to establish the frequency, structure, and predisposing factors of lethal thoracoabdominal traumas based on age, sex, circumstances of death and injury characteristics.
The study found a predominant impact on males (70.41%), and the 60-69 age group emerged as the most susceptible demographic (21.7%). In 83% of cases, thoracoabdominal trauma was associated with injuries to other body regions. The most common injuries were rib fractures and pulmonary injures in the thorax and splenic rupture in the abdomen. The main cause of death in thoracoabdominal blunt trauma was hemorrhagic shock (50.7%).

Keywords: abdominal injuries, blunt objects, blunt trauma, cause of death, thoracic injuries, thoracо-abdominal.

Резюме. Судебно-медицинские аспекты тупых торакоабдоминальных травм.
В рамках исследования были проанализированы 517 случаев, собранных из отдела танатологии Центра Судебной Медицины муниципия Кишинёв за период 2020-2024 годов. Были установлены частота, структура и способствующие факторы летальных торакоабдоминальных травм в зависимости от возраста, пола, места жительства, времени года, а также особенности повреждений.
Чаще всего травмы получали мужчины (70,41%), при этом наиболее уязвимой возрастной категорией была группа 60-69 лет (21.7%). В 83% случаев была установлена ассоциация торакоабдоминальной травмы с повреждениями других областей тела. Наиболее частыми повреждениями на уровне грудной клетки были переломы рёбер и разрывы лёгочной ткани, а на уровне живота – разрыв селезёнки. Основной причиной смерти при торакоабдоминальных травмах, полученных тупыми предметами, был геморрагический шок (50,7%).

Ключевые слова: причина смерти, торакоабдоминальная область, травмы груди, травмы живота, тупая травма, тупые предметы.

Introducere.

Din toate timpurile traumatismele mecanice au ocupat un loc de frunte în structura mortalității la nivel global, iar odată cu progresul tehnic-științific rata acestora a crescut esențial. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a estimat că traumatismele sunt responsabile pentru 8% decese anual, fiind a șasea cauză de deces la nivel global și principala cauză de deces în populația de până la 40 ani [1].

Letalitatea traumelor prin obiecte contondente depinde în mare măsură de mecanismul de producere a acestora, de regiunea lezată și de posibilitățile diagnostice, terapeutice și intervenționale de a gestiona imediat consecințele.

Conform datelor literaturii de specialitate, mai frecvent traumele toraco-abdominale reprezintă consecințe ale accidentelor rutiere, căderilor de la înălțime, precum și ale actelor de violență [1-3]. În aceiași ordine de idei, unii autori menționează că cea

mai frecventă cauză a decesului în traumele toraco-abdominale produse prin obiecte contondente se datorează șocului hemoragic. [3-5].

Având în vedere impactul semnificativ al traumelor toraco-abdominale letale produse prin obiecte contondente, devine evidentă necesitatea studierii acestei probleme, întru stabilirea exactă a frecvenței, dinamicii, structurii cât şi factorilor favorizanți.

Scopul cercetării.

Analiza și evaluarea frecvenței, dinamicii, structurii, și aspectelor lezionale ale traumelor toraco-abdominale letale produse prin obiecte contondente în municipiul Chișinău, pe perioada anilor 2020-2024, în baza datelor medico-legale din Secția Tanatologie a Centrului de Medicină Legală.

Materiale și metode.

Cercetarea este un studiu descriptiv, retrospectiv, pe o colectivitate dinamică în volum general. Drept materiale de studiu au servit registrele de evidență a cadavrelor a Secției Tanatologie mun. Chișinău din cadrul Centrului de Medicină Legală și rapoartele de activitate anuale ale Centrului de Medicină Legală, pentru perioada anilor 2020 - 2024.

S-au potrivit criteriilor 517 cazuri de traume toraco-abdominale produse prin obiecte contondente. În studiu au fost incluse toate cazurile de traumatism letal produs prin obiecte contondente la nivel de torace, abdomen, precum și torace/ abdomen concomitent. Au fost excluse cazurile de traumatism asociat letal care implica în mai mare măsură alte regiuni anatomice decât toracele și / sau abdomenul.

Pentru colectarea datelor a fost elaborată o fișă-schemă care cuprinde 15 criterii de analiză, printre care: anotimpul și luna decesului, locul decesului, modul de producere a traumei, circumstanțele de producere a traumei, cauza morții, regiunea anatomică afectată, prezența traumelor asociate, starea de ebrietate alcoolică / narcotică.

După colectare, indicii stabiliți au fost analizați prin metoda analitică cu prelucrare computerizată.

Rezultate.

În baza studiului efectuat s-a stabilit că incidența cazurilor de traumatisme toraco-abdominale produse prin obiecte contondente a constituit 4.84% din totalul cadavrelor examinate în Secția Tanatologie Chișinău și 13.63% din totalul morții violente.

Cercetările noastre relevă că mai frecvent în urma traumatismului contondent la nivel toraco-abdominal au decedat persoanele de sex masculin (n=364, 70.41%), raportul bărbați: femei fiind de 2.37:1. Din totalul cazurilor înregistrate, 61.7%

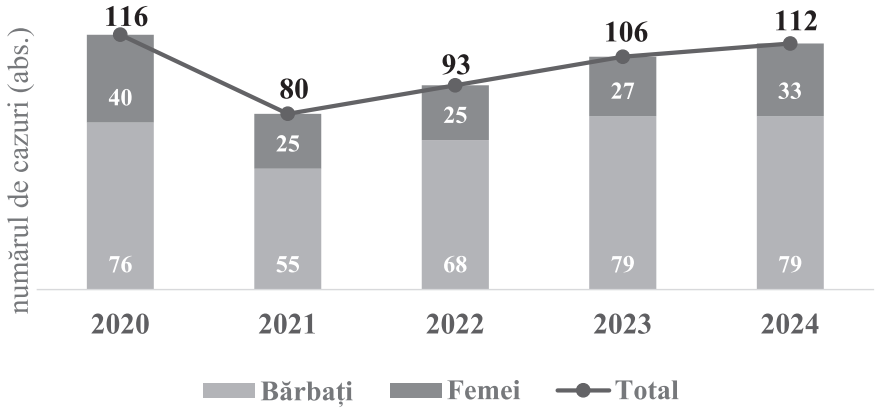


Figura 1. Evoluția traumelor toraco-abdominale letale produse prin obiecte contondente (anii 2020 – 2024)

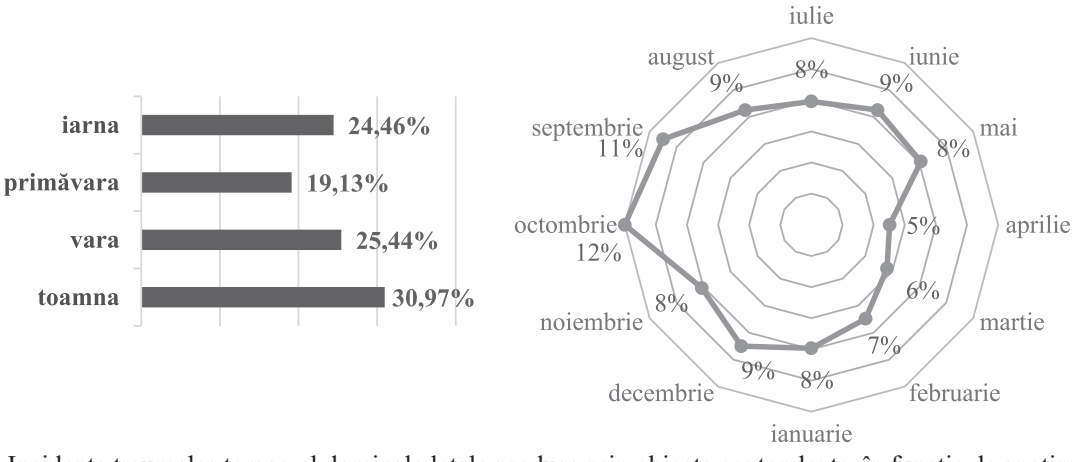


Figura 2. Incidența traumelor toraco-abdominale letale produse prin obiecte contondente, în funcție de anotimp și lună.

decedați au provenit din mediul urban, iar 38.3% din mediul rural. Vârsta medie a decedaților a constituit 49.6 ± 19.5 ani. Repartizarea în funcție de categorie de vârstă scoate în evidență predominanța deceselor în grupul de vârstă 60-69 ani (n=112, 21.7%), pentru ambele sexe.

Cercetările realizate denotă că cele mai multe decese au avut loc în 2020 cu 116 cazuri înregistrate, dintre care 76 bărbați și 40 femei, particularitățile evolutive fiind prezentate în Figura 1. Deși în 2021 observăm o scădere considerabilă cu peste 30% a cazurilor înregistrate, tendința pentru următorii ani este în continuă creștere, pentru ambele sexe. Acest fapt devine tot mai îngrijorător în contextul în care, în 2024, incidența deceselor aproape că revine la valorile inițiale din 2020.

În dependență de anotimp și lună, după cum rezultă din Figura 2, s-a stabilit că cele mai multe traumatisme letale se produc toamna (30.97%), în special în lunile septembrie (11%) și octombrie (12%), iar cele mai puține au loc în lunile de primăvară, în aprilie atingând minimul incidenței (5%).

Femeile au decedat mai frecvent vara (n=51, 34%) incidența maximă fiind atinsă în luna august (14%). Pentru sexul masculin însă, luna august este una dintre cele mai ”calme” perioade (6.5%), comparativ cu lunile septembrie (11.5%) și octombrie (12.1%) când se înregistrează cele mai multe decese. Acest raport între luni se repetă anual, ce ne determină să remarcăm o dinamică oscilatorie a fenomenului.

Cercetând aspectele lezionale în funcție de regiunea anatomică, s-au stabilit leziuni izolate la nivelul toracelui în 86 observații (20%), în 24 (6%) – leziuni izolate la nivelul abdomenului, în 49 cazuri (11%) a fost traumatizat toracele și abdomenul concomitent. În același timp, marea majoritate a decedaților (n=358, 83%) au suferit leziuni asociate în diverse regiuni anatomice cu implicarea preponderentă a toracelui și / sau abdomenului.

Stadiul realizat denotă că regiunea anatomică lezată depinde în mare măsură de modul de producere a traumei. Astfel, majoritatea accidentelor de trafic (n=144, 74.2%) și majoritatea precipitărilor (n=167, 88.8%) s-au soldat cu traumatism asociat letal. Abdomenul ca regiune izolată în cadrul precipitărilor și accidentelor rutiere a fost traumatizat mai rar, în comparație cu toracele, fiindcă într-un impact major carcasa osoasă predispune toracele la leziuni mai severe.

În traumatismul toracic izolat cel mai frecvent s-au constatat leziuni pulmonare (n=18, 20.9%), fiind urmate de fracturi costale (n=14, 16.3%) și contuzie pulmonară (n=10, 11.6%). În cadrul traumatismului abdominal izolat, mai frecvent au fost determinate leziuni ale splinei (37.5%), ficatului (8.3%) și mezenterului (8.3%).

Referitor la cauza nemijlocită a decesului (Tabelul 1), am determinat că cele mai frecvente au fost: șocul hemoragic, șocul traumatic și combinația dintre acestea. Complicațiile infecțioase au constuit 8.1% - cea mai frecventă fiind pneumonia (n=33, 78.5%).

Consumul de substanțe psihoactive, cu precădere a alcoolului, s-a determinat a fi un factor favorizant semnificativ în producerea traumelor toraco-abdominale letale. Astfel, la 32% (n=168) dintre cadavre în sânge a fost stabilit alcool etilic, iar la 3% (n=13) – alte substanțe psihoactive (fenobarbital, ecstasy, a-PVP, etc.). Cele mai multe dintre aceste persoane au decedat aflându-se în stare de intoxicație alcoolică gravă (n=46, 9%).

Așadar, cercetările noastre demonstrează că există o corelație semnificativă statistic între starea de ebrietate și modul de producere a traumei ($p < 0.01$). Examenul toxicologic pentru alcoolemie a fost pozitiv în cazul a 66 decedați în urma accidentelor de trafic, 45 decedați prin precipitare, 47 persoane decedate în urma căderii simple și 3 dintre persoanele agresate fizic.

Tabelul 1

Cauzele nemijlocite de deces în traumele toraco-abdominale.

Cauza decesului	abs.	P(%)
Șoc hemoragic	262	50.7%
Șoc traumatic	47	9.1%
Șoc traumatic + hemoragic	98	19.0%
Comprimarea organelor	14	2.7%
Aspirarea sângelui	1	0.2%
Complicații infecțioase	42	8.1%
Insuficiență respiratorie	29	5.6%
MODS	24	4.6%

Discuții.

Traumatismul toraco-abdominal letal produs prin obiecte contondente este un fenomen mai răspândit și mai complex decât ne-am putut imagina la începutul acestui studiu. Incidența acestor traume letale oscilează pe parcursul anilor, iar în ultimii 4 ani în municipiul Chișinău se atestă o creștere anuală constantă a cazurilor, această tendință urmărindu-se și la nivel global. Anul cu o incidență mai scăzută a fost 2021, dar OMS sugerează că această scădere se datorează în mare parte restricțiilor sociale în contextul pandemiei Covid-19 [2, 6].

În lotul cercetat, cele mai afectate au fost persoanele din categoria de vârstă 60 – 69 ani, independent de sex, pe când în majoritatea surselor internaționale găsim o incidență mai crescută a traumei prin obiecte contondente, inclusiv a celei toraco-abdominale, la persoanele tinere de până la 40

de ani [1]. Acest fenomen poate fi explicat parțial de scăderea absolută și relativă a tinerilor în populația generală a Republicii Moldova din cauza emigrării masive, iar o bună parte a populației rămase în țară cu vârsta de peste 60 de ani continuă să fie angajată în câmpul muncii, astfel fiind expusă la un risc adițional. În lotul nostru de studiu am determinat că 50% dintre persoanele accidentate la locul de muncă au avut vârsta de peste 60 de ani. O altă explicație este situația socio-economică mai precară a persoanelor vârstnice din țara noastră și posibilitățile mai reduse de management al declinului funcțiilor fiziologice, dereglărilor de echilibru și de vedere și ale altor factori care cresc riscul de traumatizare.

Privind modul de producere a traumei, cele mai multe persoane decedate din cauza traumatismului toraco-abdominal au fost victime ale accidentelor rutiere (35.6%) și precipitărilor (36.3%), astfel confirmând și completând datele din statisticile internaționale [1, 7].

Urmărind distribuția cazurilor în dependență de regiunea lezată, am observat că trauma abdominală izolată are o incidență mică în cadrul traumatismului contondent. Mai frecvent trauma abdominală se asociază cu leziunile la nivelul toracelui, sau are loc în cadrul traumatismului asociat dintre 2 și mai multe regiuni, în special în urma accidentelor și precipitărilor. Lohanathan și coaut. [8] au demonstrat că în cazul precipitărilor, toracele este a doua cea mai afectată regiune ca frecvență, după cutia craniană, iar rezultatele studiului nostru consolidează această concluzie.

O serie de autori descriu [5, 8] că în cadrul traumelor abdominale produse prin obiecte contondente cel mai afectat organ este splina, urmată de ficat și rinichi. Alte studii demonstrează că leziunile hepatice sunt mai frecvente decât cele splenice [9, 10]. Conform cercetărilor noastre, în traumatismul abdominal izolat, 37.5% dintre decedați au suferit leziuni splenice și doar 8.3% – leziuni hepatice.

Consumul de substanțe psihoactive s-a determinat a fi un factor contributiv semnificativ în obținerea traumelor letale. Influența consumului de alcool asupra incidenței traumatismelor, mai ales în cadrul accidentelor rutiere, este bine documentată și în literatura de specialitate [11]. Prin urmare, revizuirea strategiilor de prevenție axate pe siguranța rutieră (cu precădere pentru pietoni), prevenirea căderilor și combaterea consumului de substanțe la persoanele expuse riscului de traumatism sunt doar câteva măsuri implementarea cărora trebuie luate în considerare.

Concluzii.

1. Trauma toraco-abdominală letală produsă prin obiecte contondente a constitut 4.84% din totalul examinărilor efectuate în Secția Tanatologie în ultimii 5 ani și tendința este în creștere constantă. Considerabil mai afectați au fost bărbații (70.41%), iar cea mai vulnerabilă categorie de vârstă este 60 - 69 ani. Cele mai multe decese au fost înregistrate în lunile de toamnă, în mediul urban.

2. În funcție de regiunea anatomică s-a stabilit că marea majoritate a decedaților (n=358, 83%) au suportat leziuni toraco-abdominale asociate cu alte regiuni ale corpului. În 50.7% decesul a survenit ca urmare a șocului hemoragic, complicațiile infecțioase au servit drept cauză a decesului în 8.1% cazuri.

3. Studiul nostru denotă că rupturile țesutului pulmonar au fost cele mai frecvente leziuni decelate la nivelul toracelui (20.9%), iar la nivelul abdomenului a predominat ruptura splinei (37.5%).

4. Cercetările efectuate relevă că la momentul decesului, 32% dintre victime se aflau în diverse grade de ebrietate alcoolică, iar 3% - sub influența altor substanțe psihoactive.

Bibliografie.

1. WHO. *World health statistics 2023: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals.* Geneva, World Health Organization, 2023.
2. WHO. *Global status report on road safety 2023*. Geneva: World Health Organization; 2023.
3. Evans JA, van Wessem KJ, McDougall D, et al. *Epidemiology of traumatic deaths: comprehensive population-based assessment.* World journal of surgery, 2010; 34:158–63.
4. Pfeifer R, Teuben M, Andruszkow H, et al. *Mortality patterns in patients with multiple trauma: A systematic review of autopsy Studies*. PLoS One, 2016; 11(2):1–9.
5. Sude NS, Suryawanshi PR. *Blunt Abdominal Trauma in RTA Patient - A State of Industrial Anarchy*. International Journal of Scientific Research, 2014; 3(10):806–12.
6. ITF. *Road Safety Annual Report 2021: The Impact of Covid-19.* OECD Publishing, Paris, 2021.
7. Saar S, Lomp A, Laos J, et al. *Population-Based Autopsy Study of Traumatic Fatalities.* World Journal of Surgery, 2017; 41(7):1790–5.
8. Lohanathan A, Hazra D, Jyothirmayi CA, et al. *An elucidation of pattern of injuries in patients with fall from height.* Indian Journal of Critical Care Medicine, 2020; 24(8):683–7.
9. Abri B, Shams Vahdati S, Paknezhad S, et al. *Blunt abdominal trauma and organ damage and its prognosis*. Journal of Analytical Research in Clinical Medicine, 2016; 4(4):228–32.
10. Ranjan SK, Singh RK, Kumar S, et al. *Assessment of Frequency, Patterns, and Causes of Blunt Abdominal Trauma in a North Indian Cohort: An Autopsy-Based Study.* Cureus, 2023; 15(9):448–56.
11. Taylor, B., Irving, H. M., Kanteres, F., et al. *The more you drink, the harder you fall: a systematic review and meta-analysis of how acute alcohol consumption and injury or collision risk increase together*. Drug and Alcohol Dependence, 2010; 110:108–16.

C.Z.U.: 616-77:615.46:004.056.5:34.096 (478)
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.2-82.24

ASPECTE JURIDICE ȘI MEDICALE PRIVIND PROTECȚIA DATELOR DIN BIOBANCA USMF „NICOLAE TESTEMIȚANU”

Galina BUTA, dr. șt. med., conf. univ., ORCID: 0000-0002-7376-1498,
Raisa PUIA, dr. șt. f.-m., conf. univ.,
Mihail TODIRAȘ, dr. hab. șt. med., prof. univ., ORCID: 0000-0002-9373-4753,
Ghenadie CUROCICHIN, dr. hab. șt. med., prof. univ., ORCID: 0000-0003-0613-4360
IP USMF „Nicolae Testemițanu”
e-mail: *galina.buta@usmf.md*.

Rezumat.
Lucrarea prezintă analiza cadrului normativ și tehnologic aplicabil protecției datelor cu caracter personal în biobanca USMF „Nicolae Testemițanu”. Scopul cercetării a fost evaluarea conformității infrastructurii digitale cu legislația națională și europeană privind protecția datelor, precum și integrarea standardelor internaționale ISO/IEC 27001 și ISO 20387:2018. Metodologia a inclus analiza cadrului normativ aplicabil, precum Legea nr. 133/2011, Regulamentul general privind protecția datelor (RGPD) nr. 2016/679, Legea națională a biobăncilor, un studiu de caz privind implementarea Registrului informațional securizat și compararea acestuia cu bune practici promovate de Societatea Internațională pentru Biorepozitoare Biologice și de Mediu (ISBER), Infrastructura Europeană de Cercetare pentru Biobănci și Resurse Biomoleculare (BBMRI–ERIC) și Organizația pentru Cooperare și Dezvoltare Economică (OCDE). Rezultatele au demonstrat aplicarea unor măsuri avansate de criptare a datelor, autentificare și control riguros al accesului, precum și utilizarea consimțământului informat, standardizat și revocabil. Implementarea soluțiilor digitale a contribuit la creșterea nivelului de securitate și la consolidarea infrastructurii biobăncii ca model instituțional de bune practici. Concluzia principală evidențiază maturizarea guvernanței datelor în cercetarea biomedicală din Republica Moldova și importanța integrării standardelor internaționale pentru promovarea unei cercetări responsabile și a protecției eficiente a drepturilor persoanelor.
Cuvinte cheie: biobancă, protecția datelor, consimțământ informat, securitate informatică, interoperabilitate, date genetice, Republica Moldova.

Summary. Legal and medical aspects regarding data protection in the biobank USMF „Nicolae Testemițanu”.
The paper presents an analysis of the regulatory and technological framework applicable to the protection of personal data in the USMF “Nicolae Testemițanu” biobank. The purpose of the research was to assess the compliance of the digital infrastructure with national and European legislation on data protection, as well as the integration of international standards ISO/IEC 27001 and ISO 20387:2018. The methodology included the analysis of the applicable regulatory framework (Law no. 133/2011, GDPR, the National Law on Biobanks), a case study on the implementation of a Secure Information Registry, and a comparison with best practices promoted by ISBER, BBMRI-ERIC, and the OECD. The results demonstrated the application of advanced data encryption measures, authentication, and strict access control, as well as the use of standardized and withdrawal-enabled informed consent. The implementation of digital solutions contributed to enhancing data security and strengthening the biobank infrastructure as an institutional model of best practices. The main conclusion highlights the maturation of data governance in biomedical research in the Republic of Moldova and the importance of integrating international standards to promote responsible research and the effective protection of individuals’ rights.
Keywords: Biobank, data protection, informed consent, IT security, interoperability, genetic data, Republic of Moldova.

Резюме. Правовые и медицинские аспекты защиты персональных данных в биобанке Государственного Университета Медицины и Фармации «Николая Тестемицану».
В статье представлен анализ нормативно-правовой и технологической базы защиты персональных данных в биобанке ГУМФ «Николай Тестемицану». Цель исследования заключалась в оценке соответствия цифровой инфраструктуры национальному и европейскому законодательству о защите данных, а также в интеграции международных стандартов ISO/IEC 27001 и ISO 20387:2018. Методология исследования включала анализ применимой нормативно-правовой базы, такой как Закон № 133/2011, Общий регламент по защите данных (GDPR)/2016, Закон о национальных биобанках, а также исследование внедрения защищённого информационного реестра и сравнение с передовой практикой, продвигаемой Международным обществом биологических и экологических биорепозиториев (ISBER), Европейской исследовательской инфраструктурой биобанков и биомолекулярных ресурсов–BBMRI-ERIC, а также Организацией экономического сотрудничества и развития (ОЭСР).

Результаты продемонстрировали применение передовых мер шифрования данных, аутентификации и строгого контроля доступа, а также использование стандартизированной формы отзыва информированного согласия. Внедрение цифровых решений способствовало повышению уровня безопасности и консолидации инфраструктуры биобанка как институциональной модели надлежащей практики. Основной вывод подчёркивает зрелость управления данными в биомедицинских исследованиях в Республике Молдова и важность интеграции международных стандартов для продвижения ответственных исследований и эффективной защиты прав человека.

Ключевые слова: биобанк, защита данных, информированное согласие, информационная безопасность, взаимодействие, генетические данные, Республика Молдова.

Introducere.

Biobăncile moderne integrează tehnologii informatice avansate pentru stocarea, analiza și partajarea datelor biologice și medicale. Informațiile referitoare la donatori, datele asociate și cele privind utilizatorii sunt în mod intrinsec sensibile și necesită o protecție riguroasă [1-3].

Biobanca Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova, ca infrastructură de cercetare biomedicală, implică un cadru de guvernanță etică și juridică destinat protejării datelor cu caracter personal pe termen lung [4].

Software-ul „Registrul de evidență informațională a biospecimenelor în cadrul Biobăncii" a fost dezvoltat și implementat de echipele proiectelor 21.70086.37ȘD „Evidența informațională a bio-specimenelor în cadrul Biobăncii" și 24.80015.8007.02TT „Managementul biospecimenelor și a datelor asociate". Această infrastructură are potențialul de a constitui nucleul unui sistem biobancar național, susținând calitatea cercetării, colaborarea transfrontalieră și inovația în medicina personalizată [5].

Implementarea tehnologiilor informaționale în sănătate este un imperativ contemporan, atât din perspectiva eficienței administrative, cât și a protecției datelor sensibile [6].

Scopul cercetării.

Investigarea cadrului juridic, tehnologic și medical relevant pentru funcționarea sistemelor informatice în domeniul sănătății, cu accent pe interoperabilitate, consimțământ informat și prelucrarea datelor cu caracter personal în biobancă.

Obiective.

Evaluarea conformității cu reglementările naționale și internaționale privind protecția datelor ca caracter personal în contextul biobăncii USMF „Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova; identificarea componentelor tehnice și etice esențiale pentru protecția datelor personale în era digitalizării serviciilor medicale; investigarea mecanismelor tehnice utilizate pentru asigurarea securității și confidențialității datelor în cadrul software-ului destinat Biobăncii Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu"; identificarea responsabilităților operatorilor de date, administratorilor de sistem și utilizatorilor finali în gestionarea datelor sensibile.

Metodologia cercetării.

Cercetarea se bazează pe o metodologie de natură interdisciplinară și include *analiza cadrului legislativ* național și european relevant (Legea nr. 133/2011, Legea nr. 195/2024, Regulamentul general privind protecția datelor (RGPD)/2016 etc.) aplicabil domeniului medical din sfera protecției datelor, biobăncilor și securității cibernetice; *Studiu de caz* privind implementarea softului „Registrul de evidență informațională a biospecimenelor în cadrul Biobăncii" la Biobanca USMF „Nicolae Testemițanu"; *cercetare documentară* privind standardele internaționale ISO/IEC 27001 și ISO 20387:2018. *Compararea cu bune* practici internaționale propuse de Organizația pentru Cooperare și Dezvoltare Economică (OCDE)**.** OMS, UNESCO, Societatea Internațională pentru Biorepozitoare Biologice și de Mediu (ISBER), Infrastructura Europeană de Cercetare pentru Biobănci și Resurse Bimoleculare (BBMRI–ERIC); *observație aplicată* în cadrul proiectelor 21.70086.37ȘD și 24.80015.8007.02TT. Limitele cercetării derivă din caracterul descriptiv și unicitatea studiului de caz, fără evaluări cantitative sau comparații multicentrice.

Rezultate și discuții.

Cadrul juridic și normativ. Studiul evidențiază o serie de evoluții notabile în direcția protecției datelor personale sensibile în contextul digitalizării biobăncilor din Republica Moldova, subliniind necesitatea unei abordări riguroase, în special în privința datelor genetice și medicale, considerate categorii speciale [7,8]. Cadrul normativ s-a aliniat progresiv la standardele europene. Un pas esențial fiind adoptarea Legii naționale a Biobăncilor (29 februarie 2024) [9], care reglementează explicit organizarea, funcționarea și controlul Softului USMF „Nicolae Testemițanu". Această lege completează un ansamblu de reglementări ce susțin principiile etice și juridice ale protecției persoanelor în raport cu datele sensibile colectate și utilizate în scopuri medicale sau științifice. Printre actele relevante se numără: Legea

nr. 133/2011 privind protecția datelor cu caracter personal [10]; Legea nr. 195/2024, care transpune Regulamentul (UE) 2016/679 [11]; Regulamentul general privind protecția datelor (RGPD)/2016 [2]; Legea ocrotirii sănătății nr. 411/1995 [12]; Legea nr. 263/2005 privind drepturile și responsabilitățile pacientului [13]; Legea nr. 48/2023 privind securitatea cibernetică [14], care introduce obligații sporite privind managementul riscurilor informatice, contribuind la consolidarea securității datelor în infrastructurile digitale din domeniul sănătății. Aceste acte creează un cadru robust pentru dezvoltarea responsabilă, etică și sigură a biobăncilor, consolidând infrastructura Biobăncii universitare și asigurând protecția eficientă a drepturilor persoanelor ale căror date biologice, genetice și medicale sunt colectate, stocate și analizate. În perspectivă, dezvoltarea infrastructurii integrate de cercetare biomedicală este susținută de strategia națională e-Sănătate și de recomandările OMS, care promovează compatibilitatea registrelor de sănătate cu laboratoarele și biobăncile. Modelele internaționale de consorțiu de date devin repere esențiale pentru creșterea încrederii publice și eficientizarea schimbului științific transfrontalier [3,5].

Standardele internaționale și bunele practici. Alinierea Biobăncii USMF „Nicolae Testemițanu" la standardele ISO 20387:2018 și ISO/IEC 27001– Managementul securității informației, precum și integrarea ghidurilor Societății Internaționale pentru Biorepozitoare Biologice și de Mediu (ISBER) [3]**,** Infrastructura Europeană de Cercetare pentru Biobănci și Resurse Bimoleculare (BBMRI–ERIC) [7], Organizația pentru Cooperare și Dezvoltare Economică (OCDE) [1]**,** OMS [6] și UNESCO [8] certifică maturitatea instituțională și capacitatea de a sprijini cercetarea biomedicală transfrontalieră și medicina personalizată, susține o integrare eficientă cu alte sisteme de sănătate și cercetare, permițând descrierea detaliată și standardizată a informațiilor medicale. Acest demers este esențial pentru construirea unei infrastructuri digitale compatibile cu cerințele spațiului european al datelor de sănătate și cu inițiativele globale de cercetare în rețea [7,8].

Consimțământul informat și responsabilitățile. În Biobancă sunt colectate formulare standardizate de consimțământ informat, exprimate liber, specifice și revocabile, stocate electronic în format PDF [11,13]. Implementarea softului „Registrul de evidență informațională a biospecimenelor în cadrul Biobăncii" reflectă aplicarea practică a principiilor de securitate prin integrarea mecanismelor avansate de protecție, inclusiv criptarea datelor, autentificarea utilizatorilor și jurnalizarea accesului. Accesul la date este acordat exclusiv personalului medical autorizat și cercetătorilor acreditați, condiționat de justificarea scopului profesional și de semnarea declarației de confidențialitate. În situația reutilizării datelor sau probelor, este obligatorie fie obținerea unui nou consimțământ explicit, fie aplicarea unor măsuri stricte de anonimizare, în acord cu recomandările internaționale ISBER, BBMRI-ERIC, OECD, OMS și UNESCO.

Angajamentele internaționale asumate de Republica Moldova, precum Convenția de la Oviedo, întăresc principiile consimțământului informat, protecției vieții private și respectului pentru autonomia personală în cercetarea biomedicală. Protecția datelor cu caracter personal reprezintă un pilon fundamental al digitalizării responsabile a biobăncii universitare.

*Măsuri tehnice de protecție a datelor***.** Beneficiarii de informații semnează declarația de confidențialitate, condiționând accesul la date de asumarea responsabilităților legale. Utilizatorii pot fi cercetători științifici, care utilizează datele în scopuri de cercetare, sau personalul medical care le folosește pentru îmbunătățirea managementului clinic. Implementarea tehnologiilor digitale cu protocoale solide de securitate contribuie la reducerea riscului de acces neautorizat și utilizare abuzivă. Softul permite integrarea automată a datelor clinice, paraclinice și de laborator, sprijinind cercetarea transdisciplinară și medicina bazată pe dovezi.

În cadrul proiectului național 24.80015.8007.02TT (2024–2025), softul se transferă către IMSP Institutul Oncologic și SRL „ALFA Diagnostica", astfel consolidând compatibilitatea infrastructurii cu standardele internaționale de interoperabilitate și demonstrând potențialul formării unui consorțiu național de cercetare biomedicală.

Concluzii.

Studiul evidențiază că Republica Moldova parcurge o etapă de maturizare instituțională semnificativă în domeniul guvernanței datelor biomedicale. Această infrastructură respectă drepturile persoanelor și un cadru sigur și interoperabil pentru cercetări de înaltă calitate în medicina personalizată. Adoptarea Legii naționale a Biobăncilor transpune legislația europeană privind protecția datelor și creează un cadru normativ coerent, adaptat cerințelor etice și tehnologice moderne. Biobanca USMF „Nicolae Testemițanu" poate fi considerată un model regional de bună practică, demonstrând că digitalizarea responsabilă, susținută de un cadru juridic solid și de soluții tehnologice interoperabile, este esențială pentru protejarea drepturilor persoanelor și promovarea excelenței în cercetarea științifică.

Bibliografia.

1. Organisation for Economic Co-operation and Development. (2009). *Guidelines on human biobanks and genetic research databases*. OECD. https://www.oecd.org/sti/emerging-tech/44054609.pdf
2. European Commission. (2016). *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)*. Official Journal of the European Union. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/RO/TXT/?uri=CELEX%3A32016R0679
3. Campbell Lori D, Astrin Jonas J., DeSouza Yvonne, Giri, Patel Ashokkumar A , Rawley-Payne Melissa , Rush Amanda, Sieffert Nicole *The 2018 Revision of the* ISBER Best Practices*: Summary of Changes and the Editorial Team's Development Process* https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5846567/
4. Puia, R., Buta, G., Ferdohleb, A., & Todiraș, M. *The concept of the biobank information system at Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy,* Republic of Moldova. One Health & Risk Management, 2024; Supplement 1, 70–75. https://journal.ohrm.bba.md/index.php/journal-ohrm-bba-md/article/download/724/648
5. Grabovschi, I., Puia, R., Buta, G., Costru, T., Corețchi, E., Romanciuc, G. *Evidența informațională a biospecimenelor în cadrul biobăncii USMF „Nicolae Testemițanu",* 2024. https://repository.usmf.md/xmlui/handle/20.500.12710/24518
6. World Health Organization. (2021). *Global strategy on digital health 2020–2025*. WHO. https://www.who.int/publications/i/item/9789240020924
7. Violeta, Domènech1 Miquel *The reconfiguration of biobanks in Europe under the BBMRI-ERIC framework: towards global sharing nodes?* Life Sci Soc Policy.2020 Oct 1;16 (1): 9. doi: 10.1186/s40504-020-00105-3.https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33000342/
8. UNESCO. (2005). *Universal declaration on bioethics and human rights*. UNESCO. https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000179844
9. Parlamentul Republicii Moldova. (2024). Legea privind biobăncile nr. 195 din 29 februarie 2024. *Monitorul Oficial al Republicii Moldova*, 102–108, art. 256. https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=144681&lang=ro
10. Parlamentul Republicii Moldova. Legea nr. 133/2011 privind protecția datelor cu caracter personal. *Monitorul Oficial al Republicii Moldova*, 170–175, art. 492. https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=10607&lang=ro
11. Parlamentul Republicii Moldova. Legea nr. 195 din 25 iulie 2024 privind transpunerea Regulamentului (UE) 2016/679. *Monitorul Oficial al Republicii Moldova*, 317–322, art. 572. Intră în vigoare la 23 august 2026. https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=144681&lang=ro
12. Parlamentul Republicii Moldova. Legea nr. 411 din 28 martie 1995 privind ocrotirea sănătății. *Monitorul Oficial al Republicii Moldova*, 34, art. 373. https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=147618&lang=ro
13. Parlamentul Republicii Moldova. (2005). Legea nr. 263 din 27 octombrie 2005 privind drepturile pacientului. *Monitorul Oficial al Republicii Moldova*, 176–181, art. 867. https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=107308&lang=ro
14. Parlamentul Republicii Moldova. Legea nr. 48 din 16 martie 2023 privind securitatea cibernetică. *Monitorul Oficial al Republicii Moldova*, 132–136, art. 214. Intră în vigoare la 1 ianuarie 2025. https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=136732&lang=ro

C.Z.U.: 614.21/.25(478)
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.2-82.25

ANALIZA INTEGRATIVĂ A CULTURII ORGANIZAȚIONALE ȘI CLIMATULUI ÎN SPITALELE PUBLICE DIN REPUBLICA MOLDOVA

[1]**Nina GLOBA**, dr. în șt. med., asist. univ., ORCID: 0000-0002-4709-1961,
[1]**Larisa SPINEI**, dr. hab. în șt. med., prof., univ., ORCID: 0000-0002-5370-9801,
[1]**Ludmila GOMA**, dr. în economie, conf., univ., ORCID: 0000-0003-3865-0909,
[1]IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova
e-mail: *nina.globa@usmf.md*

Rezumat.
Studiul analizează aspectele esențiale ale culturii și climatului organizațional în spitalele publice din Republica Moldova, pe baza percepțiilor angajaților și pacienților. Printr-o abordare mixtă – cantitativă și calitativă – cercetarea a fost realizată pe eșantioane de 825 de angajați, 845 de pacienți și 150 de manageri din opt spitale publice, la nivel republican, raional și municipal. Studiul identifică și analizează elementele culturii organizaționale, tipurile de cultură și percepțiile angajaților și pacienților privind climatul psihologic. Sunt explorate componentele fundamentale ale culturii organizaționale, precum credințele, valorile și normele, și interacțiunea lor cu climatul organizațional. Datele au fost colectate prin chestionare, teste psihodiagnostice, observație, interviuri și focus grupuri. Rezultatele evidențiază o interdependență clară între cultura și climatul organizațional, subliniind modul în care valorile instituționale, normele de comportament și credințele împărtășite modelează climatul de activitate și influența climatului asupra dezvoltării și consolidării culturii organizaționale în spitale.
Cuvinte cheie: convingeri, management spitalicesc, norme, climat organizațional, cultură organizațională, spitale publice, valori.

Summary. Intergative analysis of organizational culture and climate in public hospitals in the Republic of Moldova.
This study examines key aspects of organizational culture and climate in public hospitals in the Republic of Moldova, based on the perceptions of employees and patients. Employing a mixed-methods approach—both quantitative and qualitative—the research was conducted on samples of 825 employees, 845 patients, and 150 managers across eight public hospitals at the republican, district, and municipal levels. The study identifies and analyzes elements of organizational culture, culture types, and the perceptions of both employees and patients regarding the psychological climate. It explores fundamental components of organizational culture, such as beliefs, values, and norms, and their interrelation with organizational climate. Data were collected using questionnaires, psychodiagnostic tools, observation, interviews, and focus groups. The findings reveal a clear interdependence between organizational culture and climate, highlighting how institutional values, behavioral norms, and shared beliefs shape the workplace climate and how climate contributes to the development and strengthening of hospital cultures.
Keywords: beliefs, hospital management, norms, organizational climate, organizational culture, public hospitals, values.

Резюме. Интегративный анализ организационной культуры и климата в государственных больницах Республики Молдова.
В исследовании рассматриваются ключевые аспекты организационной культуры и климата в государственных больницах Республики Молдова, основываясь на восприятии сотрудников и пациентов. С применением смешанного (количественного и качественного) подхода были изучены выборки из 825 сотрудников, 845 пациентов и 150 менеджеров в восьми государственных больницах на республиканском, районном и муниципальном уровнях. Исследование выявляет и анализирует элементы организационной культуры, типы культур и восприятие психологического климата сотрудниками и пациентами. Рассматриваются основные компоненты организационной культуры – убеждения, ценности и нормы – и их взаимосвязь с организационным климатом. Сбор данных проводился с использованием анкетирования, психодиагностического тестирования, наблюдения, интервью и фокус-групп. Результаты показывают четкую взаимозависимость между культурой и организационным климатом, подчеркивая, как институциональные ценности, поведенческие нормы и общие убеждения формируют рабочий климат и как климат способствует укреплению и развитию организационной культуры в медицинских учреждениях.
Ключевые слова: убеждения, больничное управление, нормы, организационный климат, организационная культура, государственные больницы, ценности.

Introducere.

Cultura organizațională și climatul organizațional reprezintă concepte esențiale pentru înțelegerea dinamicii interne a instituțiilor medicale și pentru optimizarea managementului instituțiilor medicale. În contextul spitalelor publice, caracterizate de presiuni sistemice, resurse limitate și dificultăți privind menținerea personalului, explorarea și gestionarea acestor dimensiuni devine crucială pentru sustenabilitatea organizațională.

Literatura de specialitate evidențiază interdependența dintre cultură și climat organizațional: cultura reflectă valorile și convingerile profunde împărtășite de membrii organizației, iar climatul exprimă percepția conștientă asupra mediului de lucru și a relațiilor interpersonale [1, 2]. Denison (1996) face o distincție metodologică și epistemologică între cele două concepte, atribuind culturii un caracter ideografic, axat pe valori, iar climatului unul descriptiv, bazat pe percepții [3]. În aceeași linie, Bowditch și Buona consideră că cultura reflectă credințele și așteptările organizației, în timp ce climatul arată cât de bine se regăsesc acestea în practica de zi cu zi [2]. Prin urmare, climatul organizațional rezultă din interacțiunea dimensiunilor formale și informale ale culturii organizaționale [4].

Perceput ca atmosfera generală a colectivului, climatul organizațional este influențat de stilul de conducere, condițiile de muncă, relațiile sociale și trăsăturile individuale [1]. Un climat psihologic pozitiv, bazat pe sprijin, încredere și empatie, contribuie esențial la satisfacția profesională și la retenția personalului medical [5, 6]. Managerii au un rol-cheie în modelarea acestui climat, prin stilul de leadership, abilitățile interpersonale și comportamentul propriu [7].

Studiile recente (Sein Myint, Kunaviktikul și Stark, 2021) demonstrează că un climat constructiv și suportiv favorizează loialitatea și stabilitatea profesională, în timp ce un climat negativ contribuie la exodul personalului medical [5].

Managementul eficient al acestor dimensiuni - cultura organizațională și climat- reprezintă o condiție esențială pentru performanța instituțională și pentru asigurarea unui act medical de calitate.

Scopul.

Explorarea interdependenței dintre cultura organizațională și climatul psihologic și analiza modului în care aceste dimensiuni influențează managementul și performanța instituțiilor spitalicești.

Material și metode.

Lucrarea include rezultatele parțiale ale unei cercetări primare, complexe, mixte (cantitative și calitative), ce a avut ca scop identificarea particularităților culturii organizaționale în spitalele publice din Republica Moldova. Studiul cantitativ, descriptiv, transversal, s-a realizat pe eșantioane de 825 de angajați, 845 pacienți și 150 de manageri din 8 spitale publice de nivel republican (3), raional (3) și municipal (2) din Republica Moldova. Au fost aplicate două chestionare: chestionarul pentru angajați (60 de itemi, α = 0,708–0,800), vizând percepțiile acestora despre cultură, climat, stil managerial, colaborare, satisfacție profesională etc. și chestionarul pentru pacienți (20 de itemi, α = 0,743–0,881), evaluând opiniile lor privind cultura și climatul organizațional. Pentru studierea climatului psihologic a fost utilizat testul psihodiagnostic (L.N. Lutoșchin), cu 10 afirmații perechi scalate între (-3) și (+3) (α = 0,915). Datele au fost analizate prin statistici descriptive (Me, IQR, $\bar{X}$, S, Pi etc.) și inferențiale (χ^2, Kruskal–Wallis, Dunn post hoc etc.). Componenta calitativă a cercetării a inclus: interviuri semistructurate cu manageri, focus grupuri cu angajați și observația. Datele acumulate au fost prelucrate automatizat, utilizând programele Epi Info 7.2.5. și IBM SPSS – 28 Statistics Professional. Pentru fundamentarea teoretică, a fost realizată o analiză a literaturii de specialitate, utilizând motorul de căutare academică Google, baza de date PubMed, monografii și alte surse bibliografice.

Rezultate și discuții.

Cultura organizațională oferă baza valorică și normativă care modelează comportamentele managerilor și angajaților, iar climatul reflectă percepțiile angajaților asupra aplicării acestor valori. Astfel, cultura determină structural climatul: dacă organizația promovează o cultură a deschiderii și colaborării, este probabil ca angajații să perceapă un climat pozitiv, bazat pe încredere și sprijin. La rândul său, climatul ca o manifestare perceptuală a culturii, deși este mai superficial, mai schimbător și mai influențabil, este foarte important, deoarece reflectă cultura în termeni de percepție și poate semnala existența problemelor legate de cultura organizațională.

Având în vedere complexitatea conceptului de cultură organizațională și diversitatea formelor sale de manifestare, a fost esențial să analizăm percepțiile angajaților privind elementele pe care le consideră ca făcând parte din cultura organizațională. În viziunea lor, acestea sunt următoarele: normele organizaționale 60,24% (95% IÎ 56,86-63,53), valorile angajaților 56,36% (95% IÎ 52,96-59,71), comportamentul angajaților 51,27% (95% IÎ 47,86 54,67), atitudinea angajaților 43,64% (95% IÎ 40,29-47,04), concepțiile managerilor cu referire la organizație și angajați

46,42% (95% IÎ 43,05-49,84), limbajul angajaților 37,94% (95% IÎ 34,69 41,3). Deși credința reprezintă un element indispensabil al culturii, doar un număr mic de angajați 18,18% (95% IÎ 15,7-20,96) o consideră ca element al acesteia.

Credințele angajaților funcționează ca lentile interpretative care modelează percepția colectivă asupra mediului de lucru. Ele pot întări sau eroda climatul, influențând motivația, performanța, coeziunea și adaptabilitatea echipelor. De aceea, intervențiile manageriale care vizează îmbunătățirea climatului trebuie să ia în considerare nucleul de credințe dominant în organizație. Rezultatele cercetării, privind credințele angajaților, expuse în figura 1, denotă că cei mai mulți din ei cred în forța divină – 71,27% (95% IÎ 68,09-74,26) urmată de credința în adevăr - 46,42% (95% IÎ 43,05-49,84), în viitor - 46,3% (95% IÎ 42,93-49,71) și altele.

Credința în forța divină este un element de bază al culturi umaniste și spirituale a instituției. Ea poate influența pozitiv atitudinile, valorile și comportamentele indivizilor. Totodată, prevalența unei gândiri individualiste, observată în rândul celor care cred exclusiv în propriile forțe, poate eroda coeziunea colectivă și încrederea interpersonală, afectând negativ climatul general.

Taylor EJ. și Pangan J. subliniază în cadrul unei cercetări realizate în 2024 că atât spiritualitatea personală, cât și un climat organizațional care o respectă sunt invers corelate cu un nivel diminuat de stres și burnout în rândul asistentelor medicale, ceea ce îmbunătățește semnificativ performanța organizațională [9].

Un alt studiu transversal realizat în 2022 pe un eșantion de 230 de asistente medicale din spitalele, dovedește că managementul spiritual se corelată

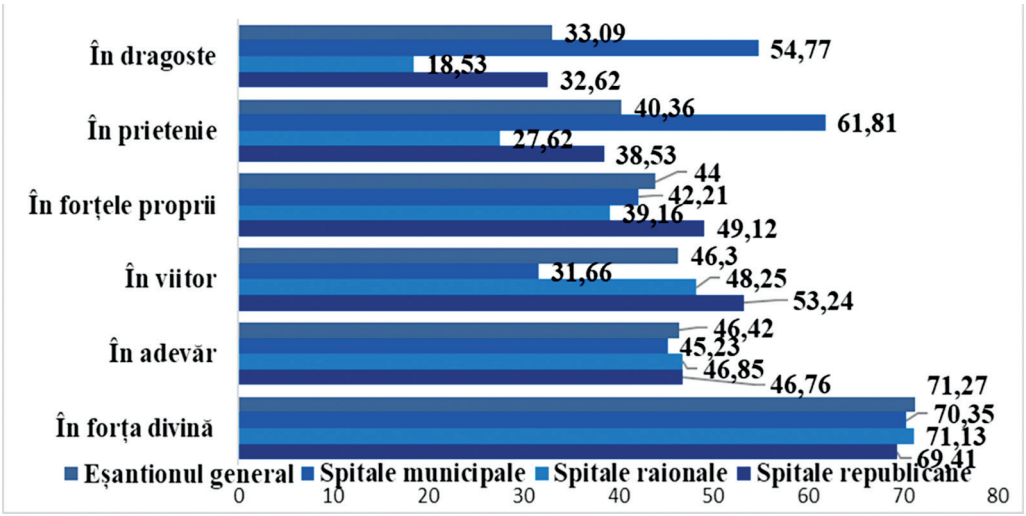


Figura 1. Credințele angajaților în dependență de nivelul spitalului, % [8]

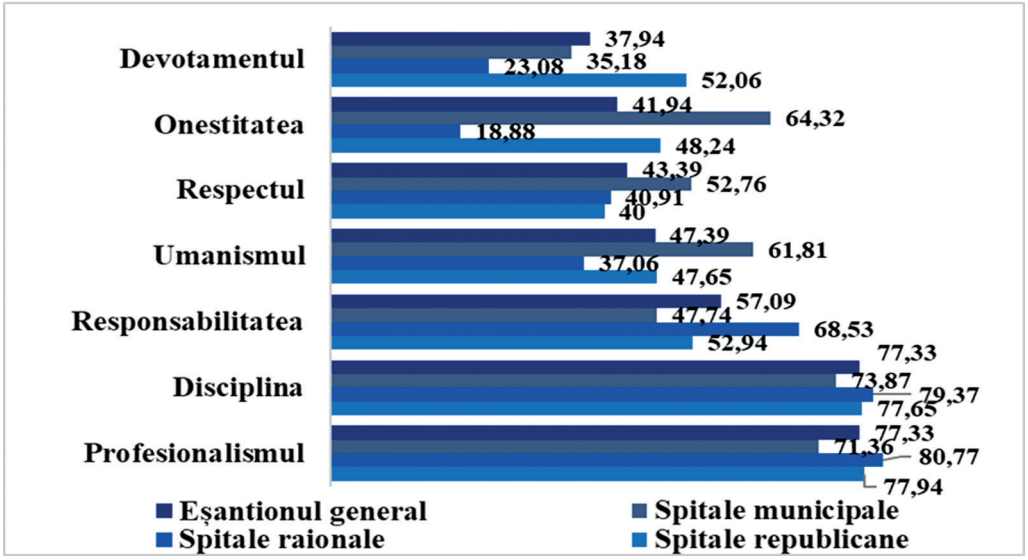


Figura 2. Valorile respectate și promovate de angajați, în funcție de nivelul spitalului, % (p<0,0001) [8]

pozitiv cu satisfacția profesională (r=0,662), iar religia este un factor predictor al angajamentului și atașamentului organizațional [10].

Următorul element esențial și definitoriu al culturii organizaționale îl reprezintă valorile. Cunoașterea acestora este importantă pentru a putea interpreta și explica comportamentele culturale ale indivizilor. Valorile pe care angajații le apreciază și le respectă, atât în propria persoană, cât și în ceilalți, sunt expuse în figura 2. Astfel, cele mai respectate valori s-au dovedit a fi: *profesionalismul* – 77,33% (95% IÎ 74,35-80,06), *disciplina* – 77,33% (95% IÎ 74,35-80,06), *responsabilitatea* – 57,09% (95% IÎ 53,69-60,43), *umanismul* – 47,39% (95% IÎ 44,01-50,81), *respectul* – 43,39% (95% IÎ 40,05-46,8) și altele. Ansamblul valorilor evidențiate are o relevanță majoră pentru sectorul medical, din diverse perspective, expuse în cele ce urmează.

Profesionalismul implică respectarea standardelor etice și tehnice ale profesiei, iar responsabilitatea susține acest comportament prin asumarea consecințelor propriilor acțiuni.

Disciplina asigură coerența și predictibilitatea comportamentului în activitatea medicală, ceea ce este vital într-un domeniu unde erorile pot avea consecințe grave. Respectarea procedurilor și normelor susține atât profesionalismul, cât și responsabilitatea, creând un cadru stabil în care actul medical se desfășoară eficient [11].

Umanismul reflectă preocuparea pentru demnitatea, nevoile și suferințele celorlalți – esențial în relația medic-pacient. Respectul este extensia umanismului în relațiile cu colegii, pacienții și superiorii. Fără respect, umanismul riscă să rămână o valoare declarativă, nu una aplicată.

Cercetătorii Ji Yun Kang, Minji K. Lee și echipa au studiat relația dintre valorile organizaționale, implicarea angajaților și satisfacția pacienților. Toate valorile organizaționale studiate precum respectul, integritatea (profesionalism, etică și responsabilitate), compasiunea, inovarea, activitatea în echipă, s-au corelat pozitiv cu implicarea angajaților, fiind și predictori ai excelenței și inovării [12].

Un alt element fundamental al culturii organizaţionale îl reprezintă normele, descrise ca reguli de comportament ce derivă din credinţe şi valori. În instituțiile medicale se regăsesc atât norme formale (reguli scrise și oficiale) precum: coduri de conduită, proceduri, protocoale medicale, regulamente interne, standarde profesionale, cât și norme neformale (reguli nescrise), ca: obiceiuri, stiluri de comunicare, atitudini față de autoritate, moduri de rezolvare a conflictelor.

Normele cele mai respectate în spitalele publice sunt [8]: 1. Normele privind relațiile lucrător medical-pacient: 63,52% (95% IÎ 60,17-66,73); 2. Respectarea obligațiunilor funcționale: 60,24% (95% IÎ 56,86-63,53); 3. Normele de disciplină: 56,73% (95% IÎ 53,32-60,07); 4. Normele privind relațiile șef-subaltern: 56,24% (95% IÎ 52,84-59,59); 5. Normele privind relațiile dintre colegi: 53,21% (95% IÎ 49,8-56,59).

Respectarea normelor privind relația cu pacientul și atribuțiile funcționale indică o aliniere parțială între cultura declarată și comportamentele efective. Cu toate acestea, variațiile identificate în aplicarea altor norme sugerează că valorile organizaționale nu sunt uniform interiorizate, afectând consistența climatului organizațional. Analiza de corelație denotă legături slabe dar semnificative statistic între credințele angajaților și climatul organizațional (r_s=0,21, p=0,0019), și normele promovate în spitale și climat (r_s=0,24, p=0,0012).

Studiind *climatului psihologic din colectiv* am obținut un climat pozitiv în spitalele de la toate nivelurile: republican 1,54 (din 3); municipal 1,36 și raional 1,12, dar cu diferență semnificativă statistic între instituții (H=11,584, p=0,0031). Analiza post-hoc denotă că spiritul de echipă (p=0,002), relațiile binevoitoare și simpatia reciprocă (p=0,019) sunt mai pronunțate la nivel republican comparativ cu celelalte niveluri.

Acest aspect este confirmat și de rezultatele obținute în urma aplicării chestionarului, în cadrul căruia angajații spitalelor au evaluat climatul organizațional și climatul colectivului prin acordarea unor scoruri pe o scală de la 1 la 10. Astfel, pentru climatul instituțional Me=7 (IQR: 5–8), dar și pentru cel din colectiv Me=7 (IQR: 6–8)a fost obținută o valoare mediană egală în eșantionul general. Totuși, s-a evidențiat un climat organizațional și colectiv mai favorabil în instituțiile medicale de nivel republican (H=10,9753, p=0,0041).

Percepția pacienților, privind climatul din secțiile în care se tratează, contribuie semnificativ la conturarea imaginii de ansamblu a climatului instituțional. Astfel, peste jumătate dintre pacienți — 61,66% (IC 95%: 58,33–64,88) – apreciază climatul din secții ca fiind favorabil, în timp ce 24,38% (IC 95%: 21,60–27,39) îl percep ca fiind parțial favorabil (Figura 3).

Studierea climatului instituțional în funcție de nivelul spitalelor relevă o situație relativ similară la nivel republican și raional, unde 69,2% (IC 95%: 63,24–74,73) și, respectiv, 69,52% (IC 95%: 64,82–73,84) dintre pacienți percep climatul ca fiind favorabil. În schimb, la nivel municipal, cea mai mare

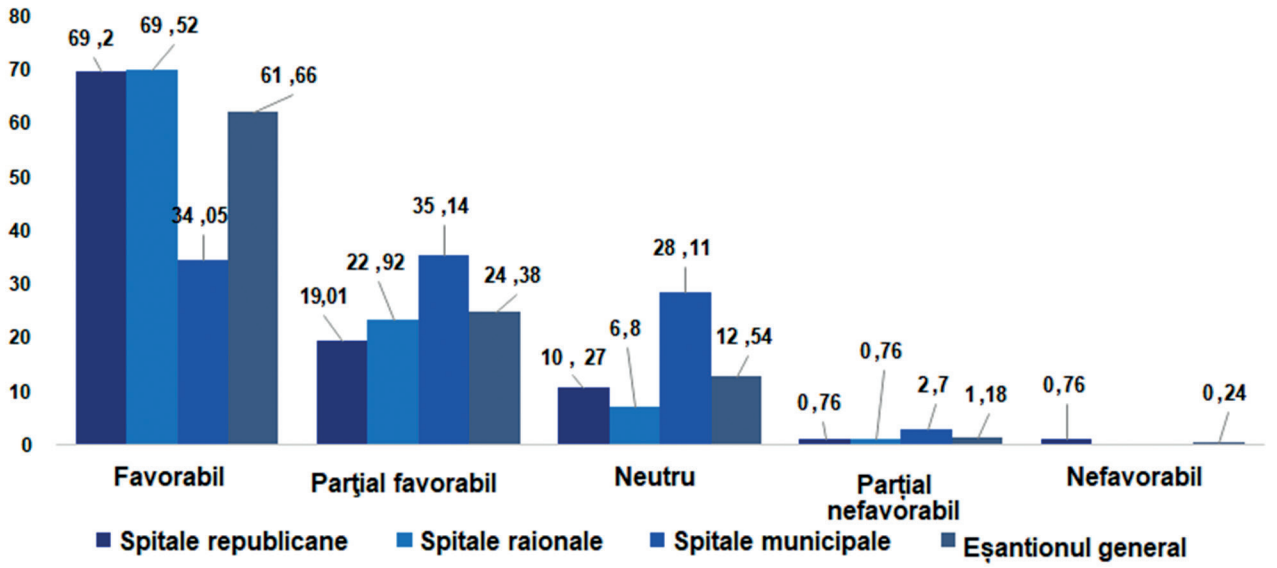


Figura 3. Opinia pacienților privind climatul psihologic din secție, % [8]

proporție a pacienților – 35,14% (IC 95%: 28,27–42,48) – consideră climatul drept parțial favorabil. Diferențele observate sunt statistic semnificative (χ^2=97,8014, GL=8, p<0,0001).

În baza celor expuse mai sus, putem concluziona că climatul psihologic din instituțiile medicale, în general, este unul favorabil, ceea ce constituie un factor benefic pentru dezvoltarea culturilor organizaționale pozitive și puternice, și sporirea performanțelor instituționale.

Concluzii.

Cultura organizațională a spitalelor analizate se caracterizează prin valori morale, profesionale și umaniste, evidențiind o orientare accentuată către profesionalism, disciplină, responsabilitate și respect. Valorile identificate sunt interconectate și se susțin reciproc, conturând un cadru etic, profesional și emoțional care permite angajaților să lucreze eficient și empatic, contribuind astfel la creșterea performanței. Prezența unor credințe profunde, în special spirituale, conturează o cultură profesională cu valențe etice și umaniste solide. Respectarea constantă a normelor privind relația cu pacienții și obligațiile funcționale oferă o bază solidă pentru un climat organizațional pozitiv. Totuși, aplicarea inegală a altor norme – mai ales cele legate de relațiile interpersonale și ierarhice – indică o internalizare parțială a valorilor instituționale, cu potențial impact negativ asupra climatului. Implementarea unor politici organizaționale axate pe valori, norme și convingeri care încurajează implicarea, motivarea, comunicarea deschisă și dezvoltarea profesională poate influența semnificativ formarea unui climat psihologic pozitiv, a unei culturi organizaționale constructive și creșterea performanței spitalului.

Bibliografie.

1. Furtunescu F. Managementul organizaţiilor în sănătate, în lumina actelor normative care reglementează sistemul sanitar: tz. de doctor în medicină. Sibiu, 2005.
2. Kondalkar V.G. *Organizational behavior*. New Delhi: New Age International, 2007, pp. 335- 347. ISBN-13: 978-8122420111.
3. Nicolescu O., Verboncu, I. *Management*. Bucureşti: Ed. Economică, 1997. 596p.
4. Cojocaru N.D. Interrelații între managementul comunicării și climatul organizațional ca suport al deciziei de schimbare a firme: tz. de doct. în economie. Sibiu, 2008.
5. Sein Myint N.N., Kunaviktikul W., Stark A. *A contemporary understanding of organizational climate in healthcare setting: A concept analysis.* Nurs Forum. 2021, nr. 56(1), pp. 172-180. doi: 10.1111/nuf.12513. ISSN 1744-6198.
6. Vidac M. et al. *Perception of organizational climate by university staff and students in medicine and humanities: A qualitative study.* Accountability in Research Ethics, Integrity and Policy [online]. 2023, nr. 30(2), pp. 1-27 ISSN 1545-5815.
7. Eţco C., Cărăruș M., Davidescu-Creangă E. *Psihologie managerială*. Chișinău: Bons Offices, 2006, 280 p. ISBN 978-9975-80-005-1.
8. Globa N. Particularitățile culturii organizaţionale în instituțiile medico-sanitare publice spitalicești din Republica Moldova: tz de doct în științe medicale. Chișinău, 2024.
9. Taylor EJ., Pangan JC. *Should Healthcare Organizations Promote a Spiritually Healthy Work Environment?* Holistic Nursing Practice [online]. 2024, nr. 38(3): pp. 148-150. DOI: 0.1097/HNP.0000000000000641.

10. Lee EH., Yu HJ. *Effects of perceived spiritual management, work engagement, and organizational commitment on job satisfaction among clinical nurses: the mediating role of perceived spiritual management.* BMC Nurs [online]. 2023, nr.22, 462p. https://doi.org/10.1186/s12912-023-01625-x.
11. Trus M., Galdikiene N., Balciunas S., Green Ph., Helminen M., Suominen T. *Connection between organizational culture and climate and empowerment: The perspective of nurse managers.* Nursing and Health Sciences [online]. 2018, 21(1). DOI:10.1111/nhs.12549.
12. Kang JY, Lee MK, Fairchild EM, Caubet SL, Peters DE, Beliles GR, Matti LK. Relationships Among Organizational Values, Employee Engagement, and Patient Satisfaction in an Academic Medical Center. Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes. 2019 Oct 22;4(1):8-20.

C.Z.U.:611.147.3
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.2-82.26

VENELE SAFENE – VARIANTE DE AFLUIRE, JONCȚIUNILE SAFENOFEMURALĂ ȘI SAFENOPOPLITEALĂ

Anastasia BENDELIC, dr în șt. med., conf. univ., ORCID: 0000-0002-2838-3168,
Angela BABUCI, dr. în șt. med., asistent univ., ORCID: 0000-0003-0305-1279,
Zinovia ZORINA, dr. în șt. med., conf. univ.,
Valentin BENDELIC, dr. în șt. med., conf. univ., ORCID: 0000-0002-8352-5704,
Nadia OSTAHI, asistent univ., ORCID: 0009-0003-7197-0178,
Ilia CATERENIUC, dr. hab. în șt. med., prof. univ., ORCID: 0000-0002-5479-4198.
USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova
e-mail: *anastasia.bendelic@usmf.md*

Rezumat.
Studiul a urmărit scopul de a evalua prevalența variantelor anatomice ale celor două joncțiuni – safenofemurală și safenopoplitee. Prin disecție anatomică a fost evaluată afluirea a 22 de vene safene mari și 24 de vene safene mici. Bifiditatea joncțiunii safenofemurale (JSF) a fost observată în 13,6% din cazuri, iar JSF în formă de „H” – în 9,07% din cazuri. Numărul de afluenți ai JSF a variat de la 2 la 6, iar de cele mai dese ori numărul lor a fost de 3-4 (în 62,5% din cazuri). Vena safenă mică în 45,5% a drenat în vena poplitee, formând joncțiunea safenopoplitee (JSP). În alte 50% din cazuri, vena safenă mica (extensia ei cranială) a urcat pe coapsă fără a avea conexiuni cu vena poplitee și, în sfârșit, în 4,2% vena safenă mică s-a vărsat în venele gastrocnemiene mediale.
Cuvinte cheie: joncțiune safenofemurală, joncțiune safenopoplitee.

Summary. Saphenous veins – variants of drainage, saphenofemoral and saphenopopliteal junctions.
The study sought to identify the prevalence of anatomical variants of the two junctions – saphenofemoral and saphenopopliteal. The drainage of 22 great saphenous veins and of 24 small saphenous veins was evaluated by anatomical dissection. Duplication of the saphenofemoral junction (SFJ) with a bifid junction was observed in 13.6% of cases, and H-shaped SFJ – in 9.07% of cases. The number of tributaries of the SFJ ranged from 2 to 6, and most often their number was 3-4 (in 62.5% of cases). The small saphenous vein in 45.5% drained into the popliteal vein, forming the saphenopopliteal junction (SPJ). In the other 50% of cases, the small saphenous vein (its cranial extension) ascended on the thigh without having connections with the popliteal vein, and finally, in 4.2% the small saphenous drained into the medial gastrocnemius veins.
Keywords: saphenofemoral junction, saphenopopliteal junction.

Резюме. Подкожные вены нижней конечности – варианты дренажа, подкожно-бедренное и подкожно-подколенное соустья.
Целью исследования было выявить распространенность анатомических вариантов двух соединений – подкожно-бедренного и подкожно-подколенного соустий. Путем анатомического препарирования были установлены варианты впадения 22 больших подкожных вен и 24 малых подкожных вен. Раздвоение подкожно-бедренного соустья (ПБС) наблюдалась в 13,6% случаев, а Н-образное ПБС – в 9,07% случаев. Количество притоков ПБС варьировало от 2 до 6 и чаще всего их было 3-4 (в 62,5% случаев). Малая подкожная вена в 45,5% случаев впадала в подколенную вену, образуя подкожно-подколенное соустье (ППС). В остальных 50% случаев малая подкожная вена (ее краниальное продолжение) продолжалась выше, на бедре, не имея прямой связи с подколенной веной и, наконец, в 4,2% случаев малая подкожная вена впадала в медиальные икроножные вены.
Ключевые слова: подкожно-бедренное соустье, подкожно-подколенное соустье.

Introducere.

Cele două vene superficiale ale membrului inferior – vena safenă mare și vena safenă mică, situate epifascial în raport cu fascia musculară, au origine comună în arcul venos dorsal al piciorului. Proximal, cele două vene străbat fascia musculară, descriu o crosă și drenează în venele profunde ale membrului inferior: vena safena mare – în vena femurală, vena safenă mică – în vena poplitee. La nivelul de afluire a celor două vene safene în venele profunde se formează joncțiunea safenofemurală și, respectiv, joncțiunea safenopoplitee [1].

Venele safene prezintă numeroase variante anatomice în modul lor de drenare în sistemul venos profund, conectându-se între ele sau prezentând duplicitate, aplazie sau hipoplazie. Cunoașterea

acestor variante anatomice este importantă în tratamentul afecţiunilor venoase ale membrului inferior.

Joncţiunea safenofemurală (JSF) este principala conexiune între sistemul venos superficial şi cel profund al membrului inferior. În literatura de specialitate au fost descrise mai multe variante anatomice, care implică vena safenă mare şi doar unele se referă la JSF, cum ar fi duplicitatea ei, ectazia şi numărul diferit de aluenţi [2,3]. Conform tratatelor de anatomie, afluenţii crosei venei safene mari, de obicei, cinci la număr, formează o „stea venoasă", şi numai câteva surse descriu doar trei afluenţi [4].

Variantele anatomice ale JSF pot fi responsabile pentru eşecurile chirurgicale în tratamentul varicelor, iar o ligaturare incompletă a afluenţilor ei poate conduce la recurenţa varicelor [3].

O variantă rară, distinctă, raportată în literatura de specialitate este joncţiunea safenofemurală interarterială, situată între artera femurală şi artera femurală profundă [5].

Joncţiunea safenopopliteală (JSP), de cele mai deseori, este localizată la 2-4 cm mai sus de plica cutanată popliteală. Sunt descrise trei variante de drenare a venei safene mici [6]: 1) vena safenă mică se varsă în vena poplitee şi formează JSP şi se uneşte cu venele profunde mai proximal prin extensia sa cranială sau prin vena lui Giacomini; 2) vena safenă mică continuă proximal, pe coapsă, în calitate de extensie cranială sau vena lui Giacomini, dar se uneşte şi cu vena poplitee printr-o venă „anastomotică" minusculă; 3) nu există conexiune între vena poplitee şi vena safenă mică, astfel cea din urmă se continuă proximal ca extensie cranială sau vena lui Giacomini.

Anatomia venoasă din fosa poplitee este foarte variabilă, iar eşecul localizării JSP în timpul operaţiei este considerat una din principalele cauze ale recurenţei varicelor [7].

Scopul sudiului a fost de a evalua prevalenţa variantelor anatomice a celor două joncţiuni – safenofemurală şi safenopopliteală.

Material şi metode.

Studiul descriptiv retrospectiv a fost efectuat la Catedra de anatomie şi anatomie clinică, a Universităţii de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu".

Studiul descriptiv retrospectiv a fost realizat prin metode de disecţie clasică şi disecţie fină după V. P. Vorobiov şi B. Z. Perlin pe 26 membre inferioare formolizate. Astfel, a fost evaluată afluirea a 22 de vene safene mari şi 24 de vene safene mici. Piesele evaluate au fost desenate schematic, fotografiate şi prelucrate la calculator.

Rezultate.

Au fost evaluate poziţia JSF în raport cu reperele adiacente, variantele ei de formă, numărul şi varietatea afluenţilor, ce drenează la acest nivel.

Situată nemijlocit inferior de mijlocul ligamentului inghinal, joncţiunea s-a caracterizat prin fixitate anatomică şi avea raporturi cu spina iliacă antero-superioară (SIAS) şi tuberculul pubian (TP).

Trei dimensiuni au fost evaluate [8]: distanţa de la SIAS până la JSF, care a prezentat valoarea medie de 12,2±1,15 cm IÎ 95% [11,63-12,77]); distanţa de la TP până la JSF cu dimensiunea medie de 4,1±0,76 cm (IÎ 95% [3,77-4,47]); în sfârşit, distanţa de la mijlocul ligamentului inghinal şi până la JSF avea valoarea medie de 4,2±1,07 cm (IÎ 95% [3,67-4,73]) (Tabelul 1).

În cazul venelor safene duble, cu o incidenţă de 13,6% (3 cazuri), a fost observată bifiditatea JSF. În alte 9,07% (2 cazuri) a fost detectată JSF în formă de „H", caracterizată printr-un trunchi comun între vena circumflexă iliacă superficială şi vena safenă mare accesorie anterioară (Figura 1).

Joncţiunea safenofemurală a primit următorii afluenţi: vena circumflexă iliacă superficială în 72,7% din cazuri, vena epigastrică superficială în 68,2%, vena pudendală externă superficială în 68,2%, vena pudendală externă profundă în 9,1%, vena safenă mare accesorie anterioară a coapsei în 40,9%, vena safena mare accesorie superficială a coapsei în 4,55%. Numărul de afluenţilor a variat de la 2 la 6, iar de cele mai dese ori numărul lor a fost de 3 - 4 în 62,5% din cazuri.

Urmărind afluirea a 24 de vene safene mici, am observat că anatomia JSP diferă faţă de descrierea ei în manualele de anatomie. În 11 cazuri (45,8%) vena safenă mică, perfora fascia poplitee, se incurba anterior devenind crosă şi forma JSP, în alte 12 cazuri (50%) urca proximal pe coapsă fără a avea conexiuni cu vena poplitee, iar într-un caz (4,2%) se vărsa în

Tabelul 1.

Valorile medii ale distanţelor de la joncţiunea safenofemurală până la reperele anatomice adiacente

Distanţa	Valoarea medie ± SD (cm)	Intervale (cm)
de la JSF până la SIAS	12,25 ± 1,11	10,5 - 14
de la JSF până la TP	4,23 ± 0,79	3 - 6
de la JSF până la mijlocul lig. inghinal	4,25 ± 1,07	2,5 - 6

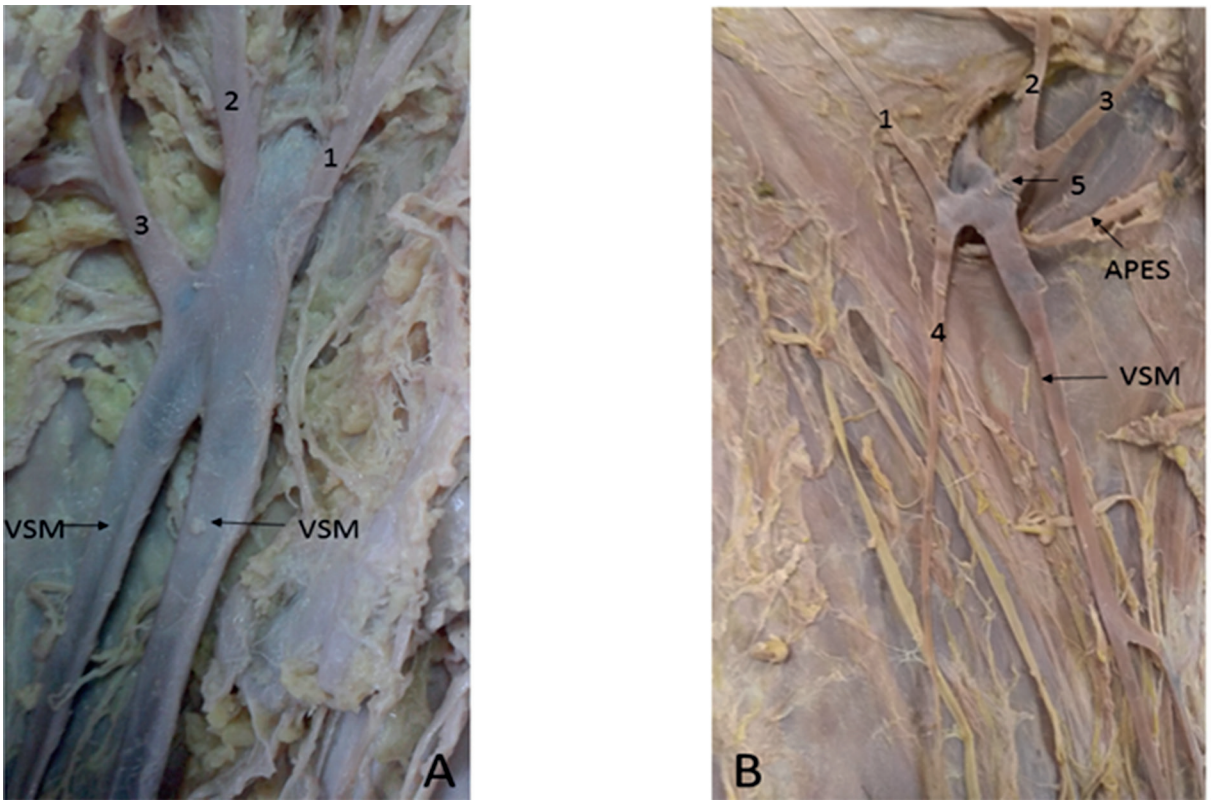


Figura 1. A. Bifiditatea joncțiunii safenofemurale. B. Joncțiune safenofemurală în formă de „H”.
1 – vena circumflexa iliaca superficialis; 2 – vena epigastrica superficialis; 3 – vena pudendalis externa superficialis; 4 – vena saphena magna acccessoria anterior; 5 – trunchi comun; VSM – vena saphena magna; APES – arteria pudendalis externa superficialis.

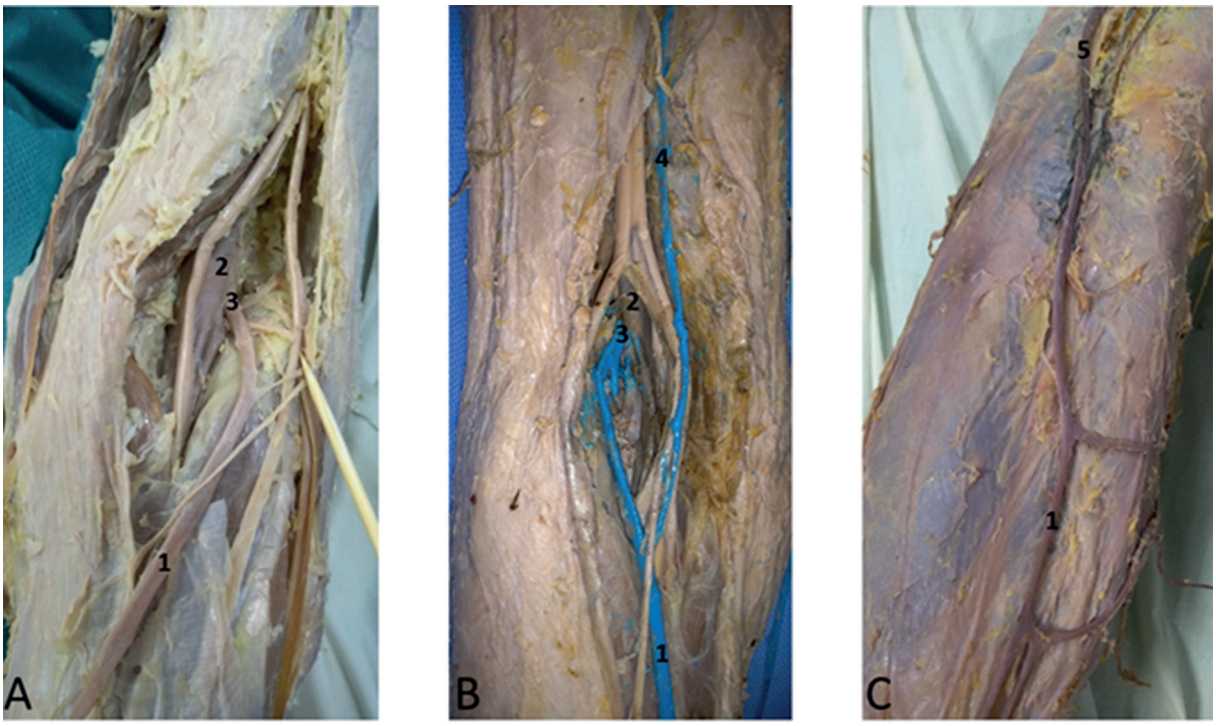


Figura 2. Variante de afluire a venei safene mici (A, B, C).
1- vena saphena parva; 2 – vena poplitea; 3 – junctio saphenopoplitea; 4 – extensio cranialis venae saphenae parvae; 5 – vena lui Giacomini.

venele gastrocnemiene mediale fără a ajunge la vena poplitee [9] (Figura 2).

În 5 (20,8%) din 11 cazuri vena safenă mică drena doar în vena poplitee formând JSP, în alte 6 cazuri (25%) vena safenă mică se diviza în două trunchiuri venoase: unul forma JSP, altul continua proximal pe fața posterioară a coapsei cu *extensio cranialis venae saphenae parvae*. Extensia cranială a venei safene mici, prin intermediul venelor perforante indirecte – perforantelor posterolaterale și posteromediale ale coapsei, drena în venele musculare ale regiunii (venele bicepsului femural, ale semitendinosului și ale semimembranosului) sau prin intermediul venei lui Giacomini drena în vena safena mare.

În alte 12 cazuri (50%) vena safenă mică urca proximal pe coapsă fără a avea conexiuni cu vena poplitee: în 7 cazuri (29,2%) drena în vena safenă mare și/sau în venele musculare ale regiunii (prin intermediul perforantelor posterolaterale și posteromediale ale coapsei); în 3 cazuri (12,5%) continua doar cu vena lui Giacomini și drena în vena safenă mare; iar la 2 membre (8,3%) a unuia și același cadavru continua nemijlocit cu *vena profunda femoris*.

Într-un singur caz (4,2%) vena safenă mică a drenat în venele din regiunea gambei – în venele gastrocnemiene mediale, fără a ajunge în vena poplitee.

Extensio cranialis venae saphenae parvae a fost observată în 25% din cazuri concomitent cu JSP, în alte 50% din cazuri vena safenă mică continua proximal pe coapsă fără a avea conexiuni cu vena poplitee, astfel extensia cranială a fost atestată în 75% din cazuri. Vena lui Giacomini a fost prezentă în 6 cazuri (25%) și a reprezentat o anastomoză între cele două vene safene; situată la început pe fața posterioară a coapsei, în treimea medie sau proximală ea înconjura medial coapsa și se vărsa în vena safenă mare.

Discuții.

După Ndiaye A. et al. [10], în mediu, JSF se proiectează la 3,83 cm depărtare de tuberculul pubian, la 10,88 cm depărtare de spina iliacă antero-superioară și la 4,19 cm sub ligamentul inghinal, date care corespund cu cele din prezentul studiu. Gupta C. et al. [11], pe un lot aproape similar, de 25 de regiuni inghinofemurale, valorile celor trei distanțe au fost respectiv următoarele: 4,66±0,65 cm; 9,46±0,89 cm; 2,75±0,47 cm.

Cirocchi R. et al. [3], într-un studiu de meta-analiză, relevă că duplicitatea JSF cu o joncțiune bifidă se întâlnește cu o incidență de 9,6%, în timp ce duplicitatea ei cu două joncțiuni separate – în 1,7% de cazuri. Ectazia JSF a fost raportată cu o frecvență de 2,3% pentru tipul I, de 1,2% pentru tipul II, și de 1,7% pentru tipul III.

În studiul nostru duplicitatea JSF cu o joncțiune bifidă fost observată 13,6% din cazuri, dar duplicitatea JSF cu două joncțiuni separate nu a fost notată.

Un număr variabil de afluenți primește JSF [3,12-14], afluenți care drenează peretele abdominal, perineul și coapsa și care pot fi cauza recurenței varicelor. Numărul de ramuri la nivelul JSF poate varia de la 0 la 7, cel mai frecvent număr de ramuri fiind de 4 - 5 în 61,3% din cazuri [14]; în timp ce în studiul nostru numărul afluenților a variat de la 2 la 6, cel mai frecvent număr de ramuri (3 - 4) a avut o incidență de 62,5%.

Cel mai constant afluent al JSF este vena pudendală externă superficială, în timp ce vena safenă mare accesorie posterioară este cel mai puțin frecvent afluent [14]. Vena pudendală externă profundă de cele mai dese ori (91,9%) drenează în vena femurală [12].

Prezintă interes relațiile JSF cu artera pudendală externă superficială, care trece anterior de JSF în 39,5% și posterior de JSF – în 60,5% din cazuri [13].

După Caggiati A. et al. [15] în 62% din cazuri vena safenă mică drenează în vena poplitee sau în venele gastrocnemiene, în 14% cazuri drenează în sistemul venos profund al coapsei, iar în alte 24% din cazuri continuă cu *extensio cranialis venae saphenae parvae* (care la rândul său poate deveni vena lui Giacomini în 15% din cazuri, sau poate drena prin venele perforante în sistemul venos profund în 5% din cazuri, sau poate continua proximal ca venă fesieră inferioară în 0,06% din cazuri).

Conform lui Kachlik D. et al. [16] vena safenă mică se varsă în vena poplitee în 60% din cazuri (datele variind de la 57% la 87% atât pentru studiile pe cadavre, cât și pentru studiile duplex). În alte 30% din cazuri sângele din vena safenă mică prin vene comunicante drenează în vena safenă mare. În cele 10% din cazuri rămase sângele, prin venele gastrocnemiene sau prin venele perforante, drenează în sistemul venos profund.

Studii ulterioare au descris diferite variante de afluire a venei safene mici: în vena poplitee, în venele profunde ale coapsei, în vena safena mare. După Anbumani T. et al. [17] vena safenă mică se varsă în vena poplitee formând JSP în 54% din cazuri, în celelalte 46% din cazuri vena safenă mică continuă proximal pe coapsă cu *extensio cranialis venae saphenae parvae*. Vena lui Giacomini este prezentă în 30% din cazuri.

În studiul realizat de noi, vena safenă mică ajunsă în fosa poplitee, penetra fascia poplitee, se incurba anterior devenind crosă și forma JSP în 45,8% din cazuri; urca proximal pe coapsă fără a avea conexiuni

cu vena poplitee în 50% din cazuri (în 8,3% continuând cranial cu vena femurală profundă), iar în 4,2% din cazuri se vărsa în venele gastrocnemiene mediale, fără a ajunge la vena poplitee. Vena lui Giacomini a fost prezentă în 25% din cazuri.

Concluzii.

Cunoștințele despre prevalența variantelor anatomice a celor două joncțiuni – safenofemurală și safenopoplitеală, sunt importante atât în aspect morfologic, cât și clinic. Familiarizarea cu variantele anatomice ale celor două joncțiuni este imperativă pentru a asigura succesul operator și a reduce recurența varicelor membrelor inferioare.

Bibliografie.

1. Catereniuc I., Bendelic A., Zorina Z., Babuci A. *Anatomia omului*. Chișinău: „Tipografia nr.1", 2025. 531 p. ISBN 978-9975-57-372-6
2. Idilman Ilkay S. *Inter-arterial saphenofemoral junction: A rare anatomical variation.* Journal of Clinical Ultrasound. 2019. https://doi.org/10.1002/jcu.22726
3. Cirocchi R., Henry B.M., Rambotti M., Tomaszewski K.A., Cappelli M., Vettorello G., Pistilli A., D'Andrea V., Amato B., Randolph J. *Systematic review and meta-analysis of the anatomic variants of the saphenofemoral junction.* In: J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2019; 7(1):128-138.e7. doi: 10.1016/j.jvsv.2018.06.006.
4. Moore K.L., Dalley A.F. Agur A.M. (Editors) *Clinically oriented anatomy Lippincott Williams & Wilkins.* Baltimore, MD, 2014; 532 p.
5. Quickert T., Alagha M. *A rare anatomical variation of great saphenous vein at the levelof saphenofemoral junction*. In: Radiol Case Reports. 2018; 13(6):1128-1129. https://doi.org/10.1016/j.radcr.2018.07.028
6. Cavezzi A., Labropoulos N., Partsch H., Ricci S., Caggiati A., Myers K., Nicolaides A., Smith P. C. *Duplex ultrasound investigation of the veins in chronic venous disease of the lower limb – UIP consensus document. Part II. Anatomy.* In: Eur J Vasc Endovasc Surg. 2006; 31(3): 288-299. doi:10.1016/j.ejvs.2005.07.020
7. Pittathankal A.A., Richards T., Magee T.R., Galland R.B. *The saphenopopliteal junction – can you put your finger on it?* In: EJVES extra, 2004; 7(1):4-8. https://doi.org/10.1016/S1533-3167(03)00091-8
8. Bendelic A., Catereniuc I. *Vena saphena magna – peculiarities of origin, trajectory and drainage.* In: Moldovan Medical Journal. 2020; 63(3): 26-31. ISSN 2537-6373 (print). ISSN 2537-6581 (online). doi: 10.5281/zenodo.3958531.
9. Bendelic A., Catereniuc I. *Small saphenous vein – peculiarities of origin and drainage.* Инновации и актуальные проблемы морфологии. Сборник научных статей, посв. 100-летию кафедры нормальной анатомии УО «Белорусский государственный медицинский университет». Минск, Республика Беларусь, 2021, 366-369. ISBN 978-985-21-0921-5.
10. Ndiaye A., Ndiaye A., Ndoye J.M., Diarra O., Diop M., et al. *The arch of the great saphenous vein: anatomical bases for failures and recurrences after surgical treatment of varices in the pelvic limb. About 54 dissections.* In: Surg Radiol Anat. 2006; 28(1):18-24. doi: 10.1007/s00276-005-0046-z.
11. Gupta C., D`Souza A.S. *A morphometric study of arch of the great saphenous vein and its clinical significance.* In: J NTR Univ Health Sci. 2016; 5:115-117. Disponibil: www.jdrntruhs.org
12. Souroullas P., Barnes R., Smith G., Nandhra S., Carradice D., Chetter I. *The classic saphenofemoral junction and its anatomical variations.* In: Phlebology. 2017; 32(3):172-178. doi: 10.1177/0268355516635960.
13. Hemmati H., Baghi I., Talaei Zadeh K., Okhovatpoor N., Kazem Nejad E. *Anatomical variations of the saphenofemoral junction in patients with varicose veins.* In: Acta Med Iran. 2012; 50(8):552-5.
14. Tepelenis K., Papathanakos G., Kitsouli A., Barbouti A., Varvarousis D.N., Kefalas A., Anastasopoulos N., Paraskevas G., Kanavaros P. *Anatomical variations of the great saphenous vein at the saphenofemoral junction. A cadaveric study and narrative review of the literature.* In: Vascular. 2024; 32(5):1116-1121. doi: 10.1177/17085381231174917.
15. Caggiati A., Bergan J.J., Gloviczki P., et al. *Nomenclature of the veins of the lower limb: extensions, refinements, and clinical application.* In: J Vasc Surg. 2005; 41(4):719-724. doi: 10.1016/j.jvs.2005.01.018.
16. Kachlik D., Pechacek V., Baca V., Musil V. *The superficial venous system of the lower extremity: new nomenclature.* In: Phlebology. 2010; 25(3):113-123. doi: 10.1258/phleb.2009.009046.
17. Anbumani T.L., *Anthony Ammal S., Thamarai Selvi A. An anatomical study of the variations of short saphenous vein and its termination.* In: Int J Med Res Health Sci. 2016; 5(3):28-33. ISSN 2319-5886. https://www.ijmrhs.com/medical-research/an-anatomical-study-on-the-variations-of-short-saphenous-vein-and-its-termination.pdf

C.Z.U.: 611.134.2
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.2-82.27

PARTICULARITĂȚI VARIAȚIONALE ALE ARTEREI BRAHIALE

Zinovia ZORINA, dr. șt. med., conf. univ., ORCID: 0000-0002-0749-6083
Angela BABUCI, dr. șt. med., asis. univ., ORCID: 0000-0003-0305-1279
Ilia CATERENIUC, dr. hab. șt. med., prof. univ., ORCID: 0000-0002-5479-4198
Anastasia BENDELIC, dr. șt. med., conf. Univ., ORCID: 0000-0002-2838-3168
Nadia OSTAHI, asis. univ., ORCID: 0009-0003-7197-0178
Sofia LEHTMAN, dr. șt. med., conf. Univ, ORCID: 0000-0003-4653-8589
USMF ”Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova
e-mail: *zinovia.zorina@usmf.md*

Rezumat.
Studierea aspectului variațional al arterelor este dictată de cerințele moderne ale medicinii practice. Scopul studiului a fost evaluarea particularităților generale și individuale a variabilității arterelor brațului. A fost realizat un studiu retrospectiv, descriptiv pe 70 de membre superioare, formolizate, de ambele genuri. Prin disecția anatomică au fost studiate particularitățile anatomo-topografice ale arterelor brațului. Variabilitatea acestora a constituit 28,6%: 18,6% de gen masculin și 10,0% de gen feminin; în 11,4% s-au stabilit variante bilaterale și în 8,6% – unilaterale. Variantele de origine au constituit 12,9%, cele numerice – 11,4%; trunchiurile comune – 5,7%; variantele de ramificare ale arterei brahiale – 11,4%. Aceste date vor oferi chirurgilor vasculari informații suplimentare pentru a evita erorile posibile în timpul intervențiilor.
Cuvinte cheie: variante anatomice, artera brahială, variabilitate.

Summary. Variational specific features of the brachial artery.
Studying of the variational aspects of arteries is imposed by the modern requirements of the practical medicine. The purpose of the study was to evaluate the general and individual specific features of variability of the arteries of the arm. A retrospective, descriptive study was conducted on 70 embalmed upper limbs of both genders. Through anatomical dissection the anatomical and topographic features of the arteries of the arm were studied. Their variability constituted 28.6%: 18.6% in males and 10.0% in females; in 11.4% were established bilateral variants and in 8.6% – unilateral ones. Variants of origin were found out in 12.9%, numerical ones – 11.4%; common trunks – 5.7%; variants of the brachial artery branching patterns – 11.4%. This data will provide vascular surgeons with additional information to avoid possible errors during surgery.
Keywords: anatomical variants, brachial artery, variability.

Резюме. Вариационные особенности плечевой артерии.
Изучение вариационного аспекта артерий диктуется современными требованиями практической медицины. Целью исследования было изучение общих и индивидуальных особенностей вариабельности артерий плеча. Проведено ретроспективное, описательное исследование на 70 бальзамированных верхних конечностях обоих полов. Методом анатомического препарирования были изучены анатомо-топографические особенности артерий плеча. Их вариабельность составила 28,6%: 18,6% случаев принадлежали мужскому полу и 10,0% женскому; двухсторонние варианты составили 11,4% случаев, односторонние – 8,6%. Атипичное начало артерий составило 12,9%, добавочные артерии – 11,4%; общие артериальные стволы – 5,7% и варианты ветвления плечевой артерии – 11,4%. Эти данные предоставят сосудистым хирургам дополнительную информацию во избежание возможных ошибок при хирургических вмешательствах.
Ключевые слова: анатомические варианты, плечевая артерия, вариабельность.

Introducere.

Anatomia variațională reprezintă un domeniu temeinic, de proporții al morfologiei, în care orice detaliu deține valoare aplicativă, îndeosebi atunci când ne referim la sistemul cardiovascular [1]. Variantele arteriale apar ca consecințe ale perturbațiilor embriologice, ce au loc la nivelul sistemului vascular și cel mai frecvent sunt depistate ocazional în timpul disecției sau a examinărilor clinice la efectuarea angiografiei [2]. De regulă, ele nu manifestă dereglări funcționale, însă în practica medicală uneori din cauza necunoașterii lor pot fi comise erori cu consecințe fatale [3].

Necesitatea unui studiu aprofundat privind problema variabilității arterelor membrului superior este dictată de cerințele moderne ale medicinii

practice, deoarece acestea, conform celor relatate de către Nodiți Gh. (2011), apar cu o frecvență de până la unul din cinci pacienți [4].

La momentul actual sunt remarcate progrese considerabile în domeniile imagisticii și chirurgiei vasculare, utilizându-se pe scară largă tehnologiile moderne de tratament endovascular cu aplicarea stenturilor și stent-grefelor, grație cărora are loc restabilirea continuității vasculare practic în orice regiune a corpului uman, inclusiv și a celor ce prezintă dificultăți în abordarea chirurgicală [5]. Cunoașterea particularităților variaționale ale arterelor brațului este deosebit de importantă în planificarea intervențiilor chirurgicale și microchirurgicale întreprinse la acest nivel, având o importanță semnificativă cu rol decizional, care destul de frecvent determină caracterul și pronosticul bolii [6].

Scopul studiului.

Evaluarea particularităților generale și individuale a variabilității arterelor brațului în funcție de gen și lateralitate conform criteriilor ce țin de origine, traiect, număr, tip de ramificare, cu evidențierea celor mai variabile ramuri de la acest nivel.

Material și metode.

Studiul dat a fost unul retrospectiv, descriptiv. În realizarea cercetării științifice, reieșind din considerațiile etice, au fost respectate legislația internațională și prevederile legale ale Republicii Moldova cu privire la cercetările biomedicale cu implicarea ființelor umane. Variabilitatea arterelor brațului a fost cercetată pe 70 de membre superioare (MS), de la cadavre umane adulte, formolizate, de ambele genuri (în egală măsură), selectate din fondul Catedrei de anatomie și anatomie clinică a USMF „Nicolae Testemițanu”.

Prin metoda de disecție anatomică au fost studiate: nivelul originii și bifurcării arterei brahiale (AB); particularitățile morfologice ale ramurilor colaterale şi terminale a acesteia, traiectul, anastomozele şi raporturile AB și ramurilor sale cu structurile anatomice învecinate, în special cu nervii și venele cu care formau mănunchiuri vasculonervoase; variabilitatea arterei brahiale şi a ramurilor sale în funcție de gen și lateralitate.

Piesele anatomice care reprezentau variante anatomice (VA) arteriale au fost fotografiate, prelucrate digital, reprezentate grafic și adnotate corespunzător caracteristicilor lor morfologice.

Rezultatele obținute au fost introduse într-o bază de date Excel şi supuse analizei statistice conform funcţiilor predefinite. Frecvența variantelor anatomice ale acestora în funcție de gen și lateralitate, au fost estimate prin calcularea intervalului de încredere la pragul de semnificație 95%.

Rezultate.

Variantele arterei brahiale și a ramurilor ei au constituit 28,6% (IÎ 95% [10,3-51,5]): 18,6% (IÎ 95% [9,7-32,1]) aparțineau genului masculin (GM) – 7,1% (IÎ 95% [1,5-14,1]) din stânga și 11,4% (IÎ 95% [4,4-20,0]) din dreapta; 10,0% (IÎ 95% [3,3-17,7]) genului feminin (GF) – 4,3% (IÎ 95% [0,0-9,8]) din stânga și 5,7% (IÎ 95% [1,3-11,8]) din dreapta.

Conform criteriului lateralității sau părții studiate a corpului, în 11,4% (IÎ 95% [4,4-20,0]) au fost determinate variante pe ambele membre superioare (bilateral): 8,6% (IÎ 95% [2,6-15,8]) aparțineau GM și 2,9% (IÎ 95% [0,0-7,8]) GF. Variante unilaterale au fost depistate în 8,6% (IÎ 95% [2,6-15,8]): 7,1% (IÎ 95% [9,0-26,0]) GM și 1,4% (IÎ 95% [0,0-4,8]) GF, din stânga.

Membre superioare identificate cu VA ale AB la care nu a fost posibil de stabilit identitatea au constituit 8,6% (IÎ 95% [2,6-15,8]): 2 GM (câte unul din ambele părți) și 4 GF (3 din dreapta și 1 din stânga).

Variante unice (VU), au fost constatate în 14,3% (IÎ 95% [7,0-23,4]): 10% (IÎ 95% [3,3-17,7]) GM – 5,7% din stânga și 4,3% din dreapta și, 4,3% (IÎ 95% [0,0-9,8]) GF – 2,9% din stânga și 1,4% din dreapta.

Variante multiple (VM) au fost stabilite cu aceeași frecvență de 14,3% (IÎ 95% [7,0-23,4]): în 8,6% (IÎ 95% [2,6-15,8]) GM – 1,4% din stângă și 7,1% din dreaptă; în 5,7% (IÎ 95% [1,3-11,8]) GF – 1,4% din stânga și 4,3% din dreapta (Figura 1).

Membrele superioare pe care s-au determinat variante multiple ale arterei brahiale și ale ramurilor ei au fost distribuite conform prezenței numerice ale acestora identificate pe același membru superior, astfel constatându-se câte 2 și 3 variante.

Câte 2 variante ale AB au fost stabilite în 10,0% (IÎ 95% [3,3-17,7]): 5,7% (IÎ 95% [1,3-11,8]) GM – 1,4% din stânga și 4,3% din dreapta; 4,3% (IÎ 95% [0,0-9,8]) GF – 1,4% din stânga și 2,9% din dreapta. Câte 3 VA ale arterelor nominalizate au fost constatate în 4,3% (IÎ 95% [0,0-9,8]), toate acestea fiind din dreapta: 2,9% (IÎ 95% [0,0-7,8]) GM; 1,4% (IÎ 95% [0,0-4,8]) GF.

În funcție de tipul variantei identificate, la nivelul arterelor brațului s-au determinat variante de origine (VO), variante de traiect (VT), variante numerice (VN) și variante de ramificare (VR); cele din urmă au inclus prezența trunchiurilor comune (TC), bifurcația atipică și trifurcația AB.

VO au constituit 12,9% (IÎ 95% [7,2-24,0]); VT – 2,9% (IÎ 95% [0,0-7,8]); VN – 11,4% (IÎ 95% [4,4-20,0]); TC – 5,7% (IÎ 95% [1,3-11,8]); bifurcația atipică a AB – 7,1% (IÎ 95% [1,5-14,1]); trifurcația AB – 4,3% (IÎ 95% [0,0-9,8]).

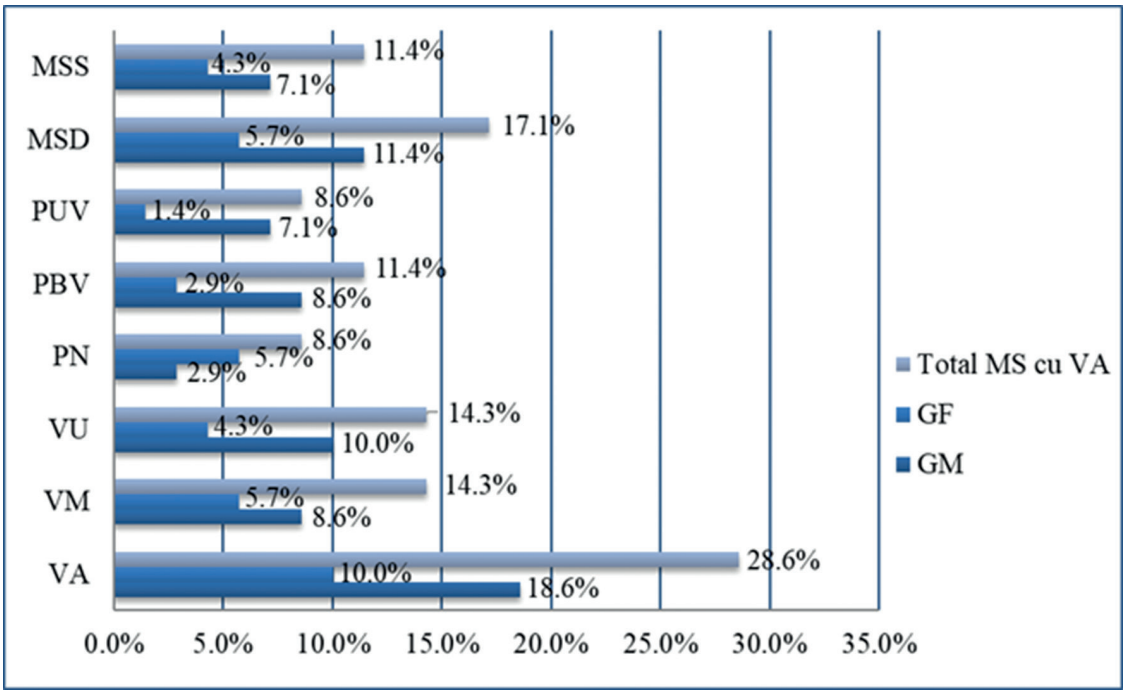


Figura 1. Distribuirea membrelor superioare identificate cu variante ale arterei brahiale și a ramurilor ei în funcție de gen, lateralitate și număr.
Notă: MSS – membrul superior stâng; MSD – membrul superior drept; PUV – prezență unilaterală a variantelor; PBV – prezență bilaterală a variantelor; PN – prezență neidentificată, VU – variante unice; VM – variante multiple; VA – variante anatomice; MS – membrul superior; GF – gen feminin; GM – gen masculin.

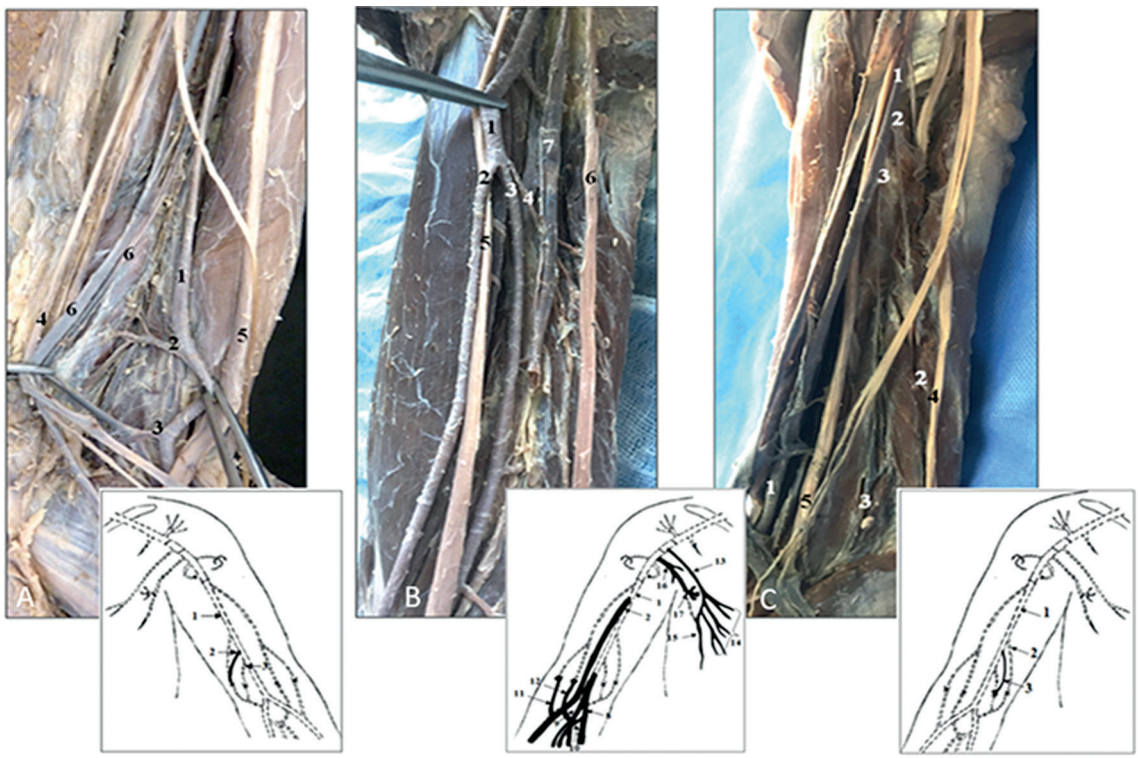


Figura 2. A. Origine joasă a arterei colaterale ulnare superioare: 1 – artera brahială; 2 – artera colaterală ulnară superioară; 3 – artera colaterală ulnară inferioară; 4 – nervul ulnar; 5 – nervul median; 6 – venele brahiale.
B. Originea înaltă a arterei radiale: 1, 3 – artera brahială; 2 – artera radială; 4 – artera colaterală ulnară superioară; 5 – nervul median; 6 – nervul ulnar; 7 – vena brahială; 8 – artera ulnară; 9 – artera interosoasă comună; 10 – arteria comitans nervi medianis; 11 – artera recurentă radială; 12 – artera recurentă interosoasă.
C. Originea înaltă a arterei colaterale ulnare inferioare: 1 – artera brahială; 2 – artera colaterală ulnară superioară; 3 – artera colaterală ulnară inferioară; 4 – nervul ulnar; 5 – nervul median.

Printre VO au fost: originea joasă a arterei colaterale ulnare superioare (ACUS) în 5,7% (IÎ 95% [1,3-11,8]): 4,3% GM (1,4% din stânga, 2,9% din dreapta) și 1,4% GF, din dreapta (Figura 2. A); originea înaltă a arterei colaterale ulnare inferioare (ACUI) – în 4,3% (IÎ 95% [0,0-9,8]), la un cadavru de GM, bilateral și la altul de același gen – unilateral, din dreapta (Figura 2. C); originea înaltă a arterelor radială (AR) și ulnară (AU), cu început înalt de la artera brahială – în câte 1,4% (IÎ 95% [0,0-4,8]), pe 1 MS GM/1 MS GF, din dreapta (Figura 2. B).

Printre variantele de bifurcație atipică a arterei brahiale se regăsesc: bifurcația înaltă a AB (cu 5,0 cm proximal de plica cubitală) – în 1,4% (IÎ 95% [0,0-4,8]), identificată pe un membru superior de gen masculin, din stânga (Figura 3.A); bifurcația AB în arterele radială și interosoasă comună, atunci când artera ulnară a avut origine înaltă – în 2,9%, pe câte un membru superior de ambele genuri din dreapta și, bifurcația acesteia în arterele ulnară și interosoasă comună, când deja artera radială a avut un început înalt – în altele 2,9%, pe un membru superior de gen masculin din dreapta și pe altul de gen feminin din stânga. Trifurcația arterei brahiale a fost stabilită bilateral, la un cadavru de gen masculin și unilateral – pe un membru superior de gen feminin din dreapta. Ramurile terminale ale arterei brahiale în toate trei cazuri au fost reprezentate de către arterele: ulnară, radială și recurentă radială (Figura 3. B).

VN au fost reprezentate de prezența dublă a arterei brahiale profunde (ABP), stabilită în 8,6% (IÎ 95% [2,6-15,8]): 5,7% GM (4,3% din dreapta și 1,4% din stânga) și 2,9% GF, din dreapta. În 5,7% (IÎ 95% [1,3-11,8]), cea de-a doua ABP a avut originea de la AB, descriind raport diferit față de nervul radial, iar în restul 2,9% (IÎ 95% [0,0 – 7,8]) – a doua ABP a început diferit: pe unul din MS de GF, aceasta a luat naștere de la artera circumflexă humerală posterioară, iar pe membrul superior de GM din stânga – de la ACUS. Celelalte ramuri colaterale ale AB n-au fost atât de frecvent supuse variabilității numerice, astfel, dublarea arterelor colaterale ulnare superioară și inferioară s-a stabilit fiecare în a câte 1,4% (IÎ 95% [0,0-4,8]).

TC cu origine de la AB au fost depistate în 5,7% (IÎ 95% [1,3-11,8]) – pe 1 MS de GM din dreapta și pe 3 MS de GF (2 din dreapta și 1 din stânga). TC formate din trei artere au constituit 4,3% (IÎ 95% [0,0-9,8]): în 2,9% componența acestora a inclus ABP și două ramuri musculare (RM) (Figura 4. B), iar în 1,4% – ABP, ACUS și 1 RM. TC formate din 2 artere – ABP și ACUS au fost estimate în 1,4% (IÎ 95% [0,0-4,8]) (Figura 4. A).

Variabilitatea ramurilor colaterale ale AB a atins următoarele valori: ABP – 14,3% (IÎ 95% [7,0-23,4]), dintre care în 8,6% (IÎ 95% [2,6-15,8]) aceasta a demonstrat prezență dublă, iar în 5,7% (IÎ 95% [1,3-11,8]) – a fost parte componentă a TC; ACUS – 10,0% (IÎ 95% [3,3-17,7]), dintre ele în 5,7% (IÎ 95% [1,3-11,8]) aceasta a reprezentat VO, în 2,9% (IÎ 95% [0,0-7,8]) a fost ramură a TC, iar în 1,4% (IÎ 95% [0,0-4,8]) – a fost dublă; ACUI – 5,7% (IÎ 95% [1,3-11,8]), dintre ele în 4,3% (IÎ 95% [0,0-9,8]) a fost implicată în VO și în 1,4% (IÎ 95% [0,0-4,8]) – în VN.

Este necesar de menționat că frecvența variabilității arterelor terminale ale arterei brahiale a inclus doar studierea originii înalte a acestora, stabilită în a câte 2,9% (IÎ 95% [0,0-7,8]) pentru fiecare în parte.

Atât artera radială, cât și cea ulnară în a câte 1,4% din cazuri și-au luat originea de la artera brahială la nivelul treimii proximale a brațului, iar în restul 1,4% – AR au luat naștere de la porțiunea infrapectorală a arterei axilare, iar AU – de la porțiunea retropectorală a acesteia (Figura 5).

Discuții.

Variabilitatea individuală a arterelor studiate denotă diversitatea variantelor posibile dispuse între cele două forme extreme, parametri, în care toate manifestările de instabilitate sunt tratate ca normă, spre deosebire de cele care depășesc aceste limite, fiind denumite anomalii.

Arterele brațului se caracterizează printr-o gamă vastă de variante individuale, legate de origine, topografie, traiect, ramificare și prezență supranumerară.

În literatura de specialitate incidența variantelor arterelor brațului, identificate prin disecție anatomică, este raportată între 9-25%: Mc Cormack L. (1953) [7], le-a stabilit în 18,5%; Uglietta J. (1989) [8] – în 9%, Bergman R. (1988) [9] – în 25%, iar Rodriguez-Niedenfuhr M. (2003) [10] – în 20% din cazuri.

Conform criteriului lateralității, cel mai frecvent de către noi au fost stabilite variante anatomice unilaterale, iar între variantele unice și cele multiple – s-a constatat un raport de 1:3 în favoarea celor din urmă, fiind întâlnite câte 2 sau 3 variante.

Sursele bibliografice, referitor la caracterul lateralității variantelor arterelor membrului superior, denotă prevalența acestora de 2 ori mai mare la membrul superior drept, decât la cel stâng și de 2,5 ori mai frecvent doar la un singur membru [11, 12], cu excepția celor relatate de Kosuri K. (2014) [13], care indică preponderența variabilității arteriale a membrului superior stâng. În cazul prezenței bilaterale a variantelor arteriale multiple, acestea în majoritatea cazurilor nu sunt identice din ambele părți [14].

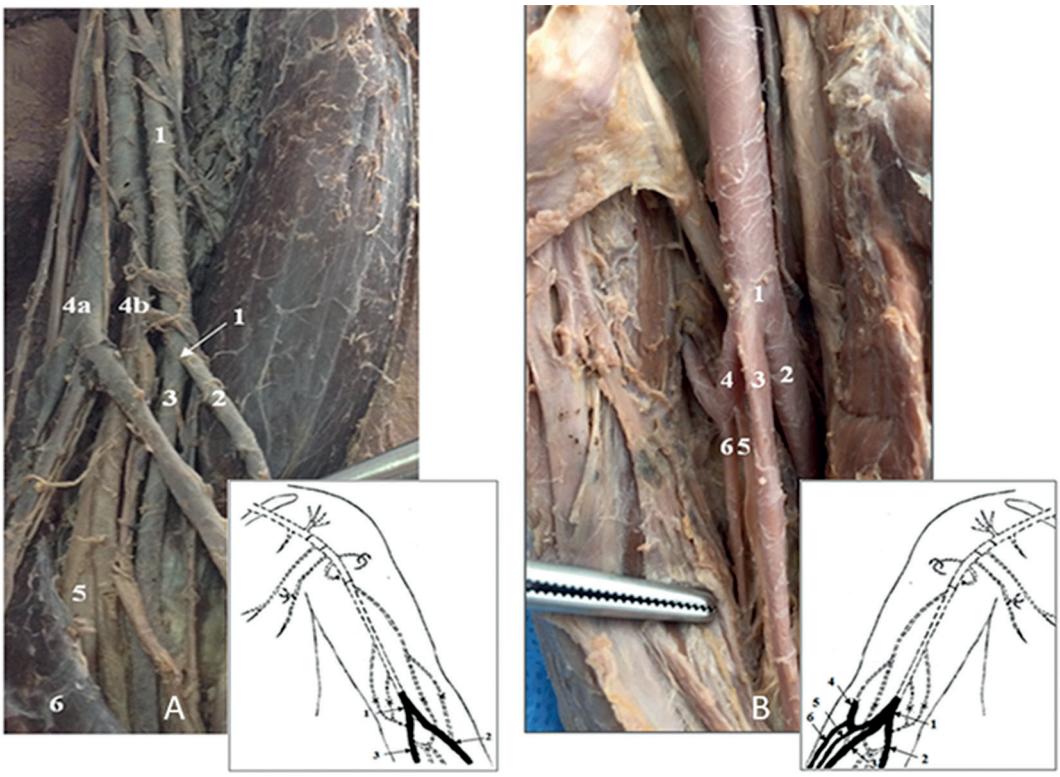


Figura 3. A. Bifurcația înaltă a arterei brahiale din 1/3 inferioară a brațului: 1 – artera brahială; 2 – artera radială; 3 – artera ulnară; 4a, 4b – venele brahiale; 5 – nervul median; 6 – mușchiul pronator rotund.
B. Trifurcația arterei brahiale la nivelul fosei cubitale: 1 – artera brahială; 2 – artera ulnară; 3 – artera radială; 4 – artera recurentă radială; 5, 6 – ramuri musculare.

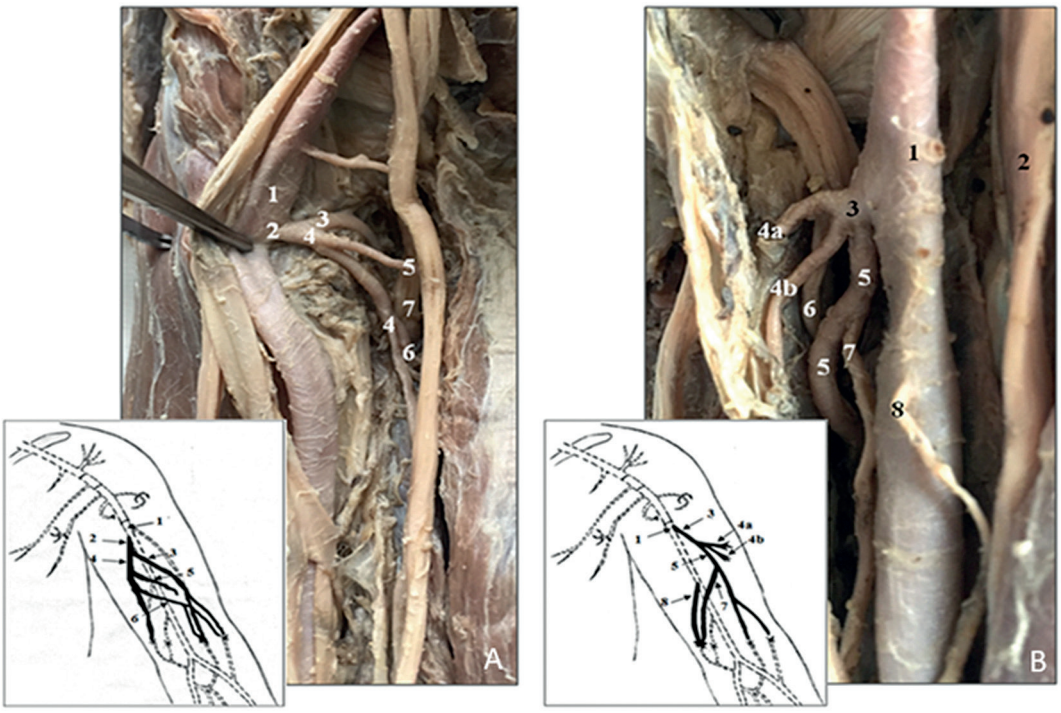


Figura 4. A. Trunchi comun format din arterele brahială profundă și colaterală ulnară superioară și, prezența dublă a arterei brahiale profunde: 1 – artera brahială; 2 – trunchi comun; 3 – 1-a arteră brahială profundă; 4 – artera colaterală ulnară superioară; 5 – ramură musculară; 6 – a 2-a arteră brahială profundă; 7 – nervul radial.
B. Trunchi comun format din artera brahială profundă și două ramuri musculare și, prezența dublă a arterei colaterale ulnare superioare: 1 – artera brahială; 2 – nervul median; 3 – TC; 4a, 4b – ramuri musculare; 5 – ABP; 6 – nervul radial; 7 – a 2-a ACUS; 8 – 1-a arteră colaterală ulnară superioară; 9 – mușchiul biceps brahial.

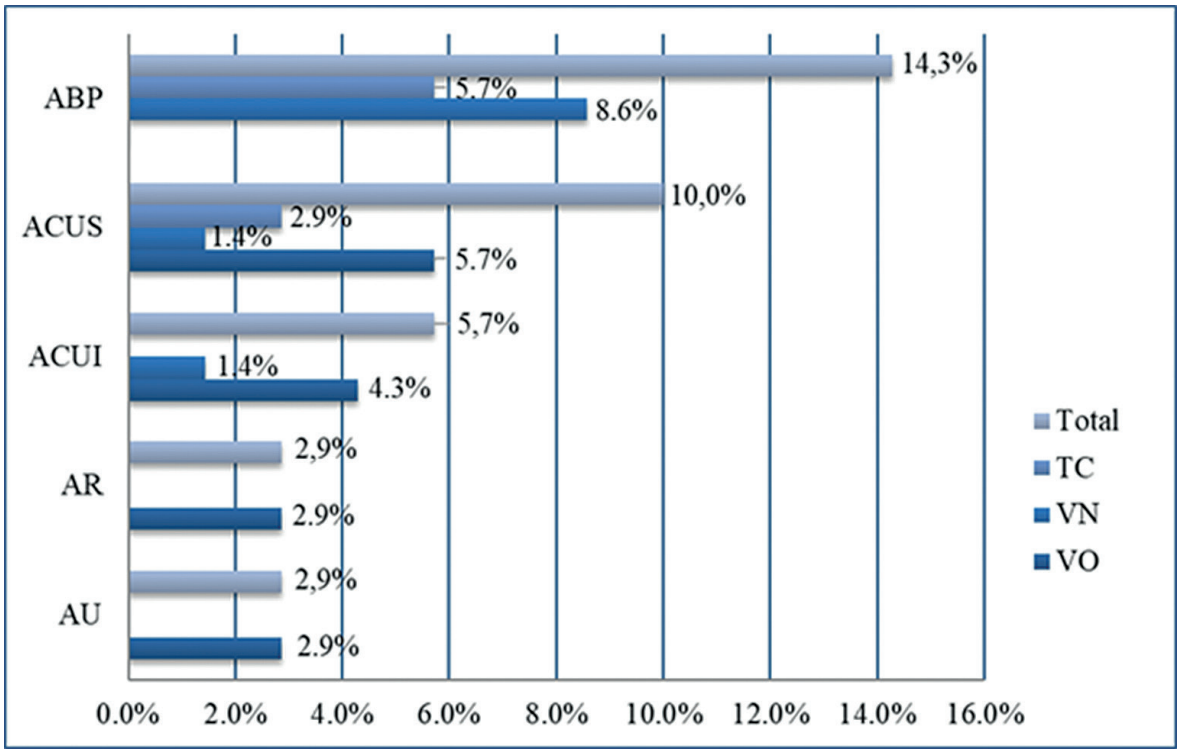


Figura 5. Frecvența variabilității ramurilor arterei brahiale.
Notă: ABP – artera brahială profundă; ACUS – artera colaterală ulnară superioară; ACUI – artera colaterală ulnară inferioară; AR – artera radială; AU – artera ulnară; TC – trunchi comun; VN – variante numerice; VO – variante de origine.

În funcție de gen, variantele anatomice ale arterelor membrului superior mai frecvent sunt prezente la genul masculin [9, 15], date care corespund cu rezultatele obținute de noi.

Brookes M., et al. (2000) explică prezența trunchiurilor arteriale comune ca rezultat al dereglării vasculogenezei, unde plexurile vasculare primare preiau un traiect neobișnuit și fuzionează cu unele vase sangvine, care în normă se găsesc separat [16].

Referitor la bifurcația înaltă a arterei brahiale, majoritatea autorilor o consideră variantă rar întâlnită, indicându-i o frecvență de 0,5%-1,6% [17, 18].

Williams B. (1999) raportează despre bifurcația înaltă a arterei brahiale, care în porțiunea distală a brațului poate să se reunească, după care din nou să se bifurce în ramurile sale terminale, iar alteori – să se trifurce, a treia ramură devenind artera interosoasă comună [9].

Kosuri K. (2014) mai relatează și despre bifurcația arterei brahiale la nivelul marginii inferioare a mușchiului rotund mare, în arterele brahiale profundă și superficială, unde cea superficială la nivelul fosei cubitale se ramifică în arterele ulnară și radială, iar cea profundă – rămâne sursa principală de vascularizare a mușchilor brațului [13].

Yang H. et al. (2008) au disecat 304 membre superioare și au stabilit prezența arterei brahiale superficiale originară din artera axilară, în 12,3% din cazuri, cu predominanță unilaterală în 2/3 din cazuri. În funcție de traiect și modul de ramificare, autorii au clasificat variantele arterei brahiale superficiale în trei grupe: I – artera brahială superficială ce se bifurcă la nivelul fosei cubitale în arterele ulnară și radială, stabilită în 8,9%; II – artera brahială superficială ce continuă cu artera radială – în 2,3%; III – artera brahială superficială de un diametru mic, ce se termină la nivelul brațului sau în fosa cubitală – în 1% din cazuri [19].

Srijit D. (2005) a descris un caz a trifurcației arterei brahiale stabilit la un membru superior stâng de gen masculin; nivelul terminării arterei brahiale a fost stabilit cu 6 cm superior de colul radiusului, iar ramurile terminale ale ei au fost arterele radială, ulnară și colaterală ulnară superioară; totodată, pe acest membru superior, a mai fost identificată la nivelul fosei cubitale, o anastomoză dintre arterele radială și ulnară care înconjura tendonul mușchiului biceps brahial; prezența ei autorul o explică prin faptul, că în timpul dezvoltării embrionare în jurul tendonului mușchiului nominalizat posibil a existat o rețea arterială inelară [20].

Yalcyn B. (2006) a raportat despre trifurcația bilaterală a arterei brahiale, ramurile terminale ale ei

fiind arterele ulnară, interosoasă comună și ramura musculară predestinată mușchiul biceps brahial și, originea înaltă a arterei radiale (din artera brahială) de la nivelul treimii distale a brațului [21].

Particularitățile variaționale descrise prezintă interes științific pentru morfologi și aplicativ pentru medicii cliniciști.

Tehnicile imagistice performante, precum angiografia selectivă și angiografia tridimensională, permit descrierea cu precizie a particularităților morfologice ale întregului pat arterial al membrului superior.

Referitor la publicațiile cu profil clinic şi chirurgical, în unele din ele este descris în detalii aspectul clinic al variantelor arteriale ale membrului superior [3, 22], iar în altele este indicată importanța cunoașterii acestora pentru practica medicală – ca exemplu originea atipică a arterei brahiale profunde trebuie luată în considerație de către chirurgi în timpul recoltării lambourilor cutaneo-musculare din regiunea laterală a brațului sau, varietatea trunchiurilor comune a arterelor membrului superior trebuie conștientizată și documentată, deoarece va asigura performanțe crescute în *bypass*-ul coronarian și la efectuarea procedurilor de diagnostic și tratament de la acest nivel [23, 24].

Concluzii.

1. Artera brahială și ramurile sale sunt supuse variațiilor mai frecvent la genul masculin, din dreapta. Variantele anatomice bilaterale preponderent prevalează variantele unilaterale, pe când variantele unice și cele multiple s-au stabilit cu aceeași frecvență.

2. Arterele brațului au fost supuse variabilității în 28,6%, mai numeroase fiind determinate variantele de origine și numerice ale ramurilor colaterale ale arterei brahiale și de ramificare ale însăși arterei brahiale.

3. Dintre ramurile arterei brahiale, cel mai înalt grad de variabilitate s-a determinat la arterele brahială profundă și colaterală ulnară superioară.

4. Aceste date vor oferi medicilor practicieni informații suplimentare și posibilități în stabilirea diagnosticului, în alegerea tratamentului și la elaborarea măsurilor menite să prevină complicațiile patologiei vasculare.

Bibliografie.

1. Georgiev G. *Significance of anatomical variations for clinical practice*. Int J Anat Var., 2017; 10(3): 43-4.
2. Wysiadecki G, Polguj M, Haładaj R, Topol M. *Low origin of the radial artery: a case study including a review of literature and proposal of an embryological explanation*. Anatomical Science International, 2017; 92(2): 293-8.
3. Калинин Р. Е., Сучков И.А., Мжаванадзе Н. Д. *Варианты клинической анатомии артерий верхней конечности*. Вестник Авиценны, 2017; 19(1): 113-9.
4. Nodiți Gh, Bratu T, Iacob N, Avram I. *Superficial radial artery: case report using MDCT Angiography*. Journal of Experimental Medical & Surgical Research Year. 2011; 8(4): 202-5.
5. Zorina Z., Catereniuc I., Babuci A., Botnari T., Certan G. *Variants of branching of the upper limb arteries*. Moldovan Medical Journal, 2017; 60 (4): 10-3.
6. Lufukuja GJ. Hig *Bifurcation of Brachial Artery and its Clinical Significans*. Journal of Anatomical Science and Researsh, 2018; 1(1): 1-3.
7. McCormac LJ, Cauldwell MD, *Anson BJ. Brachial and antebrachial arterial patterns*. Surg Gynae Obs., 1953; 96(1): 43-4.
8. Uglietta JP, Kadir S. *Arteriographic Study of Variant Arterial Anatomy of the upper extremities*. Cardio Vascular and International Radiology, 1989; 12(3): 145-8.
9. Rodriguez-Niedenfuhr M, Vazquez T, et al. *Arterial pattern of the human upper limb: update of anatomical variation and embryological development*. Eur J Anat., 2003; 7(S1): 21-8.
10. Bergman RA, Afifi AK, Miyauchi R. *Illustrated Encyclopedia of Human Anatomic Variation: Opus II: Cardiovascular System: Arteries: Upper Limb Brachial Artery*. 1988.
11. *Yang HJ, Gil YC, Jung WS, Lee HY. Variation of the superficial brachial artery in Korean Cadavers*. J Korean Med Sci., 2008; 23(5): 884-7.
12. Al Fayez M, Kaimkhani Z, Zafar M. *Multiple arterial variations in the right upper limb of a Caucasian male cadaver*. Int J Morphol., 2010; 28: 659-665.
13. Kosuri KC, Siddaraju KS, Nelluri V, Ashish S, Neeraj K. *Anatomical Variations of Brachial Artery – Its Morphology, Embryogenesis and Clinical Implications.* Journal of Clinical Diagnostic Research, 2014; 8(12): 17-20.
14. Rossi Jr WC, Esteves A, Simoes JS, Fernandes GJM. *Bilateral high division of brachial artery in one human male cadaver; case report.* J Morphol Sci., 2011; 28(3): 204-7.
15. Al Fayez M, Kaimkhani Z, Zafar M. *Multiple arterial variations in the right upper limb of a Caucasian male cadaver.* Int J Morphol., 2010; 28: 659-665.
16. Brookes M, Zietman A. *Clinical embryology*. London. CRC Press; 2000.
17. Jacomo AL, Martinez CAR, Saleh SO, Andrade M, Akamatsu FE. *A rare pattern of brachial artery variation – case report*. International Journal Morphology, 2014; 32(2): 542-5.
18. Jitendra G, et al. *A study of brachial artery with high up division and its clinical significance*. Int J Bioassays, 2012; 1(11): 116-8.
19. Yang HJ, Gil YC, Jung WS, Lee HY. *Variation of the superficial brachial artery in Korean Cadavers*. J Korean Med Sci. 2008; 23(5): 884-7.

20. Srijit D, Shashi S, Shipra P. *Double profunda brachii and abnormal branching pattern of brachial artery*. Timisoara Medical Journal, 2005; 55(2): 159-161.
21. Yalcin B, Kocabiyic N, Yazir F, Yalcin K, Ozan H. *Arterial variations of upper extremities*. J Anat Sc. International, 2006, 81(1): 62-4.
22. Kachlik D, Konarik M, Horak D, Bernat I, Baca V. *Anatomical difficulties of catheterization via arteria radialis.* Intervencni a akutni kardiologie, 2010; 9: 64-8.
23. Dimitrova I, Iliev A, Landzhov B. *Radial artery variations in patients undergoing transradial heart catheterization*. Scripta Scientifica Medica, 2017; 49(2): 48.
24. Хачатурова А. А., Ховалкин Р. Г., Цыганков В. Н., Гончаров А. И., Варава А. Б. *Опыт применения трансрадиального доступа при рентгенэндоваскулярных вмешательствах на коронарных артериях*. Ангиология и сосудистая хирургия, 2013; 19(4): 53-8.

C.Z.U.: 611.013.8:611.136.4:611.149.8
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.2-82.28

EXPLORAREA IMUNOHISTOCHIMICĂ A EXPRESIEI UNOR MARKERI DE DIFERENȚIERE ȘI ANGIOGENEZĂ IN STRUCTURILE CORDONULUI OMBILICAL

[1]**Lilian GLOBA**, dr. în șt. med., conf. univ., ORCID: 0000-0001-9743-1680
[1]**Tatiana GLOBA**, dr. în șt. med., conf. univ., ORCID: 0000-0002-5317-2776
[1]IP Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie "Nicolae Testemiţanu", Chișinău, Republica Moldova
email: *lilian.globa@usmf.md*

Rezumat.
Departe de a fi un simplu țesut de susținere, substanța gelatinoasă Wharton funcționează ca o nișă mezenchimală vie, în care se regăsesc celule cu trăsături stem, semnale moleculare de diferențiere și indicii ale unui dialog tisular încă incomplet înțeles. Scopul acestui studiu a fost caracterizarea imunohistochimică a expresiei markerilor CD105, CD34, VEGFR-2 și AC133 în cadrul substanței Wharton, în vederea evidențierii diversității fenotipice și a potențialului biologic al componentei celulare. Studiul a fost realizat pe 26 de cordoane ombilicale umane. Probele au fost fixate în formol tamponat 10%, apoi procesate prin tehnici histologice standard și incluse în parafină. Secțiunile au fost colorate cu hematoxilină-eozină și imunohistochimic pentru markerii CD105, CD34, VEGFR-2 și AC133. Expresia markerilor a fost evaluată semi-cantitativ în trei zone ale substanței gelatinoase Wharton, iar datele au fost analizate morfologic și statistic. CD105 a prezentat o expresie intensă, în special, în zona periferică a substanței Wharton, indicând prezența unei populații mezenchimale cu potențial de diferențiere. CD34 și AC133 au evidențiat subpopulații celulare progenitoare, cu distribuție focală și intensitate slabă spre moderat. VEGFR-2 a fost exprimat în celule endoteliale și stromale, precum și în substanța extracelulară. A fost observată suprapunerea parțială a zonelor de expresie pentru markerii studiați, fără co-expresie completă la nivel celular. Studiul a evidențiat caracterul activ, heterogen și funcțional al substanței gelatinoase Wharton, sugerând existența unui micromediu celular complex, capabil să susțină procese de diferențiere celulară și angiogeneză.
Cuvinte cheie: AC133, CD105, CD34, celule mezenchimale, celule progenitoare, $VEGFR_2$.

Summary. Immunohistochemical exploration of differentiation and angiogenesis marker expression in umbilical cord structures.
Far from being a mere supportive tissue, Wharton's jelly functions as a living mesenchymal niche, containing cells with stem-like properties, molecular signals for differentiation, and hints of a tissue dialogue that remains incompletely understood. The aim of this study was to perform an immunohistochemical characterization of CD105, CD34, VEGFR-2, and AC133 marker expression in Wharton's jelly, in order to highlight the phenotypic diversity and biological potential of its cellular component. The study was conducted on 26 human umbilical cords. The samples were fixed in 10% buffered formalin, then processed using standard histological techniques and embedded in paraffin. Sections were stained with hematoxylin-eosin and immunohistochemically for the markers CD105, CD34, VEGFR-2, and AC133. Marker expression was evaluated semi-quantitatively in three regions of Wharton's jelly, and the data were analyzed morphologically and statistically. CD105 showed strong expression, particularly in the peripheral zone of Wharton's jelly, indicating the presence of a mesenchymal population with differentiation potential. CD34 and AC133 highlighted progenitor cell subpopulations with focal distribution and low to moderate intensity. VEGFR-2 was expressed in both endothelial and stromal cells, as well as in the extracellular matrix. A partial overlap of expression zones was observed for the studied markers, without complete cellular co-expression. The study revealed the active, heterogeneous, and functional nature of Wharton's jelly, suggesting the existence of a complex cellular microenvironment capable of supporting processes such as cellular differentiation and angiogenesis.
Keywords: AC133, CD105, CD34, mesenchymal cells, progenitor cells, VEGFR-2.

Резюме. Иммуногистохимическое исследование экспрессии маркеров дифференцировки и ангиогенеза в структурах пуповины.
Вартонов студень – это не просто опорная ткань; а живая мезенхимальная ниша, в которой присутствуют клетки со стволовыми свойствами, молекулярные сигналы дифференцировки и признаки тканевого диалога, который остаётся до конца не изученным. Целью данного исследования была иммуногистохимическая характеристика экспрессии маркеров CD105, CD34, VEGFR-2 и AC133 в Вартоновом студне, с целью выявления фенотипического разнообразия и биологического потенциала клеточного компонента. Исследование было проведено на 26 пуповинах человека. Образцы фиксировали в 10% забуференном формалине, обрабатывали

по стандартной гистологической методике и заливали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином-эозином и проводили иммуногистохимическое окрашивание с использованием антител к маркерам CD105, CD34, VEGFR-2 и AC133. Экспрессию маркеров оценивали полуколичественно в трёх зонах Вартонова студенья. Данные анализировали морфологически и статистически. CD105 показал интенсивную экспрессию, особенно в периферической зоне Вартонова студня, что свидетельствует о наличии мезенхимальной популяции с потенциалом к дифференцировке. CD34 и AC133 выявили субпопуляции прогениторных клеток с очаговым распределением и слабой или умеренной интенсивностью. VEGFR-2 экспрессировался в эндотелиальных и стромальных клетках, а также во внеклеточном матриксе. Отмечено частичное совпадение зон экспрессии среди изученных маркеров, но полного клеточного ко-экспрессии не было обнаружено. Исследование подчёркивает активный, гетерогенный и функциональный характер Вартонова студня, предполагая существование сложной клеточной микросреды, способной поддерживать процессы дифференцировки и ангиогенеза.

Ключевые слова: AC133, CD105, CD34, мезенхимальные клетки; клетки-предшественники; VEGFR-2.

Introducere.

Cordonul ombilical nu este doar o simplă extensie anatomică între făt și placentă, ci o structură complexă, cu o arhitectură tisulară remarcabilă, adaptată unei funcții vitale: menținerea vieții intrauterine. Pe lângă componenta vasculară, arhitectura internă a cordonului este reprezentată de substanța gelatinoasă Wharton – un țesut conjunctiv specializat, de origine mezenchimală, bine hidratat, ce conține proteoglicani, fibre de colagen și un compartiment celular cu profil pluripotent. Departe de a fi un simplu țesut de umplere, această componentă este un compartiment dinamic al cordonului ombilical, capabil să susțină procese de diferențiere, migrare celulară și inițiere angiogenică, transformând cordonul ombilical într-un model biologic valoros pentru cercetările de regenerare și terapie celulară [1].

În ultimii ani, substanța gelatinoasă Wharton a devenit obiectul unui interes științific din ce în ce mai pronunțat, fiind considerată o sursă accesibilă, non-invazivă și etic acceptabilă de celule mezenchimale stem (MSC). Aceste celule sunt caracterizate de un fenotip imatur, capacitate proliferativă crescută și potențial de diferențiere înalt către liniile celulare multiple, inclusiv osteogenică, condrogenică și endotelială [2–4]. În plus, este descris că, MSC pot contribui la inițierea și susținerea proceselor de neo-angiogeneză, ceea ce le conferă o valoare strategică în medicina regenerativă și terapia tisulară avansată.

Pentru înțelegerea profundă a biologiei și potențialului terapeutic al MSC, din cordonul ombilical este esențială analiza expresiei unor markeri imunohistochimici implicați în diferențiere și angiogeneză. Markerii CD105 și CD34 sunt frecvent utilizați pentru identificarea celulelor mezenchimale și endoteliale, în timp ce VEGFR-2 și AC133 *(epitop al moleculei CD133)* sunt asociați cu celulele progenitoare endoteliale și inițierea răspunsului angiogenic [5–7]. Corelarea distribuției și intensității acestor markeri în substanța Wharton poate oferi date valoroase despre micromediul celular și vascular din cordonul ombilical.

Scopul studiului a fost caracterizarea imunohistochimică detaliată a expresiei markerilor CD105, CD34, VEGFR-2 și AC133 în substanța gelatinoasă Wharton, cu scopul de a evidenția potențialul de diferențiere și pro-angiogen al acestui țesut. Prin această abordare, ne-am propus ca rezultatele obținute să contribui la fundamentarea utilizării acestui țesut fetal ca sursă viabilă pentru aplicații clinice inovatoare în domeniul medicinei regenerative și al terapiei celulare avansate.

Material si metode.

Studiul a fost realizat pe un lot de 26 cordoane ombilicale umane recoltate la naștere, cu consimțământul informat al pacientelor și cu avizul comisiei de etică instituționale. Prelevarea s-a efectuat imediat după clamparea cordonului, în condiții de asepsie. Segmentele recoltate, cu lungime de aproximativ 3–5 cm, au fost fixate în soluție de formalină 10% tamponată, timp de 48 de ore, urmate de procesare histologică standard.

După fixare, probele au fost deshidratate progresiv și incluse în parafină. Secțiuni seriate cu grosimea de 5 μm au fost obținute cu ajutorul microtomului rotativ Leica RM2245 (Leica Biosystems, Newcastle UponTyne, UK), apoi montate pe lame silanate.

Pentru stabilirea diagnosticului histologic secţiunile au fost colorate cu hematoxilină eozină. Pentru detecția imunohistochimică a markerilor CD105, CD34, VEGFR-2 și AC133 s-au utilizat anticorpi monoclonali specifici, conform specificațiilor producătorilor (Tabelul 1).

Secțiunile au fost examinate cu ajutorul microscoapelor Nikon Eclipse E600 și Axio Imager A2 (Carl Zeiss Microscopy, Germania), iar imaginile relevante au fost capturate și analizate morfometric în format JPEG.

Expresia fiecărui marker a fost evaluată semicantitativ de către doi cercetători independenți, utilizând o scală de scoruri (0–3) pentru intensitatea reacției (scor: 0: negativ, 1: slab, 2: moderat, 3: intens) și procentul de celule pozitive în câmpurile analizate

Tabelul 1

Caracteristicile tehnice ale anticorpilor utilizați în studiul imunohistochimic

Nr.	Marker	Tipul anticorpului	Diluație	Producător	Sistem de detecţie	Demascare Antigen
1	CD105	Monoclonal mouse anti-human, clona SN6h	1:25	Dako Glostrup Denmark	Bond Polymer Refine Detection System (Leica Biosystems, Newcastle Upon Tyne, UK), 10 minute	Bond Epitope Retrieval Solution 2, (Leica Biosystems, Newcastle UponTyne, UK) -20 minute
2	CD34	Mouse monoclonal anti-human, clona QBEnd/10	prediluat	Leica Biosystem Newcastle Ltd, Newcastle Upon Tyne, UK	Bond Polymer Refine Detection System (Leica Biosystems, Newcastle Upon Tyne, UK), 15 minute	Bond Epitope Retrieval Solution 2, (Leica Biosystems, Newcastle UponTyne, UK) -20 minute
3	VEGFR-2	Rabbit polyclonal	1:200	Santa Cruz Biotechnolog, Inc.	Bond Polymer Refine Detection System (Leica Biosystems, Newcastle Upon Tyne, UK), 15 minute	Microunde 20 min, soluție citrat pH6
4	AC133	Mouse monoclonal	1:100	Dako Glostrup Denmark	Bond Polymer Refine Detection System (Leica Biosystems, Newcastle Upon Tyne, UK), 10 minute	Microunde 20 min, soluție citrat pH6

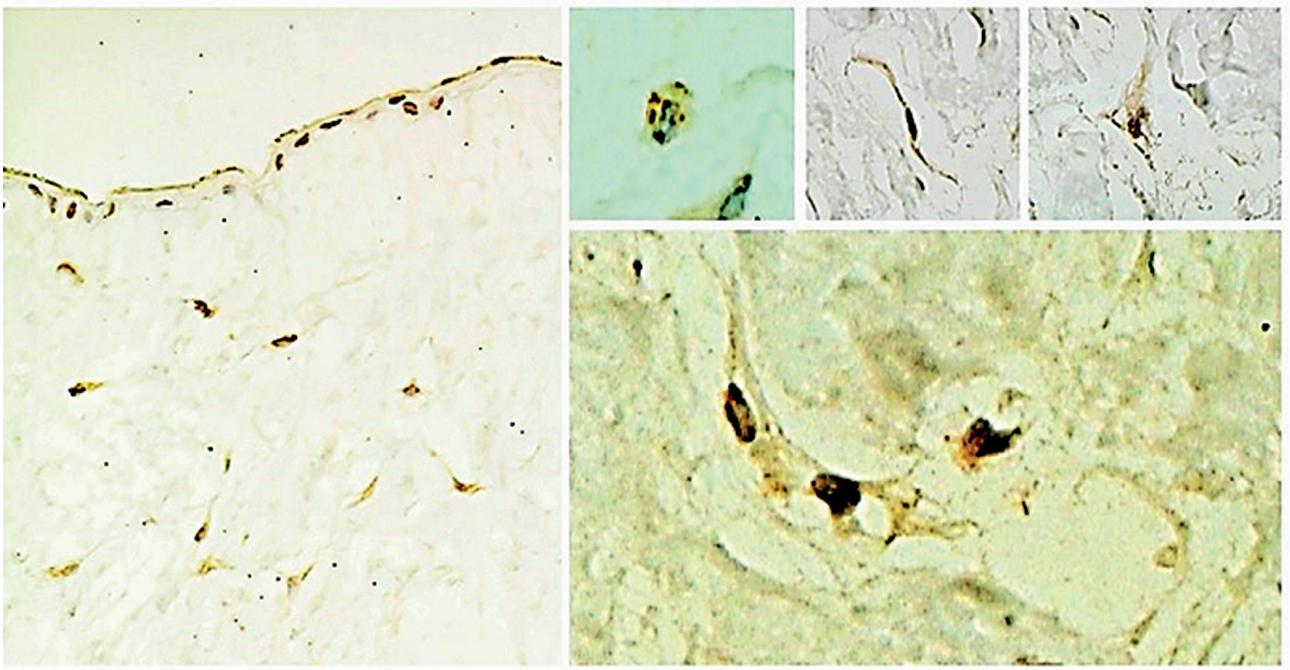


Figura 1. Aspecte caracteristice ale imunomarcajului exprimat clar de celulele stromale AC133 pozitive în substanța gelatinoasă Wharton, ×100, ×400; Imunoreacţie pentru anti-AC133, DAB

(×200 și ×400). Distribuția celulară a markerilor a fost corelată cu morfologia celulelor și cu structura matricială a substanței Wharton. Rezultatele au fost comparate între markerii analizați pentru a evidenția suprapuneri, co-expresii sau distribuții diferențiate în cadrul substanței gelatinoase Wharton.

Rezultate și discuții.

Celulele CD105+ au fost identificate în toate zonele substanței gelatinoase Wharton, cu o distribuție predominantă în zona periferică 74,54% (95% IÎ 73,63%-81,45%)), urmată de zona intervasculară (35,48%) și zona perivasculară (15,73%). Intensitatea reacției a fost variabilă, cu un Histo-scor semnificativ mai mare în zona periferică (media: 77,54) comparativ cu celelalte regiuni ($p < 0,001$). Celulele pozitive au prezentat morfologie fusiformă, nucleu eucromatic și prelungiri scurte, cu un pattern de imunocolorare citoplasmatic omogen sau apical intens.

CD34 a fost exprimat intens (3+) de celulele endoteliale din vasele ombilicale, cu pattern membranar și citoplasmatic. În ceea ce privește celulele stromale non-endoteliale, expresia CD34 a fost modestă (1+), cu densitate crescută în zona periferică (medie: 14,19 celule/câmp), urmată de zona perivasculară (5,92 celule/câmp). Histo-scoreul a evidențiat diferențe semnificative între cele două regiuni ($p < 0,001$).

Markerul AC133 a fost detectat în celulele endoteliale din vena ombilicală, dar nu și în arterele ombilicale. Celulele non-endoteliale AC133+ au fost mai numeroase în zona periferică (medie: 16,65 celule/câmp; H-scor: 85,92), comparativ cu zona perivasculară (medie: 7,17 celule/câmp; H-scor: 17,98), cu diferențe statistic semnificative ($p < 0,001$). Celulele CD133+ au prezentat citoplasmă abundentă și prelungiri citoplasmatice, cu un pattern de exprimare citoplasmatic granular omogen (Figura 1).

VEGFR-2 a fost exprimat într-o proporție mică de celule stromale din zonele subamniotică și superficială a substanței Wharton. În plus, au fost identificate vezicule extracelulare VEGFR-2+, în special, în zona periferică. Expresia a fost focală, cu pattern mixt (membranar și citoplasmatic), neuniform distribuit. Un aspect remarcabil a fost prezența semnalului pozitiv și în epiteliul amniotic, predominant apical.

Rezultatele obținute în acest studiu confirmă heterogenitatea imunofenotipică a celulelor din substanța gelatinoasă Wharton, demonstrând o distribuție diferențiată a markerilor CD105, CD34, VEGFR-2 și AC133. Aceste observații sunt în acord cu datele actuale din literatură, dar și cu unele rezultate contradictorii, care reflectă particularități de interpretare și diversitatea modelelor experimentale utilizate.

Distribuția predominantă a celulelor CD105+ în zona periferică sugerează existența unei nișe celulare specializate cu funcții regenerative. Acest aspect este susținut de studiul lui Troyer și Weiss (2008), care au asociat această regiune cu un microambient celular activ, bogat în celule stromale primitive [3]. De asemenea, datele noastre sunt în acord cu rezultatele publicate de Wang et al. (2004), care au izolat cu succes celule CD105+ cu potențial multipotent din substanța gelatinoasă Wharton [2]. Totuși, alte cercetări, precum cele ale lui Bieback et al. (2004), indică o variabilitate a expresiei CD105 în funcție de metoda de procesare și de momentul prelevării, unele culturi primare prezentând un fenotip CD105 slab exprimat în fazele inițiale, posibil din cauza stresului tisular postnatal [8]. În acest context, expresia crescută și uniformă a CD105 în studiul nostru poate reflecta o prelevare optimă și păstrarea integrității microambientului celular.

Markerul CD34, asociat clasic cu celule endoteliale și progenitoare hematopoietice, a fost identificat și în celule non-endoteliale, cu morfologie distinctă, în special în zona periferică. Această expresie focală, slabă dar constantă, este susținută de observațiile lui Mitchell et al. (2003), care au sugerat existența unui subset stromal CD34+ cu proprietăți de tranziție între celulele progenitoare și cele mezenchimale [9], precum și de rezultatele echipei lui Bieback (2004), care au identificat CD34 în celule stromale imature, sugerând existența unei populații multipotente nedefinite [8]. În contrast, Baksh et al. (2007) au considerat că expresia CD34 în substanța Wharton ar fi nespecifică, atribuind-o unei posibile contaminări cu celule endoteliale sau hematopoietice [10]. Totuși, în studiul nostru, distribuția clară, morfologia distinctă și consistența reacției imunohistochimice susțin ipoteza unei expresii reale în celule stromale proprii.

Expresia VEGFR-2, concentrată în zonele superficiale ale substanței Wharton și în celulele endoteliale ale vaselor ombilicale, este în concordanță cu studiul lui Sarugaser et al. (2005), care au identificat o subpopulație perivasculară VEGFR-2+ cu potențial endotelial și osteogenic în țesuturi fetale [11]. Un aspect deosebit remarcat în studiul nostru este prezența veziculelor extracelulare VEGFR-2 pozitive în matricea Wharton, fenomen rar raportat în literatura de specialitate. Această constatare susține implicarea posibilă a VEGFR-2 în mecanisme de comunicare intercelulară paracrină, idee discutată de Harrell et al. (2019) în contextul angiogenezei fetale și al rolului veziculelor extracelulare în reglarea microambientului [12].

Markerul AC133 (CD133), specific celulelor progenitoare primitive, a fost exprimat de celule stromale izolate cu morfologie fusiformă, predominant în zona periferică. Distribuția sa este în acord cu observațiile lui Kogler et al. (2004) și Bühring et al. (2007), care au identificat o subpopulație CD133+ în substanța Wharton, cu potențial diferențiativ multipotent și profil imunofenotipic distinct de celulele stem mezenchimale clasice [13, 14]. Densitatea crescută a acestor celule în zona periferică și co-localizarea parțială cu celulele CD105+ și CD34+ susțin existența unui compartiment progenitor activ și versatil. Pe de altă parte, alte cercetări – precum cea a lui Fong et al. (2010) – au raportat absența AC133 în culturi celulare primare, atribuind acest lucru pierderii expresiei în timpul cultivării sau unui profil foarte restrictiv [15]. Observațiile noastre, realizate *in situ,* susțin existența acestei populații în starea sa nativă, dar potențial vulnerabilă la modificările postnatale.

Un aspect deosebit de important identificat în studiul nostru este distribuția parțial suprapusă, dar imunofenotipic distinctă a markerilor CD105, CD34, AC133 și VEGFR-2, sugerând existența unui microambient celular interactiv, în care celule mezenchimale, progenitoare și endoteliale coexistă și comunică funcțional. Această coexistență regională, mai ales în zona periferică a substanței Wharton, poate reflecta procese active de diferențiere, recrutare și remodelare angiogenică.

Concluzii.

Substanța gelatinoasă Wharton prezintă o distribuție regională diferențiată a celulelor CD105+, CD34+, AC133+ și VEGFR-2+, cu o densitate celulară crescută în zona periferică. În ansamblu, datele obținute susțin ideea că substanța gelatinoasă Wharton nu este doar un suport structural inert, ci un țesut funcțional dinamic, cu o arhitectură celulară complexă și un potențial biologic relevant. Aceste rezultate consolidează literatura de specialitate și aduc noi dovezi morfologice privind valoarea microambientului stromal fetal în terapia celulară și inginerie tisulară.

Bibliografie.

1. Parolini O, Soncini M, Evangelista M, Schmidt D. *Amniotic membrane and amniotic fluid-derived cells: potential tools for regenerative medicine?* Regenerative Medicine. 2009;4(2):275–291.
2. Wang HS, Hung SC, Peng ST, et al. *Mesenchymal stem cells in the Wharton's jelly of the human umbilical cord.* Stem Cells. 2004;22(7):1330–1337.
3. Troyer DL, Weiss ML. *Wharton's jelly-derived cells are a primitive stromal cell population.* Stem Cells. 2008;26(3):591–599.
4. El Omar R, Beroud J, Stoltz JF, Menu P, Velot É, Decot V. *Umbilical cord mesenchymal stem cells: the new gold standard for mesenchymal stem cell-based therapies? Tissue Eng Part B Rev*. 2014;20(5):523–544.
5. Barry FP, Murphy JM. *Mesenchymal stem cells: clinical applications and biological characterization.* The International Journal of Biochemistry & Cell Biology. 2004;36(4):568–584.
6. Fina L, Molgaard HV, Robertson D, et al. *Expression of the CD34 gene in vascular endothelial cells.* Blood. 1990;75(12):2417–2426.
7. Peichev M, Naiyer AJ, Pereira D, et al. *Expression of VEGFR-2 and AC133 by circulating human CD34(+) cells identifies a population of functional endothelial precursors.* Blood**.** 2000;95(3):952–958.
8. Bieback K, Kern S, Klüter H, Eichler H. *Critical parameters for the isolation of mesenchymal stem cells from umbilical cord blood.* Transfusion. 2004;44(5):642–648.
9. Mitchell KE, Weiss ML, Mitchell BM, et al. *Matrix cells from Wharton's jelly form neurons and glia.* Stem Cells. 2003;21(1):50–60.
10. Baksh D, Yao R, Tuan RS. *Comparison of proliferative and multilineage differentiation potential of human mesenchymal stem cells derived from umbilical cord and bone marrow*. Stem Cells Dev. 2007;16(4):513–522.
11. Sarugaser R, Lickorish D, Baksh D, Hosseini MM, Davies JE. *Human umbilical cord perivascular cells (HUCPVCs) maintain multipotency and produce proangiogenic molecules.* Stem Cells. 2005;23(9):1284–1294.
12. Harrell CR, Simovic Markovic B, Fellabaum C, Arsenijevic A, Volarevic V. *Therapeutic potential of mesenchymal stem cell-derived exosomes in the treatment of eye diseases*. Front Cell Dev Biol. 2019;7:85.
13. Kogler G, Sensken S, Airey JA, et al. *A new human somatic stem cell from placental cord blood with intrinsic pluripotent differentiation potential.* J Exp Med. 2004;200(2):123–135.
14. Bühring HJ, Treml S, Cerabona F, et al. *Phenotypic characterization of distinct human bone marrow-derived mesenchymal stem cell subsets.* Stem Cells Dev. 2007;16(5):887–896.
15. Fong CY, Chak LL, Biswas A, et al. *Human Wharton's jelly stem cells have unique transcriptome profiles compared to human embryonic stem cells and other mesenchymal stem cells*. Stem Cell Rev Rep. 2010;6(3):385–393.

C.Z.U.: 611.8:611.637
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.2-82.29

ARHITECTURA TĂCUTĂ A PROSTATEI: PERSPECTIVE HISTOLOGICE ASUPRA PEISAJULUI NEURAL

[1]**Tatiana GLOBA**, dr. în șt. med., conf. univ., ORCID: 0000-0002-5317-2776
[1]**Lilian GLOBA,** dr. în șt. med., conf. univ., ORCID: 0000-0001-9743-1680
[1]**Elina PELIN**, dr. în șt. med., conf. univ., ORCID: 0000-0002-1068-6785
[1]**Pavel GLOBA**, dr. în șt. chim., conf. univ., ORCID: 0000-0001-9399-6473

[1]IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu",
Chișinău, Republica Moldova

email: *tatiana.globa@usmf.md*

Rezumat.

Rețeaua neurală a prostatei joacă un rol esențial în controlul funcțiilor glandulare și stromale, iar interacțiunile dintre fibrele nervoase și celulele tumorale pot influența progresia cancerului prostatic. Studiul a inclus 92 de specimene histologice, dintre care 80 de cazuri de cancer de prostată și 12 cazuri control. Materialul a fost procesat prin tehnici convenționale și analizat morfologic și imunohistochimic, utilizând anticorpul S100 pentru identificarea structurilor nervoase. În prostata normală, rețeaua neurală era bine organizată, cu fibre nervoase fine distribuite periacinar și perivascular, iar structurile de calibru mare se localizau în țesuturile periprostatice. În cazurile maligne, invazia perineurală a fost prezentă în 33,7% dintre cazuri, cu incidență crescută în tumorile slab diferențiate și în carcinoamele non-acinare. Aceasta s-a asociat frecvent cu modificări stromale desmoplazice și prezența embolilor intravasculari. Rezultatele susțin ipoteza unei interacțiuni active între structurile nervoase și microambientul tumoral prostatic, iar invazia perineurală poate reprezenta un marker morfologic relevant pentru evaluarea agresivității tumorale.

Cuvinte cheie: carcinom de prostată, invazie perineurală, S100, stromă,

Summary. The silent architecture of the prostate: histological perspectives on the neural landscape.

The neural network of the prostate plays a key role in regulating glandular and stromal functions, and the interactions between nerve fibers and tumor cells may influence prostate cancer progression. This study included 92 histological specimens, of which 80 were cases of prostate cancer and 12 were controls. The material was processed using conventional techniques and analyzed morphologically and immunohistochemically, with the use of S100 antibody for identifying neural structures. In normal prostate tissue, the neural network was well organized, with fine nerve fibers distributed periacinally and perivascularly, while larger structures were located in the periprostatic soft tissues. In malignant cases, perineural invasion was present in 33.7% of specimens, with increased incidence in poorly differentiated tumors and non-acinar carcinomas. It was frequently associated with desmoplastic stromal changes and the presence of intravascular tumor emboli. These findings support the hypothesis of an active interaction between neural structures and the prostatic tumor microenvironment, and suggest that perineural invasion may represent a relevant morphological marker for assessing tumor aggressiveness.

Keywords: prostate carcinoma, perineural invasion, S100, stroma.

Резюме. Безмолвная архитектура простаты: гистологические перспективы нейронного ландшафта.

Нейронная сеть предстательной железы играет важную роль в регуляции железистых и стромальных функций, а взаимодействие между нервными волокнами и опухолевыми клетками может оказывать влияние на прогрессию рака простаты. В исследование были включены 92 гистологических образца, из которых 80 – случаи злокачественных новообразований предстательной железы и 12 – контрольные образцы. Материал был обработан с использованием стандартных морфологических и иммуногистохимических методов; для выявления нервных структур применялось антитело S100. В нормальной ткани простаты нейронная сеть имела чёткую организацию: тонкие нервные волокна располагались периацинарно и периваскулярно, тогда как крупные нервные структуры обнаруживались в околопростатических мягких тканях. В злокачественных случаях периневрaльная инвазия выявлялась в 33,7% образцов, особенно часто при низкодифференцированных опухолях и неацинарных карциномах. Она часто сочеталась с выраженными десмопластическими изменениями стромы и наличием внутрисосудистых опухолевых эмболов. Полученные результаты подтверждают гипотезу об активном взаимодействии между нервными структурами и опухолевым микроокружением предстательной железы. Периневрaльная инвазия может рассматриваться как значимый морфологический маркер опухолевой агрессивности.

Ключевые слова: рак предстательной железы, периневрaльная инвазия, S100, строма.

Introducere.

Prostata este un organ glandular cu o structură histologică complexă, în care componenta nervoasă joacă un rol esențial, dar insuficient documentat. Rețeaua nervoasă a prostatei include fibre simpatice, parasimpatice și senzitive, care contribuie la reglarea secreției și a tonusului muscular prostatic.

Descoperirile recente din domeniul neuroștiințelor oncologice relevă faptul că tumorile nu doar coexistă cu elementele sistemului nervos, ci le pot exploata pentru a susține creșterea, diseminarea și chiar evaziunea imunologică. În cazul carcinomului de prostată, fenomenele precum invazia perineurală**,** neurogeneza tumorală sau dialogul paracrin între neuroni și celulele neoplazice sunt tot mai bine documentate, modificând paradigmele clasice ale oncogenezei. Studii precum cele realizate de Ayala și colab. (2001) au arătat că țesuturile tumorale de prostată prezintă densități nervoase semnificativ crescute față de cele sănătoase, iar intervențiile asupra inervației pot modifica evoluția tumorală [1].

În ciuda acestor observații, datele histologice detaliate privind organizarea și distribuția componentei nervoase în prostata normală și malign modificată rămân limitate. În acest context, reevaluarea histologică și imunohistochimică a arhitecturii nervoase din prostata umană, atât în starea normală, cât și în condiții de patologie malignă, devine necesară pentru înțelegerea complexității acestui *„peisaj neural tăcut”*.

Scopul acestei lucrări a fost conturarea organizării microanatomice, din perspectiva histologică, a componentei nervoase din prostată și discutarea implicațiilor sale în fiziologia și patologia glandei.

Material si metode.

Studiul a fost realizat pe un lot de 92 de cazuri, dintre care 12 specimene de prostată normală au constituit lotul de control (prelevate de la persoane decedate accidental, fără patologie prostatică evidențiată histologic) și 80 cazuri de carcinom de prostată, incluzând atât forme acinare, cât și carcinoame cu celule mici (non-acinare). Gradarea histologică a adenocarcinoamelor s-a realizat conform scorului Gleason. Lotul malign a fost repartizat astfel:

– adenocarcinom acinar bine diferențiat (G1, Gleason 2–5): 14 cazuri

– adenocarcinom acinar moderat diferențiat (G2, Gleason 6–7): 21 cazuri

– adenocarcinom acinar slab diferențiat (G3, Gleason 8–10): 30 cazuri

– carcinom prostatic non-acinar cu celule mici: 15 cazuri

Țesuturile tumorale au fost obținute prin rezecții chirurgicale (prostatectomii totale sau transuretrale) și au fost fixate în formalină tamponată 10% timp de 48 de ore, apoi incluse în parafină pentru procesare standard histologică. Secțiuni de 5 µm grosime au fost obținute din blocurile de parafină și colorate convențional cu hematoxilină-eozină (HE) pentru evaluarea generală a arhitecturii tisulare, a componentelor stromale și pentru identificarea invaziei perineurale.

Pentru evidențierea structurilor nervoase, a fost utilizată tehnica imunohistochimică cu anticorp anti-S100 ***(****policlonal, prediluat, Leica Biosystem Newcastle Ltd, Newcastle Upon Tyne, UK****)*** – marker pentru celule gliale perineurale și Schwann.

Procedura imunohistochimică a inclus deparafinarea, rehidratarea, recuperarea antigenică, blocarea endogenă a peroxidazelor și incubarea cu anticorpi primari, urmată de detecție cu sistemul Bond Polymer Refine Detection System (Leica Biosystems, Newcastle Upon Tyne, UK)și vizualizare cu DAB (3,3’-diaminobenzidină). Secțiunile au fost contracolorate cu hematoxilină Mayer.

Evaluarea histologică a fost realizată optic, cu ajutorul microscoapelor Nikon Eclipse E600 și Axio Imager A2 (Carl Zeiss Microscopy, Germania), la obiective 10×, 20× și 40×. Analiza a inclus: identificarea și localizarea structurilor nervoase (fibre mici și mari, ganglioni), în raport cu compartimentele glandular și stromal; evidențierea și caracterizarea invaziei perineurale (prezentă/absentă, gradul de implicare); analiza stromei tumorale (prezența fibrelor de colagen, celule fibroblast-like, miofibroblaste, celule musculare netede); identificarea prezenței embolilor tumorali intravasculari și a infiltratului inflamator asociat.

Datele au fost centralizate într-o bază de date Microsoft Excel și analizate descriptiv. S-au calculat frecvențe absolute și relative pentru prezența invaziei perineurale și intensitatea reacției stromale, în corelație cu gradul histologic al tumorii.

Rezultate şi discuţii.

Examinarea histologică a țesutului prostatic normal a evidențiat o rețea complexă de fibre nervoase, predominant localizată în stroma dintre lobulii glandulari și în apropierea plexurilor vasculare. Structurile nervoase erau reprezentate atât de fibre mielinizate, cât și nemielinizate, evidențiate prin colorare cu hematoxilină-eozină și imunomarcaj S100. În special în zona periferică a prostatei și/sau în țesuturile moi periprostatice, s-a remarcat o densitate mai mare a structurilor nervoase de talie mare (ganglionii nervoși, nervii de diametru mediu), în timp ce fibrele nervoase de dimensiuni mici erau

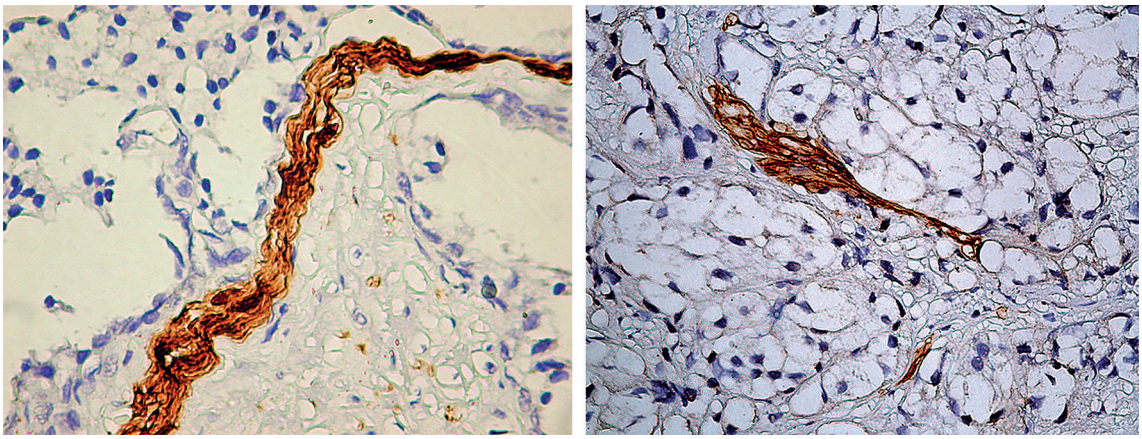


Figura 1. Gliocitele fibrelor nervoase colorate în brun în țesuturile prostatice: a) normale (×20); b) maligne (×20). Imunoreacţie pentru anti-S100, DAB

Tabelul 1

Relația dintre intensitatea reacției desmoplazice și gradul histologic al tumorii

Grad de diferențiere al carcinomului	Intensitatea reacției desmoplazice			Total
	Redusă	Moderată	Intensă	
G1	7 (50%)	5 (35,7%)	2 (14,3%)	14
G2	4(19%)	14 (66,7%)	3 (14,3%)	21
G3	2 (6,7%)	13 (43,3%)	15 (50%)	30
Carcinom non-acinar	-	4 (26,7%)	11 (73,3%)	15
Total	13 (16,3%)	36 (45%)	31 (38,7%)	80

G1 – adenocarcinom bine diferențiat , G2 - adenocarcinom moderat diferențiat; G3 - adenocarcinom slab diferențiat.

Tabelul 2

Prezența embolilor intravasculari și invaziei perineurale în dependență de gradul histologic al tumorii

Grad de diferențiere al carcinomului	Emboli intravasculari		Invazie perineurală		Total cazuri
	Absenți	Prezenți	Absentă	Prezentă	
G1	11 (78,6%)	3 (21,4%)	12 (85,7%)	2 (14,3%)	14
G2	15 (71,4%)	6 (28,6%)	17 (81%)	4 (19%)	21
G3	11 (36,6%)	19 (63,4%)	19 (63,4%)	11 (36,6%)	30
Carcinom non-acinar	4 (26,7%)	11 (73,3%)	5 (33,3%)	10 (66,7%)	15
Total	41 (51,3)	39 (48,7)	53 (66,3%)	27 (33,7%)	80

G1 – adenocarcinom bine diferențiat , G2 - adenocarcinom moderat diferențiat; G3 - adenocarcinom slab diferențiat.

situate de-a lungul vaselor și acinilor glandulari (periacinar).

Prezența celulelor gliale perineurale a fost confirmată prin expresia intensă a proteinei S100 în jurul axonilor, sugerând o structurare matură și funcțională a acestor unități. Structura glandulară normală nu prezenta invazie sau interacțiune directă cu elemente nervoase, dar a fost observată o proximitate constantă între acinii glandulari și fibrele nervoase, ceea ce întărește ipoteza unui control neurogenic fin asupra secreției și contractilității prostatice (Figura 1). În leziunile proliferative maligne, componenta stromală a suferit modificări semnificative: s-a remarcat o creștere a proporției fibroblastelor și miofibroblastelor, în detrimentul celulelor musculare netede, care au fost fie izolate, fie absente. Fibrele de colagen au devenit fie intens fragmentate și subțiri, fie, în unele zone, mature și condensate.

Substanța fundamentală abundentă și edematoasă era predominantă în ariile de invazie tumorală, sugerând o reacție desmoplazică activă, asociată cu agresivitatea locală (Tabelul 1).

În cazul țesutului tumoral provenit de la pacienți cu carcinom de prostată, s-a observat o modificare semnificativă a peisajului neural (Tabelul 2). Invazia perineurală (PNI) a fost prezentă în 33,7% dintre cazurile studiate, cu o incidență mai mare în adenocarcinoamele acinare slab diferențiate (G3: 36,6%) și în carcinomul non-acinar cu celule mici (66,7%). Acest tip de invazie a fost caracterizat morfologic prin circumscrierea completă sau parțială a fasciculelor nervoase de către celule tumorale, observabilă atât la colorație cu hematoxilină-eozină, cât și prin imunohistochimie anti-S100. Unele fascicule nervoase păreau deformate sau comprimate, iar în ariile adiacente a fost observată o proliferare stromală intensă, cu aspect desmoplazic moderat până la sever, în funcție de gradul histologic tumoral. Rezultatele studiul nostru au evidențiat o asociere între gradul scăzut de diferențiere și intensificarea invaziei perineurale, confirmând literatura recentă care corelează PNI cu un fenotip tumoral agresiv.

Imunomarcajul pentru S100 a confirmat integritatea structurală a axonilor în multe cazuri, în ciuda infiltrării neoplazice. Unele structuri nervoase prezentau însă semne de degenerescență, precum fragmentarea axonilor și rarefierea învelișului perineural, sugerând un efect citotoxic sau mecanic al invaziei tumorale. Mai mult, celulele tumorale din jurul nervilor exprimau un fenotip morfologic mai agresiv, ceea ce sugerează că microambientul neural ar putea favoriza invazia tumorală.

Rezultatele obținute confirmă faptul că, în adenocarcinomul de prostată, sistemul nervos periferic devine un vector de invazie tumorală, nu doar un element pasiv. Fibrele nervoase invadate erau adesea înconjurate de o stromă remodelată, cu inflamație focală de tip limfo-histiocitar, sugerând că nervii pot juca un rol activ în remodelarea microambientului tumoral, posibil prin secreția de factori neurotrofici și proangiogenici.

Prezența embolilor tumorali intravasculari însoțită de invazia perineurală (Tabelul 2), observate în același specimen, susține ideea unui microambient stromal permisiv pentru diseminare, ceea ce accentuează valoarea prognostică negativă a acestor caracteristici histologice.

Rezultatele studiului nostru confirmă și extind observațiile din literatura de specialitate privind organizarea rețelei neuronale și a componentelor stromale ale prostatei, atât în condiții normale, cât și în context malign. Studiile morfologice anterioare au demonstrat că prostata normală este bogat inervată, în special de fibre simpatice și parasimpatice, care reglează secreția, tonusul stromal și vascularizația locală [2]. Observațiile noastre sunt în concordanță cu aceste date, demonstrând localizarea fibrelor nervoase de calibru mic în stromă, predominant periacinar și perivascular, fără semne de discontinuitate sau alterare structurală, în timp ce nervii de calibru mare și ganglionii nervoși erau situați la periferia prostatei și în țesuturile periprostatice.. Aceste caracteristici susțin ideea unui control neurogenic fin asupra secreției, vascularizației și homeostaziei stromale [1].

În ceea ce privește invazia perineurală în adenocarcinomul prostatic, literatura o recunoaște drept un marker histologic de agresivitate tumorală și un factor independent de prognostic negativ [2, 4]. În acord cu aceste date, și studiul nostru a identificat o incidență crescută a invaziei perineurale în tumorile slab diferențiate și în carcinoamele cu celule mici. Unele fibre prezentau aspecte de degenerescență, indicând un posibil impact distructiv al invaziei tumorale.

Datele noastre susțin, de asemenea, ipoteza unui dialog bidirecțional între sistemul nervos periferic și celulele tumorale, teoretizată în lucrări recente care sugerează că nervii periferici pot secreta factori neurotrofici cu rol în progresia tumorală, cum ar fi NGF sau GDNF [5]. În timp ce alte studii au raportat neurogeneză reactivă în jurul tumorilor prostatice [6], în studiul nostru nu au fost identificate zone cu densificare neuronală, ci mai degrabă semne de agresiune tumorală asupra fibrelor deja existente.

Un aspect mai puțin documentat în literatura curentă, dar evidențiat în studiul nostru, este asocierea frecventă morfologică dintre invazia perineurală și remodelarea stromală activă: pierderea celulelor musculare netede, proliferarea fibroblastelor și miofibroblastelor, aspecte evidențiate și în alte studii care analizează microambientul tumoral prostatic [7]. Aceste transformări definesc o reacție desmoplazică ce se corelează cu gradul de diferențiere tumoral, fiind mai intensă în cazurile G3, fenomen documentat și de alți autori [8]. Totuși, spre deosebire de studiile care evidențiază o densificare neuronală peritumorală ca urmare a atragerii axonilor prin factori neurotrofici secretați de tumori, în cazul nostru, invazia perineurală s-a asociat mai degrabă cu modificări degenerative ale fibrelor invadate, fără evidențe clare de neurogeneză reactivă.

În plus, identificarea embolilor tumorali intravasculari în cazurile cu PNI susține ideea că nervii și vasele pot constitui rute alternative de invazie și diseminare tumorală, fenomen observat frecvent în carcinomul cu celule mici [9]. Acest lucru poate reflecta un fenotip tumoral mai invaziv și sistemic, compatibil cu biologia carcinomului neuroendocrin.

Prin confruntarea datelor obținute cu cele din literatura de specialitate, se evidențiază o convergență

solidă asupra rolului invaziei perineurale în progresia tumorală, dar și diferențe notabile privind morfologia stromală și neuro-vasculară asociată, ceea ce sugerează existența unor subtipuri morfologice distincte cu comportament biologic diferențiat.

Rezultatele studiului nostru aduc dovezi morfologice solide în sprijinul ipotezei că structurile nervoase și stromale nu sunt simple victime ale invaziei tumorale, ci pot reprezenta actori activi în progresia cancerului de prostată. Integrarea acestor aspecte în scorurile prognostice și în strategiile terapeutice personalizate (ex. prostatectomie cu conservare nervoasă) ar putea contribui la îmbunătățirea managementului oncologic al pacientului cu cancer de prostată.

Concluzii.

Studiul de față evidențiază complexitatea arhitecturii neuronale și stromale a prostatei, atât în condiții fiziologice, cât și în context malign. Invazia perineurală în adenocarcinomul prostatic reflectă o interacțiune activă între celulele tumorale și rețeaua neurală locală, asociată cu remodelare stromală și agresivitate crescută. Astfel, arhitectura „tăcută" a prostatei, dominată de interacțiuni neuro-stromale subtile, se dovedește a fi un element-cheie în înțelegerea progresiei tumorale și o potențială țintă în abordările terapeutice viitoare.

Bibliografie.

1. Ayala GE, Wheeler TM, Shine HD, Schmelz M, Frolov A, Chakraborty S, Rowley DR. *In vitro dorsal root ganglia and human prostate cell line interactions: redefining perineural invasion in prostate cancer*. Prostate. 2001;49(3):213–223.
2. Lang RJ, Hashitani H, Tonta MA. *Role of autonomic nerves in controlling prostate function and development of benign prostatic hyperplasia*. *Auton* Neurosci. 2006;126–127:219–229.
3. Bismar TA, Lewis JS, Vollmer RT, Humphrey PA. *Multiple measures of perineural invasion for prediction of biochemical recurrence after prostatectomy*: *An analysis of 423 cases*. Am J Clin Pathol. 2003;119(1):28–34.
4. Debelec-Butuner B, Alapinar C, Varisli L, Erbaykent-Tepedelen B, Gonen-Korkmaz C. *Targeting cancer cell–stromal cell interactions in the tumor microenvironment of prostate cancer.* Crit Rev Eukaryot Gene Expr. 2014;24(1):1–16.
5. Morrissey C, Vessella RL. *The role of tumor microenvironment in prostate cancer bone metastasis*. J Cell Biochem. 2007;101(4):873–886.
6. Magnon C, Hall SJ, Lin J, Xue X, Gerber L, Freedland SJ, Frenette PS. Autonomic nerve development contributes to prostate cancer progression. *Science*. 2013;341(6142):1236361.
7. Zeng Q, Chen S, You Z, Yang F, Carey TE, Saims D. *Invadopodia and enhanced invasion of cancer cells induced by prostate cancer-derived pro-invasive factors.* Mol Cancer Res. 2008;6(3):359–369.
8. De Wever O, Mareel M. *Role of tissue stroma in cancer cell invasion*. J Pathol. 2003;200(4):429–447.
9. Comperat E, Camparo P, Roupret M, Larousserie F, Philippe M, Sèbe P, et al. *Small cell carcinoma of the prostate: A histological and immunohistochemical study of 20 cases*. Histopathology. 2012;61(4):600–607.

C.Z.U.: 615.15:615.2.015.26:616-053.9
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.2-82.30

ADVERSE REACTION MANAGEMENT FROM THE VIEW OF PHARMACISTS AND THE ELDERLY

Tatiana ȘCHIOPU, assistant professor, ORCID: 0000-0001-6550-2261,
Mihail BRUMĂREL, PhD in Pharmacy, associate professor, ORCID: 0000-0003-1126-9884,
Vladimir SAFTA, Habilitated Doctor in Pharmaceutical Sciences, professor, ORCID: 0000-0001-8851-9701,
Stela ADAUJI, Habilitated Doctor in Pharmaceutical Sciences, associate professor, ORCID: 0000-0002-5027-4144

IP Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy,
165 Ștefan cel Mare și Sfânt Boulevard, Chisinau, Republic of Moldova
e-mail: *tatiana.schiopu@usmf.md*

Rezumat. Gestionarea reacțiilor adverse din perspectiva farmaciilor și a persoanelor în vârsta.

Studiul investighează nivelul de conștientizare și atitudinile farmaciștilor și ale persoanelor vârstnice față de reacțiile adverse, precauțiile la medicamente, cunoașterea modalităților de raportare ale acestora, compatibilitatea medicamentelor și polipragmazia. Prin chestionarea respondenților din ambele loturi și aplicarea analizei statistice, au fost evidențiate diferențe relevante între percepția specialiștilor din domeniul farmaceutic și comportamentul real al pacienților în vârstă. Rezultatele subliniază o preocupare general redusă din partea pacienților față de riscurile asociate medicamentelor, precum și o cunoaștere limitată a modalităților de raportare a reacțiilor adverse. Discrepanțele constatate între mediul urban și rural indică nevoia unor intervenții educaționale specializate, mai ales în zonele rurale din partea farmaciștilor și se propune dezvoltarea unor programe de educație farmaceutică continuă întru ghidarea corespunzătoare a populației vârstnice.

Cuvinte cheie: farmacie comunitară, îngrijiri farmaceutice geriatrice, polipragmazie, medicamente.

Summary.

The study investigates the level of awareness and attitudes of pharmacists and elderly people towards adverse reactions, drug precautions, knowledge of their reporting methods, drug compatibility and polypharmacy . By questioning respondents from both groups and applying statistical analysis, relevant differences were highlighted between the perception of pharmaceutical specialists and the real behavior of elderly patients. The results highlight a generally low concern on the part of patients towards the risks associated with drugs, as well as a limited knowledge of the methods of reporting adverse reactions. The discrepancies found between urban and rural areas indicate the need for specialized educational interventions, especially in rural areas, by pharmacists and the development of continuing pharmaceutical education programs is proposed to properly guide the elderly population.

Keywords: community pharmacy, geriatric pharmaceutical care, polypragmasia , medications.

Резюме. Управление побочными реакциями с точки зрения фармацевтов и пожилых людей.

Исследование анализирует уровень осведомлённости и отношение фармацевтов и пожилых людей к побочным реакциям, мерам предосторожности при применении лекарств, знанию способов их регистрации, совместимости препаратов и полипрагмазии. Путём анкетирования респондентов из обеих групп и применения статистического анализа были выявлены значительные различия между восприятием фармацевтических специалистов и реальным поведением пожилых пациентов. Результаты подчёркивают общее низкое беспокойство пациентов по поводу рисков, связанных с приёмом лекарств, а также ограниченное знание о способах регистрации побочных реакций. Выявленные различия между городской и сельской средой указывают на необходимость специализированных образовательных вмешательств, особенно в сельских районах со стороны фармацевтов. Предлагается разработка программ непрерывного фармацевтического образования с целью надлежащего информирования пожилого населения.

Ключевые слова: общественная фармация, гериатрическая фармацевтическая помощь, полипрагмазия, лекарственные препараты.

Introduction.

Within the community pharmacy, the correct management of pharmacovigilance activities is a key element in ensuring the functionality of the national pharmacovigilance system. By carefully monitoring adverse reactions and reporting them to the pharmacovigilance section of the Medicines and Medical Devices Agency, it significantly contributes to increasing patient safety.

Adverse drug events represent a major challenge in pharmaceutical practice, especially in the care of the elderly. They can manifest in various forms, including adverse reactions, medication errors, therapeutic failures, complications upon discontinuation of treatment, or overdose. Adverse drug reactions are the most common, accounting for approximately three quarters of hospitalizations related to such events. The remaining hospitalizations are often the result of non-compliance with treatment, such as omission or discontinuation of medication [1].

Healthcare professionals, defined as medically qualified individuals such as physicians, pharmacists, nurses and forensic pathologists, have the necessary skills to identify, assess and report suspected adverse drug reactions [2]. This responsibility is all the more important in the case of elderly patients, a vulnerable group in which the risks of adverse reactions are significantly increased compared to other patient categories.

According to data published by Dogotari L. et all ., 2024, one of the priority aspects of pharmacovigilance within community pharmacy is patient education, carried out through direct communication, thematic sessions, information materials and other adapted forms of training. Thus, „the main communication methods used within community pharmacy include displaying information within the pharmacy (37%), direct communication with patients (33%) and distribution of information brochures (19%)" [3].

However, in the context of an aging population and the increasing incidence of chronic diseases, current community pharmacy strategies do not place sufficient emphasis on the prompt identification of adverse drug reactions and associated problems. The expansion of drug therapy among elderly patients creates an increasing demand for accurate and up-to-date data on drug safety, and direct contact of community pharmacists with the elderly allows the collection and provision of this information, thus contributing to the strengthening of the pharmacovigilance system.

The incidence of adverse drug reactions in the elderly may be underestimated, due to a high rate of under-reporting and insufficient recognition of early signs or symptoms as a possible adverse drug reaction [4]. Under-reporting of adverse reactions highlights the need to intensify pharmacovigilance activities, especially at the community pharmacy level.

The results of several studies have reported significant reductions in the incidence of adverse drug reactions following pharmacist-coordinated interventions, either as stand-alone interventions or as part of complex strategies [5].

It is noteworthy that inappropriate prescribing in elderly patients has decreased significantly as a result of collaboration between pharmacists and physicians within multidisciplinary teams operating in different sectors of the health system. Pharmaceutical care services have contributed to the optimal use of medicines both during hospitalization and in the post-discharge period [6]. Community pharmacists applying geriatric pharmaceutical care can solve problems related to the elderly's medication, including potentially inappropriate medicines [7].

The active involvement of the community pharmacist in reviewing the elderly's medication and managing adverse drug reactions will reduce the risks associated with drug therapies.

Experimental.

The study aimed to investigate the attitudes of pharmacists and elderly patients regarding adverse drug reactions, the level of knowledge of available detection and reporting procedures. To carry out this research, two distinct groups of participants were recruited: a group of 406 community pharmacists and a group of 417 elderly people, who visit community pharmacies and use medications.

The methodology used was a case series, descriptive in nature. The main data collection tool was the standardized questionnaire, administered anonymously to ensure objective responses. The questionnaires contained closed-ended items, and completion took approximately 10–20 minutes. Participation was voluntary, without financial or professional rewards.

The collected data were statistically processed using Excel software. Descriptive analysis included calculating percentages, confidence intervals, and applying the Pearson test and the „t-test" for equality of means ~~to~~ compare proportions between the two groups. These analyses allowed the identification of statistically significant trends in reporting behavior and awareness of adverse drug reactions among the subjects.

Results and discussion.

406 community pharmacists were surveyed, of whom 86.0% (95% CI: 83.12-89.78) work in urban areas, and 417 elderly people, of whom 52.5% (95%

CI: 47.72-57.31) live in urban areas, in order to assess the level of interest, awareness and behavior in relation to adverse drug reactions, precautions in use, as well as knowledge of reporting methods. The collected data revealed a low concern on the part of the elderly regarding adverse reactions: only 34.5% of them (combined "always" 7.9%, 95% CI:5.32-10.50 and "often" 26.6%, 95% CI:22.37-30.86) express interest in these aspects, while 65.5% (responses "rarely" 31.7%, 95% CI:27.19-36.11, "very rarely" 19.4%, 95% CI:15.62-23.22 and "never" 14.4%, 95% CI: 11.01-17.75) do not pay attention to them (Fig. 1). This lack of interest denotes a clear need for specialized pharmaceutical education and care among the elderly.

Similarly, interest in precautions is low: only 36% ask "often" (29.0%, 95% CI:24.66-33.37) or "permanently" (7.0%, 95% CI:4.51-9.39) about precautions in taking medications, and a much larger proportion (64%) are not interested: 31.2%, 95% CI:26.72-35.62 do so "rarely", 19.2%, 95% CI:15.40-22.96 "very rarely" and 13.7%, 95% CI:10.37-16.96 "never" (fig. 2). The general attitude indicates a low awareness of the potential risks associated with the occurrence of adverse reactions.

The comparative analysis shows that the elderly's responses regarding adverse reactions and precautions are proportionally similar in the categories „rarely" (31.7% vs. 31.2%), „very rarely" (19.4% vs. 19.2%) and „never" (14.4% vs. 13.7%). The „permanently" category is close (7.9% vs. 7%), suggesting that the level of vigilance is consistently low, and the interest in these aspects is limited to a minority group of informed patients.

On the other hand, pharmacists believe that 61.3% (95% CI:56.59-66.06) of the elderly report adverse reactions (Table 1). This perception is contradicted by the actual behavior of the elderly, with only 19.7% (95% CI:15.84-23.47) of them reporting adverse reactions (Table 2). The difference

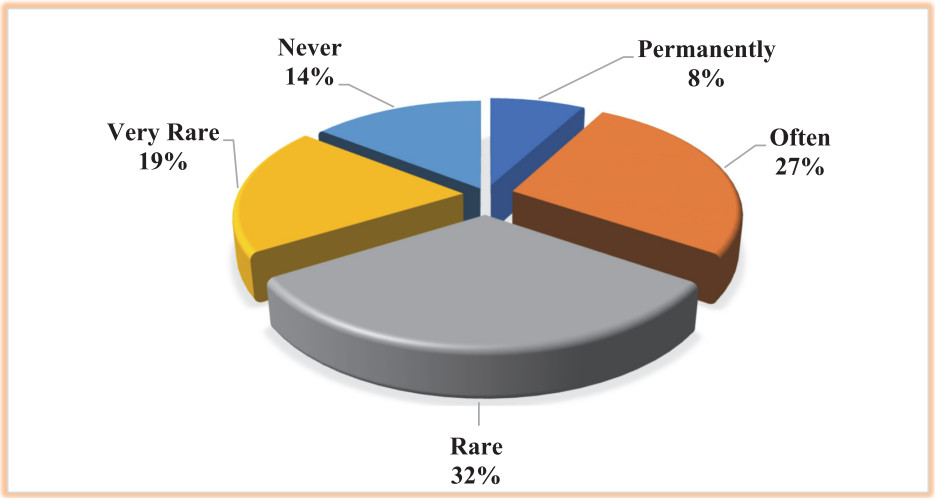


Figure 1. Frequency of questions asked to the pharmacist about possible side effects of the requested medication

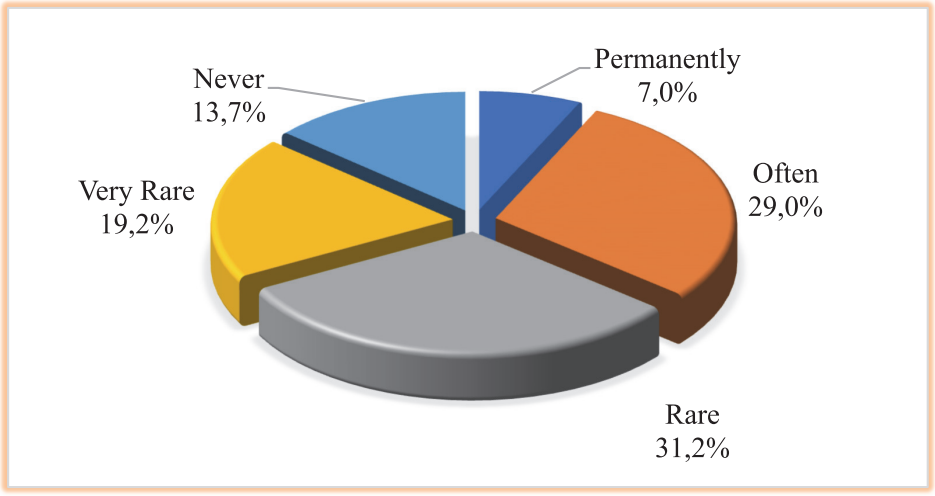


Figure 2. Frequency of questions asked to the pharmacist about precautions for using the requested drug

is statistically significant (t=13.41, p<0.001), highlighting a discrepancy between professional and patient assessment.

Table 1.

Pharmacists' opinions on elderly people's reporting of adverse drug reactions

The answer	Frequency	Percent	CI 95%
Not	157	38.7	33,93-43,40
Yes	249	61.3	56,59-66,06
Total	406	100.0	

Table 2.

Elderly people's responses regarding their experience with adverse drug reactions and reporting them to the pharmacist

The answer	Frequency	Percent	CI 95%
Not	335	80.3	76,52-84,15
Yes	82	19.7	15,84-23,47
Total	417	100.0	

Discrepancies are also evident between living environments: 75.3% of urban and 85.9% of rural elderly people say they have not reported adverse reactions, with a statistically significant difference (χ^2=7.27, gl =1, p=0.007). Also, only 21.7% of rural elderly people know the reporting methods, compared to 39.3% in urban areas (χ^2=14.99, gl =1, p<0.001), which reveals a sharp information gap in rural areas.

Regarding pharmacovigilance, only 30.9% (95% CI: 26.49-35.37) of the elderly know how to report adverse reactions, compared to 61.3% (95% CI: 56.59-66.06) of pharmacists who believe that the elderly report such effects. The difference is statistically significant (t=9.16, p<0.001) highlighting an overestimation of the professionals' perception of the level of information of elderly patients.

Since only a third of respondents say they are informed about existing reporting methods, this percentage remains low and suggests that the information process offered within the pharmaceutical act is insufficient.

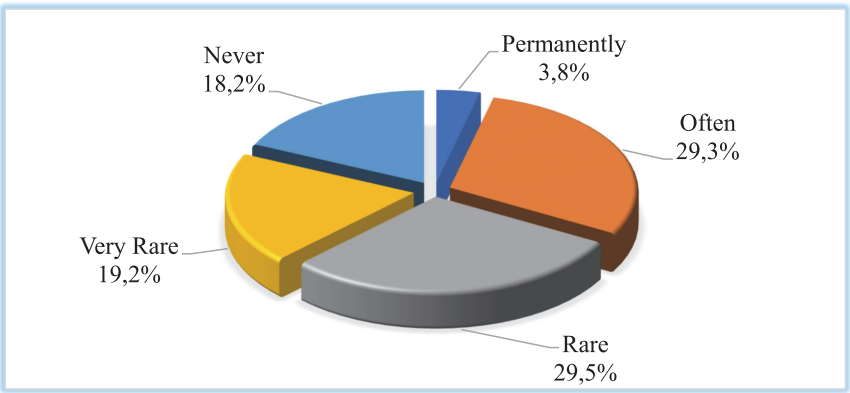


Figure 3. Frequency of questions asked to the pharmacist about the compatibility of the drugs used

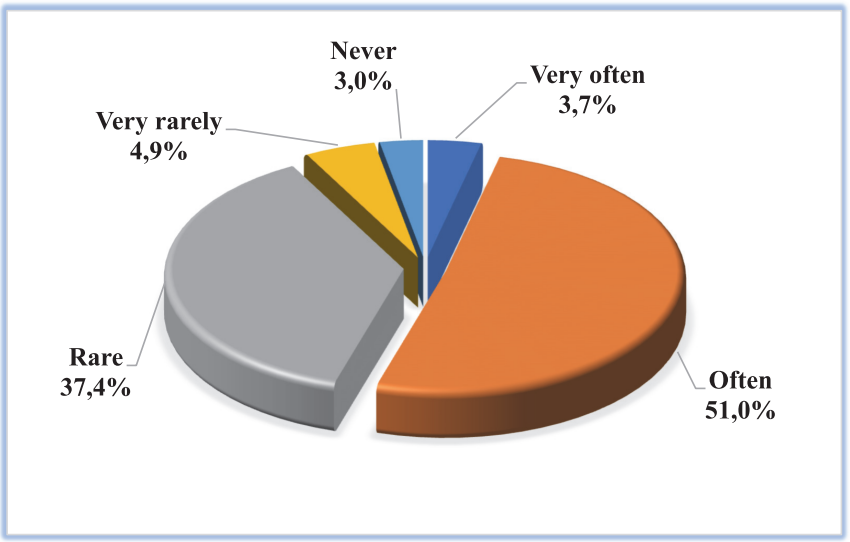


Figure 4. Pharmacists' opinions on the elderly patients requesting medicines with the same composition or from the same pharmacotherapeutic group

Only 33.1% (3.8%, 95% CI: 1.99-5.68 „permanently" and 29.3%, 95% CI: 24.89-33.62 „often") are actively involved in checking drug compatibility (fig. 3). A proportion of 18.2% (95% CI: 14.52-21.93) are exposed to the risks associated with drug interactions, having a passive behavior in this regard, indicating that they never request such information.

Without a compatibility check, medications can interact negatively, causing severe side effects. Some combinations can cancel, reduce, or on the contrary potentiate the effectiveness of one or more medications, negatively affecting the health of the elderly.

According to pharmacists, one of the most common medication errors is the failure to report adverse reactions, indicated by 52.2% (95% CI: 47.35-57.07) of them (Table 3) [8]. This error can have a serious impact on patients' health, and underreporting contributes to difficulties in monitoring the effectiveness and safety of treatment.

Therefore, adverse drug reactions not only reflect errors made, but also emphasize the need for continuous and correct communication between the patient, doctor and pharmacist, as well as the importance of appropriate and adapted guidance from the pharmacist for the elderly.

Pharmacists, being in direct contact with elderly patients, can identify and manage polypharmacy within the pharmaceutical act. Of the total pharmacist respondents, 54.9% (95% CI:50.08-59.76) indicated polypharmacy for OTC drugs, reflecting the tendency of uncontrolled self-medication. For prescription drugs (Rx), 46.8% (95% CI:41.94-51.65) reported cases, possibly caused by complex treatments or consultation of several doctors. Also, 54.7% of pharmacists (3.7%, 95% CI: 1.85-5.52 „very often" and 51.0%, 95% CI: 46.12-55.84 „often") observed frequent requests for drugs with the same composition or from the same pharmacotherapeutic group , and 18.2% (95% CI 14.47-21.98) did not encounter such cases, while only 3% of respondents (95% CI: 1.30-4.60) indicated that they had never detected cases of polypharmacy (Fig. 4).

Analyzing the responses of the elderly, it was determined that a major share (68.1%, 95% CI:63.63-72.57) stated that they avoid the simultaneous administration of drugs with the same composition but different trade names, which is a positive signal regarding the awareness of the risks of overdose. However, 31.9% (95% CI: 27.42-36.36) admit that they practice this type of administration, which raises questions about safety. In addition, 41.7% (95% CI: 36.99-46.45) declare that they use drugs from the same pharmacotherapeutic group concurrently , suggesting greater attention to the exact composition than to the similar therapeutic effect.

Statistical analysis highlights a significant difference between the two groups ($t=3.60$, $p<0.001$) confirming that pharmacists' perception is significantly different from the behavior declared by the elderly.

These results reflect under-reporting by elderly patients and highlight the urgent need to intensify educational interventions and counselling in pharmacies to reduce the risks associated with polypharmacy.

It can be concluded that patient awareness regarding the reporting of adverse reactions needs improvement. Pharmacists should clearly explain to elderly patients the steps required for reporting such reactions, emphasizing the importance of this process for their health and for monitoring the safety of medications.

The collected questionnaires from both pharmacists and elderly patients revealed the main errors made by the elderly in relation to drug treatment (tab. 3).

Table 3.

Errors made by the elderly regarding medication treatment

errors	N	%
Double the dose	137	33.7
I skip the socket.	284	70.0
Does not comply with the duration of treatment	326	80.3
Does not report adverse reactions that occur	212	52.2
Not consulting a doctor before administering medication	261	64.3
Not consulting with the pharmacist regarding the correct administration of medications	181	44.6
Administer several drugs from the same therapeutic group simultaneously	220	54.2
Not storing medications correctly	202	49.8

The data in Table 3 suggest ideas regarding the content of the curriculum of the educational process of the elderly in the field of their attitude towards drug treatment.

Conclusions.

1. The opinions of pharmacists and the elderly regarding the management of adverse drug reactions in outpatient settings were highlighted.

2. „Medication errors specific to elderly patients. Patient-centered error minimization strategies" was argued, which focuses on the evaluation of the detection and reporting of adverse reactions in the course „Specialized pharmaceutical care for high-risk patients", within the continuing professional training cycles of pharmacists.

3. The findings emphasize the importance of applying narrow pharmaceutical care and the need to intensify education efforts among the elderly population to prevent the risks associated with adverse reactions, polypharmacy and inappropriate use of medications.

Acknowledgements

No external funding .

The study protocol was approved by the Research Ethics Committee of Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy (minutes No. 52 to 62, from 18.06.2015).

References.

1. Pretorius RW, Gataric G, Swedlund SK, Miller JR. *Reducing the risk of adverse drug events in older adults*. Am Fam Physician. 2013;87(5):331-336..
2. Ordinul MS RM nr. 358 din 12 mai 2017 privind aprobarea Regulamentului de efectuare a activităților de farmacovigilență. Monitorul Oficial al Republicii Moldova. 2017; 244-251: art.1257.
3. Dogotari L., Brumărel M., Safta V., Adauji S. *Farmacovigilența în activitatea farmacistului comunitar*. In: Revista Farmaceutică a Moldovei , 2024, vol. 54, nr. 1, pp. 5-11. ISSN 1812-5077.
4. Zazzara MB, Palmer K, Vetrano DL, Carfì A, Onder G. *Adverse drug reactions in older adults: a narrative review of the literature* [published correction appears in Eur Geriatr Med. 2022 Feb;13(1):307. doi: 10.1007/s41999-021-00591-4.]. Eur Geriatr Med. 2021;12(3):463-473. https://doi.org/10.1007/s41999-021-00481-9
5. Ali S, Salahudeen MS, Bereznicki LRE, Curtain CM. *Pharmacist-led interventions to reduce adverse drug events in older people living in residential aged care facilities: A systematic review*. Br J Clin Pharmacol. 2021;87(10):3672-3689. https://doi.org/10.1111/bcp.14824
6. Lee S, Yu YM, Han E, Park MS, Lee JH, Chang MJ. *Effect of Pharmacist-Led Intervention in Elderly Patients through a Comprehensive Medication Reconciliation: A Randomized Clinical Trial*. Yonsei Med J. 2023 May;64(5):336-343. https://doi.org/10.3349/ymj.2022.0620
7. Șchiopu T., Brumărel M., Safta V., Adauji S. *Rolul farmacistului în revizuirea tratamentului medicamentos al vârstnicului cu medicamente potențial inadecvate.* In: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. 2020, nr. 3 (85), pp. 54-59. ISSN 2587-3873.
8. Șchiopu T. *Principles of effective communication with elderly patients in community pharmacy practice*. In: Moldovan Journal of Health Sciences. 2025 Jun 19(2): 38-44. https://doi.org/10.52645/MJHS.2025.2.06. ISSN 2345-1467.

C.Z.U.: 547.97:582.97
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.2-82.31

PIGMENȚII CAROTENOIDICI ȘI CLOROFILIENI ÎN SPECIILE GENULUI *HELICHRYSUM*

[1]**Mihaela NARTEA,** st.-doctorand, frarmacistă**;** ORCID: 0000-0002-9465-8107
[1,2]**Angelica OHINDOVSCHI,** st.-doctorand, asist. univ., ORCID: 0000-0001-5132-0782
[1]**Maria STATNIC,** frarmacistă,
[1,2]**Vladimir VALICA,** dr. hab. șt. farm., prof. univ., ORCID: 0000-0002-1068-5504
[2]**Tatiana ȘTEFANEȚ,** asist. univ., ORCID: 0000-0003-2060-8382
[3]**Flavia BORTEȘ,** st.-doctorand, ORCID: 0000-0001-9620-8567
[3]**Cristian MOISA,** dr., cercet. șt, gr. II, ORCID: 0000-0001-8487-4984
[3]**Dana COPOLOVICI,** dr., hab., prof. univ., ORCID: 0000-0002-1491-0473
[3]**Lucian COPOLOVICI,** dr., hab., prof. univ., ORCID: 0000-0002-4454-200X
[1,2]**Maria COJOCARU-TOMA,** dr. șt. farm., conf. univ., ORCID: 0000-0002-8255-9881

[1]Catedra de farmacognozie și botanică farmaceutică,
[2]Centrul de Dezvoltare a Medicamentului, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;
[3]Institutul de Cercetare Interdisciplinar, Universitatea „Aurel Vlaicu” din Arad, România
e-mail: *maria.cojocaru@usmf.md*

Rezumat.
Pigmenții carotenoidici și clorofilieni din țesuturile plantelor sunt valoroși datorită capacității lor de a proteja aparatul fotosintetic. Analiza chimică spectrofotometrică a extractelor din speciile genului *Helichrysum* (*H. arenarium* și *H. italicum*) a evidențiat un conținut mai ridicat de carotenoide în flori, urmat de părțile aeriene, frunze și tulpini: *H. arenarii flores*–10,74 mg/% și *H. italici flores* – 4.41 mg/% pe alcool etilic 96%. În ceea ce privește pigmenții clorofilieni, s-a observat un conținut mai ridicat de clorofila b în frunze *(H. arenarium* –10,7 %/ml și *H. italicum* – 4.41%/ml în alcool etilic 96%). Totodată, metoda de extracție cu acetonă a evidențiat un conținut mai ridicat de clorofilă a în frunzele ambelor specii (*H. arenarii folia* –98,92 mg/ml și *H. italici folia* – 51,61 mg/ml). Rezultatele indică că natura extractului și tipul produsului vegetal influențează semnificativ conținutul de pigmenți carotenoidici și clorofilieni.
Cuvinte cheie: pigmenți, clorofilă, carotenoide*, Helichrysum,* analiză chimică.

Summary. Carotenoid and chlorophyll pigments in species of the genus *Helichrysum.*
The carotenoid and chlorophyll pigments in plant tissues are valuable because they help protect the photosynthetic apparatus. Spectrophotometric chemical analysis of extracts from species of the genus *Helichrysum* (*H. arenarium* and *H. italicum*) shows the highest carotenoid levels in the flowers, followed by the aerial parts, leaves and stems: *H. arenarii flores* – 10.74 mg /% and *H. italici flores* – 4.41 mg /% in 96% ethanol. Regarding chlorophyll pigments, a higher content of chlorophyll b was determined in leaves (*H. arenarium* – 10.7 mg /ml and *H. italicum* – 4.41 mg /ml in 96% ethanol). At the same time, the acetone extraction method revealed a higher chlorophyll a content in the leaves of both species (*H. arenarii folia* –98,92 mg/ml and *H. italici folia* – 51,61 mg/ml). These results indicate that both the choice of solvent and the nature of the plant material strongly influence the carotenoid and chlorophyll content.
Keywords: pigments, chlorophyll, carotenoids, Helichrysum, chemical analysis.

Резюме Каротиноидные и хлорофильные пигменты у видов рода *Helichrysum*
Каротиноидные и хлорофилловые пигменты в тканях растений ценны благодаря способности защищать фотосинтетический аппарат. Спектрофотометрический химический анализ экстрактов видов рода *Helichrysum (H. arenarium* и *H. italicum)* выявил более высокое содержание каротиноидов в цветках, чем в надземной части, листьях и стеблях: *H. arenarii flores* –10,74 мг /% и у *H. italici flores* – 4,41 мг /% при экстракции 96%-ным этанолом. Что касается хлорофилльных пигментов, установлено более высокое содержание хлорофилла b в листьях (*H. arenarium* – 10,7 мг/мл, *H. italicum* – 4,41 мг/мл в 96% этаноле. В то же время метод экстракции ацетоном выявил более высокое содержание хлорофилла a в листьях обоих видов (*H. arenarii folia* – 98,92 mg/ml и *H. italici folia* – 51,61 mg/ml). Результаты свидетельствуют о том, что природа экстракта и тип растительного продукта существенно влияют на содержание каротиноидных и хлорофилльных пигментов.
Ключевые слова: пигменты, хлорофилл, каротиноиды, *Helichrysum*, химический анализ.

Introducere.

Carotenoizii reprezintă o clasă de pigmenți naturali sintetizați de alge, plante și bacterii, care conferă colorit galben-portocaliu în regnul vegetal. În fructe și legume au fost identificați peste 50 de carotenoizi, dintre care α-carotenul, β-carotenul, β-criptoxantina, luteina, zeaxantina și licopenul sunt cei mai des întâlniți în alimentația umană [1]. Dintre aceștia, α-carotenul, β-carotenul și β-criptoxantina sunt derivați ai provitaminei A, ceea ce înseamnă că pot fi transformați de organismul uman în retinol. În schimb, luteina, zeaxantina și licopenul sunt carotenoizi neprovitaminici și nu pot fi convertiți în retinol [2, 3]. Clorofila este pigmentul fotosintetic esențial responsabil de culoarea verde a plantelor și algelor, facilitând captarea luminii necesare fotosintezei. Aceasta prezintă structuri chimice ușor diferite, care determină proprietăți distincte de absorbție a luminii. Structura de bază a clorofilei include un inel de porfirină asemănător cu cel al hemului din hemoglobină, dar cu un atom central de magneziu în loc de fier. Coada hidrocarbonată (fitol), atașată inelului porfirinic, face ca clorofila să fie solubilă în grăsimi și insolubilă în apă [4, 5]. Clorofila a este mai răspândită și absoarbe în special lumina roșie, în timp ce clorofila b absoarbe preponderent lumina albastru-violet. Ambii pigmenți sunt esențiali în procesul fotosintetic [6]: clorofila a este direct implicată în reacțiile dependente de lumină, în timp ce clorofila b extinde spectrul de absorbție a luminii [7, 8]. Studiile farmacologice *in vitro* și *in vivo* au evidențiat potențialele beneficii pentru sănătate ale pigmenților carotenoidici și clorofilieni, prin proprietățile lor antioxidante și antiinflamatorii, precum și prin rolul lor în reducerea riscului și severității unor boli cronice, cum ar fi afecțiunile cardiovasculare, obezitatea, diabetul zaharat de tip 2, cancerul și tulburările neurodegenerative [9].

Scopul.

Determinarea cantitativă a pigmenților carotenoidici și clorofilieni în produse vegetale recoltate de la speciile genului *Helichrysum*, din colecția Centrului Științifico-Practic în domeniul Plantelor Medicinale (CȘPDPM) a USMF „Nicolae Testemițanu” (*H. italicum*) și din flora spontană a Republicii Moldova (*H. arenarium*).

Material și metode.

Condiționarea produselor vegetale. Produsele vegetale (frunze – *folia*, flori – *flores*, părți aeriene – *herba*, tulpini – *caulis*) de la specile genului *Helichrysum: H. arenarium* au fost recoltate de pe stâncăriile malului drept al fluviului Nistru, iar identificarea taxonomică s-a realizat cu ajutorul herbarului de la Catedra de farmacognozie și botanică farmaceutică a USMF “Nicolae Testemițanu”. Produsele vegetale ale speciei *H. italicum* au fost recoltate din colecția CȘPDPM, cu grijă pentru a nu extrage și organele subterane, planta fiind reintrodusă în colecție prin plantare cu material săditor. Recoltarea s-a realizat în aceeași perioadă (iulie a. 2024), iar condiționarea materialului vegetal s-a efectuat conform prevederilor Farmacopeei de Stat, ediția a XI-a [10].

Determinarea cantitativă a carotenoidelor.

Dozarea carotenoidelor din organele speciilor *H. arenarium și H. italicum* s-a realizat prin metoda spectrofotometrică. Extragerea pigmenților a avut loc la baia de apă cu refrigerent, utilizând ca solvenți hexanul și alcoolul etilic (60% și 96%). Analizele spectrofotometrice s-au efectuat la lungimea de undă 448 nm, utilizând extragenții corespunzători ca martori de referință. Rezultatele au fost exprimate în mg/% [11].

Determinarea clorofilelor a și b – Metoda 1.

Determinarea cantitativă a clorofilelor a și b s-a efectuat prin metoda spectrofotometrică utilizând hexan și alcool etilic (60% și 96%) ca extragenți. Măsurătorile au fost realizate la lungimile de undă: 664 nm (clorofila a) și 649 nm (clorofila b). Rezultatele au fost calculate și exprimate în mg/ml [12].

Determinarea clorofilelor a și b – Metoda 2.

La câte 4 cm² de frunze proaspete s-au adăugat 10 ml de soluție de acetonă 70%, urmată de triturare într-un mojar cu gheață împreună cu 0,1 g nisip, 0,1 g $CaCO_3$ și 1 ml acetonă, până la obținerea unei mase fine. Suspensia a fost agitată la vortex timp de 1–2 minute și centrifugată 5 minute la 4°C. Procedura de extracție a fost repetată de 3 ori, iar supernatul obținut a fost adus la un volum final de 5 ml cu acetonă și filtrat prin filtre PTFE de 0,45 μm. Măsurătorile spectrofotometrice au fost efectuate la lungimile de undă 645 nm (clorofila a) și 663 nm (clorofila b), rezultatele fiind exprimate în mg/ml [13].

Rezultate.

Genul *Helichrysum* (fam. Asteraceae) cuprinde aproximativ 600 de specii la nivel mondial, este originar din Africa, fiind răspândit în Madagascar, Australia și Eurasia (cca 250 specii). Numele derivă de la cuvintele de origine grecească „*helios*” și „*chryos*”, care semnifică „*soare*” și „*aur”* prin inflorescențe de culoare galben auriu. Totodată, florile veșnice de imortelă își păstrează forma și culoarea atunci când sunt uscate, fiind colectate în exces, ce a făcut să fie inclusă în lista speciilor vulnerabile în unele țări. În flora României, din speciile genului *Helichrysum*, se întâlnec: *H. bracteatum, H. petiolare* și *H. arenarium*

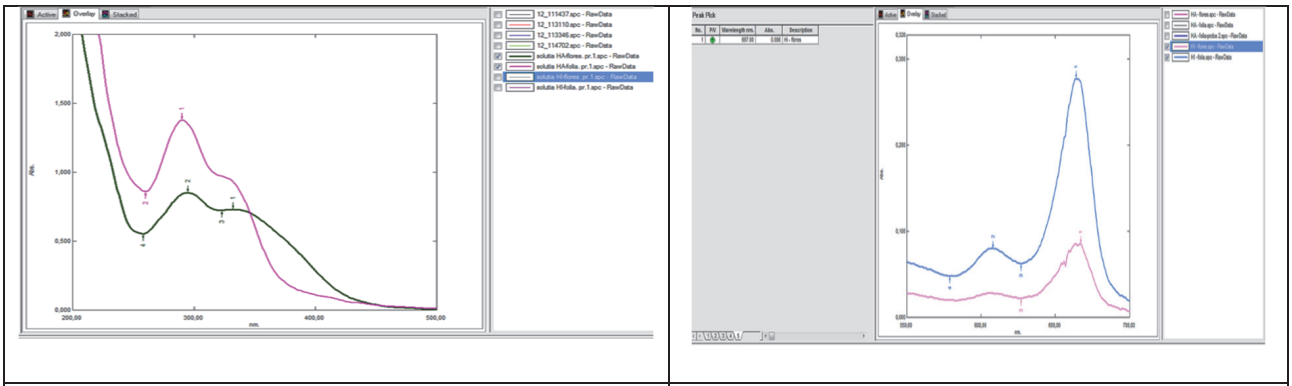
subsp. *ponticum*, întâlnite în zonele de stepă, păduri de stejar, locuri uscate și nisipoase [14]. În flora Republicii Moldova vegetează doar o singură specie - *H. arenarium* (L.) Moench, cunoscută popular sub denumirea de siminoc, ce apare sporadic pe stâncile de pe malul drept al râului Nistru, în rezervația peisagistică „Climăuții de jos", în stepele calcaroase de la Naslavcea [15], cu o populație în declin, iar în colecția CȘPDPM este introdusă specia *H. italicum* (Roth) G. Don [16]. Evaluarea publicațiilor științifice indică că speciile genului *Helichrysum* por servi ca sursă de pigmenți carotenoidici prezenți în țesuturile organelor, legați de clorofilă prin procesul de absorbție a energiei luminoase, compuși activi ce însoțesc polifenolii, flavonoidele (naringenina, izolasipurozida, rutozida, quercetina), acizii hidroxicinamici, taninuri, ulei volatil [17, 18].

Pentru dozarea pigmenților carotenoidici, în cadrul Centrului de Dezvoltare a Medicamentului s-au realizat spectrele de absorbție pentru extractele etanolice 96%, 60% și hexan din frunze și flori de la ambele specii ale genului *Helichysum* la lungimea de undă 448 nm, în imagini fiind prezentate (*figura 1–2*) spectrele de absorbție în extracte etanolice de 96.

Rezultatele dozării spectrofotometrice a pigmenților carotenoidici denotă un conținut mai mare în flori pentru ambele specii, în extracte etanolice de 96%, urmat de conținutul în frunze, părți aeriene și tulpini (*H. arenarii flores*–10,74 mg/% și *H. italici flores* – 4.41 mg/%), cu prezentarea rezultatelor în *tabelul 1,* după natura extragentului: hexan, alcool etilic de 60%, 96% și produsul vegetal utilizat.

Totodată, rezultatele indică că alcoolul etilic 96% facilitează o extracție mai bună față de cel de 60% și față de hexan pentru produsele vegetale examinate de la ambele specii ale genului *Helichrysum.* Astfel, carotenoidele în *H. arenarium* in extracte etanolice de 96% indică pentru: *flores* – 10,74; *folia* – 8,37; *herba* – 6,35; *caulis* – 3,68 mg%, urmat de un conținut mai mic în extractele etanolice de *H. italicum*: *flores* – 4,41; *folia* – 3,32; *herba* – 2,11; *caulis* – 1,23 mg% (*figura 3-4*).

Astfel, rezultatele spectrofotometrice denotă un conținut mai mare de carotenoide în flori, urmat de frunze, părți aeriene și tulpini pentru speciile de *Helichrysum*, în concentrații mai mari în extracte etanolice de 96% (*H. arenarii flores* –10,74 mg/% și *H. italici flores* – 4,41mg/%) urmat de un conținut



Spectrele – *H. arenarii flores (a) și H. arenarii folia (b)*	Spectrele – *H. italici flores (a) și H. italici folia (b)*

Figura 1–2. Spectrele de absorbție pentru extractele etanolice 96% în frunze și flori de H. arenarium și H. italicum la lungimea de undă 448 nm

Tabelul 1.

Conținutul pigmenților carotenoidici pentru speciile Helichrysum, în extracte etanolice și hexan

Extragent	**Conținutul carotenoidelor (mg/%)**							
	H. arenarium *(media±SD)*				***H. italicum*** *(media±SD)*			
	folia	*flores*	*herba*	*caulis*	*folia*	*flores*	*herba*	*caulis*
Alcool etilic 96%	**8,37** ±0,0004	**10,74** ±0,001	**6,35** ±0,0005	**3,68** ±0,0004	**3,32** ±0,0005	**4,41** ±0,0004	**2,11** ±0,0003	**1,23** ±0,0004
Alcool etilic 60%	**4,85** ±0,0004	**6,35** ±0,0005	**2,32** ±0,0003	**1,27** ±0,0004	**2,32** ±0,0004	**2,71** ±0,0004	**1,36** ±0,0004	**1,15** ±0,0004
Hexan	**2,25** ±0,0003	**3,17** ±0,0004	**1,80** ±0,0004	**1,3** ±0,0004	**1,42** ±0,0004	**1,62** ±0,0004	**1,00** ±0,0004	**0,71** ±0,0004

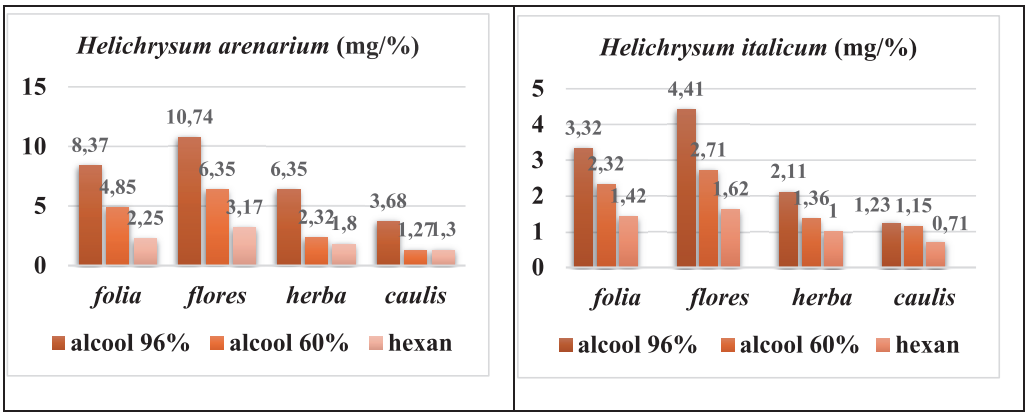


Figura 3-4. Conținutul de pigmenți clorofilieni în extracte ale speciilor *H. arenarium* și *H. italicum*

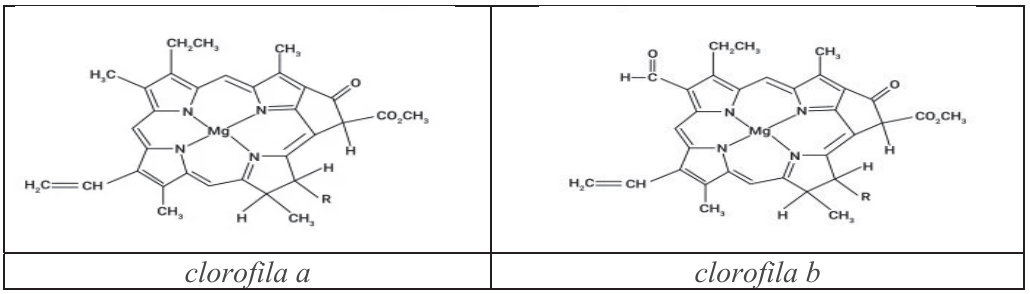


Figura 5-6. Structura chimică a clorofilei a și b

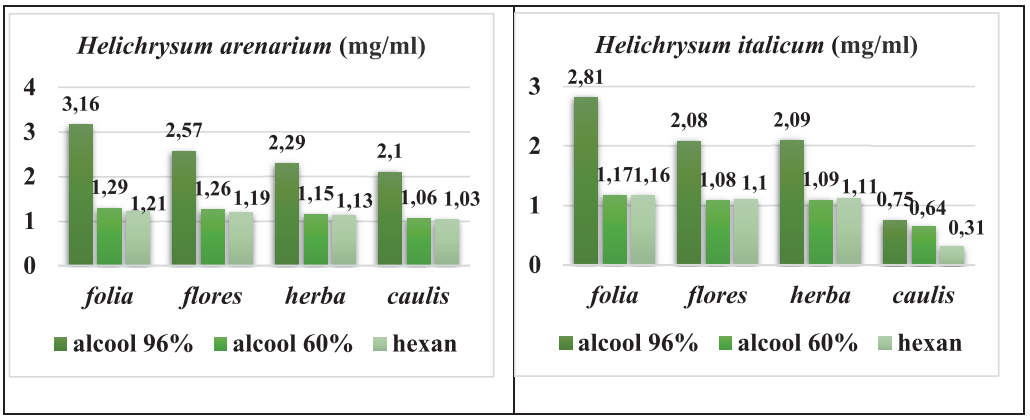


Figura 7-8. Conținutul de pigmenți clorofilieni a în organele recoltate de la *H. arenarium* și *H. italicum* la lungimea de undă 664 nm

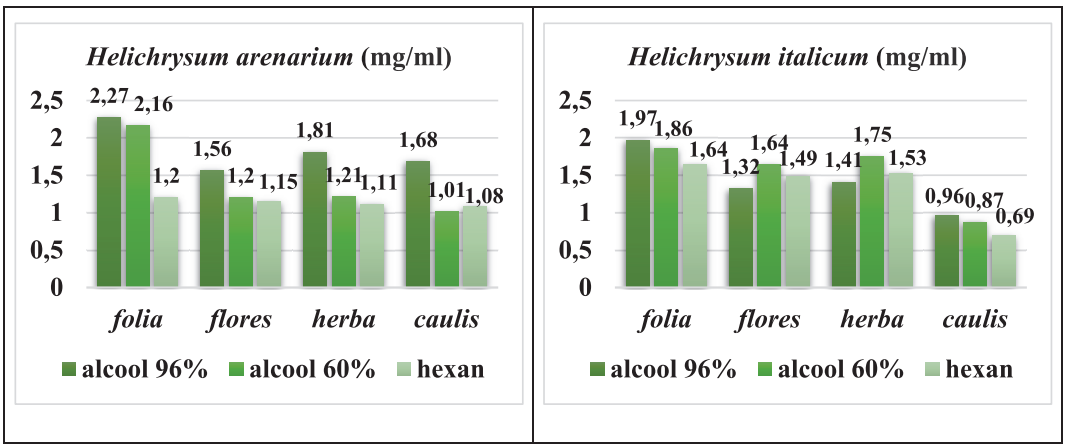


Figura 9-10. Conținutul de pigmenți clorofilici b în organele recoltate de la *H. arenarium* și *H. italicum* la lungimea de undă 649 nm

mai scăzut în extracte etanolice de 60% (*H. arenarii flores* – 6,35 mg/% și *H. italici flores* – 2,71mg/%) și în extracte cu hexan (*H. arenarii flores* –3,17 mg/% și *H. italici flores* – 1,62 mg/%).

Este cunoscut, că clorofila reprezintă pigmentul care conferă plantelor și algelor culoarea verde, iar speciile o folosesc pentru a capta lumina necesară în fotosinteză. Dozarea clorofilelor a și b din produsele menționate ale speciilor *H. arenarium* și *H. italicum* s-a efectuat prin aceiași metodă spectrofotometrică, cu extracția pigmenților clorofilieni în aceiași extragenți și concentrații (hexan, alcool etilic de 60% și 96%), la spectrofotometrul Metertech UV/VIS SP 800.

Conținutul clorofilelor a și b în mg/ml, s-a determinat după metoda Voitsekhovskaja O. [12], cu aplicarea formulelor de calcul, unde: A este absorbanța la lungimea de undă indicată: 664 nm pentru clorofila a și 649 nm pentru clorofila b:

Clorofila *a* (mg/ml) = 3,36×*A*664−5,19×*A*664nm;
Clorofila *b* (mg/ml)=27,43×*A*649−8,12×*A*649nm.

Conținutul de clorofila a din organele recoltate (*folia, flores, herba, caulis*) de la *H. arenarium* și *H. italicum*, la lungimea de undă 664 nm prezintă o concentrație mai sporită în frunze pentru ambele specii (*H. arenarii folia* – 3,16 mg/ml și *H. italici folia* – 2,81 mg/ml urmat de flori, părți aeriene și tulpini (*figura 7-8*).

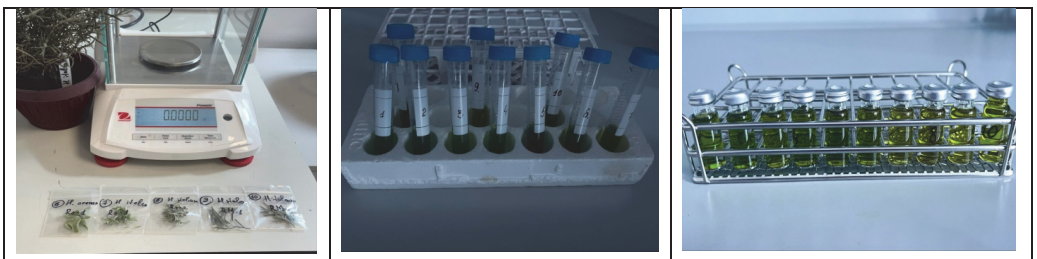
În produsele vegetale recoltate de la speciile *H. arenarium* și *H. italicum,* conținutul de clorofila b realizat spectrofotometric la lungimea de undă 649 nm prezintă concentrații mai mari în frunze pentru ambele specii (*H. arenarii folia* –2,27 mg/ml și *H. italici folia* – 1,97 mg/ml urmat de flori, părți aeriene și tulpini (*figura 9-10*).

Conținutul de clorofila a și b în frunzele speciilor *H.arenarium* și *H. italicum* s-a realizat și prin altă tehnică de lucru *(metoda 2),* cu pulverizarea produsului proaspăt înghețat și extragerea pigmenților clorofilieni în acetonă, cu calcule după formulele indicate mai jos în text:

Clorofila *a* (mg/ml) = 12,7×*A*663−2,69×*A*645nm;
Clorofila *b* (mg/ml) = 22,9×*A*645−4,69×*A*663nm.

Rezultatele indică un conținut mai majorat de clorofila a în frunzele ambelor specii: *H. arenarii folia* –98,92 mg/ml și *H. italici folia* – 51,61 mg/ml, urmată de conținutul de clorofila b cu un conținut de 74,29 mg/mj pentru *H. arenarii folia* și de 41,12 mg/ml pentru *H. italici folia*, date experimentale ce confirmă că rezultatele pot fi influențate de natura extragentului și metoda aplicată.

Rezultatele denotă că pigmentii clorofilici a și b din frunzele proaspete recoltate de la speciile *H. italicum și H.arenarium* cu extragere ulterioară cu acetonă, prezintă un conținut mult mai înalt în frunze,



Cântărirea produselor vegetale	Extragerea clorofilei cu acetonă	Probe filtrate prin filtre PTFE de 0,45 µm

Figura 11-12. Extragerea pigmenților clorofilieni cu acetonă din frunze de *H. arenarium* și *H. italicum*

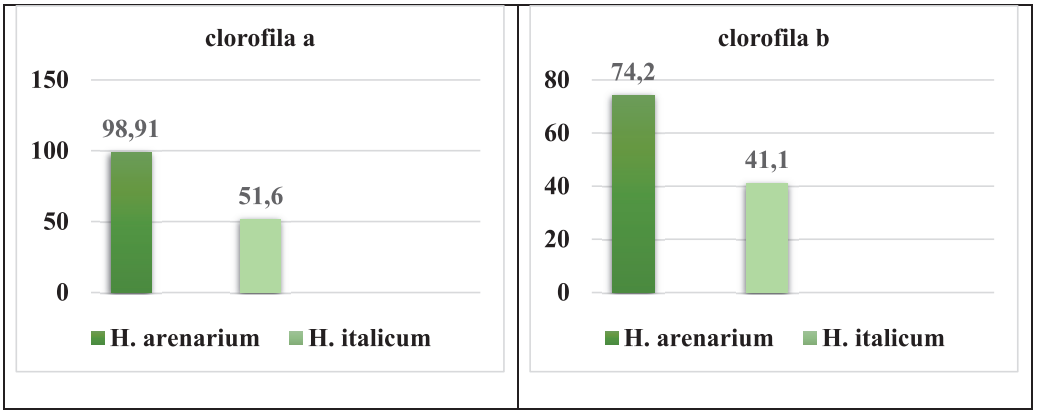


Figura 13-14. Conținutul de pigmenți clorofilieni a și b în frunze de *H. arenarium* și *H. italicum* pentru metoda 2 de extragere cu acetonă

comparativ cu prima metodă aplicată, clorofila a (98,918±0,005–*H. arenarium* și 51,607±0,003 pentru *H. italicum*), urmată de clorofila b (74,292±0,01–*H. arenarium* și 41,108±0,02 pentru *H. italicum), în* mg/ml.

Astfel, tehnica de lucru cu triturarea produsului vegetal proaspăt în mojar pe gheață prin extragere ulterioară a pigmenților clorofilieni din frunze cu acetonă, cu aplicarea metodei în condiții de laborator în semiîntuneric la o temperatură constantă de până la 4^0C permite o extragere maximală a clorofilei și poate fi recomandată pentru studii ulterioare.

Discuții și concluzii.

Pigmenții carotenoidici și clorofilieni din țesuturile plantelor sunt valoroși, prin faptul, că pot să protejeze aparatul fotosintetic, iar produsele vegetale constituie o sursă importantă și își aduc aportul în prevenirea unor maladii. Pentru produsele vegetale examinate (*folia, flores, herba, caulis*) florile de la ambele specii ale genului *Helichrysum (H. arenarium* și *H. italicum)* sunt mai bogate în pigmenți carotenoidici, cu o extragere mai înaltă pe alcool de 96%, urmate de un conținut în diminuare, în părți aeriene, frunze, tulpini pentru ambele specii. Atunci când pigmenții clorofilieni au o biodisponibilitate mai mare pentru frunzele speciilor genului *Helichrysum* unde se prezintă cu un conținut mai mare, urmat de concentrații mai mici în părți aeriene, flori și tulpini. Evaluarea conținutului pigmenților carotenoidici și clorofilieni în speciile genului *Helichrysum,* după publicații științifice indică că rezultatele pot fi influențate de natura produsului [19, 20] și a extragentului utilizat [20, 21].

Din extragenții folosiți în partea experientală: alcool etilic de 60%, 96%, hexan, acetonă, pentru o extragere maximală a pigmenților carotenoidici în produsele vegetale ale speciilor genului *Helichrysum* se recomandă a se utiliza alcoolul etilic de 96%, atunci când pentru pigmenții clorofilieni se recomandă metoda prin triturarea produselor proaspete în mojar pe gheață, cu extragere ulterioară cu acetonă.

Rezultatele demonstrează că polaritatea solventului influențează major randamentul extractiv. Etanolul 96 % maximizează extracția carotenoizilor, în timp ce acetona, în combinație cu tratamentul mecanic la rece, sporește semnificativ recuperarea clorofilelor, confirmând necesitatea optimizării fiecărui protocol de lucru în funcție de clasa de pigmenți vizată. *H. arenarium* prezintă un potențial superior de acumulare a carotenoizilor și clorofilelor față de *H. italicum*, sugerând că specia spontană din flora Republicii Moldova ar putea constitui o sursă fitoterapeutică mai bogată în pigmenți bioactivi. Distribuția neuniformă în organe (flori > frunze > părți aeriene > tulpini) trebuie luată în vedere la standardizarea ulterioară a produselor vegetale. Conținutul ridicat de pigment în flori susține ipoteza rolului protector al carotenoizilor împotriva stresului foto-oxidativ în faza de înflorire, iar abundența clorofilei în frunze reflectă adaptarea fiziologică a frunzelor la captarea luminii la speciile investigate.

Mulțimiri.

Cercetările au fost realizate în cadrul proiectului: „Impactul diferitelor habitate și al factorilor de stres abiotici asupra metaboliților plantelor din genurile *Galium* și *Helichrysum*", nr. proiectului: PN-IV-P8-8.3-ROMD-2023-0022, finanțat de UEfiscdi.

Bibliografie.

1. Sandmann G. *et al.* Carotenoid Biosynthesis in the Phylum Actinobacteria, 2021; 1261:175-181. doi: 10.1007/978-981-15-7360-6_14.
2. Swapnil P., Meen, M. *et al.* Vital roles of carotenoids in plants and humans to deteriorate stress with its structure, biosynthesis, metabolic engineering and functional aspects. Current Plant Biology, 2021; 26. 100203. doi.org/10.1016/j.cpb.2021.100203.
3. Kaulmann A., *et al*. Carotenoids, inflammation, and oxidative stress--implications of cellular signaling pathways and relation to chronic disease prevention. Nutr Res., 2014; vol. 907. doi: 10.1016/j.nutres.2014.07.010.
4. Hofmann E., Wrench P., Sharples F., *et al.* Structural basis of light harvesting by carotenoids peridinin-chlorophyll-protein from Amphidinium carterae. In: Science, 1996: 1788–1791. doi: 10.1126/science.272.5269.1788.
5. Sousa C. *et al.* Anthocyanins, Carotenoids and Chlorophylls in Edible Plant Leaves Unveiled by Tandem *Mass Spectrometry,* 2022; doi: 10.3390/foods11131924.
6. Hiller R., *et al.* Spectroscopy of the peridinin-chlorophyll-a protein: insight into light-harvesting strategy of marine algae. In: Arch. Biochem. Biophys, 2007: 111–120. doi: 10.1016/j.abb.2006.10.006.
7. Sun D., *et al.* The Structure, functions and potential medicinal effects of chlorophylls derived from microalgae. In: Mar Drugs, 2024; doi: 10.3390/md22020065.
8. Lakna P. Difference Between Chlorophyll A and B, Definition, Characteristics, Role, Comparison. Pedia, 2017: 4-30.
9. Saini R. et al. Protective effects of lycopene in cancer, cardiovascular, and neurodegenerative diseases. Epub,2020; doi: 10.1016/j.phrs.2020.104730.
10. Farmacopeea de Stat, ediția XI, (*Helichrysum arenarium* (L.) Moench. 1990: 244-246.
11. Scrob S. *et al.* Evaluation of extraction methods for the analysis of carotenoids for different vegetal matrix. In: *Food Science and Technology*, 2023; Cluj-Napoca.

12. Voitsekhovskaja O., Tyutereva E**.** Chlorophyll b in angiosperms: Functions in photosynthesis, signaling and ontogenetic regulation*. Journal of Plant Physiology,* 2015.
13. Opris O., Copaciu F., Soran M., Ristoiu D., Niinemets U., Copolovici L. Influence of nine antibiotics on key secondary metabolites and physiological characteristics in *Triticum aestivum*: Leaf volatiles as a promising new tool to assess toxicity. In: Ecotoxicology and Environmental Safety, 2013 (87): (2013): 70–79.
14. Nartea M., *et al.* Corologia speciilor *Helichrysum* din flora republicii Moldova și a Romaniei, Lucrările Congresului de Farmacie, 2024: 368.
15. Negru A. Determinator de plante din flora Republicii Moldova, Chișinău, 2007.
16. Nartea M., *et al*. PSE meeting, Iași, România, 2022.
17. Cojocaru-Toma M. Produse vegetale și fitopreparate din Republica Moldova, Chișinău, 2017: 267-268.
18. Dejan P., *et al.* Sandy Everlasting (*Helichrysum arenarium* (L.) Moench): Botanical, Chemical and Biological Properties. In: Plant Metabolism and Chemodiversity, 2018; vol. 9. doi.org/10.3389/fpls.2018.01123.
19. Langi P., Kiokias S., Varzakas T., *et a*l. Carotenoids: From Plants to Food and Feed Industries, 2018; doi: 10.1007/978-1-4939-8742-9_3.
20. Furlan V. *Helichrysum italicum*: From Extraction, Distillation, and Encapsulation Techniques to Beneficial Health Effects. In: Food, 2023. doi: 10.3390/foods12040802.
21. Nat J..,*et al.* Carotenoids as natural functional pigments, 2019; Oct 1;74 (1):1–16. doi: 10.1007/s11418-019-01364-x.
22. Langi P., Kiokias S., Varzakas T., *et a*l. Carotenoids: From Plants to Food and Feed Industries, 2018; doi: 10.1007/978-1-4939-8742-9_3.

ARTICOLE DE SINTEZĂ

C.Z.U.: 618.3-06-084:616.98:578.828+615.281.8
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.2-82.32

EFICACITATEA ȘI SIGURANȚA TRATAMENTULUI ANTIRETROVIRAL ÎN PREVENȚIA TRANSMITERII VERTICALE A HIV LA GRAVIDE

Ana BÎCOS, doctorand. ORCID: 0009-0008-5046-1813,
Olga CERNEȚCHI, dr. hab.în șt. med., prof. univ. ORCID: 0000-0002-9229-8080
IMSP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu",
Disciplina Obstetrica si ginecologie
e-mail: *ana.bicos@gmail.com*

Rezumat.

Introducere. Transmiterea virusului imunodeficienței umane (HIV) de la mamă la copil reprezintă o cauză importantă de morbiditate infantilă, în special în regiunile cu resurse medicale limitate. Deși tratamentele antiretrovirale (ART) moderne au redus considerabil acest risc, persistă provocări legate de inițierea precoce a terapiei, aderența maternă, monitorizarea sarcinii și accesul inegal la îngrijirea prenatală.

Scop: Analiza și sinteza datelor științifice recente privind prevenirea transmiterii verticale a HIV în sarcină, identificând strategiile terapeutice și profilactice eficiente, evaluarea siguranței și eficacității terapiilor antiretrovirale moderne și gradul de aplicare în practica medical actuală.

Metode: Acest articol reprezintă un review al literaturii științifice privind prevenirea transmiterii verticale a infecției cu HIV în sarcină. Informațiile au fost colectate din baze de date internaționale recunoscute, inclusiv PubMed, SCOPUS și Cochrane Library, prin utilizarea unor termeni de căutare precum „HIV vertical transmission", „pregnancy", „antiretroviral therapy" și „neonatal prophylaxis". Au fost incluse articole publicate în perioada 2018–2025, redactate în limba engleză sau română, care abordau strategii de prevenție, eficiența terapiei antiretrovirale, aspecte legate de tipul de naștere, alăptare și intervenții postnatale.

Rezultate: Rata transmiterii verticale a HIV poate fi redusă sub 2% atunci când ART este inițiat precoce, viremia este monitorizată constant, iar managementul obstetrical este adaptat, incluzând nașterea prin cezariană electivă, acolo unde este indicat. În Republica Moldova, acoperirea ART depășește 90%, iar incidența transmiterii a scăzut semnificativ datorită screeningul-ui prenatal extins și consilierii specializate.

Concluzii: Prevenirea transmiterii HIV de la mamă la copil necesită o abordare integrată, multidisciplinară, bazată pe diagnostic precoce, tratament personalizat și politici de sănătate publică adaptate. Consolidarea educației medicale și implicarea rețelelor de suport comunitar sunt esențiale pentru eradicarea transmiterii verticale a infecției.

Cuvinte cheie: HIV, transmitere verticală, sarcină, terapie antiretrovirală, profilaxie neonatală, sănătate maternă.

Summary. Efficacy and safety of antiretroviral treatment in preventing vertical transmission of HIV in pregnant women.

Introduction: Mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus (HIV) remains a significant cause of infant morbidity, particularly in regions with limited healthcare resources. Although modern antiretroviral therapies (ART) have substantially reduced this risk, challenges persist regarding early initiation of treatment, maternal adherence, pregnancy monitoring, and unequal access to prenatal care.

Objective: The aim of this article is to analyze and synthesize recent scientific data on the prevention of vertical HIV transmission during pregnancy, by identifying effective therapeutic and prophylactic strategies and evaluating their level of application in current medical practice.

Methods: This article is a review of the scientific literature addressing the prevention of vertical HIV transmission during pregnancy. Data were collected from internationally recognized databases, including PubMed, SCOPUS, and the Cochrane Library, using keywords such as "HIV vertical transmission," "pregnancy," "antiretroviral therapy," and "neonatal prophylaxis." Articles published between 2018 and 2025 in English or Romanian were included, provided they discussed prevention strategies, ART effectiveness, mode of delivery, breastfeeding, and postnatal interventions.

Results: The rate of vertical HIV transmission can be reduced to below 2% when ART is initiated early, viral load is consistently monitored, and obstetrical management is adapted–such as through elective cesarean delivery where

indicated. In the Republic of Moldova, ART coverage exceeds 90%, and the incidence of vertical transmission has decreased significantly due to widespread prenatal screening and specialized counseling.

Conclusions: Preventing mother-to-child HIV transmission requires an integrated, multidisciplinary approach based on early diagnosis, personalized treatment, and public health policies adapted to specific epidemiological contexts. Strengthening medical education and community support networks is essential for eliminating vertical HIV transmission.

Keywords: HIV, vertical transmission, pregnancy, antiretroviral therapy, neonatal prophylaxis, maternal health.

Резюме. Эффективность и безопастность антиретровирусной терапии в профилактике вертикальной передачи ВИЧ у беременных женщин.

Введение: Передача вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) от матери к ребенку остается основной причиной младенческой заболеваемости, особенно в регионах с ограниченным доступом к медицинской помощи. Несмотря на значительное снижение этого риска благодаря современным антиретровирусным методам лечения (АРТ), проблемы, связанные с ранним началом терапии, приверженностью к лечению, мониторингом беременности и доступом к дородовой помощи, остаются актуальными.

Целью исследования является анализ и обобщение современных научных данных о профилактике вертикальной передачи ВИЧ-инфекции при беременности, с акцентом на выявление эффективных терапевтических и профилактических подходов, а также на оценку уровня их внедрения в клиническую практику.

Методы: Был проведён нарративный обзор международной научной литературы за период с 2018 по 2025 год с использованием баз данных PubMed**,** Scopus и Cochrane Library**.** В обзор были включены исследования, посвящённые вопросам вертикальной передачи ВИЧ, эффективности антиретровирусной терапии, методам родоразрешения, грудному вскармливанию и мерам профилактики.

Результаты: Вертикальная передача ВИЧ может быть снижена до менее 2% при раннем начале АРТ, подавлении вирусной нагрузки у матери и применении соответствующей акушерской тактики (включая плановое кесарево сечение). Последние данные из Республики Молдова показывают уровень охвата АРТ более 90% и значительное снижение вертикальной передачи благодаря эффективному дородовому скринингу и целенаправленному консультированию.

Заключение: Профилактика передачи ВИЧ от матери к ребенку требует комплексного, междисциплинарного подхода, включающего раннюю диагностику, индивидуализированное лечение и адаптированные к эпидемиологическому контексту меры общественного здравоохранения. Укрепление медицинского образования и системы общественной поддержки имеет важное значение для ликвидации вертикальной передачи ВИЧ.

Ключевые слова: вертикальная передача ВИЧ, беременность, АРТ, неонатальная профилактика, материнское здоровье.

Introducere.

Infecția cu virusul HIV în timpul sarcinii reprezintă în continuare o provocare importantă pentru sănătatea publică, în principal din cauza riscului de transmitere de la mamă la făt. Deși incidența acesteia a scăzut semnificativ în ultimele două decenii datorită extinderii tratamentului antiretroviral (ART) și a implementării strategiilor de prevenire a transmiterii verticale, aproximativ 130.000 de copii se nasc anual cu HIV. În lipsa intervențiilor medicale, riscul transmiterii de la mamă la făt variază între 15% și 45%, depinzând de momentul infectării mamei, încărcătura virală, starea imunologică, tipul de naștere și obiceiurile legate de hrănirea nou-născutului. În ciuda progreselor înregistrate, managementul sarcinii la femeile HIV pozitive rămâne complex, fiind necesară adaptarea intervențiilor terapeutice în funcție de riscurile individuale și de resursele disponibile.

Tratamentul antiretroviral este în general bine standardizat, însă în timpul sarcinii, alegerea regimului optim necesită echilibru între eficacitatea terapeutică pentru mamă și siguranța fetală. De exemplu, unele medicamente antiretrovirale pot traversa placenta, influențând dezvoltarea fetală sau provocând efecte adverse neonatale. Alte aspecte critice includ durata și momentul inițierii terapiei, alegerea metodei de naștere în funcție de încărcătura virală și utilizarea profilaxiei postexpunere la nou-născut.

Astfel, prevenirea transmiterii verticale a HIV necesită o abordare multidisciplinară care implică obstetricieni, infecționiști, neonatologi și specialiști în sănătate publică. În acest context, prezentul articol își propune să revizuiască datele actuale din literatura de specialitate referitoare la mecanismele de transmitere, factorii de risc, măsurile profilactice disponibile și perspectivele terapeutice în managementul gravidelor HIV pozitive.

Scopul studiului constă în evaluarea aspectelor actuale privind prevenirea și managementul transmiterii materno-fetale a infecției HIV în timpul sarcinii.

Materiale și Metode.

Această analiză a fost efectuată pe baza selecției riguroase a literaturii științifice publicate între 2018 și 2025 în reviste ca PubMed, Cochrane Library, SCOPUS și Google Scholar. Au fost incluse

articole originale, studii observaționale, meta-analize și review-uri sistematice care au abordat în mod direct tema transmiterii verticale a infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV) la gravidele seropozitive.

Au fost incluse studii care au analizat prevalența transmiterii verticale, eficiența tratamentelor ART în sarcină, impactul metodelor de naștere și rolul profilaxiei neonatale. De asemenea, au fost incluse studii care au analizat influența factorilor obstetricali, imunologici și virologici asupra ratei de transmitere, precum și impactul practicilor de alăptare.

Au fost excluse acele studii care vizau exclusiv populații non-gravide, copii sau parteneri sexuali, precum și lucrările fără metodologie clară sau fără date relevante despre transmiterea de la mamă la făt. De asemenea, au fost omise articolele axate pe coinfecții (cum ar fi hepatitele virale sau tuberculoza) în absența unor corelații directe cu sarcina și transmiterea HIV de la mamă la făt.

Cuvinte cheie: tratament ARV, HIV, rata de transmitere, profilaxie, încărcătură virală. Limfocite CD4.

Rezultate și discuții.

Transmiterea materno-fetală a infecției cu HIV rămâne o provocare majoră pentru sistemele de sănătate din întreaga lume, în ciuda progreselor semnificative în prevenție și tratament. Potrivit datelor furnizate de UNAIDS și Organizația Mondială a Sănătății, riscul de transmitere verticală în absența intervențiilor poate varia între 15% și 45%, în funcție de stadiul infecției materne, de prezența altor comorbidități și de practica alăptării [1,2]. Prin aplicarea corectă a terapiei antiretrovirale (ART) și a măsurilor de profilaxie postnatală, acest risc poate fi redus sub pragul de 1% [1].

Transmiterea verticală a infecției cu HIV implică mai multe mecanisme patogenetice complexe. Aceasta poate avea loc în timpul sarcinii, prin trecerea virusului prin bariera placentară, în timpul nașterii, prin expunerea fătului la sângele și secrețiile genitale ale mamei, sau postnatal, prin alăptare. Riscul de transmitere este influențat de încărcătura virală maternă, integritatea placentei, tipul de naștere, precum și de aderența gravidei la tratamentul antiretroviral (ART). Figura de mai jos evidențiază principalele mecanisme implicate în transmiterea materno-fetală a HIV, precum și factorii determinanți în fiecare etapă.

Studiile realizate în ultimii ani au confirmat eficiența terapiilor ART moderne în reducerea încărcăturii virale materne și implicit a transmiterii verticale. De exemplu, meta-analizele efectuate de Fowler MG (2020) indică o reducere a riscului de transmitere la 0,8% în rândul gravidelor care au inițiat terapia înainte de săptămâna 20 de gestație și au menținut aderență >95% [2]. Alte cercetări, precum cele publicate de Essajee SM (2022), evidențiază faptul că nașterea prin cezariană electivă poate contribui suplimentar la reducerea riscului în cazurile în care încărcătura virală depășește 1.000 copii/mL în trimestrul III [3].

O contribuție semnificativă la prevenirea transmiterii o are și evitarea alăptării în condiții de risc sau monitorizarea atentă a mamelor seropozitive care alăptează în regiuni unde accesul la formulă nu este sigur. Deși ghidurile Organizației Mondiale a Sănătății permit alăptarea în contextul unui tratament ART eficient, riscul postnatal de transmitere rămâne estimat între 0,3% și 1% în funcție de durata și aderența tratamentului [4].

În Republica Moldova, conform datelor Ministerului Sănătății (Raport GAM 2023), prevalența gravidelor HIV pozitive este în scădere, iar acoperirea cu ART a crescut la peste 90% în ultimii 5 ani. Incidența transmiterii verticale s-a redus sub 2% datorită programelor naționale de screening prenatal, consiliere și profilaxie combinată [5].

Cu toate acestea, rămân provocări semnificative legate de diagnosticarea tardivă, lipsa monitorizării sistematice a încărcăturii virale în trimestrul III, accesul discontinuu la medicație în zonele rurale și stigmatizarea pacientelor seropozitive. Aceste obstacole contribuie la menținerea unui risc rezidual de transmitere, chiar în țările cu infrastructură medicală consolidată [6].

Un studiu observațional retrospectiv publicat de Musarandega R. et al. (2021) a analizat datele a 173.201 nașteri înregistrate între anii 2012 și 2019 în cadrul sistemului perinatal din Zimbabwe, în scopul evaluării prevalenței transmiterii materno-fetale a HIV și a factorilor asociați. Dintre acestea, 4.620 de gravide au fost diagnosticate HIV-pozitiv în timpul sarcinii. Incidența transmiterii verticale a fost de 4,1% (189 de cazuri confirmate la naștere sau în primele 6 săptămâni postpartum) [7].

Riscul cel mai ridicat de transmitere a fost înregistrat în rândul femeilor care nu urmau tratament ART la momentul diagnosticului sau care au inițiat tratamentul în al treilea trimestru (OR: 6,3; IC 95%: 4,7–8,1), comparativ cu femeile care au început terapia înainte de săptămâna 14 de gestație. De asemenea, lipsa controalelor prenatale și comorbiditățile asociate, precum infecțiile genitale sau malnutriția severă, au fost factori independenți de risc pentru transmiterea HIV la nou-născut [7].

Într-o meta-analiză publicată în The Lancet HIV în 2023, care a inclus 22 de studii din 13 țări cu venituri mici și medii, s-a raportat o reducere cu 75% a riscului de transmitere verticală la femeile care au început tratamentul înainte de al doilea trimestru (OR: 0,25; IC 95%: 0,18–0,35) [8].

Rezultatele subliniază importanța inițierii precoce a terapiei ART și a monitorizării continue a încărcăturii virale materne pe tot parcursul sarcinii. Conform autorilor, intervențiile educaționale la nivel comunitar și accesul extins la testare prenatală ar putea reduce semnificativ riscul transmiterii materno-fetale în zonele cu resurse limitate.

Riscul crescut de transmitere a infecției HIV de la mamă la făt în timpul sarcinii, al nașterii și al perioadei postnatale se datorează unui complex de factori virologici, imunologici și fiziologici. Spre deosebire de infecțiile bacteriene, HIV nu afectează direct placenta în mod invaziv, ci este transferat prin mecanisme ce implică migrarea celulelor infectate, microtransfuzia transplacentară și expunerea fetală la fluide materne infectate în timpul travaliului sau alăptării [9].

În perioada de sarcină, modificările imune materne au ca scop toleranța imunologică față de produsul de concepție. Acest status imunomodulat favorizează replicarea virală la femeile netratate, crescând viremia și, implicit, riscul de transmitere verticală. Nivelurile scăzute de limfocite CD4+ și o încărcătură virală plasmatică crescută (>1.000 copii/mL) sunt principalii predictori ai transmiterii [10].

La nivel placentar, HIV poate traversa bariera trofoblastică prin migrarea celulelor mononucleare infectate sau prin infecția directă a celulelor placentare. Studii histopatologice au arătat prezența HIV în celulele Hofbauer și în trofoblastul sincitial, sugerând un mecanism activ de transfer viral [11]. În timpul nașterii, expunerea fătului la secrețiile cervico-vaginale, sângele matern și fluidele amniotice infectate este un factor major de risc, în special în cazurile de travaliu prelungit, ruptură prematură a membranelor și episiotomii [12].

Postnatal, virusul poate fi transmis prin laptele matern, care conține atât HIV liber, cât și celule infectate (limfocite, macrofage). Activitatea antivirală a componentelor laptelui matern este insuficientă pentru a preveni complet infectarea, iar riscul cumulativ de transmitere crește odată cu durata alăptării, în special în absența tratamentului ART [13]. În condițiile unui tratament eficient și aderență bună, acest risc poate fi redus sub 1%, însă nu este complet eliminat.

În timpul sarcinii și perioadei postpartum, numeroase modificări imunologice și hormonale contribuie la susceptibilitatea crescută a organismului matern față de replicarea HIV și la potențialul de transmitere verticală. Sistemul imunitar al gravidei, pentru a permite toleranța față de făt, suferă o serie de ajustări care implică suprimarea răspunsului celular mediat de limfocitele T, în favoarea unui profil imunologic predominant Th2. Acest tip de răspuns reduce capacitatea organismului de a controla replicarea virală în absența tratamentului [14].

Hormonii steroizi feminini, în special estradiolul și progesteronul, au fost asociați cu modularea expresiei unor receptori virali precum CCR5 și CXCR4, esențiali pentru pătrunderea HIV în celulele-țintă. Studiile experimentale au arătat că expunerea trofoblastului uman la concentrații crescute de estrogen poate crește susceptibilitatea la infecția cu HIV, prin creșterea expresiei receptorilor de co-intrare [15].

La nivel placentar, integritatea barierei trofoblastice este importantă în prevenirea transmiterii virale. Cu toate acestea, în prezența unor condiții inflamatorii, precum corioamniotita sau infecțiile bacteriene concomitente, permeabilitatea placentei poate fi alterată, favorizând migrarea celulelor materne infectate în organismul fetal [16]. În plus, microleziunile placentare induse de stres oxidativ, ischemie sau travaliu prelungit pot crea punți de comunicare între circulația maternă și fetală, crescând riscul de transmitere intrapartum.

Un alt factor fiziologic relevant este creșterea fluxului sanguin uteroplacentar în ultimele săptămâni de gestație, care, în absența unei supresii virale adecvate, poate duce la expunerea crescută a fătului la virus. Astfel, modificările endocrine și vasculare ale sarcinii, deși necesare pentru menținerea fătului, pot contribui indirect la facilitarea transmiterii HIV în condiții de viremie necontrolată.

Transmiterea verticală a infecției cu HIV este influențată de o serie de factori anatomici și fiziopatologici care apar încă din primul trimestru de sarcină și se intensifică pe măsură ce sarcina progresează. Uterul gravid determină modificări ale hemodinamicii uteroplacentare, iar fluxul sanguin crescut în compartimentul feto-placentar poate accentua contactul dintre celulele infectate ale mamei și structurile placentare sensibile. În mod particular, modificările morfologice ale vilozităților coriale și ale membranei bazale placentare pot compromite funcția de barieră a trofoblastului și pot favoriza trecerea HIV în circulația fetală [17].

De asemenea, unele studii sugerează că în timpul travaliului, contracțiile uterine puternice pot duce la microleziuni placentare și la microtransfuzie de sânge matern în circulația fetală, crescând exponențial riscul

de transmitere în cazul în care viremia maternă nu este controlată. Acest fenomen este mai frecvent în contextul travaliului prelungit, rupturii premature a membranelor sau în cazurile de hemoragii antepartum [18].

Nu în ultimul rând, manipulările obstetricale invazive, precum amniotomia artificială, utilizarea forcepsului sau extracția manuală a placentei, au fost asociate cu o creștere semnificativă a riscului de transmitere intrapartum, în special în lipsa profilaxiei antiretrovirale eficiente. Aceste proceduri pot determina expunerea fătului la sângele matern în condiții necontrolate și trebuie evitate în absența unui beneficiu obstetrical clar [19].

Riscul este considerat mai mare în nașterile vaginale în care membranele sunt rupte mai mult de 4 ore înainte de expulzie, motiv pentru care ghidurile internaționale recomandă operația cezariană electivă înainte de debutul travaliului, în special pentru femeile cu încărcătură virală nedetectabilă târziu în trimestrul III sau cu acces limitat la monitorizare virală [20].

Pe măsură ce sarcina avansează către termen, sistemul imun și endocrin al gravidei se adaptează pentru a facilita travaliul și expulzia fătului, dar aceste modificări influențează și riscul de transmitere verticală a infecției HIV. În perioada peripartum, expunerea fătului la sângele matern și secrețiile genitale infectate devine inevitabilă, în special în cazul unui travaliu prelungit sau al rupturii premature a membranelor. Astfel, menținerea unei încărcături virale materne nedetectabile în această perioadă este importantă pentru prevenirea transmiterii [21].

După naștere, în perioada postpartum, se observă o stabilizare treptată a parametrilor imunologici și hormonali materni. Totuși, riscul de transmitere nu dispare complet, întrucât alăptarea prelungită rămâne un vector important în regiunile unde aceasta este practicată în lipsa alternativelor sigure. În acest context, continuarea terapiei ART atât la mamă, cât și la nou-născut, pentru o durată optimă (4–6 săptămâni), este esențială pentru reducerea transmiterii HIV în faza postnatală .

Modalitatea de naștere reprezintă un factor determinant în riscul transmiterii materno-fetale a HIV, în special în cazul gravidelor cu încărcătură virală detectabilă. Ghidurile internaționale (CDC, WHO, EACS) recomandă nașterea vaginală în cazul în care viremia este <1000 copii/mL în ultimul trimestru, iar sarcina decurge fără complicații obstetricale. În schimb, pentru gravidele cu încărcătură virală >1000 copii/mL sau necunoscută, se recomandă operația cezariană electivă la 38 de săptămâni, înainte de debutul travaliului sau ruperea membranelor, ca măsură de reducere a expunerii fetale la fluidele infectate [18,19].

Un studiu prospectiv realizat în Brazilia de către Diniz EMA et. al., 2021, care a inclus 842 de femei HIV pozitive, a arătat că transmiterea verticală a fost de 0,6% la femeile cu cezariană electivă, comparativ cu 2,1% în grupul cu naștere vaginală, atunci când încărcătura virală era >1000 copii/mL la momentul nașterii [22]. Aceste date susțin rolul operației cezariene ca intervenție profilactică eficientă în cazurile cu risc crescut de transmitere.

Profilaxia postexpunere la nou-născut reprezintă o componentă esențială a strategiei globale de prevenire a transmiterii verticale a infecției HIV. Conform ghidurilor **NIH și OMS,** se recomandă inițierea profilaxiei antiretrovirale neonatale în primele **6–12 ore** după naștere, cu o durată a tratamentului de **4 până la 6 săptămâni,** în funcție de nivelul de risc al expunerii.

Cel mai frecvent utilizat medicament este **Zidovudinum** (zidovudină), administrat în **monoterapie** la nou-născuții cu risc scăzut. În cazurile cu risc crescut, se recurge la **scheme combinate,** care includ **Lamivudinum, Nevirapinum** sau **Raltegravirum** [21,22].

Un studiu realizat în Africa de Sud (Makusha T. et al., 2020), pe un eșantion de 601 nou-născuți expuși HIV, a constatat că utilizarea unui regim cu 3 preparate antiretrovirale a redus semnificativ riscul de seroconversie comparativ cu monoterapia (0,3% vs. 1,4%) [23]. Respectarea strictă a protocoalelor de administrare și monitorizarea efectelor secundare la nou-născut sunt foarte importante pentru succesul profilaxiei.

În cadrul unui studiu realizat de Zash R. et al. (2019), care a utilizat date din **Antiretroviral Pregnancy Registry** și din proiectul **Tsepamo** din Botswana, au fost analizate riscurile potențiale de **teratogenitate** asociată administrării antiretroviralelor în **primul trimestru de sarcină.** Studiul a inclus peste **119.000 de nașteri,** dintre care peste **5.000** de sarcini au fost expuse la regimuri terapeutice ce conțineau **Dolutegravirum** sau **Efavirenzum.**

Pentru aprecierea calității studiilor observaționale incluse, cercetătorii au utilizat **Scala Newcastle-Ottawa,** adaptată pentru studiile de cohortă perinatală. Rezultatele au evidențiat o **incidență globală a malformațiilor congenitale de 0,94%** în rândul nou-născuților expuși la **Dolutegravirum,** valoare comparabilă cu cea observată în grupul de control neexpus.

Totuși, a fost observat un risc ușor crescut de defecte de tub neural (NTD) la femeile care au inițiat tratamentul cu Dolutegravirum în perioada preconcepțională, cu o incidență de 0,3%, comparativ cu 0,1% în grupurile de control.

Ulterior, odată cu creșterea numărului de cazuri analizate, această diferență nu a mai fost considerată semnificativă din punct de vedere statistic. Raportul final a concluzionat că Dolutegravirum poate fi utilizat în siguranță în timpul sarcinii, iar evaluarea momentului inițierii tratamentului și informarea pacientelor rămân importante în practica clinică.

Expunerea intrauterină la medicamente antiretrovirale a ridicat, în mod justificat, îngrijorări privind potențialul lor teratogen, mai ales atunci când tratamentul este inițiat în primul trimestru de sarcină, o perioadă critică pentru organogeneză. Cu toate acestea, majoritatea studiilor de farmacovigilență și registrele internaționale nu au identificat un risc semnificativ crescut de anomalii congenitale majore, comparativ cu populația generală.

Mai frecvent decât malformațiile structurale, s-au documentat efecte hematologice și metabolice tranzitorii la nou-născuți expuși la ARV, precum: anemie neonatală, neutropenie sau hiperbilirubinemie, în special în cazurile în care Zidovudinum a fost utilizată în regimurile materne și neonatale.

Un raport consolidat din 2023 al Antiretroviral Pregnancy Registry (APR), care a inclus peste 30.000 de sarcini expuse la diferite combinații de ARV, a identificat o rată globală de malformații congenitale de 2,9%, comparabilă cu incidența populațională de bază.

Un studiu retrospectiv de cohortă, realizat în provincia Henan din China și publicat în 2024 (Zhou W. et al.), a evaluat incidența și factorii de risc asociați cu transmiterea materno-fetală a HIV (MTCT) la un lot de 1073 femei însărcinate HIV pozitive, tratate conform protocoalelor naționale.

Toate participantele au fost incluse între anii 2016 și 2022, iar datele au fost colectate din registrele spitalicești și sistemul electronic de monitorizare a sănătății materne. În ciuda implementării programelor ART, rata generală a MTCT a fost de 6,71%, o valoare semnificativ mai mare comparativ cu obiectivul global al OMS (<2%).

Analiza datelor obținute a evidențiat factori importanți asociați cu riscul de transmitere verticală a infecției HIV (MTCT – mother-to-child transmission). Unul dintre cei mai relevanți factori a fost nașterea prematură (<37 săptămâni), care s-a corelat cu un risc semnificativ crescut de transmitere a HIV de la mamă la făt ($p < 0.01$). Acest rezultat subliniază importanța monitorizării sarcinilor cu risc și a prevenției nașterii premature la femeile seropozitive.

Un alt factor relevant identificat este **co-infecția maternă cu virusul hepatitic B (HBV)** sau **C (HCV),** asociată cu o creștere semnificativă a riscului de **transmitere verticală (MTCT).** În subgrupul pacientelor **HIV/HBV-pozitive,** rata de transmitere a atins **32,1%,** subliniind importanța unei **abordări multidisciplinare** și a implementării unui **screening extins** în rândul gravidelor HIV-pozitive.

În mod neașteptat, s-a observat că nașterea prin cezariană a fost asociată cu o rată mai mare de transmitere (17,1%) comparativ cu nașterea vaginală, ceea ce contravine datelor raportate în alte regiuni geografice, unde operația cezariană este considerată protectivă. Acest aspect poate fi explicat prin factori contextuali, precum lipsa profilaxiei preoperatorii sau indicații de urgență neplanificate.

Un factor important a fost și inițierea tardivă a tratamentului antiretroviral . În 38% dintre cazurile înregistrate cu MTCT, nu se inițiase terapia ART în primul trimestru de sarcină, subliniind impactul major al tratamentului precoce asupra reducerii riscului de transmitere verticală. Acest studiu evidențiază faptul că, în contextul anumitor regiuni cu resurse limitate, factori precum prematuritatea, co-infecțiile virale și lipsa de supraveghere antepartum pot menține o rată ridicată de transmitere verticală. Datele contrazic așteptările privind protecția oferită de cezariană în astfel de contexte și subliniază necesitatea unei abordări personalizate în funcție de profilul epidemiologic local.

O meta-analiză cuprinzătoare realizată de Liu et al. în 2023, publicată în The Lancet HIV, a evaluat eficiența și siguranța diferitelor regimuri antiretrovirale administrate în timpul sarcinii, cu accent pe prevenirea transmiterii verticale a HIV. Analiza a inclus 45 de studii (n = 18.519 de gravide HIV-pozitive) provenind din 21 de țări, acoperind perioada 2010–2022.

Studiul a avut ca obiectiv compararea eficacității și siguranței diferitelor regimuri de terapie antiretrovirală utilizate în sarcina HIV-pozitivă, cu accent pe impactul acestora asupra transmiterii verticale și a riscurilor materno-fetale.

Astfel, cel mai redus risc de transmitere a HIV de la mamă la făt a fost observat în grupul tratat cu regimuri ce includeau **Dolutegravirum (DTG),** cu o rată de **MTCT de 0,4%,** urmat de **Efavirenzum (EFV) – 0,9%, Lopinaviri/Ritonaviri combinatio (LPV/r) – 1,4%,** și combinația **Zidovudinum + Lamivudinum (AZT + 3TC),** fără inhibitori de integrare, unde riscul a atins **2,2%.** Aceste rezultate susțin **eficacitatea superioară a Dolutegravirum** în prevenirea transmiterii verticale și sunt în concordanță cu recomandările recente ale **NIH** și **OMS,** care îl includ ca **opțiune de primă linie** în sarcină.

Analiza efectelor adverse grave la mame a evidențiat o siguranță comparabilă între DTG și

EFV (RR: 1,1; 95% CI: 0,7–1,8), în timp ce regimul bazat pe LPV/R a fost asociat cu un risc semnificativ crescut (RR: 1,9; CI: 1,2–3,1), în special din cauza hepatotoxicității și a grețurilor severe. Acest aspect impune prudență în administrarea lopinavirului în sarcină, mai ales în trimestrele timpurii.

În ceea ce privește anomaliile congenitale**, Dolutegravirum** și **Efavirenzum** au avut rate similare (~2,6%), fără diferențe statistice semnificative între ele. Cu toate acestea**, Lopinavirum/Ritonavirum** s-a corelat cu o creștere ușoară a riscului de prematuritate și greutate mică la naștere, factori asociați cu un prognostic neonatal nefavorabil.

Regimurile ART moderne bazate pe **Dolutegravirum** oferă cea mai bună combinație între eficiență în prevenirea transmiterii HIV și siguranță fetală. Meta-analiza susține actualele ghiduri internaționale (OMS, EACS, BHIVA) care recomandă **Dolutegravirum** ca terapie de primă linie pentru gravidele HIV pozitive, în absența contraindicațiilor.

Studiul prospectiv multicentric publicat de Mbatha et al. în 2024 evidențiază eficiența abordării personalizate a terapiei antiretrovirale în funcție de vârsta gestațională. Comparativ cu regimul standard (**Dolutegravirum** + TDF/3TC aplicat uniform), inițierea și ajustarea tratamentului în funcție de trimestru au condus la obținerea unei viremii nedetectabile (<50 copii/mL) la naștere în 87,7% dintre cazuri, față de 69,1% în grupul standard (P = 0,01). De asemenea, rata transmiterii materno-fetale a fost semnificativ mai scăzută în grupul cu dozaj personalizat (0,8%) comparativ cu grupul standard (3,6%, P = 0,04). Nu s-au înregistrat diferențe semnificative în ceea ce privește consecințele perinatale fetale, cum ar fi prematuritatea sau greutatea mică la naștere. În plus, supresia virală a fost obținută mai rapid în cazul femeilor care au primit o terapie combinată cu **Dolutegravirum** și **Raltegravirum** în trimestrul al treilea. Aceste rezultate susțin implementarea unor strategii terapeutice personalizate pe trimestru de sarcină, care pot deveni un standard viitor în protocoalele de prevenire a transmiterii verticale a HIV.

Mai multe revizuiri sistematice și meta-analize au evaluat eficiența diverselor regimuri ART în sarcină pentru prevenirea transmiterii verticale a HIV, analizând atât siguranța pentru mamă și făt, cât și ratele de supresie virală la naștere. Una dintre cele mai citate lucrări este meta-analiza realizată de Kilewo et al. în 2020, care a inclus 32 de studii (atât clinice, cât și observaționale), publicate între 2010 și 2019, selectate din baze de date majore precum PubMed, Embase și Cochrane Library, cu termeni precum „ART”, „pregnancy”, „vertical transmission” și „HIV mother-to-child”.

Analiza comparativă a regimurilor ART utilizate în sarcină evidențiază clar eficiența superioară a schemelor bazate pe **Dolutegravirum** (DTG) în prevenirea transmiterii verticale a HIV, cu o rată de doar 0,3%, net inferioară altor opțiuni terapeutice, precum **Efavirenzum** (EFV) sau combinațiile fără inhibitori de integrază. În plus, inițierea timpurie a terapiei, înainte de săptămâna 14 de gestație, s-a asociat cu o scădere semnificativă a riscului de transmitere (RR = 0,33), confirmând importanța intervenției precoce.

Profilul de siguranță fetală al regimurilor moderne, inclusiv **Dolutegravirum** și **Raltegravirum,** s-a menținut comparabil cu cel al populației generale, fără creșteri semnificative ale malformațiilor congenitale sau ale altor efecte adverse neonatale. Mai mult, asocierea dintre **Dolutegravirum** și **Raltegravirum** în trimestrul al treilea s-a dovedit eficientă în obținerea unei supresii virale rapide, aspect esențial pentru reducerea riscului de MTCT în sarcinile cu diagnostic tardiv.

Aceste rezultate susțin ferm utilizarea **Dolutegravirum** ca opțiune de primă linie în regimurile ART din timpul sarcinii, în concordanță cu recomandările actuale ale Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) și ale National Institutes of Health (NIH), care prioritizează atât eficiența virologică, cât și siguranța materno-fetală.

Un studiu sistematic realizat de Moyo D. et al. în 2021 a evaluat eficiența și siguranța utilizării regimurilor ART moderne în prevenirea transmiterii verticale a HIV, prin analiza literaturii din baze de date precum PubMed, Scopus și Web of Science. Au fost incluse 36 de studii (din care 7 randomizate și 29 de cohortă), publicate între 2014 și 2020, cu focus pe femei gravide HIV pozitive tratate cu combinații ART pe bază de inhibitori de integrază (**Dolutegravirum** sau **Raltegravirum**). Grupurile de studiu au fost cercetate după: regimul ART folosit (DTG, RAL, EFV, LPV/r), vârsta gestațională la inițierea ART, tipul monitorizării (clinic sau virologic).

Rezultatele principale au evidențiat faptul că rata transmiterii materno-fetale a fost sub 1% în toate cazurile în care tratamentul ART a fost inițiat anterior săptămânii 24 de sarcină, indiferent de combinația medicamentoasă utilizată. De asemenea, nu s-au observat diferențe semnificative între grupurile tratate cu **Dolutegravirum** și **Efavirenzum** în ceea ce privește greutatea la naștere, prematuritatea sau malformațiile congenitale, ceea ce confirmă siguranța utilizării **Dolutegravirum** în sarcină.

Un alt rezultat considerabil a fost observat la gravidele cu co-infecție HIV–HBV, unde regimurile care conțineau **Tenofovirum/Emtricitabinam** au indus un răspuns virologic superior. În plus, gravidele tratate cu Raltegravirum au atins supresie virală completă într-un interval mediu de doar 15 zile, comparativ cu 28–35 de zile în grupul tratat cu **Efavirenzum**, fără a se înregistra o creștere a riscului de efecte adverse fetale.

Concluzia autorilor a fost că strategiile de dozare standardizată a ART în sarcină asigură un profil de eficiență și siguranță comparabil, fără a necesita ajustări farmacologice individualizate de rutină. Cu toate acestea, se subliniază importanța monitorizării clinice constante, a aderenței terapeutice și a controlului încărcăturii virale, ca factori esențiali pentru prevenirea transmiterii verticale a HIV.

Studiile moderne în tratamentul HIV propun preparate noi precum **Cabotegravirum** și **Lenacapavirum**, care devin mai atractive pentru prevenție și tratament. Cu toate acestea, siguranța utilizării acestora în timpul sarcinii este încă insuficient documentată.

Un studiu publicat de Murray MI et al. în 2022 a analizat 159 de cazuri de expunere la **Cabotegravirum** în sarcină, provenite din baze de farmacovigilență și studii clinice în desfășurare (HIV Prevention Trials Network 084). Medicamentele, folosite în regimuri injectabile lunare sau simestriale, au fost administrate involuntar în timpul sarcinii la participante care au conceput în timpul studiului. Rezultatele obținute susțin că 65% dintre sarcini s-au încheiat cu nașteri , iar 30% cu avorturi spontane. Au fost raportate 6 cazuri de anomalii congenitale, echivalent cu o rată de 3,8% – similară cu populația generală. Nu s-au observat diferențe semnificative între incidența prematurității sau greutății mici la naștere comparativ cu alte regimuri ART standard. Datele privind excreția **Cabotegravirum** în laptele matern sunt limitate, dar concentrațiile detectate în studiile pe animale sugerează o posibilă transferabilitate.

În mod similar, pentru **Lenacapavirum**, un inhibitor de capsidă HIV-1 cu administrare semestrială, nu există încă studii clinice finalizate în populația gravidă, iar utilizarea sa este contraindicată până la apariția datelor de siguranță.

Unul din cele mai recente studii, publicat de González-García J et al., în 2023, a evaluat siguranța și eficiența clinică a noilor terapii ART **(Cabotegravirum, Fostemsavirum, Islatravirum)** administrate în timpul sarcinii. Analiza a inclus 21 de studii clinice, de cohortă și observaționale, totalizând 312 cazuri de expunere accidentală sau intenționată la molecule ART noi în timpul gestației.

Rezultatele evidențiază că rata nașterilor a fost de 59,2%, cu o proporție semnificativă de avorturi spontane (20,5%) și întreruperi elective (19,9%). S-au raportat anomalii congenitale în 3,2% dintre cazuri, în special în grupurile expuse la **Fostemsavirum** și **Islatravirum**. Pentru **Cabotegravirum,** utilizat ca profilaxie pre-expunere (PrEP), datele privind siguranța fetală sunt limitate, deși nu s-au observat malformații majore.

Cercetătorii subliniază că, deși aceste medicamente sunt promițătoare pentru adulții HIV-pozitivi, nu pot fi recomandate în prezent în timpul sarcinii, din cauza lipsei de studii randomizate controlate și a absenței supravegherii farmacovigilenței perinatale.

Concluzie.

Transmiterea materno-fetală a infecției HIV rămâne o provocare semnificativă de sănătate publică, în special în regiunile cu resurse limitate. Progresele în terapiile antiretrovirale au redus semnificativ rata transmiterii verticale, sub pragul de 1% în țările dezvoltate, atunci când tratamentul este inițiat precoce și respectat cu rigurozitate. Regimurile bazate pe inhibitori de integrază, precum **Dolutegravirum,** și combinațiile cu **Tenofovirum/Emtricitabinam,** s-au dovedit eficiente și sigure în perioada sarcinii, fără a crește incidența malformațiilor congenitale.

În prezent, OMS și ghidurile internaționale recomandă inițierea imediată a ART indiferent de vârsta gestațională sau numărul de limfocite CD4, subliniind importanța supresiei virale continue până la naștere. Monitorizarea încărcăturii virale HIV, a aderenței la tratament și a complicațiilor materno-fetale asociate ART este foarte importantă pentru reducerea riscului de transmitere.

Utilizarea noilor preparate pentru ART, precum **Cabotegravirum** sau **Islatravirum,** necesită prudență, din cauza lipsei datelor certe privind siguranța în sarcină. De asemenea, transmiterea prin alăptare rămâne un risc în absența unei supresii virologice complete, ceea ce impune consilierea atentă a pacientelor și adaptarea strategiilor în funcție de contextul social și medical.

Alegerea regimului antiretroviral optim trebuie să fie individualizată, ținând cont de starea imunologică a gravidei, comorbiditățile asociate, vârsta gestațională și disponibilitatea serviciilor de monitorizare. Doar printr-o abordare multidisciplinară, centrată pe pacientă, poate fi atins obiectivul de eradicare a transmiterii verticale a HIV în viitorul apropiat.

Bibliografie.

1. Byamungu M, White D, Bonnet-Mbemba D, Stanic A, Fourie N, Louw S, et al. *Efficacy and safety of dolutegravir/lamivudine for prophylaxis of HIV perinatal transmission*. In: Open Forum Infect Dis. 2024;11[12]:ofae672.

2. Caniglia EC, Hume HA, Craib KJ, Kendall CE, Loutfy MR. *Metabolic implications and safety of dolutegravir use in pregnancy*. In: Lancet HIV. 2023;10[9]:e606–16.

3. Takuva S, Mngomezulu T, Madziva D, Dlamini N, Moyo S, Mndzebele P, et al. *Comparison of safety and effectiveness of antiretroviral therapy regimens among pregnant women in Eswatini: a retrospective cohort study.* In: BMC Infect Dis. 2024;24[1]:19303.

4. Zavyalova O, Kuznetsova I, Petrenko I, Andreeva E, Zhivkova S, Marinova L, et al. *Lessons learned from Eastern Europe and Central Asia: prevention of vertical HIV transmission*. In: Int J Public Health. 2025;70[2]:150–61.

5. *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Country fact sheet — Republic of Moldova*. Geneva: UNAIDS; 2024. Available from: https://open.unaids.org/countries/republic-moldova

6. Nelson M, Brooks K, Hargreaves C, Patel A, Bennett J, Taylor D, et al. *HIV and pregnancy: navigating complex decision-making.* In: Curr HIV/AIDS Rep. 2025;22[4]:301–15.

7. U.*S. Department of Health and Human Services. Use of antiretroviral drugs to prevent perinatal HIV transmission—US Perinatal Guidelines 2025 Update.* ClinicalInfo.hiv.gov [Internet]. 2025 [cited 2025 Jul 14]. Available from: https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/perinatal/recommendations-arv-drugs-pregnancy-prevent-hiv-transmission-improve-health

8. *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS).* Global AIDS Update 2023. Geneva: UNAIDS; 2023. Available from: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2023-unaids-global-aids-update-summary_en.pdf

9. *World Health Organization. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring*. Geneva: WHO; 2022. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/9789240031593

10. *World Health Organization. Update on antiretroviral regimens for pregnant women living with HIV*. Geneva: WHO; 2021.

11. *Centers for Disease Control and Prevention. HIV and pregnant women*. In: Atlanta: CDC; 2022. Available from: https://www.cdc.gov/pregnancy-hiv-std-tb-hepatitis/about/index.html

12. Bhardwaj S, Marcus R, Kuonza L, Ndaba T, Mndzebele S, Mogashoa T, et al. *Uptake of PMTCT services in sub-Saharan Africa: evidence from a multicountry implementation research study*. In: BMC Public Health. 2023;23:16214.

13. Gilbert EM, Darin KM, Scarsi KK, McLaughlin MM. *Antiretroviral pharmacokinetics in pregnant women.* In: Pharmacotherapy. 2015;35[9]:838–55.

14. Fowler MG, Jamieson DJ, Mofenson LM, Faye A, Halpern SM. *Update on prevention of mother-to-child transmission.* In: AIDS. 2023;37(Suppl 1):S1–10.

15. Iwuji CC, Orne-Gliemann J, Tanser F, Boyer S, Lessells RJ, Lert F, et al. *Universal test and treat and the HIV epidemic in rural South Africa: a phase 4, open-label, community cluster randomised trial*. In: Lancet HIV. 2018;5[2]:e116–25.

16. Iwuji CC, Orne-Gliemann J, Tanser F, Boyer S, Lessells RJ, Lert F, et al. *Universal test and treat and the HIV epidemic in rural South Africa: a phase 4, open-label, community cluster randomised trial.* In: Lancet HIV. 2018;5[2]:e116–25. doi:10.1016/S2352-3018[17]30205-9. PMID:29199100.

17. Boerma RS, et al. *Effectiveness of Option B+ in reducing MTCT*. In: Bull World Health Organ. 2023;101[4]:285–92.

18. Kourtis AP, Lee FK, Abrams EJ, Jamieson DJ, Bulterys M. *Preventing perinatal HIV transmission: progress and challenges.* In: N Engl J Med. 2006;355[20]:2091–5. doi:10.1056/NEJMra055280.

19. Ndirangu J, et al. *Long-term outcomes for HIV-exposed infants.* In: AIDS. 2023;37[5]:711–20.

20. Tobias CR, et al. *Women's perspectives on ART adherence during pregnancy*. In: BMC Pregnancy Childbirth. 2022;22[1]:1085.

21. Bekker LG, et al. *Dolutegravir in pregnancy: pharmacology and outcomes*. In: Curr Opin HIV AIDS. 2023;18[3]:137–43.

22. McDonald CR, et al. *Immune development in HIV-exposed infants*. In: Front Immunol. 2023;14:1173260.

23. *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS).* In: AIDS Info Online Database. Geneva: UNAIDS; 2024.

U.D.C.: [616.98:578.834.1]-092-078
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.2-82.33

REVIEW ON IMMUNOPATHOPHYSIOLOGY AND INFLAMMATORY BIOMARKERS IN SEVERE COVID-19. FROM MECHANISMS TO CLINICAL APPLICATIONS

Lidia PLĂCINTĂ, ORCHID: 0000-0001-9969-867X[1],
Adrian BELÎI, ORCHID: 0000-0002-4128-1318[2],
Diana GUȚANU, ORCHID: 0000-0003-1853-6420[3]

[1]Department of Infectious, Tropical Diseases and Medical Parasitology, IP USMF „N. Testemițanu”, Chisinau, Republic of Moldova
[2]„Valeriu Ghereg” Anaesthesiology and Resuscitation Department No. 1, IP USMF „N. Testemițanu”, Chisinau, Republic of Moldova
[3]„Toma Ciorbă” Clinical Hospital of Infectious Diseases, Chisinau, Republic of Moldova
e-mail: *lidia.placinta@usmf.md, 079269023*

Summary.

Introduction. Severe COVID-19 cases are characterized by a complex interaction involving viral-induced cellular damage, immune system imbalances, endothelial impairment, and inflammation-driven blood clotting. This article provides a comprehensive overview of the key pathophysiological mechanisms, it underscores the critical importance of inflammatory biomarkers in the diagnostic process, prognostic stratification, and therapeutic guidance. Understanding the relationship between these mechanisms and specific biomarkers facilitates a more personalized approach to managing critically ill patients with COVID-19.

Aim og the article. The aim of this article is to provide a comprehensive and up-to-date review of the immune-related pathophysiological mechanisms underlying severe forms of COVID-19, with a particular focus on the diagnostic, prognostic, and therapeutic relevance of inflammatory biomarkers. By integrating recent clinical and molecular evidence, the paper seeks to highlight how these biomarkers can support early risk stratification and guide personalized therapeutic strategies, ultimately contributing to improved outcomes in critically ill patients.

Material and Methods. The review was carried out through a systematic and extensive search of the specialized literature published between January 2020 and May 2025, using relevant databases (PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar). Search terms such as: “severe COVID-19”, “inflammatory biomarkers”, “cytokine storm”, “immune dysregulation”, “CRP”, “IL-6”, “TNF-α”, “ferritin”, “D-dimer”, “RAAS”, “ARDS”, “NETs”, “endothelial dysfunction” were included. The included studies were selected based on the criteria of quality, thematic relevance, methodological validity and clinical applicability. Non-scientific articles, pediatric cases, commentaries and papers published in languages other than English were excluded. The selected articles were grouped by major themes: pathogenesis, biomarker classification, clinical utility and prognostic value.

Results. The results of the analysis highlight that the severity of COVID-19 is determined by a complex interaction between endothelial dysfunction, excessive immune activation, RAAS imbalance and hypercoagulability. These mechanisms lead to systemic inflammation, immunothrombosis and multisystemic damage, especially pulmonary, renal, cardiac and neurological. The identified biomarkers – such as IL-6, CRP, D-dimer, TNF-α, ferritin and CXCL10 – reflect these processes and allow a dynamic assessment of the severity of the disease. Clinical studies have demonstrated that increased levels of these markers correlate with high mortality and variable therapeutic response. The use of biomarkers in guiding immunotherapy has shown significant benefits in prognosis and individualization of treatment.

Keywords: severe COVID-19, inflammatory biomarkers, chemokine, ARDS, immune dysregulation, tocilizumab.

Rezumat. Reviu asupra imunopatofizologiei și biomarkerilor inflamatori în formele severe de COVID-19. De la mecanisme la aplicații clinice.

Introducere. Formele severe de COVID-19 se caracterizează printr-o interacțiune complexă ce implică deteriorarea celulară indusă de acțiunea virusului, dezechilibre ale sistemului imunitar, afectarea endoteliului vascular și coagularea sanguină determinată de inflamație. Acest articol oferă o prezentare comprehensivă a principalelor mecanisme fiziopatologice, evidențiind importanța crucială a biomarkerilor inflamatori în procesul de diagnostic, stratificarea prognosticului și ghidarea terapeutică. Înțelegerea relației dintre aceste mecanisme și biomarkerii specifici permite o abordare mai personalizată în managementul pacienților cu COVID-19 în forme critice.

Scopul articolului. Scopul acestui articol este de a realiza o sinteză amplă și actualizată a mecanisme de imunopatogeneză implicate în formele severe de COVID-19, punând accent pe identificarea și aplicabilitatea clinică a

biomarkerilor inflamatori. Articolul urmărește să evidențieze modul în care acești biomarkeri pot fi utilizați în diagnostic, prognostic și ghidarea terapiei personalizate, contribuind astfel la optimizarea tratamentului pacienților critici și la reducerea mortalității asociate cu infecția SARS-CoV-2.

Materiale și metode. Acest reviu a fost realizat prin căutarea sistematică și amplă a literaturii de specialitate publicată în perioada ianuarie 2020 și mai 2025, utilizând baze de date relevante (PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar). Au fost incluși termeni de căutare precum: "COVID-19 sever", "biomarkeri inflamatori", "furtuna citokinică", "disfuncție imună", "CRP", "IL-6", "TNF-α", "feritina", "D-dimer", "RAAS", "ARDS", "NETs", "disfuncția endotelială". Studiile incluse au fost selectate pe baza criteriilor de calitate, relevanță tematică, validitate metodologică și aplicabilitate clinică. Au fost excluse articolele non-științifice, cazurile pediatrice, comentariile și lucrările publicate în alte limbi decât engleza. Articolele selectate au fost grupate pe teme majore: patogenia, clasificarea biomarkerilor, utilitatea clinică și valoarea prognostică.

Rezultate. Rezultatele analizei evidențiază faptul că severitatea COVID-19 este determinată de o interacțiune complexă între disfuncția endotelială, activarea imună excesivă, dezechilibrul RAAS și hipercoagulabilitate. Aceste mecanisme conduc la inflamație sistemică, imunotromboză și afectare multisistemică, în special pulmonară, renală, cardiacă și neurologică. Biomarkerii identificați – precum IL-6, CRP, D-dimer, TNF-α, feritina și CXCL10 – reflectă aceste procese și permit o evaluare dinamică a severității bolii. Studiile clinice au demonstrat că nivelurile crescute ale acestor markeri se corelează cu mortalitatea ridicată și răspunsul terapeutic variabil. Utilizarea biomarkerilor în ghidarea imunoterapiei a demonstrat beneficii semnificative în prognostic și individualizarea tratamentului.

Cuvinte cheie: forme severe de COVID-19, biomarkeri inflamatori, chemokine, ARDS, disfuncție imună, tocilizumab.

Резюме. Обзор иммунопатофизиологии и воспалительных биомаркеров при тяжелых формах COVID-19. От механизмов к клиническим применениям.

Введение. Тяжелые формы COVID-19 характеризуются сложным взаимодействием, включающим вирус-индуцированное клеточное повреждение, дисбаланс иммунной системы, эндотелиальные нарушения и воспалительно-обусловленное тромбообразование. Данная статья представляет всесторонний обзор ключевых патофизиологических механизмов, подчеркивая критическую важность воспалительных биомаркеров в диагностическом процессе, прогностической стратификации и терапевтическом руководстве. Понимание взаимосвязи между этими механизмами и специфическими биомаркерами способствует более персонализированному подходу к ведению критически больных пациентов с COVID-19.

Цель статьи. Цель настоящей работы — всесторонний анализ иммунопатологических процессов, лежащих в основе тяжёлых форм COVID-19, с акцентом на клиническую значимость воспалительных биомаркеров. На основе синтеза современных научных данных статья рассматривает, каким образом использование биомаркеров может способствовать индивидуализации терапии и улучшению прогноза у пациентов в критическом состоянии.

Материалы и методы. Обзор был проведен посредством систематического и обширного поиска специализированной литературы, опубликованной между январем 2020 и маем 2025 года, с использованием соответствующих баз данных (PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar). Были включены поисковые термины, такие как: « тяжелые формы COVID-19», «воспалительные биомаркеры», «цитокиновый шторм», «иммунная дисрегуляция», «CRP», «IL-6», «TNF-α», «ферритин», «D-димер», «РААС», «ОРДС», «НЭТ», «эндотелиальная дисфункция». Включенные исследования отбирались на основе критериев качества, тематической релевантности, методологической валидности и клинической применимости. Были исключены ненаучные статьи, педиатрические случаи, комментарии и работы, опубликованные на языках, отличных от английского. Отобранные статьи группировались по основным темам: патогенез, классификация биомаркеров, клиническая полезность и прогностическая ценность.

Результаты. Результаты анализа подчеркивают, что тяжесть COVID-19 определяется сложным взаимодействием между эндотелиальной дисфункцией, избыточной иммунной активацией, дисбалансом РААС и гиперкоагуляцией. Эти механизмы приводят к системному воспалению, иммунотромбозу и мультисистемному повреждению, особенно легочному, почечному, сердечному и неврологическому. Идентифицированные биомаркеры – такие как IL-6, CRP, D-димер, TNF-α, ферритин и CXCL10 – отражают эти процессы и позволяют динамическую оценку тяжести заболевания. Клинические исследования продемонстрировали, что повышенные уровни этих маркеров коррелируют с высокой смертностью и вариабельным терапевтическим ответом. Использование биомаркеров для руководства иммунотерапией показало значительные преимущества в прогнозировании и индивидуализации лечения.

Ключевые слова: тяжелые формы COVID-19, воспалительные биомаркеры, хемокины, ОРДС, иммунная дисрегуляция, тоцилизумаб.

Introduction.

Since its onset in late 2019, the SARS-CoV-2 virus has caused a spectrum of clinical manifestations, from mild respiratory illnesses to severe systemic syndromes requiring intensive care. The severity of COVID-19 is determined not solely by viral strain viral or viral load, but by the host's exaggerated immune response, coagulopathic state, and organ-specific vulnerabilities. The identification and application of pertinent inflammatory biomarkers have become crucial in guiding clinical decision-making and advancing research.

Aim og the article.

The aim of this article is to provide a comprehensive and up-to-date review of the immune-related pathophysiological mechanisms underlying severe forms of COVID-19, with a particular focus on the diagnostic, prognostic, and therapeutic relevance of inflammatory biomarkers. By integrating recent clinical and molecular evidence, the paper seeks to highlight how these biomarkers can support early risk stratification and guide personalized therapeutic strategies, ultimately contributing to improved outcomes in critically ill patients.

Methodology.

To achieve the established objective, an initial search of specialized scientific publications was performed, using Google Search and databases such as PubMed, Hinari (Health Internet Work Access to Research Initiative), SpringerLink, the National Center for Biotechnology Information and Medline. Search terms such as: "severe COVID-19", "inflammatory biomarkers", "cytokine storm", "immune dysregulation", "CRP", "IL-6", "TNF-α", "ferritin", "D-dimer", "RAAS", "ARDS", "NETs", "endothelial dysfunction" were included. For advanced source selection, the following filters were applied: full-text articles in English, published between 2020 and 2025, original research articles, editorials, narrative reviews, systematic reviews and meta-analyses, which contained only information on severe COVID-19. To minimize the risk of systematic errors (bias) in the study, we performed in-depth database searches for updated information from relevant publications that matched the study purpose, evaluating only studies that met the validity criteria and applying reliable article exclusion criteria. Publications and articles that did not align with the study purpose, as well as those that were not accessible in full format, were excluded from the list of publications generated by the search engine. Following information processing through Google Search and databases such as PubMed, Hinari, SpringerLink, the National Center for Biotechnology Information, and Medline, 287 articles addressing the pathophysiology of COVID-19, the role of biomarkers in COVID-19, were identified based on the search criteria. After a detailed review of the titles and abstracts, conclusions - 93 articles were initially considered as potentially relevant for this synthesis. Following a comprehensive review, 66 publications were ultimately selected as relevant to the established objective and were included in the final bibliography, representing the materials considered significant for the purpose of this synthesis article. Publications that did not address the topic, even if initially selected by the search program, and articles inaccessible in full format, either through the HINARI database or in the scientific medical library of the "Nicolae Testemițanu" State University of Medicine and Pharmacy, were subsequently excluded from the final list.

Results.

I. Molecular and genomic mechanisms in the pathogenesis of SARS-CoV-2

COVID-19 is an infectious disease caused by the SARS-CoV-2 virus. The SARS-CoV-2 virus consists of a positive-sense single-stranded RNA (+ssRNA) with an average length of approximately 30,000 nucleotides and a 5′-head and 3′-poly-A tail structure. The viral genome encodes approximately 9,860 amino acids and contains several open reading frames (ORFs), notably ORF1a and ORF1b, which encode replication enzymes [1]. Structural proteins of SARS-CoV-2 include the envelope protein (E), spike protein (S), nucleocapsid protein (N), and membrane protein (M) [2]. Together with a lipid bilayer derived from the host cell membrane, these proteins form an enveloped virion that can transport the viral genomic RNA into new cells. The SARS-CoV-2 genome has a guanine and cytosine (G+C) content of between 32% and 43%, a parameter that influences its genetic stability [3]. This composition is closely linked to an evolutionary strategy characteristic of coronaviruses – the suppression of CpG motifs – designed to avoid recognition by the antiviral protein ZAP, which degrades viral RNAs rich in CpG sequences. However, in the SARS-CoV-2 genome, the ORF encoding the E protein retains a relatively high content of CpG motifs, which makes it vulnerable to ZAP activity, suggesting a possible weak point in the virus's immune evasion strategy [1].

Pathophysiology of Severe COVID-19

Severe cases of COVID-19 result from a convergence of intricate interactions involving SARS-CoV-2 and the host's immune response, ultimately leading to multisystem dysfunction [2].

The fundamental pathophysiological mechanisms underlying disease severity include endothelial dysfunction, dysregulated immune activation, thromboinflammation, and disturbances in the renin–angiotensin–aldosterone system (RAAS) [3].

Viral Entry and RAAS Dysregulation

SARS-CoV-2 infection is usually transmitted by inhalation of viral particles or contact with contaminated surfaces. The virus enters epithelial cells of the upper and lower respiratory tract through the interaction of the spike protein (S) with the ACE2 receptor expressed on the surface of host cells [6]. Type 1 (involved in gas exchange) and type 2 (surfactant-producing) pneumocytes are the main target cells [7]. Binding of the spike to ACE2 is followed by its proteolytic cleavage by TMPRSS2, which allows fusion of the viral and cellular membranes and initiation of replication [8].

After entry, the viral genome is used for the synthesis of negative-strand RNA and subgenomic RNAs, which are required for the synthesis of structural proteins. The newly formed virions are assembled in the endoplasmic reticulum and Golgi, and are released by exocytosis. A single cell can produce thousands of virions, which spread locally and systemically [3].

Systemic dissemination allows infection of ACE2-expressing organs, such as the kidney, heart, liver, intestine, and central nervous system. Because ACE2 is a component of the renin–angiotensin–aldosterone system (RAAS), viral binding results in reduced expression and function [7,9]. Physiologically, ACE2 degrades angiotensin II (Ang II)—a vasoconstrictor, proinflammatory, and profibrotic mediator—to angiotensin 1–7, which has protective effects. Inhibition of ACE2 leads to the accumulation of Ang II, favoring activation of AT1 receptors and contributing to endothelial injury, coagulopathy, and systemic inflammation [5].

The RAAS is activated by the secretion of renin by the renal juxtaglomerular apparatus under conditions of hypoperfusion. Renin converts hepatic angiotensinogen to angiotensin I (Ang I), which is then converted to Ang II by the action of angiotensin-converting enzyme (ACE), predominantly in the lungs [10]. Ang II acts on AT1R receptors, causing vasoconstriction, sodium retention, and aldosterone secretion. The RAAS imbalance observed in severe COVID-19 contributes to altered tissue perfusion and ventilation/perfusion mismatch [9].

Systemic Inflammation and Cytokine Storm

In addition to direct targeting of the ACE2 receptor by SARS-CoV-2, other mechanisms contribute to the imbalance of the renin-angiotensin system (RAAS). One of these is the activation of the metallopeptidase ADAM17, also known as TACE (TNF-α converting enzyme), which cleaves the inactive form of TNF-α into a soluble and active form, enhancing systemic inflammation [11]. Activation of the AT1R receptor by angiotensin II indirectly stimulates ADAM17, generating a vicious inflammatory cycle in severe COVID-19 [7].

An important modulatory role is played by vitamin D, which suppresses renin gene expression and can support RAAS inhibition, especially when combined with AT1 receptor blockers or ACE inhibitors [12]. Low vitamin D levels have been associated with increased risk of ARDS [13], increased mortality in patients with community-acquired pneumonia [14], as well as severe COVID-19, although current evidence is largely indirect [15].

Regarding viral entry, in addition to ACE2 and TMPRSS2, other coreceptors such as neuropilin-1 and proteases such as cathepsin L, TMPRSS11D and TMPRSS13 have been identified, but their pathogenic role remains incompletely elucidated [16].

Toll-like receptors (TLRs), in particular TLR3, TLR4 and TLR7, play a dual role in COVID-19, they contribute to antiviral defense, but also to the development of immunopathology in severe forms, including cytokine storm [17,18]. In the context of bacterial coinfections, TLR activation influences the efficiency of the immune response and requires appropriate antibiotic therapy.

After viral entry, the SARS-CoV-2 genome (+ssRNA) rapidly initiates the synthesis of viral proteins, including those involved in replication, which induce the formation of double-membrane vesicles (DMVs) in the endoplasmic reticulum, where protected RNA transcription occurs (7). The main viral recognition pathway is through the cytoplasmic receptor MDA5, which detects double-stranded RNA (dsRNA) and activates the synthesis of type I and III interferons [19]. Interferons induce the expression of interferon-stimulated genes (ISGs), with direct antiviral effects and immune cell recruitment [20].

In parallel, the massive release of proinflammatory cytokines – IL-6, IL-1β, IFN-γ, TNF – contributes to systemic inflammation and organ damage [21]. Chemokines such as CXCL10, CXCL9, MCP-1, and MIP-1α attract immune cells to inflammatory foci, enhancing tissue damage [22]. Elevated levels of IL-6 and other interleukins are associated with severe complications, including ARDS [23].

Genetic Susceptibility and Antiviral Defense Defects

In a subset of patients with severe COVID-19, neutralizing autoantibodies against type I interferons,

particularly IFN-α2 and IFN-ω, have been identified, compromising the antiviral response and favoring disease progression. These autoantibodies have been detected in approximately 10% of patients with severe forms, but were absent in asymptomatic or mild individuals [24, 25].

In addition to autoimmune mechanisms, innate genetic defects in interferon signaling pathways have been described, which increase susceptibility to critical forms. Genetic studies have revealed mutations in the JAK1 and TYK2 genes, involved in the transmission of signals for type I interferons and IL-6, both of which are associated with the severity of the infection [8, 26].

Comorbidities such as hypertension, heart failure, diabetes, chronic lung disease, and renal dysfunction increase the risk of respiratory complications and mortality in severe COVID-19 [27].

It has also been proposed that the higher mortality in men may be related to reduced ACE2 expression. The ACE2 gene, located on the X chromosome, may be compensated for in women by the second X chromosome, unlike men, who have only one functional copy. This difference may be exacerbated by the effects of aging on ACE2 expression [7].

Thromboinflammation and Immunothrombosis

In severe COVID-19, monocytes respond to SARS-CoV-2 infection by releasing tissue factor (TF) and activating the NLRP3 inflammasome, which stimulates the production of IL-1β and IL-18 [28]. The alveolar epithelium releases IL-6, which induces hepatic synthesis of procoagulant factors and endothelial TF expression.

Neutrophils contribute to immunothrombosis by forming neutrophil extracellular traps (NETs), which activate factor XII, bind to von Willebrand factor, and recruit platelets. NETs and complement fragments (C3a, C5a) activate platelets, and enzymes such as elastase and myeloperoxidase inhibit anticoagulant mechanisms, favoring coagulation [29].

Activated platelets release proinflammatory cytokines, platelet factor 4, HMGB1, and extracellular vesicles, amplifying the immune response and coagulation. In parallel, increased expression of plasminogen activator inhibitor reduces fibrinolysis, contributing to thrombosis [30].

Generalized immunothrombosis has been demonstrated by postmortem studies, which showed thrombotic microvascular lesions in the lungs and skin, accompanied by complement deposits (C5b-9, C4d, MASP2), without extensive inflammation or fibrosis [31]. These microvascular lesions contribute to respiratory failure, with paradoxically increased lung compliance and elevated dead space fraction, deviating from the typical profile of non-COVID ARDS.

Pulmonary Histopathology and Diffuse Alveolar Damage

Histological examinations in ARDS, including severe forms of COVID-19, consistently reveal diffuse alveolar damage (DAD) as the predominant pattern of lung involvement [16,32]. It progresses through three phases:

- Exudative – alveolar edema, epithelial lesions, hyaline membranes;
- Proliferative – alveolar regeneration with proliferation of type II pneumocytes;
- Fibrotic – collagen deposition, pulmonary fibrosis [33].

COVID-19 autopsies confirm the presence of LAD and its correlation with severe respiratory impairment [34]. In COVID-19 ARDS (CARDS), extensive endothelial damage and immunothrombosis are observed, with complement activation (C5b-9, C4d, MASP2) and pulmonary and cutaneous microthrombosis, in the absence of a widespread inflammatory infiltrate [31]. Radiologically, early forms may appear inconclusive, which delays recognition of severity and early intervention [35]. The pathogenesis of hypoxemia involves impaired pulmonary perfusion, characterized by ventilation/perfusion (V/Q) mismatch and intrapulmonary shunts, with impaired hypoxic vasoconstriction [9]. Hyperperfusion of hypoventilated areas and dysfunctional neovascularization contribute to hypoxemia [36]. Hyperinflammation is essential in disease progression. Activation of immune cells (monocytes, macrophages, T cells, NK cells, dendritic cells) generates a disproportionate secretion of cytokines (IL-1β, IL-2R, IL-6, IL-8, IL-17, TNF-α) and chemokines (CCL2, CCL5, CXCL10), leading to a cytokine storm [37–39]. This is directly correlated with clinical severity [28]. Dysregulation of signaling pathways, such as IL-6/JAK/STAT, TNF-α/NF-κB, TLR, BTK, and RAS, supports the amplification of this inflammatory reaction [26]. The deficient T cell response contributes to ineffective viral clearance and perpetuation of inflammation.

Multiorgan Involvement and ACE2 Distribution

Although COVID-19 was initially considered a respiratory disease, clinical data confirm its multisystemic nature, affecting the gastrointestinal, cardiovascular, renal, neurological, hepatic, endocrine, and integumentary systems [30]. Severe cases are frequently associated with a prothrombotic state and may progress to multiorgan failure. SARS-

CoV-2 infects various tissues through the ACE2 receptor:

● Cardiovascular: Hypercytokinemia reduces myocardial ACE2 expression, increasing angiotensin II and promoting hypertension, contractile dysfunction and myocardial ischemia, up to acute coronary syndrome [40].

● Neurological: COVID-19 can cause stroke, encephalopathy, Guillain-Barré syndrome or neuropsychiatric symptoms. The virus has been detected in the cerebral endothelium, but not in neurons, suggesting a systemic inflammatory mechanism [41, 42].

● Renal: Acute renal failure (ARF) is common and associated with increased mortality. SARS-CoV-2 directly infects proximal tubular cells and podocytes through ACE2 and TMPRSS2 [43, 44].

Hepatic: Lesions include steatosis, necrosis, lymphocytic infiltrate, and sinusoidal thrombosis. The causes are multifactorial: viral attack, hypoxia, drugs, inflammation, or coagulopathy. Patients with NAFLD are at increased risk of severe disease and prolonged viral shedding [45–47].

● Endocrine: SARS-CoV-2 may affect the adrenal axis, destabilize diabetes, or trigger acute endocrine crises [48].

● Cutaneous: Manifestations include viral rashes, vasculitis, hemorrhagic lesions, and HHV reactivation with the appearance of pityriasis rosea [45, 48].

Collectively, these mechanisms represent a dynamic and evolving interplay between the virus and host immunity, where an initially protective immune response becomes maladaptive. The dysregulation between proinflammatory and regulatory immune pathways, along with endothelial damage and RAAS disruption, exacerbates systemic injury. The ensuing pathophysiological state is characterized by hyperinflammation, increased vascular permeability, coagulopathy, and immunoparalysis, underscoring the need for timely and targeted therapeutic interventions.

I. Diagnostic and Prognostic Role of Inflammatory Biomarkers

Inflammatory biomarkers act as molecular reflections of the underlying pathogenic processes in COVID-19. They are critical for early risk assessment, therapeutic strategies, and monitoring clinical progression. Based on their functional characteristics, these biomarkers can be classified into several categories [2, 4, 5]:

Systemic Inflammatory Cytokines

● IL-6: Produced by macrophages, T cells, and endothelial cells, IL-6 levels correlate strongly with disease severity, ICU admission, and mortality.

● TNF-α: Increases endothelial permeability and intensifies cytokine cascades. Its elevation has been associated with respiratory insufficiency and multiorgan dysfunction.

● IL-1β: Activated through inflammasomes (NLRP3), it promotes vascular leakage and systemic inflammation.

Coagulation Biomarkers

● D-dimer: A fibrin degradation product elevated in hypercoagulable states, predicting thrombotic complications and mortality risk.

● Fibrinogen: Acute-phase reactant with diagnostic value in coagulation disorders and hepatic impairment; high levels are linked to poor prognosis in ICU patients.

Chemokines and Cell-Mediated Immunity Markers [6]

● CXCL10 (IP-10): Associated with viral load and immune dysregulation [7].

● CXCL8 (IL-8): A potent neutrophil chemoattractant, highly expressed in severe cases and correlating with ARDS development [8].

Adaptive Immunity Cytokines

● IL-10: Reflects compensatory immunosuppression after hyperinflammation. High levels are suggestive of immune exhaustion.

● IL-17: Stimulates neutrophilic inflammation, associated with lung tissue damage and pulmonary fibrosis.

Acute Phase and Tissue Damage Biomarkers

● CRP: Synthesized by hepatocytes under IL-6 influence, correlates with disease severity and the efficacy of therapeutic interventions.

● Ferritin: Indicator of macrophage activation and oxidative stress; high levels mark cytokine storm and poor outcome.

● LDH: Marker of tissue necrosis; elevated levels are particularly relevant in lung damage [9].

Emerging Biomarkers

● GM-CSF: Facilitates monocyte and macrophage activation, involved in hyperinflammation [10].

● sST2: Inhibits IL-33 signaling; elevated levels correlate with cardiac injury and systemic inflammation [11].

I. Clinical Integration and Evidence from Trials

Severe COVID-19 is associated with elevated levels of proinflammatory cytokines and chemokines, such as IL-6, IL-10, TNF, and IFN-γ, which are involved in the amplification of the systemic immune response. These molecules have been therapeutic targets in attempts to control the cytokine storm and limit tissue damage. Strategies investigated include

blocking IL-6 with monoclonal antibodies such as tocilizumab and sarilumab, inhibiting TNF with established anti-inflammatory agents (adalimumab, etanercept), and using JAK-STAT inhibitors such as ruxolitinib to counteract the effects of IFN-γ [49]. Modulation of IL-10, alone or in combination with PD-1 blockade, has also been proposed as a means of restoring T-cell function and reducing lung inflammation [57]. Recent studies highlight the critical role of inflammatory biomarkers in the prognosis and treatment of severe COVID-19.

In a study of 101 COVID-19 patients in the ICU, high baseline levels of IL-6 and CRP were associated with mortality, and persistence of inflammation and lymphopenia was predictive of poor outcome [58]. Similarly, an international study of 2149 patients identified nucleocapsid antigen, CRP, and IL-6 as predictors of severity, suggesting the importance of combined antiviral and immunomodulatory therapy [59].

The study by Takehiro Hasegawa et al. [60] analyzed the inflammatory endotype type 1 (T1). The researchers identified a subgroup (cluster IV) with the highest levels of T1 markers, in which the majority of patients developed severe forms. Elevated levels of IL-6 and CRP indicated marked systemic inflammation. The differences observed between the biomarkers VEGF and CCL17 suggest an interaction between T1 and T2 inflammatory responses. This inflammatory profile, characterized by elevated levels of cytokines such as CXCL9, IL-18, and CCL3, is associated with serious complications, including ARDS, renal injury, and pulmonary fibrosis. Monitoring T1 biomarkers may predict disease severity and guide treatment. Leronlimab administration to critically ill patients reduced IL-6/TNF-α levels, with clinical improvement and normalization of the CD4+/CD8+ ratio [61]. Another study showed that excessive complement activation (sC5b-9, C3a, Bb) is associated with disease progression and mortality, and low MBL was correlated with impaired antiviral response [62]. Complement thus contributes to a vicious cycle of inflammation, tissue damage, and immune dysfunction.

Early use of tocilizumab in patients with systemic inflammation was associated with decreased length of hospital stay and reduced risk of progression to ventilation or death, without increasing secondary infections [63, 64].

A controlled study conducted in the Republic of Moldova showed that a reduced dose of tocilizumab (200 mg) may be comparable to the standard dose in clinical improvement, supporting efficient use of resources and reducing the risk of adverse reactions. Dosage adjustment is recommended based on disease severity and patient profile [65].

In a pilot study, the combination of tocilizumab + pembrolizumab demonstrated promising results in the recovery of severely ill patients, with reduced length of hospital stay and possible immune restoration, although methodological limitations are acknowledged [66].

However, cytokine profiles vary between patients, highlighting the need for individualized assessment of IL-6, TNF-α, IFN-γ before initiating immunotherapy. Combining antiviral and immunomodulatory treatments may optimize clinical outcomes, but further studies are needed to validate safety, especially regarding the risk of chronic inflammation associated with strategies such as IL-10 modulation.

Conclusions.

1. Effective management of severe COVID-19 requires a comprehensive understanding of the complex pathophysiological processes underlying disease progression—specifically, dysregulated immune activation, endothelial dysfunction, immunothrombosis, and RAAS imbalance. These mechanisms act synergistically to generate the clinical manifestations observed in critical illness, ranging from acute respiratory distress syndrome (ARDS) to multiorgan failure.

2. Within this intricate biological context, inflammatory biomarkers serve as essential tools linking molecular pathology to clinical application. Their dynamic expression patterns reflect the ongoing immunological perturbations and tissue injury characteristic of severe SARS-CoV-2 infection. As such, these biomarkers not only facilitate early and accurate diagnosis, but also enable risk stratification, monitoring of therapeutic response, and prognostic assessment.

3. The integration of biomarker profiling into standard clinical protocols allows for personalized medicine approaches, aligning therapeutic strategies with the patient's inflammatory phenotype and disease trajectory. Biomarkers such as IL-6, CRP, D-dimer, and ferritin, among others, provide real-time insight into the host's immune status and the extent of systemic involvement.

4. The clinical relevance of these biomarkers is reinforced by their direct correlation with the pathophysiological determinants of disease severity, such as cytokine storm syndrome, endothelial injury, coagulopathy, and impaired interferon responses. Their function surpasses that of mere passive markers; they actively inform therapeutic decision-making, such as timing and selection of immunomodulatory agents, anticoagulants, or antiviral therapies.

5. Inflammatory biomarkers constitute a cornerstone of modern COVID-19 management. Their use, grounded in an in-depth comprehension of the disease's pathophysiology, enhances clinical accuracy, enables early intervention, and holds the potential to significantly improve outcomes in patients with severe forms of COVID-19. Ongoing investigation of novel biomarkers and their underlying mechanisms will enhance therapeutic strategies and facilitate the development of adaptive, evidence-based clinical management.

Discussion and Limitations.

The integration of inflammatory biomarkers into routine clinical algorithms for COVID-19 is a rapidly advancing field. Future directions should focus on the development of standardized biomarker panels that allow for early stratification of disease severity, prediction of therapeutic response, and evaluation of risk for long-term complications, including pulmonary fibrosis and cardiovascular sequelae.

Moreover, the characterization of distinct inflammatory endotypes via biomarker profiling and machine learning may facilitate the implementation of precision medicine strategies, tailoring immunomodulatory therapies to individual inflammatory patterns. As new therapeutic agents, such as complement inhibitors, IL-1 blockers, or checkpoint modulators, enter clinical use, real-time biomarker monitoring will be essential for timing interventions and minimizing adverse effects.

Furthermore, prospective studies should investigate the temporal dynamics of biomarker profiles, particularly in post-acute COVID-19 syndromes ("long COVID"), to elucidate chronic inflammatory mechanisms and guide rehabilitation strategies.

Finally, the integration of multi-omics data (transcriptomics, proteomics, metabolomics) combined with biomarker analyses may provide deeper insights into COVID-19 immunopathology and facilitate early identification of patients at risk for severe outcomes, across various viral variants and patient populations.

Despite the comprehensive synthesis provided in this narrative review, several limitations must be acknowledged.

First, the variability in study designs and patient cohorts within the reviewed literature presents potential bias in the comparative analysis of outcomes and biomarker significance. Many included studies differ in their definitions of "severe COVID-19," timing of biomarker measurements, and clinical endpoints. Second, a substantial portion of the evidence is derived from observational studies and retrospective analyses, which may be confounded by uncontrolled variables, such as prior comorbidities, treatment heterogeneity, and viral variants. Third, due to the rapid evolution of the pandemic, some emerging biomarkers and therapeutic strategies may not yet be fully validated in large-scale randomized controlled trials (RCTs), and their clinical utility remains provisional. Additionally, the exclusion of non-English articles may have limited the cultural and regional diversity of the evidence.

Author Contributions.

AB conceived and designed the review, coordinated the literature search strategy, synthesized key mechanistic insights, and drafted substantial sections of the manuscript. LP performed the systematic screening and critical appraisal of the inflammatory-biomarker literature, prepared the tables/figures, and contributed to drafting and refining the clinical applications section. Both authors critically reviewed the entire work, provided intellectual input throughout the writing process, and approved the final version of the manuscript, accepting full responsibility for its content.

Research Hypothesis

A comprehensive analysis of current scientific evidence will demonstrate that inflammatory biomarkers play a central role in the pathophysiological progression, risk stratification, and therapeutic guidance of severe COVID-19, and that their integration into clinical practice can enhance personalized medical interventions and improve patient outcomes.

The novelty added by the manuscript to the already published scientific literature

This review uniquely integrates immunopathogenic mechanisms with clinically relevant inflammatory biomarkers in severe COVID-19, highlighting emerging markers and their role in precision therapy. The paper provides a structured connection between molecular pathways and therapeutic decisions, bringing up-to-date insights that have not previously been synthesized in a unified clinical-immunological framework.

Bibliography.

1. Yang H, Rao Z. *Structural biology of SARS-CoV-2 and implications for therapeutic development.* Vol. 19, Nature Reviews Microbiology. Nature Research; 2021. p. 685–700.
2. Bhat EA, khan J, Sajjad N, Ali A, Aldakeel FM, Mateen A, et al. *SARS-CoV-2: Insight in genome structure, pathogenesis and viral receptor binding analysis – An updated review.* Vol. 95, International Immunopharmacology. Elsevier B.V.; 2021.

3. Polatoğlu I, Oncu-Oner T, Dalman I, Ozdogan S. *COVID-19 in early 2023: Structure, replication mechanism, variants of SARS-CoV-2, diagnostic tests, and vaccine & drug development studies.* 2023 [cited 2023 Oct 12]; Available from: https://doi.org/10.1002/mco2.228
4. Bohn MK, Hall A, Sepiashvili L, Jung B, Steele S, Adeli K. *Pathophysiology of COVID-19: Mechanisms underlying disease severity and progression.* Vol. 35, Physiology. American Physiological Society; 2020. p. 288–301.
5. Jasiczek J, Doroszko A, Trocha T, Trocha M. *Role of the RAAS in mediating the pathophysiology of COVID-19.* Vol. 76, Pharmacological Reports. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2024. p. 475–86.
6. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. *SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor.* Cell. 2020 Apr 16; 181(2):271-280.e8.
7. Lee C, Won ·, Choi J. *Overview of COVID-19 inflammatory pathogenesis from the therapeutic perspective.* Arch Pharm Res [Internet]. 2021 [cited 2023 Jul 13]; 44:99–116. Available from: https://doi.org/10.1007/s12272-020-01301-7
8. Pairo-Castineira E, Rawlik K, Klaric L, Kousathanas A, Richmond A, Millar J, et al. *GWAS and meta-analysis identifies multiple new genetic mech-anisms underlying severe Covid-19.* Available from: https://doi.org/10.1101/2022.03.07.22271833
9. Habashi NM, Camporota L, Gatto LA, Nieman G. *Functional pathophysiology of SARS-CoV-2-induced acute lung injury and clinical implications.* 2021 [cited 2023 Jul 15]; Available from: http://www.jap.org
10. El-Arif G, Farhat A, Khazaal S, Annweiler C, Kovacic H, Wu Y, et al. *The renin-angiotensin system: A key role in SARS-CoV-2-induced COVID-19.* Vol. 26, Molecules. MDPI; 2021.
11. Abudalo RA, Alqudah AM, Roarty C, Athamneh RY. *Oxidative stress and inflammation in COVID-19: potential application OF GLP-1 receptor agonists.*
12. Mansur JL, Tajer C, Mariani J, Inserra F, Ferder L, Manucha W. *Vitamin D high doses supplementation could represent a promising alternative to prevent or treat COVID-19 infection.* Vol. 32, Clinica e Investigacion en Arteriosclerosis. Elsevier Doyma; 2020. p. 267–77.
13. Park S, Lee MG, Hong SB, Lim CM, Koh Y, Huh JW. *Effect of vitamin D deficiency in korean patients with acute respiratory distress syndrome.* Korean J Intern Med. 2018 Nov 1; 33(6):1129–36.
14. Remmelts HHF, Van De Garde EMW, Meijvis SCA, Peelen ELGCA, Damoiseaux JGMC, Grutters JC, et al. *Addition of Vitamin D status to prognostic scores improves the prediction of outcome in community-acquired pneumonia.* Clin Infect Dis. 2012 Dec 1; 55(11):1488–94.
15. Subramanian S, Griffin G, Hewison M, Hopkin J, Kenny RA, Laird E, et al. *Vitamin D and COVID-19—Revisited.* Vol. 292, Journal of Internal Medicine. John Wiley and Sons Inc; 2022. p. 604–26.
16. Lamers MM, Haagmans BL. *SARS-CoV-2 pathogenesis.* [cited 2023 Jul 12]; Available from: www.nature.com/nrmicro
17. Kadhim HJ, Ghareeb AM, Alhilal MGM. *Toll-Like Receptor-4 Expression Level upon SARS-Cov2 Infection with and without Bacterial/Fungal Secondary and Co-Infection Among Iraqi Patients.* Acta Microbiol Bulg. 2024; 40(2):181–9.
18. Khanmohammadi S, Rezaei N. *Role of Toll-like receptors in the pathogenesis of COVID-19.* Vol. 93, Journal of Medical Virology. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 2735–9.
19. Karki R, Kanneganti TD. *Innate immunity, cytokine storm, and inflammatory cell death in COVID-19.* Vol. 20, Journal of Translational Medicine. BioMed Central Ltd; 2022.
20. Nasrollahi H, Talepoor AG, Saleh Z, Eshkevar Vakili M, Heydarinezhad P, Karami N, et al. *Immune responses in mildly versus critically ill COVID-19 patients.* Vol. 14, Frontiers in Immunology. Frontiers Media S.A.; 2023.
21. Jiang Y, Rubin L, Peng T, Liu L, Xing X, Lazarovici P, et al. *Cytokine storm in COVID-19: from viral infection to immune responses, diagnosis and therapy.* Vol. 18, International Journal of Biological Sciences. Ivyspring International Publisher; 2022. p. 459–72.
22. Fajgenbaum DC, June CH. *Cytokine Storm.* N Engl J Med. 2020 Dec 3; 383(23):2255–73.
23. Ni L, Cheng ML, Feng Y, Zhao H, Liu J, Ye F, et al. *Impaired Cellular Immunity to SARS-CoV-2 in Severe COVID-19 Patients.* Front Immunol. 2021 Feb 2; 12.
24. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y, et al. *Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. Science (80-).* 2020 Oct 23; 370(6515).
25. Solanich X, Rigo-Bonnin R, Gumucio VD, Bastard P, Rosain J, Philippot Q, et al. *Pre-existing Autoantibodies Neutralizing High Concentrations of Type I Interferons in Almost 10% of COVID-19 Patients Admitted to Intensive Care in Barcelona.* J Clin Immunol. 2021 Nov 1; 41(8):1733–44.
26. Hu X, li J, Fu M, Zhao X, Wang W. *The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic. Vol. 6, Signal Transduction and Targeted Therapy.* Springer Nature; 2021.
27. Zhu L, Marsh JW, Griffith MP, Collins K, Srinivasa V, Waggle K, et al. *Predictive model for severe COVID-19 using SARS-CoV-2 whole-genome sequencing and electronic health record data, March 2020-May 2021.* PLoS One. 2022 Jul 1; 17(7 July).
28. Pan P, Shen M, Yu Z, Ge W, Chen K, Tian M, et al. *SARS-CoV-2 N protein promotes NLRP3 inflammasome activation to induce hyperinflammation.* Nat Commun. 2021 Dec 1; 12(1).

29. Lopes-Pacheco M, Silva PL, Cruz FF, Battaglini D, Robba C, Pelosi P, et al. *Pathogenesis of Multiple Organ Injury in COVID-19 and Potential Therapeutic Strategies.* Vol. 12, Frontiers in Physiology. Frontiers Media S.A.; 2021.
30. Ebeyer-Masotta M, Eichhorn T, Weiss R, Lauková L, Weber V. *Activated Platelets and Platelet-Derived Extracellular Vesicles Mediate COVID-19-Associated Immunothrombosis.* Vol. 10, Frontiers in Cell and Developmental Biology. Frontiers Media S.A.; 2022.
31. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al. *Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases.* Transl Res. 2020 Jun 1; 220:1–13.
32. Bonaventura A, Vecchié A, Dagna L, Martinod K, Dixon DL, Van Tassell BW, et al. *Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19.* Nat Rev Immunol 2021 215 [Internet]. 2021 Apr 6 [cited 2023 Jul 11];21(5):319–29. Available from: https://www.nature.com/articles/s41577-021-00536-9
33. Bösmüller H, Matter M, Fend F, Tzankov A. *The pulmonary pathology of COVID-19.* Available from: https://doi.org/10.1007/s00428-021-03053-1
34. Copin MC, Parmentier E, Duburcq T, Poissy J, Mathieu D, Caplan M, et al. *Time to consider histologic pattern of lung injury to treat critically ill patients with COVID-19 infection.* Vol. 46, Intensive Care Medicine. Springer; 2020. p. 1124–6.
35. Selickman J, Vrettou CS, Mentzelopoulos SD, Marini JJ. *COVID-19-Related ARDS: Key Mechanistic Features and Treatments.* Vol. 11, Journal of Clinical Medicine. MDPI; 2022.
36. Camporota L, Cronin JN, Busana M, Gattinoni L, Formenti F. *Pathophysiology of coronavirus-19 disease acute lung injury.* 2021 [cited 2023 Jul 12]; Available from: www.co-criticalcare.com
37. Mishra KP, Singh AK, Singh SB. *Hyperinflammation and Immune Response Generation in COVID-19.* Neuroimmunomodulation. 2021 Jan 1; 27(2):80–6.
38. Zheng M, Karki R, Williams EP, Yang D, Fitzpatrick E, Vogel P, et al. *TLR2 senses the SARS-CoV-2 envelope protein to produce inflammatory cytokines.* Nat Immunol. 2021 Jul 1; 22(7):829–38.
39. Tan LY, Komarasamy TV, RMT Balasubramaniam V. *Hyperinflammatory Immune Response and COVID-19: A Double Edged Sword.* Vol. 12, Frontiers in Immunology. Frontiers Media S.A.; 2021.
40. Babapoor-Farrokhran S, Gill D, Walker J, Rasekhi RT, Bozorgnia B, Amanullah A. *Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms.* Life Sci. 2020 Jul 15; 253.
41. Rakhimovich OA, Karlibaevna DG. *Extrapulmonal manifestations of COVID-19.* 2025; 3(3). Available from: http://www.jazindia.com/index.php/jaz/article/view/1716
42. Boldrini M, Canoll PD, Klein RS. *How COVID-19 Affects the Brain.* Vol. 78, JAMA Psychiatry. American Medical Association; 2021. p. 682–3.
43. Soleimani M. *Acute kidney injury in sars-cov-2 infection: Direct effect of virus on kidney proximal tubule cells.* Int J Mol Sci. 2020 May 1; 21(9).
44. Benedetti C, Waldman M, Zaza G, Riella L V., Cravedi P. *COVID-19 and the Kidneys: An Update.* Vol. 7, Frontiers in Medicine. Frontiers Media S.A.; 2020.
45. Cai Y, Ye LP, Song YQ, Mao XL, Wang L, Jiang YZ, et al. *Liver injury in COVID-19: Detection, pathogenesis, and treatment.* Vol. 27, World Journal of Gastroenterology. Baishideng Publishing Group Co; 2021. p. 3022–36.
46. Elemam NM, Talaat IM, Maghazachi AA, Saber-Ayad M. *Liver Injury Associated with COVID-19 Infection: Pathogenesis, Histopathology, Prognosis, and Treatment.* Vol. 12, Journal of Clinical Medicine. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
47. Lucifora J, Michelet M, Rivoire M, Protzer U, Durantel D, Zoulim F. *Two-dimensional-cultures of primary human hepatocytes allow efficient HBV infection: Old tricks still work!* Vol. 73, Journal of Hepatology. Elsevier B.V.; 2020. p. 449–51.
48. Louis TJ, Qasem A, Abdelli LS, Naser SA. *Extra-Pulmonary Complications in SARS-CoV-2 Infection: A Comprehensive Multi Organ-System Review.* Vol. 10, Microorganisms. MDPI; 2022.
49. van Eijk LE, Binkhorst M, Bourgonje AR, Offringa AK, Mulder DJ, Bos EM, et al. *COVID-19: immunopathology, pathophysiological mechanisms, and treatment options.* Vol. 254, Journal of Pathology. John Wiley and Sons Ltd; 2021. p. 307–31.
50. Bergamaschi C, Terpos E, Rosati M, Angel M, Bear J, Stellas D, et al. *Systemic IL-15, IFN-γ, and IP-10/CXCL10 signature associated with effective immune response to SARS-CoV-2 in BNT162b2 mRNA vaccine recipients.* Cell Rep. 2021 Aug 10; 36(6).
51. Kameda M, Otsuka M, Chiba H, Kuronuma K, Hasegawa T, Takahashi H, et al. *CXCL9, CXCL10, and CXCL11; biomarkers of pulmonary inflammation associated with autoimmunity in patients with collagen vascular diseases–associated interstitial lung disease and interstitial pneumonia with autoimmune features.* PLoS One. 2020 Nov 1; 15(11 11).
52. Liu M, Guo S, Hibbert JM, Jain V, Singh N, Wilson NO, et al. *CXCL10/IP-10 in infectious diseases pathogenesis and potential therapeutic implications.* Vol. 22, Cytokine and Growth Factor Reviews. 2011. p. 121–30.
53. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. *Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19.* N Engl J Med. 2020 Jul 9; 383(2):120–8.
54. Henry BM, Aggarwal G, Wong J, Benoit S, Vikse J, Plebani M, et al. *Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis.* Am J Emerg Med. 2020 Sep 1; 38(9):1722–6.
55. Lang FM, Lee KMC, Teijaro JR, Becher B, Hamilton JA. *GM-CSF-based treatments in COVID-19:*

reconciling opposing therapeutic approaches. Nat Rev Immunol. 2020 Aug 1; 20(8):507–14.
56. Ragusa R, Basta G, Del Turco S, Caselli C. *A possible role for ST2 as prognostic biomarker for COVID-19.* Vol. 138, Vascular Pharmacology. Elsevier Inc.; 2021.
57. Rahmati M, Moosavi MA. *Cytokine-Targeted Therapy in Severely ill COVID-19 Patients: Options and Cautions.* Vol. 4, Eurasian Journal of Medicine and Oncology. Kare Publishing; 2020. p. 179–80.
58. Lavillegrand JR, Garnier M, Spaeth A, Mario N, Hariri G, Pilon A, et al. *Elevated plasma IL-6 and CRP levels are associated with adverse clinical outcomes and death in critically ill SARS-CoV-2 patients: inflammatory response of SARS-CoV-2 patients.* Ann Intensive Care. 2021 Dec 1; 11(1).
59. Jensen TO, Murray TA, Grandits GA, Jain MK, Grund B, Shaw-Saliba K, et al. *Early trajectories of virological and immunological biomarkers and clinical outcomes in patients admitted to hospital for COVID-19: an international, prospective cohort study.* The Lancet Microbe. 2024 Jun 1; 5(6):e559–69.
60. Hasegawa T, Nakagawa A, Suzuki K, Yamashita K, Yamashita S, Iwanaga N, et al. *Type 1 inflammatory endotype relates to low compliance, lung fibrosis, and severe complications in COVID-19.* Cytokine. 2021 Dec 1;148.
61. Sciascia S, Aprà F, Baffa A, Baldovino S, Boaro D, Boero R, et al. *Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in patients with severe COVID-19.*
62. Devalaraja-Narashimha K, Ehmann PJ, Huang C, Ruan Q, Wipperman MF, Kaplan T, et al. *Association of complement pathways with COVID-19 severity and outcomes.* Microbes Infect. 2023 May 1; 25(4).
63. Broman N, Feuth T, Vuorinen T, Valtonen M, Hohenthal U, Löyttyniemi E, et al. *Early administration of tocilizumab in hospitalized COVID-19 patients with elevated inflammatory markers; COVIDSTORM—a prospective, randomized, single-centre, open-label study.* Clin Microbiol Infect. 2022 Jun 1; 28(6):844–51.
64. Cotter A, Wallace D, McCarthy C, Feeney E, O'Neill L, Stack J, et al. *The COVIRL002 Trial-Tocilizumab for management of severe, non-critical COVID-19 infection: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial.* Trials. 2020 Sep 3; 21(1).
65. Cojocaru S, Russu I, Buta G, Bersan S, Poting-Rascov V, Culiuc N, et al. *A reduced fixed dose of Tocilizumab 200 mg compared to 400 mg in patients with severe COVID-19 disease.* One Heal Risk Manag. 2023 Sep 12; 4(4):19–26.
66. Sánchez-Conde M, Vizcarra P, Pérez-García JM, Gion M, Martialay MP, Taboada J, et al. *Pembrolizumab in combination with tocilizumab in high-risk hospitalized patients with COVID-19 (COPERNICO): Arandomized proof-of-concept phase II study*. Int J Infect Dis. 2022 Oct 1; 123:97–103.

C.Z.U.: [616.1/.8-053.8:575]-07
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.2-82.34

INDICAȚIILE ȘI LIMITELE TESTĂRII GENETICE ÎN BOLILE COMUNE ALE ADULTULUI

Igor CEMORTAN, dr. în șt. biol., conf. universitar, ORCID: 0000-0001-6959-2444,
Svetlana CAPCELEA, dr. în șt. med., conf. universitar, ORCID: 0000-0003-2656-8254
USMF ”Nicolae Testemițanu”, Catedra de biologie moleculară și genetică umană
e-mail: *igor.cemortan@usmf.md*

Rezumat.

Testele genetice pentru bolile comune ale adultului, boli multifactoriale cronice - precum diabetul zaharat de tip 2, bolile cardiovasculare, cancerul, bolile neurodegenerative și cele autoimune, permit evaluarea riscului individual, identificarea precoce a persoanelor predispuse și optimizarea strategiilor de prevenție sau tratament.

Scopul. Sintetiza datelor despre testele genetice disponibile pentru principalele categorii de boli comune ale adultului, cu exemple relevante, indicații și limite.

Material și metode. Am analizat lucrări științifice publicate în perioada 2015-2025, printre care recenzii narative, revizuiri sistematice, studii observaționale, ghiduri clinice.

Rezultate. Testarea genetică în bolile comune ale adultului este bazată în mare parte pe scoruri de risc poligenic (PRS), genotiparea SNP sau panouri țintite. Testarea genetică este realizată în cadrul unui consult genetic specializat și este recomandată în anumite contexte clinice: debut precoce al bolii (ex: cancer la vârsta <50 ani), istoric familial pozitiv pe mai multe generații, prezentări clinice atipice, indicații terapeutice (ex: farmacogenomică), consiliere reproductivă. În fiecare situație testarea genetică are anumite indicații și limite. Limitele testării genetice sunt determinate de penetranța incompleta a genei testate și astfel nu toate persoanele cu o variantă patogenă dezvoltă boala; nu există o singură mutație genică ce determină riscul; variabilitatea în expresivitatea unor gene când persoanele cu aceeași mutație pot prezenta forme clinice diferite. Factorii epigenetici și de mediu pot influența riscul.

Concluzii:

1. Bolile comune ale adultului rezultă din interacțiuni complexe între gene, epigenetică și mediu.
2. Testele genetice oferă oportunități în prevenție, diagnostic și tratament personalizat, utilitatea clinică este diferită în funcție de boală.
3. Limitele testării genetice sunt determinate de complexitatea etiologică a bolilor multifactoriale, necesitată consiliere genetică pentru interpretarea și comunicarea rezultatelor.

Cuvinte cheie: boli comune ale adultului, multifactorial, risc genetic, stratificarea riscului, scor de risc poligenic, consult genetic.

Summary. Indications and Limitations of Genetic Testing in Common Adult Diseases.

Genetic testing for common adult diseases, such as chronic multifactorial conditions like type 2 diabetes, cardiovascular diseases, cancer, neurodegenerative disorders, and autoimmune diseases, enables individual risk assessment, early identification of predisposed individuals, and optimization of prevention or treatment strategies.

Aim*:* To synthesize data on available genetic tests for major categories of common adult diseases, with relevant examples, indications, and limits.

Materials and methods*:* We analyzed scientific literature published between 2015 and 2025, including narrative reviews, systematic reviews, observational studies, and clinical guidelines.

Results: Genetic testing for common adult diseases primarily relies on polygenic risk scores (PRS), SNP genotyping, or targeted panels. Genetic testing is conducted within specialized genetic consultations and is recommended in specific clinical contexts: early disease onset (e.g., cancer before age 50), positive family history across multiple generations, atypical clinical presentations, therapeutic indications (e.g., pharmacogenomics), and reproductive counseling. In each case, genetic testing has specific indications and limitations. Limitations arise from incomplete gene penetrance, meaning not all individuals with a pathogenic variant develop the disease; no single genetic mutation fully determines risk; and variability in gene expression, where individuals with the same mutation may exhibit different clinical forms. Epigenetic and environmental factors also influence risk.

Conclusions:

1. Common adult diseases result from complex interactions between genes, epigenetics, and the environment.
2. Genetic tests offer opportunities for prevention, diagnosis, and personalized treatment, with clinical utility varying by disease.
3. The limitations of genetic testing stem from the etiological complexity of multifactorial diseases, requiring genetic counseling for result interpretation and communication.

Keywords: common adult diseases, multifactorial, genetic risk, risk stratification, polygenic risk score, genetic counseling.

Резюме. Показания и ограничения генетического тестирования для распространенных заболеваний взрослых.

Генетические тесты для распространенных заболеваний взрослых, таких как хронические мультифакториальные состояния, включая сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания, рак, нейродегенеративные расстройства и аутоиммунные заболевания, позволяют оценивать индивидуальный риск, выявлять предрасположенных лиц на ранних стадиях и оптимизировать стратегии профилактики или лечения.

Цель: Обобщить данные о доступных генетических тестах для основных категорий распространенных заболеваний взрослых, с примерами, показаниями и ограничениями.

Материалы и методы: Проанализированы научные публикации за период 2015–2025 годов, включая нарративные обзоры, систематические обзоры, наблюдательные исследования и клинические рекомендации.

Результаты: Генетическое тестирование при распространенных заболеваниях взрослых в основном основано на полигенных оценках риска (PRS), генотипировании SNP или целевых панелях. Тестирование проводится в рамках специализированных генетических консультаций и рекомендуется в определенных клинических контекстах: раннее заболевание (например, рак до 50 лет), положительный семейный анамнез в нескольких поколениях, атипичные клинические проявления, терапевтические показания (например, фармакогеномика) и репродуктивное консультирование. В каждом случае генетическое тестирование имеет свои показания и ограничения. Ограничения связаны с неполной пенетрантностью генов, из-за чего не все лица с патогенным вариантом проявляют заболевание; ни одна генетическая мутация не определяет риск полностью; а также с вариабельностью экспрессии генов, когда лица с одной и той же мутацией могут иметь различные клинические формы. Эпигенетические и экологические факторы также влияют на риск.

Выводы:

1. Распространенные заболевания взрослых возникают в результате сложных взаимодействий между генами, эпигенетикой и окружающей средой.
2. Генетические тесты предоставляют возможности для профилактики, диагностики и персонализированного лечения, их клиническая полезность варьируется в зависимости от заболевания.
3. Ограничения генетического тестирования обусловлены этиологической сложностью мультифакториальных заболеваний, что требует генетического консультирования для интерпретации и обсуждения результатов.

Ключевые слова: распространенные заболевания взрослых, мультифакториальные, генетический риск, стратификация риска, полигенная оценка риска, генетическое консультирование.

Introducere.

Bolile comune ale adultului – precum diabetul zaharat de tip 2, bolile cardiovasculare, cancerul, bolile neurodegenerative și cele autoimune - au la bază mecanisme complexe ce implică interacțiuni între *variații genetice predispozante, modificări epigenetice și factori de mediu*. Înțelegerea acestor interacțiuni este esențială pentru prevenție, diagnostic precoce și tratamente personalizate. Accentuăm, că factorii genetici oferă o bază de risc, dar nu determină automat boala, modificările epigenetice mediază adaptarea sau maladaptarea genelor la mediu, iar stilul de viață, dacă este corectat, poate reduce semnificativ riscul bolii chiar și în prezența predispoziției genetice. Testele genetice oferă o estimare a riscului individual.

Testarea genetică pentru predispoziția la boli comune ale adulților a avansat semnificativ datorită descoperirilor genomice rapide. Aceste teste pot identifica gene de susceptibilitate pentru afecțiuni precum cancerul, bolile cardiovasculare, tulburările neurologice, diabet, astm, etc.. Cunoașterea genelor cu risc ridicat permite indivizilor să facă alegeri informate privind stilul de viață și permite detectarea și intervenția timpurie. Informațiile despre riscul genetic pot, de asemenea, să ghideze deciziile terapeutice și să evalueze condiția fizică la persoanele sănătoase. Pe măsură ce testarea genetică devine mai răspândită, este probabil ca aceasta să aibă un impact asupra diagnosticului și gestionării tulburărilor comune în cadrul asistenței medicale primare.

Scopul.

Sintetiza datelor despre testele genetice disponibile pentru principalele categorii de boli comune ale adultului, cu exemple relevante, indicații și limite.

Material și metode.

Am analizat lucrări științifice, preponderent din perioada 2015-2025, printre care recenzii narative, revizuiri sistematice, studii observaționale, ghiduri clinice. Fiecare lucrare a fost evaluată pentru 5 aspecte cheie: tipuri de studii, studii genetice, teste genetice cu indicații și limite, abordări de testare, impact clinic.

Rezultate.

Bolile comune ale adulților reprezintă un grup larg de afecțiuni care afectează o proporție

semnificativă a populației adulte la nivel mondial. Acestea includ afecțiuni cronice neinfecțioase, infecțioase cronice, tulburări metabolice, autoimune, neurologice și psihiatrice. În general, aceste boli sunt *multifactoriale*, iar înțelegerea rolului *geneticii* în aceste boli este esențială pentru diagnostic precoce, prevenție și tratament personalizat.

Factorii genetici sunt reprezentați de variații ale secvenței moleculelor de ADN moștenite de la părinți și includ SNP-uri (polimorfisme cu un singur nucleotid), deleții, duplicări nucleotidice. Factori epigenetici sunt asociați cu modificările reversibile ale expresiei genelor fără alterarea secvenței ADN. Acestea implică metilarea ADN, modificările histonelor (acetilare, metilare etc.), ARN-uri non-codante (ex. microARN), care, în general, modifică transcripția unor gene. Epigenetica reglează expresia genică adaptivă sau disfuncțională în răspuns la mediu. Epigenomul este modificabil, reacționează la stilul de viață și expuneri externe, efectele epigenetice se pot transmite transgenerațional, poate fi țintă terapeutică (inhibitori HDAC ai histon deacetilazei sunt deja folosiți în oncologie). Factorii de mediu includ toți agenții externi care pot influența sănătatea umană: dieta, activitatea fizică, stresul psihosocial, expunerile toxice, fumatul, alcoolul, infecțiile etc. *Exposomul* – totalitatea expunerilor la care este supus un individ – este considerat a doua „semnătură personală" a sănătății, alături de genom.

Bolile comune ale adulților sunt afecțiuni cronice, care afectează calitatea vieții și contribuie la povara globală a sănătății. Prevalența globală a hipertensiunii este estimată la 30–45% cu debut după 40 ani; diabetului zaharat tip 2 - 10% cu debut după 45 ani; bolii Alzheimer - 6–8% cu debut după 65 ani; BPOC – 5–8%, vârsta de debut 40 ani; depresiei majore – 4–5%; artrozei – 10–15%, debut după 50 ani; cancerului mamar – 12–13% , debut la 40–70 ani.

Testele genetice utilizate în clinica adultului pot fi împărțite în mai multe categorii (tabelul 1), în funcție de numărul de gene analizate și scopul investigației.

Cancerul este una dintre cele mai studiate arii în testarea genetică pentru predispoziție, datorită existenței unor gene cu penetranță mare. Unele boli cardiovasculare prezintă forme monogenice, altele au o predispoziție genetică poligenică. Diabetul are

Tabelul 1.

Caracteristica testelor genetice în bolile comune ale adultului

Tip de test	Descriere
Teste pentru o singură genă	Analizează mutații într-o genă specifică cu risc crescut
Teste de tip panel	Testează simultan mai multe gene asociate cu o boală
Scoruri de risc poligenic (PRS)	Integrează efectele a sute sau mii de SNP-uri într-un scor de risc
Secvențierea exomului/genomului	Analiză extinsă a tuturor genelor (sau întregului genom)
Testare farmacogenetică	Identifică variante genetice care influențează răspunsul la medicamente

Tabelul 2.

Exemple de teste genetice pentru boli comune ale adultului

Boală	Gene testate	Tip de test	Indicații
Cancer mamar/ovarian	*BRCA1, BRCA2, PALB2*	Test singură genă/panel	Risc crescut. Testarea recomandată și rudelor.
Cancer de prostată	*HOXB13, BRCA2*	Panel	Predispoziție moderată până la ridicată
Hipercolesterolemie familială	*LDLR, APOB, PCSK9*	Panel	Depistare precoce, → prevenție complicații
Boala coronariană	Multiple SNP (PRS)	Scor poligenic	Identifică riscul la persoane aparent sănătoase
Cardiomiopatii ereditare	*LMNA, MYH7, RYR2*	Panel	Indicație în screeningul pentru moarte subită
DZ tip 2	*TCF7L2, SLC30A8,FTO*	Scor poligenic	Stratificare a riscului și prevenție personalizată
Boala Alzheimer	*APOE-ε4*, *TREM2*	SNP/PRS	Deoarece *APOE-ε4* crește riscul de 3-15 ori
Boala Parkinson	*LRRK2, SNCA, GBA*	Panel	Mai frecvente în anumite populații (ex. evrei aşkenazi)

o componentă poligenică majoră, dar există și forme monogenice (MODY) importante clinic. Predispoziția genetică este importantă în boala Alzheimer și Parkinson, în special în formele familiale. Testarea genetică este realizată în cadrul unui consult genetic specializat și este recomandată în anumite contexte clinice: debut precoce al bolii (ex: cancer la vârsta <50 ani), istoric familial pozitiv pe mai multe generații, prezentări clinice atipice, indicații terapeutice (ex: farmacogenomică), consiliere reproductivă. În fiecare situație testarea genetică are anumite indicații și limite (tabelul 2).

Testele genetice nu confirmă sau exclud boala în majoritatea afecțiunilor multifactoriale, deoarece implică multiple gene (polimorfisme comune sau rare) cu efecte variabile asupra riscului de boală. Stratificarea genelor de risc are un rol esențial în prevenția personalizată, stabilirea prognosticului și identificarea strategiilor terapeutice.

Criteriile de stratificare a genelor de risc pot fi clasificate în:

– gene cu penetranță mare, reprezentate de variante rare cu efect major;

– gene cu penetranță moderată, reprezentate de variante frecvente cu risc intermediar;

– polimorfisme comune / SNP-uri, reprezentate de variante cu efecte mici, dar cumulative;

– scoruri poligenice (PRS) prin calcularea riscului total pe baza a sute/mii de SNP-uri.

Testele genetice disponibile permit stratificarea populației în grupuri de risc scăzut, mediu sau crescut și teste farmacogenetice.

În bolile cardiovasculare sunt supuse testării diverse gene: *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* responsabile de metabolismul lipidic și hipercolesterolemie familială, cu ***risc mare*** pentru ateroscleroză, boala ischemică a cordului; *NOS3, ACE, AGT* responsabile de vasodilatație, controlul RAAS, cu ***risc moderat*** pentru hipertensiune arterială; *CDKN2B-AS1 (locus 9p21)* implicată în reglarea ciclului celular și ***risc scăzut*** de boală coronariană.

Pentru bolile neurodegenerative și psihiatrice sunt supuse testării genele: APOE-ε4 responsabilă de metabolismul lipidic, formarea plăci amiloide cu risc mare pentru boala Alzheimer; MAPT, SNCA responsabile de stabilitate microtubulară și plasticitatea sinapselor cu risc moderat pentru boala Parkinson; COMT, DISC1, CACNA1C responsabile de neurotransmisie se asociază cu risc scăzut sau moderat pentru schizofrenie, bipolaritate.

În bolile metabolice genele: TCF7L2 responsabilă de semnalizare Wnt și secreție insulinică determină un risc moderat pentru diabet zaharat tip 2; FTO, MC4R ce codifică factori reglatori ai apetitului se asociază cu un risc scăzut la obezitate; SLC30A8, PPARG implicate în sensibilitatea celulară la insulină determină un risc moderat pentru diabet zaharat tip 2.

Pentru evaluarea predispoziției în formele sporadice și familiale de cancer sunt testate genele: BRCA1/2 ce sunt responsabile de repararea ADN cu risc mare de cancer mamar, ovarian; CHEK2, PALB2, ATM ce codifică pentru factori implicați în reparare ADN se asociază cu risc moderat pentru cancer mamar, pancreatic; TERT, TP53, CDKN2A ce codifică proteinele telomerazei și factori supresori tumorali se asociază cu risc variabil pentru multiple cancere.

Evaluarea genelor de risc în funcție de debutul, progresia, complicațiile și răspunsul la tratament oferă o înțelegere mai profundă a influenței genetice de-a lungul istoriei naturale a bolilor. Studiile demonstrează că unele gene pot fi asociate *cu un debut mai precoce a bolii*, cresc susceptibilitatea sau declanșează dezvoltarea timpurie, ex.: APOE, 9p21 pentru boli cardiovasculare; APOE-ε4, TREM2 – boli neurodegenerative; BRCA1/2, APC – cancer; TCF7L2, KCNJ11 – DZ2; HLA-DRB1, PTPN22 – boli autoimune. Alte gene care modulează cât de rapidă sau severă devine boala sunt *responsabile de progresia bolii*, ex.: PCSK9, HDAC9 pentru boli cardiovasculare; MAPT, SNCA – boli neurodegenerative; TP53, KRAS – cancer; SLC2A4, FTO – DZ2, STAT4, IRF5 – boli autoimune. Genele care influențează riscurile de comorbidități sau leziuni sistemice sunt *responsabile de apariția complicațiilor*, ex.: ACE, NOS3 pentru boli cardiovasculare; MTHFR, HTT – boli neurodegenerative; VEGFA, CXCR4 – cancer; MTHFR, VEGFA – DZ2; TNFAIP3, IL6 – boli autoimune. Genele care afectează metabolismul, eficacitatea sau toxicitatea medicamentelor pot influența clearance-ul medicamentului, răspunsul imun la medicamente, riscul de efecte adverse, ex.: CYP2C19, SLCO1B1 pentru boli cardiovasculare; COMT, DRD2– boli neurodegenerative; ERBB2 (HER2), DPYD, UGT1A1– cancer; SLC22A1, CYP2C9 – DZ2; HLA-B*58:01, TPMT – boli autoimune.

În unele afecțiuni cronice și în special în cancer se utilizează terapia țintită care folosește medicamente sau alte substanțe pentru a viza în mod specific căile moleculare implicate în creșterea, progresia sau răspândirea bolii (tabelul 3). Administrarea terapiei țintite necesită teste moleculare/genetice înainte de utilizare.

Testele genetice pentru predispoziția la bolile comune ale adultului oferă o valoare importantă în medicina personalizată, contribuind la prevenție, monitorizare și tratamente direcționate. Cu toate

Tabelul 3.

Exemple de terapii țintite în bolile comune ale adulților

Indicații	Medicament țintit	Ținta /mecanism
Cancer de sân HER2-positiv	Trastuzumab	Inhibă receptorul HER2
Cancer pulmonar NSCLC cu mutație EGFR	Erlotinib, Osimertinib	Mutații EGFR
Cancer colorectal de tip sălbatic KRAS, care exprimă EGFR	Cetuximab	EGFR
Melanom metastatic cu mutație BRAF	Vemurafenib	Mutație BRAF V600E
Leucemie mieloidă cronică cu t(9; 22), BCR-ABL	Imatinib	Proteina de fuziune BCR-ABL

acestea, aplicarea lor trebuie să țină cont de contextul clinic, familial și psihosocial, fiind însoțită de consiliere genetică. Generalizând informațiile analizate scoatem în evidență limitele testelor genetice: *complexitate etiologică* – majoritatea bolilor multifactoriale implică sute sau mii de variante genetice cu efecte mici, ceea ce face dificilă interpretarea riscului individual doar pe baza geneticii; *validitate limitată inter-populațională* - multe scoruri poligenice au fost dezvoltate pe populații europene și pot avea o acuratețe scăzută la alte grupuri etnice; *lipsa standardizării* – există variație în metodologia de calcul al scorurilor genetice și lipsesc standarde internaționale pentru interpretare; *penetrare genetică redusă* - chiar și purtarea unor variante cu risc crescut nu garantează dezvoltarea bolii, iar absența lor nu exclude apariția bolii; *influența factorilor de mediu* - dieta, activitatea fizică, expunerea la toxine sau stres pot modifica semnificativ riscul real, ceea ce limitează predicția genetică izolată; *impactul psihologic și etic* – cunoașterea predispoziției genetice poate induce anxietate, stigmatizare sau decizii medicale neinformate; *confidențialitatea și discriminarea genetică* – există riscuri privind utilizarea abuzivă a datelor genetice de către angajatori sau asiguratori; *necesitatea consilierii genetice* – interpretarea și comunicarea rezultatelor trebuie realizate de personal medical specializat pentru evitarea interpretărilor greșite.

Discuții.

Testarea genetică are scopul de a identifica variante moștenite care cresc probabilitatea unei persoane de a dezvolta o boală în cursul vieții. Aceste teste nu oferă un diagnostic, ci un grad estimativ de risc. Prin urmare, este esențială interpretarea rezultatelor în contextul clinic, familial și personal. Factorii de mediu (dieta, fumatul, stresul etc.) și factorii epigenetici pot reduce sau amplifica riscul determinat genetic.

Studiile demonstrează că unele gene pot fi asociate cu un debut mai precoce a bolii, alte gene sunt responsabile de progresia bolii, sunt gene care influențează apariția complicațiilor, unele gene care afectează metabolismul, eficacitatea sau toxicitatea medicamentelor.

Testarea genetică în bolile comune ale adultului este bazată în mare parte pe scoruri de risc poligenic (PRS), genotiparea SNP sau panouri țintite. Dar, nu există o singură mutație genică ce determină riscul, rezultatele testării prezintă utilitate clinică scăzută până la moderată pentru majoritatea cazurilor. Explicații ar putea fi: interacțiunea genă-mediu (de exemplu, stilul de viață, fumatul, dieta), diferențele etnice în exprimarea genelor.

Testarea genetică trebuie realizată în cadrul unui consult genetic specializat și este recomandată în anumite contexte clinice: debut precoce al bolii (ex: cancer la vârsta <50 ani), istoric familial pozitiv pe mai multe generații, prezentări clinice atipice, indicații terapeutice (ex: farmacogenomică), consiliere reproductivă.

Concluzii.

1. Bolile comune ale adultului reprezintă boli multifactoriale, rezultă din interacțiuni complexe între gene, epigenetică și mediu. Factorii genetici oferă o bază de risc, dar nu determină automat boala.

2. Testele genetice pentru boli comune ale adultului oferă oportunități majore în prevenție, diagnostic și tratament personalizat, identifică rudele cu risc, permite intervenția timpurie și se bazează pe teste poligenice, secvențierea panelurilor de gene și analiza farmacogenomică; utilitatea clinică este diferită în funcție de boală.

3. Limitele testării genetice sunt determinate de complexitatea etiologică a bolilor multifactoriale ce implică sute sau mii de variante genetice cu efecte mici, ceea ce face dificilă interpretarea riscului individual, validitate limitată inter-populațional, penetrare genetică redusă a unor variante de risc, influența factorilor de mediu, impactul psihologic și etic, necesitatea consilierii genetice pentru interpretarea și comunicarea rezultatelor.

Bibliografie.

1. Choi S.W., et al. *Tutorial: a guide to performing polygenic risk score analyses*. In: Nat Protoc 15, 2759–2772 (2020). https://doi.org/10.1038/s41596-020-0353-1
2. Christiansen M.K., et al. *Polygenic risk scores in coronary artery disease.* In: Curr Opin Cardiol. 2023 Jan 1;38(1):39-46.
3. Iwaki H., et al. *Genomewide association study of Parkinson's disease clinical biomarkers in 12 longitudinal patients' cohorts*. In: Mov Disord 2019; 34(12): 1839–1850.
4. Jansen, I.E., et al. *Genome-wide meta-analysis identifies new loci and functional pathways influencing Alzheimer's disease risk*. In: Nat Genet 51, 404–413 (2019). doi:10.1038/s41588-018-0311-9
5. Kachuri L., et al. *Principles and methods for transferring polygenic risk scores across global populations*. In: Nat Rev Genet. 2024 Jan;25(1):8-25. doi: 10.1038/s41576-023-00637-2.
6. Khera A.V., et al. *Polygenic Prediction of Weight and Obesity Trajectories from Birth to Adulthood*. In: Cell. 2019 Apr 18;177(3):587-596.e9. doi: 10.1016/j.cell.2019.03.028.
7. Kuchenbaecker K.B., et al. *Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers*. In: JAMA. 2017 Jun 20;317(23):2402-2416. doi: 10.1001/jama.2017.7112.
8. Lewis C.M., Vassos E. *Polygenic risk scores: from research tools to clinical instruments*. In: Genome Med 12, 44 (2020). doi.10.1186/s13073-020-00742-5
9. Martin A.R., et al. *Clinical use of current polygenic risk scores may exacerbate health disparities*. In: Nat Genet. 2019 Apr;51(4):584-591. doi: 10.1038/s41588-019-0379-x. Epub 2019 Mar 29. Erratum in: Nat Genet. 2021 May;53(5):763. doi: 10.1038/s41588-021-00797-z.
10. Serrano-Pozo A., et al. *APOE and Alzheimer's disease: advances in genetics, pathophysiology, and therapeutic approaches*. In: Lancet Neurol. 2021 Jan;20(1):68-80. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30412-9.
11. Yun J.S. *Polygenic risk score: a useful clinical instrument for disease prediction and risk categorization*. In: Cardiovasc Prev Pharmacother. 2022;4(1):13-17.

C.Z.U.: 616.24-002.5-07-08
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.2-82.35

TEHNOLOGIA CRISPR – DIAGNOSTIC INOVATIV PENTRU TUBERCULOZA MULTIDROG-REZISTENTĂ

Ecaterina CERNOV, ORCID: 0009-0000-2658-9448[1]
Elena CHESOV, ORCID: 0000-0001-8942-2282[1,2],
Stela RACOVIȚĂ, ORCID: 0000-0002-0900-0096[1,2]
[1]Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
[2]Centrul de Medicină Personalizată, Laboratorul de genetică
email: *elena.chesov@usmf.md*

Rezumat.
Tuberculoza multidrog-rezistentă (TB-MDR) rămâne o provocare majoră de sănătate publică, cu aproximativ 400.000 de cazuri raportate global în 2023. Republica Moldova se numără printre țările cu cea mai mare incidență a TB-MDR din regiunea europeană. În acest context, aplicarea unei metode de diagnostic mai rapide, cu sensibilitate și specificitate mai superioare comparativ cu metodele existente de diagnostic al tuberculozei, cum ar fi cele bacteriologice sau cele moleculare, precum GeneXpert, care ar putea face posibilă detectarea *Mycobaterium tuberculosis* (MTB) chiar și în probe modeste, sau în absența sputei, devine emergentă. Această lucrare sintetizează datele recente din literatura de specialitate referitoare la utilizarea CRISPR-Cas în diagnosticul tuberculozei (TB), cu accent pe acuratețea diagnostică, metodele de amplificare și potențialul aplicării în regiuni cu resurse limitate.

Tehnologia CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats), oferă o nouă, precisă și eficientă abordare a diagnosticului rapid al TB-MDR, important în stabilirea precoce a diagnosticului și inițierea cât mai devreme a tratamentului potrivit – etape-cheie în prevenirea răspândirii globale a tuberculozei multidrog-rezistente. Acest articol explorează mecanismul de diagnostic CRISPR, avantajele acestuia și analiza comparativă cu metodele folosite la moment în diagnosticul tuberculozei (TB).

Cuvinte cheie: TB-MDR, diagnostic, CRISPR-Cas, mutații, *Mycobacterium tuberculosis.*

Summary. CRISPR technology – innovative diagnostics for multidrug-resistant tuberculosis.
Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) remains a major public health challenge, with approximately 400,000 cases reported globally in 2023. The Republic of Moldova is among the countries with the highest incidence of MDR-TB in the European region. In this context, the application of a faster diagnostic method, with higher sensitivity and specificity compared to existing tuberculosis diagnostic techniques—such as bacteriological or molecular methods like GeneXpert—which could enable the detection of *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) even in modest samples or in the absence of sputum, becomes increasingly urgent.

This paper synthesizes recent data from the scientific literature regarding the use of CRISPR-Cas in tuberculosis (TB) diagnostics, with a focus on diagnostic accuracy, amplification methods, and its potential applicability in resource-limited settings.

The CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) technology offers a new, precise, and efficient approach to the rapid diagnosis of MDR-TB, which is crucial for early diagnosis and timely initiation of appropriate treatment—key steps in preventing the global spread of multidrug-resistant tuberculosis.

This article explores the CRISPR diagnostic mechanism, its advantages, and a comparative analysis with currently used tuberculosis (TB) diagnostic methods.

Keywords: MDR-TB, diagnosis, CRISPR-Cas, mutations, *Mycobacterium tuberculosis.*

Резюме. Технология CRISPR – инновационная диагностика множественно-устойчивого туберкулеза.
Туберкулёз с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) остаётся одной из серьёзных проблем общественного здравоохранения, с приблизительно 400 000 зарегистрированных случаев по всему миру в 2023 году. Республика Молдова входит в число стран с наивысшей заболеваемостью МЛУ-ТБ в Европейском регионе. В этом контексте особенно актуально внедрение более быстрой диагностической методики, обладающей большей чувствительностью и специфичностью по сравнению с существующими методами диагностики туберкулёза, такими как бактериологические или молекулярные методы, например GeneXpert, что позволит выявлять *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) даже в малых образцах или при отсутствии мокроты.

Настоящая работа обобщает последние данные научной литературы, касающиеся использования технологии CRISPR-Cas в диагностике туберкулёза (ТБ), с акцентом на точность диагностики, методы амплификации и потенциал применения в условиях с ограниченными ресурсами.

Технология CRISPR (повторяющиеся палиндромные участки с регулярными интервалами, сгруппированные в кластеры) предлагает новый, точный и эффективный подход к быстрой диагностике МЛУ-ТБ, что имеет решающее значение для раннего установления диагноза и своевременного начала соответствующего лечения — ключевые этапы в предотвращении глобального распространения туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью.

В статье рассматриваются диагностический механизм CRISPR, его преимущества и сравнительный анализ с существующими методами диагностики туберкулёза (ТБ).

Ключевые слова: МЛУ-ТБ, диагностика, CRISPR-Cas, мутации, *Mycobacterium tuberculosis.*

Introducere.

Tuberculoza continuă să reprezinte o problemă majoră în domeniul sănătății publice, necesitând metode de diagnostic rapide și fiabile [1]. Conform ”Raportului Global privind Tuberculoza 2024”, publicat de OMS, au fost depistate 10.8 milioane de cazuri noi de TB în anul 2023, dintre care 400.000 (3.7%) erau pacienți cu tuberculoză multidrog-rezistentă (TB-MDR) sau rifampicin-rezistentă (RR)[2]. Severitatea acestei maladii infecțioase și caracterul epidemic ce-l poartă este ilustrat prin mortalitatea înaltă la nivel mondial a 1.25 milioane de oameni în 2023, accentuând necesitatea unor mecanisme eficiente de control al bolii. Abordările de diagnostic convenționale, cum ar fi cultura, microscopia și GeneXpert, au contribuit în mod semnificativ la controlul TB, dar au și limite în ceea ce privește detectarea TB-MDR. Tehnologia CRISPR-Cas, recunoscută inițial pentru aplicațiile sale în editarea genomică, a fost recent adaptată în sisteme de diagnostic molecular datorită specificității secvențiale și capacității de a funcționa la temperaturi izoterme, făcând-o potrivită pentru utilizarea în teren [3, 4].

Scopul acestei lucrări este analiza datelor recente din literatura de specialitate referitoare la utilizarea CRISPR-Cas în diagnosticul tuberculozei, cu accent pe acuratețea diagnostică, și caracteristica comparativă cu metodele bacteriologice și moleculare convenționale de diagnostic.

Material și Metode.

Cercetarea a fost efectuată în baza analizei articolelor din PubMed. Pentru identificarea articolelor, au fost utilizați următorii termeni de căutare: “tuberculosis”, “resistance”, “diagnosis”, “CRISPR”. Au fost selectate studiile relevante publicate între 2020 și 2025.

Rezultate.

În urma unei analize sistematice a bazei de date PubMed, au fost identificate un număr total de 16.466 de articole publicate în ultimii cinci ani (2020–2025) care abordează metodele de diagnostic al tuberculozei. Dintre acestea, doar 39 de articole investighează utilizarea tehnologiilor bazate pe platforme CRISPR ca metodă de diagnostic pentru *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). Mai mult, din aceste 39 de studii, doar 16 articole includ date privind detecția rezistenței la medicamente a MTB, analizând aplicabilitatea platformelor CRISPR în contexte clinice.

Mecanismul de acțiune al sistemului CRISPR-Cas, identificat inițial ca parte a răspunsului imun adaptativ al procariotelor împotriva infecțiilor virale și a altor elemente genetice străine, este important în înțelegerea modului în care această tehnologie poate fi adaptată ca instrument de diagnostic molecular [5, 6]. Această adaptare permite detectarea specifică a unor mutații genetice, inclusiv a celor responsabile pentru rezistența la medicamente în cazul bacteriei *Mycobacterium tuberculosis*. Secvențele de ADN CRISPR sunt formate din numeroase regiuni repetitive scurte și sunt despărțite de către spaceri complementari ADN-ului bacteriofagilor sau altor sisteme genetice invadatoare. Din moment ce un material genetic străin atacă bacteria, sistemul CRISPR-Cas se adaptează, bacteriile preluând genele străine și înglobându-le în propriul genom. Astfel, la un următor contact cu organismul străin (un virus sau o plasmidă), din secvențele CRISPR, care conține spacerii ce recunosc ADN-ul străin, se vor transcrie un crARN (CRISPR ARN) și un tracrARN (ARN trans-activant). Aceste secvențe de ARN se vor lega complementar pentru a crea ARNg (ARN-ghid), la care se alătură proteina Cas, care va folosi ARNg, ca să identifice locul specific ce necesită tăiat [7]. Pentru clivaj este indispensabilă prezența unei secvențe amplasate imediat de regiunea-țintă, care este numită PAM (protospacer adjacent motif). Totuși, secvența de ARN care este complementară ADN-ului viral cunoscut este liberă, și la recunoașterea acestuia, proteina Cas, prin activitatea sa nucleazică, va cliva genele străine, ca și mecanism de apărare [3, 4, 7].

Acest mecanism, care există natural în bacterii, poate fi utilizat pentru detectarea secvențelor mutante din ADN-ul *Mycobacterium tuberculosis*, după aceleași principii.

Procesul de diagnostic prin sistemul CRISPR-Cas implică 3 etape: adaptare, clivaj și interferență [8]. În timpul primei faze, fragmentul de ADN străin

este inserat într-un locus CRISPR, astfel devenind un spacer, care, ulterior, va fi folosit ca o matriță pentru sinteza crARN. În faza a doua, se formează moleculele mici de ARN care conțin secvența complementară ARN a spacer-ului, deci are loc crearea crARN sau ARNg. În ultima fază, are loc recunoașterea ADN-ului țintă de către complexul CRISPR, cu ajutorul ARNg, și este clivat de Cas (Figura 1).

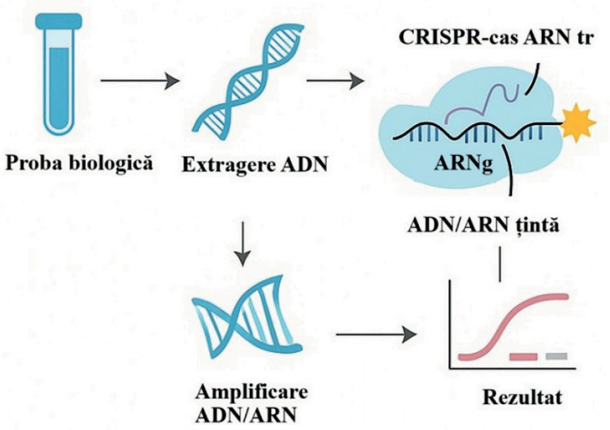


Figura 1. Etapele procesului de diagnostic prin platforma CRISPR-Cas

Este nevoie de două structuri: ARN-ul ghid unic (ARNsg), ce va recunoaște secvența-țintă în gena de interes, și endonucleaza Cas, care va cliva lanțul de ADN. Cas și ARNg pot forma un complex ribonucleoproteic eficient, care va depista și degrada ADN-ul țintă, având PAM adiacent acestuia [9].

Familia de endonucleaze Cas include: Cas9, poate fi utilizată pentru editare genică, țintește ADN dublu-catenar, necesită prezența PAM, și nu are activitate enzimatică colaterală; Cas12 – țintește ADN dublu-catenar, necesită PAM, are activitate colaterală, este utilizată în diagnosticul molecular, editarea ADN-ului, poate genera un semnal amplificat, datorită activității endonucleazice programabile și specifice; ADN-ul dublu-catenar poate fi obținut prin amplificare izotermă (LAMP); Cas13, ce țintește ARN-ul monocatenar, nu necesiă PAM, dar totuși este nevoie de efectuarea transcripției in vitro pentru a pune la dispoziție ținta de ARN monocatenar, ceea ce este consumator de timp și costisitor financiar, și e util în depistarea virusurilor ARN; iar Cas14 – țintește ADN monocatenar, detectează fragmente foarte mici de ADN, cum ar fi SNP-urile (polimorfisme de un singur nucleotid), nu necesită PAM, are o greutate moleculară mai mică decât Cas12a, detaliu benefic și mai potrivit pentru expresia în E.coli, dar poate avea nevoie de PCR pentru amplificarea ADN-ului țintă, lucru ce este consumator de timp, și poate avea activitate colaterală [10–13].

În linii generale, prin CRISPR-Cas, rezistența MTB va fi detectată la utilizarea ARNg, una din proteinele Cas, a cărei activitate va fi stimulată de prezența mutației căutate, iar clivajul va fi extins asupra unei probe fluorescente, generând un semnal detectabil, în cazul prezenței secvenței genetice țintă, care va confirma mutația și va indica medicilor despre posibilitatea sau imposibilitatea folosirii medicamentelor necesare [11, 15, 16].

Rezistența MTB la medicamente este condiționată de apariția unor mutații de tip SNP în genomul bacteriei, fapt ce o face insensibilă la anumite antibiotice folosite în tratamentul bolnavilor de TB. Pentru a putea folosi tehnica de diagnostic folosind CRISPR-Cas, este necesară cunoașterea exactă a mutațiilor care conduc la rezistență, pentru a decide care din ele vor fi potrivite pentru inițierea tratamentului și care trebuie evitate [10, 17].

Medicația antituberculoasă de primă linie este reprezentată de rifampicină, isoniazidă, pirazinamidă și etambutol; dacă MTB este rezistentă la rifampicină și isoniazidă, atunci o numim TB-MDR. Terapia modernă pentru TB-MDR include medicamente recent aprobate precum bedaquilina, delamanid, pretomanid și linezolid, care au revoluționat tratamentul formelor rezistente [18]. Cea mai de temut și rară variantă a rezistenței la antituberculoase, o prezintă, în final, multidrog rezistența extinsă (TB-XDR), atunci când MTB capătă rezistență atât la medicamentele de primă linie – rifampicină și isoniazidă, cât și la orice fluorochinolonă (ex. levofloxacină, moxifloxacină), și rezistență la cel puțin un medicament din grupa A, cum ar fi bedaquilina sau linezolid.

Rezistența la antibiotice se poate explica prin modificări la 4 nivele: alterarea permeabilității peretelui celular, funcției pompei de eflux, metabolismului celular și apariția de mutații genetice [19].

Este de mare utilitate să se cunoască unde anume au loc mutațiile, pentru a sintetiza sisteme CRISPR-Cas ce se vor potrivi secvențelor mutante, pentru confirmarea rezistenței [20–22].

Cel mai frecvent utilizate ezime din familia Cas, în cadrul sistemelor CRISPR-Cas, în scopul depistării mutațiilor genetice ale MTB sunt: Cas9, Cas12, Cas13, Cas14. Aceste proteine fac parte din sisteme CRISPR-Cas de clasa 2, dintre care: Cas9 este clasificată drept tip II, Cas12 și Cas14 – tip V, Cas 13 – tip VI (Figura 3). Toate aceste sisteme Cas dispun de caracteristici distincte, precum structuri diferite ale crARN, PAM-uri variate, anumite particularități de țintire și clivare. Fiecare se evidențiază prin utilitate specifică, cu avantaje și dezavantaje specifice [23, 24].

Cas efectuează două tipuri de clivare: cis și trans. Cis-clivarea înseamnă tăierea ADN-ului sau ARN-ului țintă, exact pe care îl ”căuta”, pe când trans-

clivarea (sau clivaj colateral/activitate colaterală) reprezintă activarea enzimei chiar și după tăierea secvenței-țintă, astfel încât clivează ADN-ul sau ARN-ul din jur.

CRISPR-Cas9

Cas9 recunoaște doar secvențe de ADN dublu-catenar, dar acestea nu efectuează activitate de trans-clivare, ci doar cis-clivare, deci utilitatea CRISPR-Cas9 se bazează numai pe proprietatea de a detecta țintit mutația căutată. Cas9 are două domenii active: RuvC, care va tăia doar un lanț de ADN, pe când al doilea domeniu – HNH – taie a doua catenă. Totuși, enzima Cas9, modificată genetic, există în două forme speciale – Cas9n (nickase), în care unul din cele două domenii active a fost dezactivat genetic, și dCas9 (dead Cas9) – care este inactivată complet, deci are proprietatea de a se lega de ADN, fiind ghidată de ARNg, dar nu-l clivează, ci îi blochează expresia genetică [25, 26].

În primul rând, diagnosticul prin CRISPR-Cas va necesita o tehnică de amplificare a secvenței de ADN țintă, de exemplu qRT-PCR. Așadar, se creează ARN-ghid pentru pozițiile S531 și H526 ale genei rpoB responsabilă de rezistența la rifampicină (RIF) a MTB; se va folosi proteina Cas9. Așa cum 97% dintre mutațiile rezistente la rifampicină sunt prezente în gena rpoB, iar 60-86% dintre acestea se află în codoanele 526 și 531, este argumentat de ce anume aceștia vor fi ținta sistemului CRISPR-Cas [9]. Totodată, prezența rezistenței la rifampicină (RIF) este utilizată ca un marker al prezenței rezistenței și la isoniazidă (INH), deoarece mai mult de 90% din tulpinile RIF-rezistente sunt și INH rezistente [9]. La contactul cu ADN-ul bacterian din proba biologică a pacientului, complexul Cas9/ARNg va cliva secvența de ADN de interes, ce conține un PAM adiacent, lucru depistat prin qRT-PCR, folosind proba marcată fluorescent. Localizarea mutației nu trebuie să fie nici prea aproape de PAM, fiindcă ar exista riscul unui semnal fluorescent prea slab, dar, totodată, la o amplasare mai departe de 20-25 de perechi baze (pb) de la PAM există posibilitatea de a genera un semnal apropiat celui care apare în absența mutației. Așadar, distanța optimă dintre PAM și mutație este de 10 baze azotate [26, 27]. De asemenea, este importantă localizarea mutației aproape de capătul 3' al secvenței-țintă a ARNg, acest fapt demonstrând o sensibilitate mai mare față de nepotrivirea de baze, în comparație cu situarea mutației la capătul 5' al secvenței-țintă, permițându-i sistemului CRISPR să funcționeze mai eficient în diferențierea dintre secvențele normale și mutante [27]. Metoda CRISPR-Cas se evidențiază printr-o înaltă sensibilitate și o specificitate de 100%. Din studiile analizate, Cas9 nu a fost utilizat în niciunul dintre studiile de diagnostic clinic asupra *Mycobacterium tuberculosis* (TB sau TB-MDR). Majoritatea aplicațiilor Cas9 se regăsesc fie în studii preclinice sau fundamentale, cum ar fi CRISPRi/CRISPRa pentru identificarea de gene esențiale (ex: vulnerabilități colaterale în tulpini MDR), fie în editare genetică, dar nu sunt descrise în diagnosticul propriu-zis [9, 28].

CRISPR-Cas12a

Cas12a posedă activitate de cis-clivare, când se leagă la ADN dublu-catenar (Figura 2) sau monocatenar, complementar la crARN, dar poate avea activitate colaterală (trans-clivare) specifică pentru ADN monocatenar [29].

Enzima Cas12a poate fi sintetizată în bacterii E.coli specială, capabilă să o producă, dintr-o plasmidă introdusă în aceasta [7]. Cas12a (cunoscută anterior ca și Cpf1) poate fi folosită îndeosebi la depistarea rezistenței MTB la streptomicină, având în vedere faptul că aceasta recunoaște de regulă PAM-uri ce conțin timină, precum TTN/TTTN, ceea ce îi limitează aplicarea, dar care pot fi recunoscute de crARN progrmabil [7]. Astfel, sistemul CRISPR-Cas12a poate fi utilizat în detectarea în gena rpsL a mutațiilor Lys43Arg și Lys88Arg [12]. Pentru a testa eficiența sistemului, se amplifică secvențele ADN ce conțin mutațiile de interes din gena rpsL, se amplifică izotermic primerii potriviți. Încă un avantaj îl reprezintă faptul că sistemul CRISPR-Cas12a necesită la amplificarea RPA doar temperaturi de 37 sau 39°C, ceea ce îl face accesibil pentru utilizare în medii cu resurse limitate [23, 30, 31]. După aceasta, genele rpsL ale MTB sunt adăugate în sistemul de reacție cu Cas12a, iar, după 15 minute la 37 grade Celsius, prezența mutației este confirmată prin rezultatul fluorescent verde [12]. Rolul Cas12a, până la momentul actual, a fost expus prin mai multe aplicații, cum ar fi în DETECTR (DNA endonuclease targered CRISPR trans reporter) – care a folosit, pentru prima dată, activitatea colaterală a Cas12, folosind RPA, a amplificat virusul HPV ; HOLMES (detecție de nivel subatomolar) folosind PCR sau RT-PCR sau LAMP, Cat-SMelor (a moleculelor mici) [32, 11].

Un studiu a evaluat sensibilitatea sistemului, prin adăugarea acestuia la gene din diverși agenți patogeni, precum *Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium bovis*, *Pseudonomas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Staphylococcus aureus*, pentru a verifica dacă sistemul reacționează doar la MTB, și nu la contactul cu alte bacterii. Astfel, doar la interferența cu probele în care erau prezente *Mycobacterium tuberculosis* și *BCG* au fost produse semnale fluorescente puternice, iar în celelalte cazuri

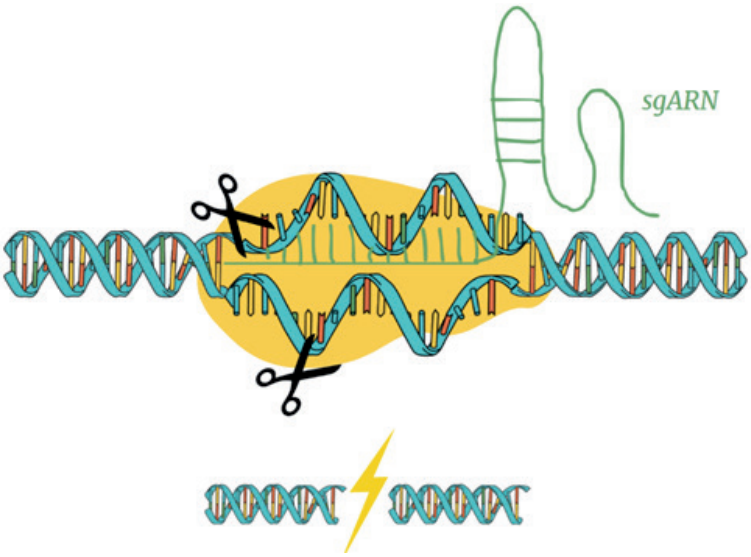


Figura 2. CRISPR-Cas12a clivează ADN-ul dublu-catenar

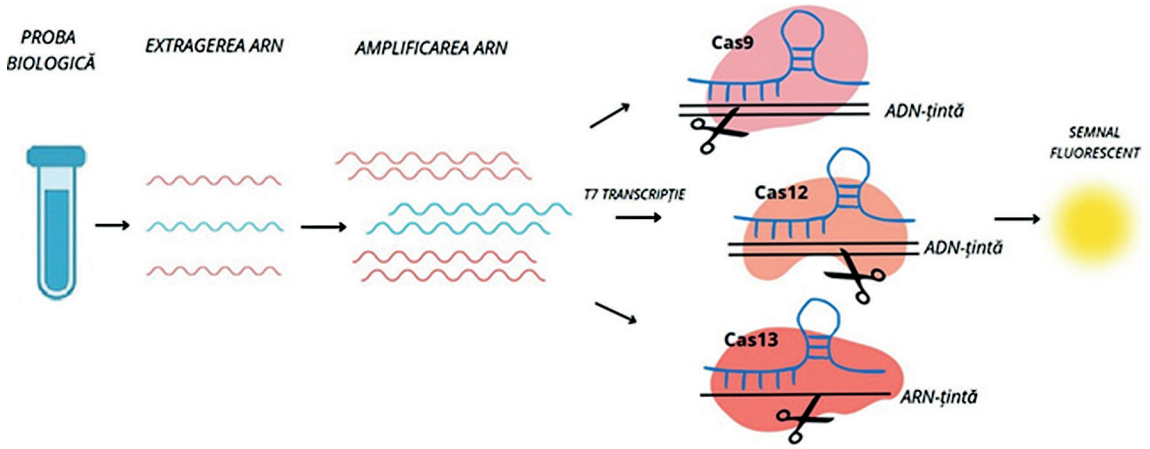


Figura 3. Mecanismul de acțiune a sistemelor CRISPR-Cas 9, Cas 12, Cas13

– fără semnal semnificativ [34]. De asemenea, se estimează o sensibilitate de 88.3% și o specificitate de 94-98%, în comparație cu alte metode, cum este cultura (33%) și Xpert (66%), denotând precizia acestui sistem în diagnosticul TB [33].

CRISPR-Cas13

Enzima Cas13 clivează doar secvențe de ARN, nu și ADN, efectuând două tipuri de clivare: cis și trans. Cis-clivarea presupune tăierea ARN-ului țintă, exact pe care îl ”căuta”, pe când trans-clivarea (sau clivaj colateral) subînțelege activarea enzimei chiar și după tăierea secvenței-țintă, astfel încât clivează ARN-ul din jur. În cazul de față, este utilă activitatea colaterală, întrucât are loc adăugarea la ARN a unui reporter cu un fluorofor (ce va emite lumină) și un quencher (ce are drept scop limitarea emiterii de lumină). Ulterior, din moment ce ținta este determinată, se va declanșa un semnal luminos drept confirmare. Prima platformă care a utilizat această proprietate a Cas13 a fost SHERLOCK (Specific High-sensitivity Enzymatic Reporter unLOCKing), prin amplificarea ADN-ului de interes prin RPA (recombinase polymerase amplification), cu T7-ARN-polimeraza, care va transforma ADN-ul bacterian într-un ARN detectabil de către Cas13 [32].

În mod normal, mecanismul de acțiune urmează acești pași: colectarea probelor biologice de la pacienți, care, se presupune, prezintă rezistență la fluorochinolone; sintetizarea proteinei Cas13a, folosind o plasmidă cu ADN circular ce codifică o variantă a Cas13 umanizată, iar aceasta, introdusă fiind în bacterii E.coli, le stimulează să producă LwCas13a. În final, are loc extragerea, purificarea și stocarea ei. Următorul pas constă în obținerea secvențelor țintă – ARN-țintă și ARN-ghid. În primul rând, are loc sintetizarea regiunilor genei gyrA ce condiționează apariția rezistenței la fluorochinolone, se clonează în plasmide cu mutațiile respective, se

amplifică prin PCR, și, utilizând T7-ARN polimeraza, are loc transcrierea ADN în ARN monocatenar (ssARN). În al doilea rând, ARN-ghid se obține, la fel, prin transcrierea de către T7-ARN polimerază (Figura 3) dintr-un ADN monocatenar cu o secvență crARN complementară mutației. În continuare, are loc detectarea de către Cas13a, care, atunci când recunoaște ARN-ul țintă, clivează și ARN din preajma acesteia, deci manifestă activitate colaterală. Totodată, datoriă unei sonde fluorescente, la activarea Cas13a, se va emana un semnal fluorescent, ce va confirma prezența mutației căutate [34].

Un alt studiu, care, de asemenea, a evaluat fezabilitatea sistemului CRISPR-Cas13 după aceleași principii ale cazului prezentat mai sus, a concluzionat că testul CRISPR pentru diagnosticarea MTB a avut o sensibilitate de până la 97.4%, mai înaltă decât sensbilitatea obținută prin cultura micobacteriană (71.6%) și prin frotiu AFB (48.5%), și a fost cel puțin la fel de sensibil ca GeneXpertMTB/RIF (97.0%) [35].

CRISPR-Cas14a

Cas14 (uneori numit Cas12f) recunoaște ADN monocatenar sau ARN monocatenar, și posedă activitate de trans-clivare specifică pentru ADN-ul monocatenar. Totuși, Cas14 efectuează activitatea colaterală asupra altor molecule de ADN decât cele țintă, astfel secvența de interes este păstrată [32].

Într-un studiu publicat în 2025, a fost explorată activitatea sistemului CRISPR împreună cu enzima Cas14a, și anume pentru detectarea mutațiilor rezistente la rifampicină și isoniazidă. Cas14a este o nuclează ARN-ghidată și programabilă, țintește ADN-ul monocatenar, nu necesită PAM și depistează SNPs [13], [36]. Complexul CRISPR-Cas14a permite detecția simultană a rezistenței la RIF și INH, după o amplificare PCR a genelor rpoB, katG, inhA [13], [33].

Articolele de sinteză prezintă Cas12a, Cas13a, Cas14a ca fiind cele mai utilizate sisteme pentru detectarea acidului nucleic. Cas12a recunoaște ADN, iar Cas13a - ARN, activează mecanisme de clivare colaterală care permit semnalizare prin fluorescență sau benzi laterale (LF) [37–39].

CRISPR în diagnosticul specific al tuberculozei

Studiile aplicate au demonstrat sensibilitate înaltă a metodelor CRISPR-Cas13a în detecția *Mycobacterium tuberculosis* din probe clinice [37, 39]. Platformele LAMP-CRISPR, ERA-CRISPR și CRAFT combină amplificarea izotermă cu detecția CRISPR pentru rezultate rapide [41]. Alte studii au efectuat evaluări clinice care arată sensibilități înalte (>95%) și specificități remarcabile în comparație cu metodele convenționale (GeneXpert, PCR)[1-3,7]. Platformele multiplex CRISPR permit identificarea tulpinilor rezistente la medicamente [13, 42].

Cercetătorii au descoperit că bacteriile *Mycobacterium tuberculosis* rezistente la isoniazidă (din cauza mutațiilor în gena *katG*) dezvoltă vulnerabilități ascunse ca efect secundar al adaptării lor. Aceste vulnerabilități apar în procese esențiale precum respirația celulară, sinteza proteinelor și metabolismul aminoacizilor și nucleotidelor [17, 43].

Folosind tehnologia CRISPRi, transcriptomică și metabolomică, cercetătorii au cartografiat aceste puncte slabe și au arătat că ele pot fi țintite selectiv cu tratamente pentru a distruge tulpinile rezistente – inclusiv în probe clinice. Acest lucru oferă o nouă strategie pentru a trata tuberculoza rezistentă la medicamente, fără a fi nevoie dezvoltarea noilor antibiotice [43].

Compararea tehnologiilor bazate pe CRISPR-Cas cu metodele convenționale de diagnostic al tuberculozei

Sistemele de detecție moleculară bazate pe CRISPR-Cas (în special Cas12a, Cas13a și Cas14a) s-au dovedit efective în diagnosticul rapid al infecției cu MTB, în special în formele rezistente la medicamente. Analizele clinice disponibile indică o sensibilitate de minimum 93%, cu valori frecvente apropiate de 97–98%, și o specificitate ce atinge frecvent 100%, plasându-le în fața metodelor clasice de diagnostic [13,15, 44-45].

Prin comparație, microscopia Ziehl-Neelsen (AFB) rămâne o metodă accesibilă, dar cu o sensibilitate limitată (45–60%). Cultura bacteriană, considerată standardul de aur, prezintă o sensibilitate medie (60–70%) și timpi de obținere a rezultatului de ordinul săptămânilor. GeneXpert MTB/RIF, una dintre cele mai utilizate metode moleculare rapide, oferă sensibilități de 90–98% pentru TB pulmonară, însă are limitări în detectarea multor mutații asociate cu rezistența extinsă (ex. katG, inhA, gyrA) [4, 7, 31, 35].

În acest context, platformele Cas14a și Cas13a au demonstrat o superioritate distinctă în identificarea mutațiilor punctiforme asociate rezistenței la rifampicină (rpoB) și izoniazidă (katG) [13].

Unul dintre cele mai evidente avantaje ale tehnologiilor CRISPR este scurtarea radicală a timpului de diagnostic. Toate platformele CRISPR analizate funcționează în intervale de 30–90 de minute, în contrast cu cultura bacteriană (2–6 săptămâni) sau testele fenotipice de susceptibilitate (DST), care pot dura până la 4 săptămâni. Chiar și comparativ cu GeneXpert (aproximativ 2 ore), platformele CRISPR oferă rezultate mai rapide, facilitând astfel inițierea timpurie a tratamentului și reducerea transmiterii (Tabelul 1).

Tabel 1.

Caracteristici comparative dintre platforma CRISPR-Cas și metodele convenționale de diagnostic al tuberculozei

Caracteristică	CRISPR (Cas12a/13/14a)	Metode clasice (AFB, cultură, GeneXpert)
Timp de rezultat	30–90 min (uneori <1.5 h)	AFB: 1 zi, cultură: 2–6 săpt., Xpert: ~2 h
Sensibilitate	94–98%	AFB: 45–60%, cultură: 70–80%, Xpert: 90–98%
Specificitate	98–100%	Cultură: 98–100%, Xpert: ~95–98%
Detecție rezistență (RIF, INH)	Cas13a, Cas14a: >90–100%	pDST: de încredere, dar lent; GeneXpert: doar RIF
Tipuri de probe	Spută, BALF, puroi, sânge, ser, urină	În principal spută
Necesitate echipamente	Minimă (lateral flow, fluorescență vizuală)	Cultură: laborator BSL-3, GeneXpert: aparat dedicat
Aplicații în MDR-TB	Precizie crescută în identificarea mutațiilor	Limitată fără secvențiere sau DST extins

Tabel 2.

Platformele CRISPR-Cas analizate în studii clinice

Platformă	Tip CRISPR	Probe biologice	Obiectiv	Sensibilitate (%)	Specificitate (%)	Timp analiză	Comparație metode clasice
CRISPR-Cas14a MTB RIF/INH [13]	Cas14a	Izolate clinice (n=60), spută (n=55)	Detectare RIF/INH rezistență	RIF: 93.3 / INH: 97.5	100	~1.5 h	Similară sau superioară pDST
CRISPR-MTB [35]	Cas13a	BALF, spută, puroi (n=401)	Detectare MTB	97.4	n/a	<1.5 h	AFB: 48.5%, cultură: 71.6%, GeneXpert: 97.0
CRISPR-Cas12a pentru Mtb intracelular [7]	Cas12a	BALF, macrofage (in vitro)	Detectare intracelulară MTB	94	100	~1 h	Cultură: 67%, Xpert: 78%
CRISPR-Cas12a ERA [29]	Cas12a	Spută (n=60)	Detectare MTB	100 (fluorescență) / 93.8 (LF)	100	~50 min	Timp mai scurt, sensibilitate crescută
CLAP-TB (Cas12 + RT-LAMP) [53]	Cas12	Spută, urină, ser (n=232, 82 pacienți)	Detectare MTB	98.27	100	~1 h	Fără echipamente sofisticate

Diagnosticarea tuberculozei (TB), în special a formelor multidrog rezistente (TB-MDR), necesită metode rapide, sensibile și accesibile. Tehnologiile emergente bazate pe sistemul CRISPR-Cas, combinate cu tehnici izoterme precum RPA (Recombinase Polymerase Amplification), RAA (Recombinase-Aided Amplification) sau LAMP, au revoluționat diagnosticul molecular prin reducerea considerabilă a timpului și resurselor necesare [33, 46].

Astfel, utilizarea acestor metode permite detectarea rapidă și precisă a MTB, fiind adecvate pentru aplicarea directă în clinici sau la locul îngrijirii pacientului (point-of-care). Întregul proces CRISPR-Cas, de la extracția ADN-ului până la detectarea semnalului, poate fi finalizat într-un interval de la 30 minute până la 3 ore, în timp ce metodele clasice de cultură, necesită între 7-8 zile (cultura lichidă BACTEC MGIT 960) și până la 4-8 săptămâni (medii solide Lowenstein-Jensen/Ogawa) pentru obținerea rezultatelor (Tabelul 1) [46-47].

Pe lângă avantajul vitezei, metoda CRISPR-Cas se distinge și prin costurile reduse: până la 0.1 USD/reacție pentru reagenți și aproximativ 7.4 USD/test în condiții de laborator simplificat [48]. Comparativ, costurile pentru cultura pe mediu solid sau lichid pot ajunge la 7.59 USD și 19.23 USD/test respectiv, în timp ce testele GeneXpert MTB/RIF Ultra ajung la 30–60 USD în țările dezvoltate [48].

Mai mult, CRISPR-Cas are o sensibilitate și specificitate superioară metodelor convenționale și permite detecția formelor pulmonare și extrapulmonare de TB-MDR, inclusiv din probe biologice variate, precum plasma sau lichidul cefalorahidian [14, 44, 46-47].

Metodele moleculare consacrate, precum GeneXpert MTB/RIF și Ultra, oferă rezultate în 66–120 minute, cu o sensibilitate care variază în funcție de tipul probei și statutul imunologic al pacientului (ex. 88% la pacienți HIV-pozitivi pentru TB pulmonară) [48].

Însă, aceste sisteme implică costuri semnificative și infrastructură specifică. Alte metode moleculare, precum MF-qRT-PCR sau tNGS (targeted Next-Generation Sequencing), deși precise (ex. sensibilitate de 97.2% și specificitate de 100% pentru rifampicină), presupun echipamente complexe, costuri ridicate și timp de procesare mai lung (1.5–20 h) [37, 49-50]. În plus, secvențierea metagenomică sau prin nanopore, deși promițătoare, rămâne limitată de lipsa datelor standardizate pentru identificarea mutațiilor asociate rezistenței [51].

Prin urmare, integrarea tehnologiilor CRISPR-Cas în practica clinică oferă o alternativă viabilă și eficientă la metodele clasice și molecular-convenționale, reprezentând un progres esențial pentru diagnosticarea rapidă, precisă și accesibilă a TB-MDR, în special în regiuni cu resurse limitate, avantajul acestei platforme reprezintă și posibilitatea de a analiza și identifica MTB în diferite tipuri de biosubstrate, caracteristicile comparative dintre aplicațiile CRISPR și metodele convenționale observate în diferite studii clinice sunt descrise în Tabelul 2.

Tehnologiile prin comparație cu metodele clasice precum cultura sau GeneXpert implică costuri de 7.59–60 USD/test, cerințe de laborator BSL-2 sau BSL-3, energie electrică constantă și personal specializat. CRISPR, în schimb, poate fi adaptat în formate portabile și semi-automatizate, ceea ce îl face ideal pentru testare de tip point-of-care [52], dar și în situațiile în care nu poate fi prelevată sputa.

Limitări și perspective.

Tehnologiile CRISPR-Cas (în special Cas12a, Cas13a, Cas14a) reprezintă o alternativă inovatoare, rapidă, accesibilă și precisă pentru diagnosticul TB și MDR-TB. Acestea pot transforma modul în care infecția este detectată în zone cu resurse limitate și pot scurta drastic timpul de inițiere a tratamentului, esențial în cazurile de TB rezistentă [13, 46].

Totuși, pentru implementare clinică largă sunt necesare: validări multicentrice, integrare în ghiduri clinice, producție la scară și standardizare.

Deși CRISPR oferă precizie ridicată, persistă provocări legate de stabilitatea enzimelor Cas, costuri și lipsa standardizării. Totuși, dezvoltările recente în CRISPRi screening [41] și abordările naked-eye deschid noi oportunități pentru diagnostic în punctul de îngrijire [53].

Fără amplificare prealabilă, calitatea detectării acizilor nucleici scade considerabil, deci scade sensibilitatea [54]. Echipamentele care citesc fluorescența ar putea fi insensibile la semnale slabe pentru detectarea precisă a unor ținte mici, precum o mutație frecventă, rară [54]. Din această cauză, o perspectivă în dezvoltarea CRISPR-Cas ar fi identificarea altor metode de citire a semnalului fluorescent, precum cele electrochimice, optice, nanopori.

CRISPR-Cas poate obține unele reacții nespecifice, din cauza intenției de a găsi mai multe ținte simultan (multiplexare), generând rezultate fals pozitive și afectând acuratețea testului.

Studiile care se efectuează la moment și cele viitoare prezic că metoda CRISPR-Cas va deveni o platformă potrivită pentru point-of-care (deci pentru efectuarea diagnosticului rapid la locul îngrijirii pacientului – în cabinetul medical, în zonele rurale ce nu dispun de laboratoare, respectiv elimină necesitatea de a trimite probele la un laborator).

Concluzie.

Tehnologia CRISPR-Cas poate deveni o opțiune de diagnostic molecular pentru identificarea *Mycobacterium tuberculosis*, fiind o metodă rapidă, cu sensibilitate și specificitate înaltă, cu potențial de implementare în zone cu resurse reduse. Pentru validarea clinică, standardizarea protocoalelor și integrarea în kituri portabile sunt necesare studii suplimentare.

Bibliografie.

1 Houben R.M.G.J., Dodd P.J. *The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling*. În: PLoS Med 2016, nr. 13, pp. e1002152. ISSN15491676.

2 *2024 Global tuberculosis report*. 2024.

3 Pandya K., Jagani D., Singh N. *CRISPR-Cas Systems: Programmable Nuclease Revolutionizing the Molecular Diagnosis*. În: Mol Biotechnol 2024, nr. 66, pp. 1739–1753. ISSN15590305.

4 Abavisani M. et al. *Mycobacterium tuberculosis Detection Using CRISPR Technology: An Updated Systematic Review and Meta-analysis*. În Mol Diagn Ther 2024, nr. 28, pp. 777–790. ISSN11792000.

5 Qi Y. et al. *CRISPR-Based Diagnostics: A Potential Tool to Address the Diagnostic Challenges of Tuberculosis*. În Pathogens, nr. 11. Epub ahead of print 20 October 2022. DOI: 10.3390/pathogens11101211. ISSN2076-0817.

6 Mukherjee S. et al. *Evolution of tuberculosis diagnostics: From molecular strategies to nanodiagnostics*. În Tuberculosis, nr. 140. Epub ahead of print 1 May 2023. DOI: 10.1016/j.tube.2023.102340. ISSN1873281X.

7 Zhang X. et al. *A new method for the detection of Mycobacterium tuberculosis based on the CRISPR/*

Cas system. În: BMC Infect Dis 2023, nr. 23, pp. 1–10. ISSN14712334.

8 Shmakov S. et al. *Diversity and evolution of class 2 CRISPR-Cas systems*. În Nat Rev Microbiol 2017, nr. 15, pp. 169–182. ISSN17401534.

9 Augustin L., Agarwal N. *Designing a Cas9/gRNA-assisted quantitative Real-Time PCR (CARP) assay for identification of point mutations leading to rifampicin resistance in the human pathogen Mycobacterium tuberculosis*. În Gene 2023, nr. 857, pp. 147173. ISSN0378-1119.

10 Li Q. et al. *Rapid and Highly Sensitive Detection of Mycobacterium tuberculosis Utilizing the Recombinase Aided Amplification-Based CRISPR-Cas13a System*. În Microorganisms 2024, nr. 12, pp. 1507. ISSN20762607.

11 Taufiq S. et al. *An electrochemical biosensor for the detection of tuberculosis specific DNA with CRISPR-Cas12a and redox-probe modified oligonucleotide*. În Heliyon 2024, nr. 10, pp. e40754. ISSN24058440.

12 Liu P. et al. *A Recombinase Polymerase Amplification-Coupled Cas12a Mutant-Based Module for Efficient Detection of Streptomycin-Resistant Mutations in Mycobacterium tuberculosis*. În Front Microbiol 2022, nr. 12, pp. 796916. ISSN1664302X.

13 Xiao G. et al. *Direct detection from sputum for drug-resistant Mycobacterium tuberculosis using a CRISPR-Cas14a-based approach*. În BMC Microbiol 2025, nr. 25, pp. 1–11. ISSN14712180.

14 Peng L. et al. *Rapid detection of Mycobacterium tuberculosis in sputum using CRISPR-Cas12b combined with cross-priming amplification in a single reaction*. În J Clin Microbiol, nr. 62. Epub ahead of print 1 January 2024. DOI: 10.1128/JCM.00923-23. ISSN1098660X.

15 Lin Z. et al. *Ultra-sensitive in situ detection of intracellular Mycobacterium tuberculosis with CRISPR/Cas12a*. În Front Immunol, nr. 16. Epub ahead of print 2025. DOI: 10.3389/FIMMU.2025.1597654. ISSN16643224.

16 Qiao Y. et al. *A chemiluminescent sensor based on CRISPR-HCR technology for the hypersensitive detection of Mycobacterium tuberculosis*. În Analytical Methods 2024, nr. 16, pp. 7927–7939. ISSN17599679.

17 Wang X.Y. et al. *Whole genome CRISPRi screening identifies druggable vulnerabilities in an isoniazid resistant strain of Mycobacterium tuberculosis*. În Nature Communications , nr. 15. Epub ahead of print 1 December 2024. DOI: 10.1038/S41467-024-54072-W ISSN20411723.

18 Padda I.S., Reddy K.M. *Antitubercular Medications. În StatPearls.*

19 Xiong X.S. et al. Identification of Mycobacterium tuberculosis Resistance to Common Antibiotics: An Overview of Current Methods and Techniques. În Infect Drug Resist 2024, nr. 17, pp. 1491–1506. ISSN11786973.

20 Liu Q. et al. *Drug resistance gene mutations and treatment outcomes in MDR-TB: A prospective study in Eastern China*. În PLoS Negl Trop Dis 2021, nr. 15, pp. e0009068. ISSN19352735.

21 Khan A.S. et al. *Genetic mutations underlying isoniazid-resistant Mycobacterium tuberculosis in Khyber Pakhtunkhwa, Pakistan*. În Tuberculosis, nr. 138. Epub ahead of print 1 January 2023. DOI: 10.1016/j.tube.2022.102286. ISSN1873281X.

22 Islam M.M. et al. *Phenotypic and Genotypic Characterization of Streptomycin-Resistant Multidrug-Resistant Mycobacterium tuberculosis Clinical Isolates in Southern China.* În Microbial Drug Resistance 2020, nr. 26, pp. 766–775. ISSN19318448.

23 Cao G. et al. *Completely Free from PAM Limitations: Asymmetric RPA with CRISPR/Cas12a for Nucleic Acid Assays*. În ACS Sens 2023, nr. 8, pp. 4655–4663. ISSN23793694.

24 Dai J. et al. *Exploiting the Potential of Spherical PAM Antenna for Enhanced CRISPR-Cas12a: A Paradigm Shift toward a Universal Amplification-Free Nucleic Acid Test Platform*. În Anal Chem 2025, nr. 97, pp. 1236–1245. ISSN15206882.

25 Riordan S.M. et al. *Application of CRISPR/Cas9 for biomedical discoveries.* În Cell Biosci 2015, nr. 5, pp. 1–11. ISSN20453701.

26 Zhou M. et al. *The construction of CRISPR/Cas9-mediated FRET 16S rDNA sensor for detection of Mycobacterium tuberculosis*. În Analyst 2023, nr. 148, pp. 2308–2315. ISSN1364-5528.

27 *View of CRISPR-Cas9-based electrochemical biosensor for the detection of katG gene mutations in isoniazid-resistant tuberculosis*, https://pub.iapchem.org/ojs/index.php/admet/article/view/2766/2519 (accessed 29 June 2025).

28 Le T.H.U.T.H.U.Y., Huang Y., Xie J.P. *Application and optimization of CRISPRi to the biology of Mycobacterium tuberculosis*. În Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi 2024, nr. 47, pp. 376–382. ISSN1001-0939.

29 Gan T. et al. *ERA-CRISPR/Cas12a system: a rapid, highly sensitive and specific assay for Mycobacterium tuberculosis*. În Front Cell Infect Microbiol, nr. 14. Epub ahead of print 2024. DOI: 10.3389/FCIMB.2024.1454076 ISSN22352988.

30 Yang L. et al. *CRISPR-Cas12a-Based Rapid and Sensitive Detection of rpoB L378R in Mycobacterium tuberculosis*. Epub ahead of print 7 June 2023. DOI: 10.1101/2023.06.06.543922.

31 Deng Z. et al. *Rapid and sensitive detection of Mycobacterium tuberculosis using the RPA/Cas12f1_ge4.1 system with fluorescence and lateral flow readouts*. În Microbiol Spectr, nr. 13. Epub ahead of print 9 July 2025. DOI: 10.1128/SPECTRUM.02652-24. ISSN2165-0497.

32 Qian X. et al. *CRISPR for companion diagnostics in low-resource settings*. În Lab Chip 2024, nr. 24, pp. 4717–4740. ISSN1473-0189.

33 Lyu C. et al. *CRISPR-based biosensing is prospective for rapid and sensitive diagnosis of pediatric tuberculosis*. În International Journal of Infectious Diseases 2020, nr. 101, pp. 183–187. ISSN1201-9712.

34 Bai X. et al. *A Highly Sensitive and Specific Detection Method for Mycobacterium tuberculosis Fluoroquinolone Resistance Mutations Utilizing the*

CRISPR-Cas13a System. În Front Microbiol 2022, nr. 13, pp. 847373. ISSN1664302X.

35 Ren W. et al. *Development and clinical evaluation of a CRISPR/Cas13a-based diagnostic test to detect Mycobacterium tuberculosis in clinical specimens*. În Front Microbiol 2023, nr. 14, pp. 1117085. ISSN1664302X.

36 Harrington L.B. et al. *Programmed DNA destruction by miniature CRISPR-Cas14 enzymes*. În Science (1979) 2018, nr. 362, pp. 839–842. ISSN10959203.

37 Kostyusheva A. et al. *CRISPR-Cas systems for diagnosing infectious diseases*. În Methods 2022, nr. 203, pp. 431–446. ISSN10959130.

38 Padmanaban V., Ranganathan U.D.K. *CRISPR–Cas system and its use in the diagnosis of infectious diseases*. În Microbiol Res, nr. 263. Epub ahead of print 1 October 2022. DOI: 10.1016/j.micres.2022.127100. ISSN09445013.

39 Chakraborty J. et al. *CRISPR/Cas-Based Biosensor As a New Age Detection Method for Pathogenic Bacteria*. În ACS Omega 2022, nr. 7, pp. 39562–39573. ISSN24701343.

40 Shi M. et al. *EspB and HtpG interact with the type III-A CRISPR/Cas system of Mycobacterium tuberculosis*. În Front Mol Biosci 2023, nr. 10, pp. 1261613. ISSN2296889X.

41 Wang Y. et al. *LAMP-CRISPR-Cas12-based diagnostic platform for detection of Mycobacterium tuberculosis complex using real-time fluorescence or lateral flow test.* În Microchimica Acta, nr. 188. Epub ahead of print 1 October 2021. DOI: 10.1007/S00604-021-04985-W ISSN14365073.

42 Wu K., Wu Z., Li X. *Clinical diagnostic value of CRISPR-Cas13a-based molecular technology for tuberculosis*. În Ir J Med Sci 2024, nr. 193, pp. 2889–2895. ISSN1863-4362.

43 Wang X.Y. et al. *Whole genome CRISPRi screening identifies druggable vulnerabilities in an isoniazid resistant strain of Mycobacterium tuberculosis*. În Nat Commun 2024, nr. 15, pp. 9791. ISSN20411723.

44 Thakku S.G. et al. *Genome-wide tiled detection of circulating Mycobacterium tuberculosis cell-free DNA using Cas13*. În Nat Commun, nr. 14. Epub ahead of print 1 December 2023. DOI: 10.1038/S41467-023-37183-8 ISSN20411723.

45 Wang J. et al. *High-Performance Detection of Mycobacterium bovis in Milk Using Recombinase-Aided Amplification–Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeat–Cas13a–Lateral Flow Detection*. În Foods, nr. 13. Epub ahead of print 1 June 2024. DOI: 10.3390/FOODS13111601 ISSN23048158.

46 Lyu C. et al. *CRISPR-based biosensing is prospective for rapid and sensitive diagnosis of pediatric tuberculosis*. În International Journal of Infectious Diseases 2020, nr. 101, pp. 183–187. ISSN18783511.

47 Cabibbe A.M. et al. *Application of targeted next-generation sequencing assay on a portable sequencing platform for culture-free detection of drug-resistant tuberculosis from clinical samples*. În J Clin Microbiol, nr. 58. Epub ahead of print October 2020. DOI: 10.1128/JCM.00632-20/SUPPL_FILE/JCM.00632-20-SD002.XLSX. ISSN1098660X.

48 Cates L. et al. *Laboratory costs of diagnosing TB in a high multidrug-resistant TB setting*. În The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease 2021, nr. 25, pp. 228. ISSN18157920.

49 Shetty A. et al. *Revolutionizing Tuberculosis Management With Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (CRISPR)-Cas Technology: A Comprehensive Literature Review*. În Cureus, nr. 16. Epub ahead of print 17 October 2024. DOI: 10.7759/CUREUS.71697 ISSN2168-8184.

50 Zein-Eddine R. et al. *The future of CRISPR in Mycobacterium tuberculosis infection*. În J Biomed Sci, nr. 30. Epub ahead of print 1 December 2023. DOI: 10.1186/S12929-023-00932-4 ISSN14230127.

51 Akaçin İ. et al. *Comparing the significance of the utilization of next generation and third generation sequencing technologies in microbial metagenomics*. În Microbiol Res 2022, nr. 264, pp. 127154. ISSN0944-5013.

52 Hassan Y.M. et al. *Recent developments and future directions in point-of-care next-generation CRISPR-based rapid diagnosis*. În Clin Exp Med, nr. 25. Epub ahead of print 1 December 2025. DOI: 10.1007/S10238-024-01540-8 ISSN15919528.

53 Kaushik A. et al. *Establishment and evaluation of a naked-eye diagnostic assay for tuberculosis utilizing reverse isothermal amplification-assisted CRISPR-Cas in resource-limited settings*. În Drug Target Insights 2025, nr. 19, pp. 31–40. ISSN11773928.

54 Li H. et al. *Amplification-free CRISPR/Cas detection technology: challenges, strategies, and perspectives*. În Chem Soc Rev 2023, nr. 52, pp. 361–382. ISSN1460-4744.

C.Z.U.: 616.5-006.311.03-076(053.2)
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.2-82.36

CONTROVERSE ȘI CERTITUDINI PRIVIND EVALUAREA HISTOPATOLOGICĂ ȘI IMUNOHISTOCHIMICĂ A HEMANGIOAMELOR INFANTILE

Mihail PARNOV, ORCID: 0009-0004-2565-8877[1],
Anca Maria CIMPEAN, ORCID: 0000-0002-9530-022X[2],
Mihaela COZMA, ORCID: 0000-0001-8000-3321[1],
Vergil PETROVICI, ORCID: 0000-0001-8352-4202[1],
Eugen MELNIC, ORCID: 0009-0000-9222-544X[1]

[1]IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu“,
[2]Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, Timișoara, România

e-mail: *mihail.parnov@usmf.md*

Rezumat.

Hemangioamele infantile sunt cele mai frecvente tumori benigne vasculare la copii, cu incidență crescută în perioada neonatală, în special la prematuri. Deși sunt autolimitante, etiopatogenia lor rămâne incomplet elucidată, implicând factori genetici, epigenetici și perinatali (hipoxie, prematuritate). Originea placentară a celulelor endoteliale tumorale este susținută de similitudinile imunofenotipice cu vasele placentare și de expresia unor markeri precum GLUT-1.

Profilul imunohistochimic variază în funcție de faza evolutivă: în faza proliferativă predomină expresia VEGF, PCNA, CD31 și CD34; în fazele involutivă și involuată apar modificări regresive, inclusiv apoptoză, hialinizare și transformare adipocitară. Markerii diferiți între faze permit diagnostic diferențial față de alte entități vasculare benigne sau maligne.

Analiza histopatologică detaliată și identificarea markerilor cheie rămân esențiale pentru diagnosticul, clasificarea corectă și managementul terapeutic al hemangioamelor infantile.

Cuvinte cheie: hemangiom infantil, imunohistochimie, vasculogeneză, VEGF, GLUT-1, tumori vasculare benigne.

Summary. Controversies and certainties in the histopathological and immunohistochemical evaluation of infantile hemangiomas.

Infantile hemangiomas are the most common benign vascular tumors of childhood, with a high incidence in the neonatal period, especially in preterm infants. Although typically self-limiting, their etiopathogenesis remains incompletely understood, involving genetic, epigenetic, and perinatal factors (e.g., hypoxia, prematurity). A placental origin of the endothelial tumor cells is supported by immunophenotypic similarities to placental vessels and consistent GLUT-1 expression.

The immunohistochemical profile varies depending on the evolutionary phase: the proliferative phase shows predominant expression of VEGF, PCNA, CD31, and CD34; the involutive and involuted phases are marked by regressive changes, including apoptosis, hyalinization, and adipocytic transformation. These differential markers are useful in distinguishing infantile hemangiomas from other benign or malignant vascular entities.

Detailed histopathological examination and identification of key immunohistochemical markers remain essential for accurate diagnosis, classification, and treatment planning in infantile hemangiomas.

Keywords: infantile hemangioma, immunohistochemistry, vasculogenesis, VEGF, GLUT-1, benign vascular tumors.

Резюме. Противоречия и достоверные данные в гистологической и иммуногистохимической оценке инфантильных гемангиом.

Инфантильные гемангиомы – наиболее распространённые доброкачественные сосудистые опухоли у детей, особенно у новорождённых и недоношенных. Хотя эти образования часто регрессируют самостоятельно, их этиопатогенез остаётся до конца не выясненным и включает генетические, эпигенетические и перинатальные факторы (например, гипоксия, недоношенность). Предположительно, опухолевые эндотелиальные клетки имеют плацентарное происхождение, что подтверждается сходством иммунного фенотипа и экспрессией маркера GLUT-1.

Иммуногистохимический профиль варьирует в зависимости от стадии развития: в пролиферативной фазе преобладает экспрессия VEGF, PCNA, CD31 и CD34; в фазах инволюции и регрессии наблюдаются апоптоз, гиалиноз и жировая трансформация. Эти маркеры важны для дифференциальной диагностики инфантильных гемангиом от других доброкачественных или злокачественных сосудистых поражений.

Детальная гистопатологическая оценка и определение ключевых иммуномаркеров остаются критичными для точной диагностики, классификации и планирования терапии инфантильных гемангиом.

Ключевые слова: инфантильная гемангиома, иммуногистохимия, васкулогенез, VEGF, GLUT-1, доброкачественные сосудистые опухоли.

Introducere.

Hemangioamele sunt cele mai frecvente tumori benigne la copii și adulți tineri, cu o incidență estimată de 5-10% la nou-născuți. În cazul prematurilor cu greutatea mai mică de 1000 g, frecvența crește la 22-30%, iar la copiii sub un an ajunge la aproximativ 10% [1]. Majoritatea localizărilor sunt la nivelul capului și gâtului (aproximativ 60%), urmate de trunchi (25%) și extremități (15%), cu o predominanță clară la sexul feminin, raportul fete:băieți variind între 3:1 și 5:1 [2].

Deși aceste leziuni sunt extrem de frecvente, etiologia lor rămâne incomplet elucidată. Studiile moleculare au arătat că celulele endoteliale din hemangioame sunt clonale, sugerând existența unei modificări intrinseci care ar putea declanșa o proliferare excesivă [3].

În literatura de specialitate au fost identificați mai mulți factori de risc asociați apariției hemangiomului, printre care vârsta reproductivă a mamei, hipertensiunea gestațională și greutatea mică la naștere a sugarului [4,5]. Hipoxia este considerată un posibil factor declanșator al proceselor proliferative [6].

Hemangioamele, în general, sunt autolimitante, ele pot reprezenta provocări de diagnostic și tratament în funcție de localizare, faza de evoluție și subtipul histologic. Deși sunt adesea gestionate conservator, complexitatea lor biologică a determinat cercetări aprofundate asupra caracteristicilor celulare și moleculare. Înțelegerea patogenezei lor și a profilului imunohistochimic este esențială pentru a le diferenția de alte anomalii vasculare.

Scopul acestui studiu este de a sintetiza datele actuale privind caracteristicile histopatologice și imunohistochimice ale hemangioamelor infantile, identificând markerii specifici și variațiile lor în funcție de fazele evolutive.

Material și metode.

În acest studiu au fost utilizate publicații științifice recente din baze precum PubMed, Google Scholar și ScienceDirect. Analiza s-a realizat prin revizuirea literaturii științifice de specialitate și corelarea cu datele histopatologice și imunohistochimice din studiile anterioare, punând accent pe markerii exprimați în hemangioamele infantile în funcție de faza evolutivă (proliferativă, involutivă, involuată).

Rezultate și discuții.

Pentru o cât mai bună înțelegere a anomaliilor vasculare este important să existe o descriere a patternului și a compoziției histologice, precum și evoluția acestora. Tumorile vasculare sunt constituite din celule endoteliale dispuse sub formă de insule/plaje sau cu formare de lumene vasculare, adesea sunt asociate și cu prezența pericitelor. Pe lângă tumorile vasculare mai sunt descrise în literatură leziuni vasculare proliferative tumor-like care în prezent sunt considerate leziuni reactive [7]. Tumorile vasculare benigne sunt hemangioamele sau angioamele de diferite tipuri.

Pentru o caracterizare corectă a anomaliilor vasculare, este necesară descrierea tabloului, structurii histologice și a evoluției acestor leziuni. Tumorile vasculare sunt alcătuite din celule endoteliale care se dispun fie în plaje solide, fie în structuri tubulare cu formare de lumene vasculare, fiind adesea asociate cu pericite. Pe lângă acestea, există și leziuni vasculare cu aspect proliferativ, de tip „tumor-like", considerate în prezent procese reactive [7].

Expresia markerilor celulari și extracelulari în hemangiomul infantil variază în funcție de faza evolutivă a leziunii. În stadiul proliferativ, se evidențiază expresia puternică a markerilor de proliferare (PCNA), a factorilor proangiogenici precum VEGF și bFGF, precum și a colagenului de tip IV [12,13]. GLUT-1, marker extrem de specific pentru hemangiomul infantil, se exprimă constant în toate fazele, fiind absent din alte anomalii vasculare și leziuni reactive [17]. De asemenea, urokinaza, CD31 și factorul von Willebrand (vWF) sunt detectabili în toate etapele, însă intensitatea expresiei lor poate să scadă odată cu involuția [12–14].

În faza involutivă, expresia PCNA și VEGF dispare aproape complet, iar nivelul bFGF scade semnificativ. E-selectina se exprimă în stadiile proliferative și poate fi prezentă slab în faza involutivă [11,15]. În schimb, inhibitorii de metaloproteinaze (TIMP) se pot evidenția doar în această etapă, sugerând un rol în stabilizarea și regresia leziunii. În hemangioamele complet involuate, rămân detectabili markeri structurali precum colagenul IV și merozina, în timp ce expresia markerilor proangiogenici și proliferativi este absentă [16].

Astfel, profilul imunohistochimic al hemangiomului infantil reflectă dinamica procesului biologic: de la activarea intensă a proliferării și angiogenezei în faza precoce, până la procesele de stabilizare și înlocuire cu țesut fibros și adipos în fazele tardive. Aceste variații sunt sintetizate în tabelul 1.

Tabelul 1.

Expresia markerilor celulari și extracelulari în diferite faze ale hemangiomului infantil [16].

Marker	Faza proliferativă	Faza involutivă	Involuat
PCNA	+	-	-
Urokinaza	+	+	+
VEGF	+	-	-

Colagen tip IV	+	+	+
bFGF	+	+↓	-
CD31	+	+	+↓
vWF	+	+	+↓
GLUT1	+	+	+
TIMP	-	+	-
E-Selectin	+	+↓	?
FcγRII	+	+	+
LeY	+	+	+
Merozina	+	+	+

Legenda:
+ = expresie prezentă;
– = absentă;
+↓ = expresie scăzută comparativ cu faza anterioară;
? = date incerte.

Analiza literaturii actuale evidențiază că hemangioamele infantile au un comportament evolutiv bine definit, reflectat atât morfologic, cât și imunohistochimic. În faza proliferativă, tumorile prezintă o arhitectură lobulară compactă, cu celule endoteliale imature, organizate sub formă structuri vasculare solide sau capilare strâns grupate, însoțite de pericite și frecvent de mastocite [12, 19, 20]. Prezența unui vas eferent sau aferent cu musculară îngroșată la periferia lobulilor este considerată un element histologic caracteristic, dar fără semnificație malignă [19].

La nivel molecular, această fază se caracterizează prin expresia crescută a markerilor de proliferare și angiogeneză, precum VEGF, PCNA, colagen IV, alături de CD31, CD34, vWF și GLUT-1, ultimul fiind considerat un marker imunohistochimic esențial, exprimat exclusiv în hemangioamele infantile și absent în alte leziuni vasculare benigne sau reactive [12–14, 17]. Reducerea expresiei VEGFR1 și activarea susținută a VEGFR2 sunt mecanisme moleculare majore în această etapă [9].

În fazele de involuție și involuată, se observă o scădere a densității celulare și o apariție treptată a vaselor cu lumen bine delimitat, urmate de apoptoză, hialinizarea stromei, îngroșarea membranei bazale și remodelare stromală prin înlocuirea cu țesut adipos și fibros. Se presupune că acest țesut adipos derivă din celule stem mezenchimale locale, implicând o componentă de diferențiere adipogenă [21].

Expresia markerilor imunohistochimici variază în funcție de faza evolutivă (tabelul 1), ceea ce permite o corectă încadrare etapizată a leziunii. De asemenea, aceste profiluri sunt de ajutor în diagnosticul diferențial față de alte tumori vasculare benigne (hemangioame congenitale, capilare, microvenulare) sau maligne (hemangioendoteliom epitelioid, angiosarcom) [7, 13, 14, 19].

Datele histologice și imunohistochimice susțin ipoteza unei origini placentare a celulelor endoteliale din hemangiom, prin similaritatea expresiei genelor și markerilor cu vasele placentare. Această teorie este întărită de identificarea de mutații germinale rare în genele VEGFR2/KDR și TEM8/ANTXR1 [9], precum și de reproducerea tumorii în modele animale șoareci utilizând celule stem multipotente izolate din hemangiom [11].

În practica curentă, integrarea unui algoritm de evaluare bazat pe profilul histologic și imunohistochimic poate sprijini stadializarea precisă și diferențierea de alte entități vasculare. Astfel de algoritmi pot contribui la reducerea riscului de supradiagnosticare sau omisiune, în special în cazurile atipice.

Din punct de vedere terapeutic, înțelegerea expresiei markerilor precum VEGF a dus la dezvoltarea unor terapii țintite (ex. propranolol, anti-VEGF) în hemangioamele proliferative complicate [22]. Astfel, profilul imunohistochimic poate ghida și deciziile terapeutice, nu doar diagnosticul.

Limitările reviziei actuale derivă din eterogenitatea studiilor incluse și lipsa unui consens clar asupra unor markeri precum E-selectin sau LeY în practica de rutină. Este necesară standardizarea metodologiei imunohistochimice și validarea rezultatelor prin studii multicentrice.

Concluzii.

Hemangioamele infantile constituie un model unic de tumori vasculare benigne autolimitante, cu o evoluție predictibilă și un profil histopatologic și imunohistochimic distinct. Caracterizarea corectă a acestora necesită evaluare morfologică detaliată și utilizarea unui panel extins de markeri imunohistochimici, în special GLUT-1, VEGF, PCNA, CD31 și CD34, a căror expresie se modifică în funcție de stadiul evolutiv.

Cunoașterea dinamicii moleculare și a microambientului tumoral poate contribui la diferențierea hemangiomului infantil de alte entități vasculare și la orientarea deciziilor terapeutice. În plus, ipoteza originii placentare și implicarea mutațiilor genetice oferă noi direcții de cercetare privind etiopatogenia acestei afecțiuni.

Integrarea unui algoritm histo-imunohistochimic în practica diagnostică poate îmbunătăți acuratețea diagnosticului și prognosticul pacienților pediatrici. Se recomandă continuarea cercetărilor originale pentru validarea expresiei markerilor în loturi extinse și diversificate clinic.

Bibliografie.

1. Zheng JW, Zhang L, Zhou Q, et al. *A practical guide to treatment of infantile hemangiomas of the head and neck*. Int J Clin Exp Med. 2013;6(10):851-860.
2. Jung HL. *Update on infantile hemangioma*. Clin Exp Pediatr. 2021;64(11):559-572. doi:10.3345/cep.2020.02061
3. Boye E, Yu Y, Paranya G, Mulliken JB, Olsen BR, Bischoff J. *Clonality and altered behavior of endothelial cells from hemangiomas*. J Clin Invest. 2001;107(6):745-752. doi:10.1172/JCI11432
4. Amir J, Metzker A, Krikler R, Reisner SH. *Strawberry hemangioma in preterm infants*. Pediatr Dermatol. 1986;3:331–332.
5. Zheng JW, Zhang L, Zhou Q, et al. *A practical guide to treatment of infantile hemangiomas of the head and neck*. Int J Clin Exp Med. 2013;6(10):851-860.
6. Pocock B, Boon LM, Vikkula M. *Molecular Basis of Vascular Birthmarks*. Semin Plast Surg. 2006;20(3):149-156. doi:10.1055/s-2006-949116
7. Steiner JE, Drolet BA. *Classification of Vascular Anomalies: An Update.* Semin Intervent Radiol. 2017;34(3):225-232. doi:10.1055/s-0037-1604295
8. Bischoff J. *Progenitor cells in infantile hemangioma* [published correction appears in J Craniofac Surg. 2009 Sep;20(5):1629-30]. J Craniofac Surg. 2009;20 Suppl 1(Suppl 1):695-697. doi:10.1097/SCS.0b013e318193d6ac
9. Jinnin M, Medici D, Park L, et al. *Suppressed NFAT-dependent VEGFR1 expression and constitutive VEGFR2 signaling in infantile hemangioma*. Nat Med. 2008;14(11):1236-1246. doi:10.1038/nm.1877
10. Wassef M, Blei F, Adams D, et al. *Vascular Anomalies Classification: Recommendations From the International Society for the Study of Vascular Anomalies.* Pediatrics. 2015;136(1):e203-e214. doi:10.1542/peds.2014-3673
11. Khan ZA, Boscolo E, Picard A, et al. *Multipotential stem cells recapitulate human infantile hemangioma in immunodeficient mice*. J Clin Invest. 2008;118(7):2592-2599. doi:10.1172/JCI33493
12. Khan ZA, Melero-Martin JM, Wu X, et al. *Endothelial progenitor cells from infantile hemangioma and umbilical cord blood display unique cellular responses to endostatin*. Blood. 2006;108(3):915-921. doi:10.1182/blood-2006-03-006478
13. Tan ST, Velickovic M, Ruger BM, Davis PF. *Cellular and extracellular markers of hemangioma.* Plast Reconstr Surg. 2000;106(3):529-538. doi:10.1097/00006534-200009030-00001
14. Chamli A, Aggarwal P, Jamil RT, et al. *Hemangioma.* [Updated 2023 Jun 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538232/
15. Boscolo E, Bischoff J. *Vasculogenesis in infantile hemangioma.* Angiogenesis. 2009;12(2):197-207. doi:10.1007/s10456-009-9148-2
16. María Rosa Cordisco, *Vascular Anomalies in Childhood,* 2014, ISBN 978-987-33-4482-4
17. North PE, Waner M, Brodsky MC. *Are infantile hemangiomas of placental origin?*. *Ophthalmology*. 2002;109(4):633-634. doi:10.1016/s0161-6420(02)01071-0
18. Dosanjh A, Chang J, Bresnick S, et al. *In vitro characteristics of neonatal hemangioma endothelial cells: similarities and differences between normal neonatal and fetal endothelial cells*. J Cutan Pathol. 2000;27(9):441-450. doi:10.1034/j.1600-0560.2000.027009441.x
19. North PE, Mihm MC Jr. *Histopathological diagnosis of infantile hemangiomas and vascular malformations.* Facial Plast Surg Clin North Am. 2001;9(4):505-524.
20. Tan ST, Wallis RA, He Y, Davis PF. *Mast cells and hemangioma.* Plast Reconstr Surg. 2004;113(3):999-1011. doi:10.1097/01.prs.0000105683.10752.a6
21. Yu Y, Fuhr J, Boye E, et al. *Mesenchymal stem cells and adipogenesis in hemangioma involution*. Stem Cells. 2006;24(6):1605-1612. doi:10.1634/stemcells.2005-0298
22. Léauté-Labrèze C, Hoeger PH, Mazereeuw-Hautier J, et al. *A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma*. N Engl J Med. 2015;372(8):735-746. doi:10.1056/NEJMoa1404710

C.Z.U.: 615.2:+616.33-002-085.243
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.2-82.37

INHIBITORII POMPEI DE PROTONI ȘI RISCUL INFECȚIEI CU *CLOSTRIDIOIDES DIFFICILE*

Nicolae BACINSCHI, dr.hab.șt.med., prof.univ., ORCID: 0000-0003-4854-5715,
Ina GUȚU, dr.șt.med., conf.univ., ORCID: 0000-0002-7839-5415,
Alexandru IAROVOI, student,
Maria MIHALACHI-ANGHEL, asist.univ., ORCID: 0000-0001-7428-5668,
Tatiana RAKOVSKAIA, asist.univ., ORCID: 0000-0002-5880-0591

USMF „Nicolae Testemițanu”, catedra de farmacologie și farmacologie clinică
e-mail: *nicolae.bacinschi@usmf.md*

Rezumat.
Infecția cu *Clostridioides difficile* a fost evidențiată ca o problemă majoră de sănătate publică, inclusiv ca una din cele mai frecvente infecții asociate asistenței medicale. Utilizarea de medicamente (antimicrobiene, antisecretoare gastrice) s-a menționat ca factor de risc pentru dezvoltarea infecției cu *Clostridioides difficile*. Inhibitorii pompei de protoni s-au raportat a fi prescriși frecvent nu numai pentru tratamentul stărilor asociate cu hipersecreția gastrică, dar și într-un șir de patologii mai puțin specifice. Considerate medicamente sigure și eficiente utilizarea frecventă și, îndeosebi, de lungă durată au motivat cercetătorii să studieze inofensivitatea inhibitorilor pompei de protoni. În acest context s-a investigat influența acestora asupra absorbției vitaminelor și mineralelor, dezvoltarea infecțiilor (intestinale, pulmonare), afecțiunilor renale și cardiovasculare, cancerului gastric, demenței, etc. Dezvoltarea infecției cu *Clostridioides difficile*, indusă de inhibitorii pompei de protoni, s-a considerat o reacție adversă cu o incidență în creștere, iar elucidarea patogenezei și mecanismelor responsabile este esențială pentru gestionarea utilizării raționale a acestor medicamente antisecretorii.
Cuvinte cheie: inhibitorii pompei de protoni, infecția cu *Clostridioides difficile,* mecanismele patogenetice.

Summary. Proton pump inhibitors and the risk of *Clostridioides difficile* infection.
Clostridioides difficile infection has been highlighted as a major public health problem, including as one of the most common healthcare-associated infections. The use of drugs (antimicrobials, gastric antisecretory drugs) has been mentioned as a risk factor for the development of *Clostridioides difficile* infection. Proton pump inhibitors have been reported to be frequently prescribed not only for the treatment of conditions associated with gastric hypersecretion, but also in a number of less specific conditions. Considered safe and effective drugs, their frequent and, especially, long-term use motivated researchers to study the harmlessness of proton pump inhibitors. In this context, their influence on the absorption of vitamins and minerals, the development of infections (intestinal, pulmonary), renal and cardiovascular diseases, gastric cancer, dementia, etc. has been investigated. The development of *Clostridioides difficile* infection, induced by proton pump inhibitors, has been considered an adverse reaction with an increasing incidence, and the elucidation of the pathogenesis and responsible mechanisms is essential for the management of the rational use of these antisecretory drugs.
Keywords: proton pump inhibitors, *Clostridioides difficile* infection, pathogenetic mechanisms.

Резюме. **Ингибиторы протонной помпы и риск инфекции, вызванной *Clostridiodides difficile.***
Инфекция, вызванная *Clostridioides difficile,* была обозначена как серьёзная проблема общественного здравоохранения, в том числе как одна из самых распространённых инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Применение лекарственных препаратов (антимикробных средств, антисекреторных гастрических средств) упоминается как фактор риска развития инфекции *Clostridioides difficile*. Ингибиторы протонной помпы, как сообщается, часто назначаются не только при состояниях, связанных с гиперсекрецией желудочного сока, но и при ряде менее специфичных патологий. Считающиеся безопасными и эффективными, частое и особенно длительное их применение побудило исследователей изучить безопасность ингибиторов протонной помпы. В этом контексте изучалось их влияние на всасывание витаминов и минералов, развитие инфекций (кишечных, лёгочных), почечных и сердечно-сосудистых заболеваний, рака желудка, деменции и др. Развитие инфекции *Clostridioides difficile,* индуцированной ингибиторами протонной помпы, рассматривается как побочная реакция с растущей частотой, а выяснение патогенеза и ответственных механизмов является ключевым для рационального использования этих антисекреторных препаратов.
Ключевые слова: ингибиторы протонной помпы, инфекция *Clostridioides difficile,* патогенетические механизмы.

Introducere.

Inhibitorii pompei de protoni (IPP) s-a constatat a fi una din cele mai frecvent prescrise clase de medicamente la nivel mondial. În Europa și SUA utilizarea lor a crescut semnificativ în ultimele decenii, deși indicațiile nu s-au modificat esențial, cele mai stabile fiind: boala de reflux gastroesofagian, boala de reflux non-erozivă, ulcerul peptic, eradicarea infecției cu *Helicobacter pylori*, sindromul Zollinger-Ellison și profilaxia ulcerelor cauzate de antiinflamatoarele nesteroidiene și dispepsia funcțională [4, 20, 23]. În practica medicală FDA (Food and Drug Administration) din 2015 a aprobat 6 preparate: omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, dexlansoprazol, pantoprazol și rabeprazol, disponibile pentru administrarea internă și intravenoasă. Aceste medicamente, după absorbție la nivel de segment proximal al intestinului subțire, se distribuie în celulele parietale active și se leagă covalent cu reziduurile de cisteină ale H+/K+-ATP-azei și inhibă secreția de acid clorhidric [20]. S-a demonstrat că IPP au o siguranță excelentă și o capacitate de suprimare a aciditătii superioară altor antisecretoare gastrice. Consumul excesiv s-a datorat în mare parte indicațiilor necorespunzătoare (circa 50%), în special în cadrul populației geriatrice, precum și accesibilității, determinată de eliberarea fără prescripție medicală. O bună parte din pacienți continuau administrarea IPP pe o durată de 3-6 luni după tratamentul din staționar, posibil de teama că simptomele lor ar putea reapărea după întrerupere [Tawam, 2021]. Mai multe studii au constatat că în circa 40-71,4% dintre pacienți au primit IPP în timpul spitalizării, iar 65-70% dintre acești pacienți nu au avut o indicație reală [14].

Studiile au demonstrat că tratamentul cu IPP poate provoca perturbări esențiale în compoziția microbiotei intestinale, cu scăderea diversității bacteriene și creșterea unor specii potențial dăunătoare cu un risc crescut de dezvoltare a infecțiilor intestinale [5, 9, 11, 12, 14, 15, 17, 21]. Datele epidemiologice au relatat o asociere între consumul IPP și riscul crescut de infecții cu *Clostridioides difficile* (ICD) [1, 2, 13, 18, 19, 24, 27]. În acest context ne-am propus să elucidăm factorii de risc și mecanismele responsabile de dezvoltarea ICD.

Scopul lucrării a constat în evaluarea asocierii dintre utilizarea inhibitorilor pompei de protoni și riscul de infecție cu *Clostridioides difficile*, cu identificarea mecanismelor implicate și formularea unor recomandări pentru utilizarea rațională a IPP.

Materiale și metode.

S-a efectuat o selectare și sinteză narativă a articolelor *in extenso* din bazele de date PMC și PubMed, publicate între 2014-2025, ce abordau problemele corelației dintre utilizarea IPP și incidența, factorii și mecanismele responsabile de dezvoltarea infecției cu *Clostridioides difficile.* Selectările în bazele de date au fost efectuate folosind cuvintele cheie: inhibitorii pompei de protoni, infecția cu *Clostridioides difficile*, mecanismele patogenetice. Au fost incluse studii experimentale, observaționale, metaanalize și articole de sinteză.

Rezultate și discuții

S-a constatat că circa 25% din populația adultă administrează IPP, iar în 25-70% din indicațiile acestora nu sunt bine argumentate. Cercetările recente au relevat potențialele riscuri pentru sănătate determinate de prescrierea excesivă și de lungă durată a IPP, în special asociate cu un risc crescut de afecțiuni ale tubului digestiv (boli inflamatorii intestinale, malignități gastrointestinale, infecții intestinale, infecția cu *Clostridioides difficile*) [25].

Asocierea dintre utilizarea IPP și riscul ICD a fost revizuită în mai multe studii de cohortă și randomizate, în meta-analize, care au raportat riscuri relative între 1,26 și 2,34 asociate la utilizatorii de IPP comparativ cu non-utilizatorii. În cadrul studiilor s-au abordat potențialele relații între doza și durata utilizării IPP și riscul de ICD, momente esențiale pentru optimizarea standardelor actuale de prescriere, duratei tratamentului și dozelor optime [4, 7, 8, 16, 17].

Supresia aciditătii gastrice s-a raportat ca un factor de risc crescut pentru ICD, inclusiv la utilizarea antisecretoarelor gastrice (IPP, blocantele acide competitive pentru potasiu (P-CAB), H2-histaminoblocantele), dar nu și a antiacidelor [7]. În acest context s-au înaintat 2 ipoteze posibile pentru dezvoltarea ICD cauzate de IPP: inhibarea secreției sucului gastric ce crează condiții favorabile pentru creșterea *Clostridioides difficile*; modificarea compoziției microbiotei intestinale cu premise pentru multiplicarea *Clostridioides difficile*.

S-a dovedit că sucul gastric manifestă un puternic efect bactericid pentru microorganismele ingerate la pH mai mic de 4,0, dar este mai puțin bactericid la pH 5,0 și total ineficient la un pH peste 6,0. Dozele IPP, utilizate în practica medicală, determină un pH gastric peste 4,0 și chiar mai mult, ce poate diminua inactivarea microbilor și pot prezenta un factor de risc potențial pentru creșterea susceptibilității gazdei la infecții bacteriene, inclusiv ICD [3].

Deteriorarea mucoasei intestinale s-a dovedit a fi determinată de toxinele eliberate de *Clostridioides difficile*. S-a constatat că *Clostridioides difficile* produce toxina A (tcdA), toxina B (tcdB) și o toxină binară (cdtB). Toxinele A și B, codificate de genele tcdA și tcdB, se consideră principalii factori determinanți ai virulenței *Clostridioides difficile*. S-a arătat că toxinele contribuie la glicozilarea situsului

activ al guanozin ATP-azelor cu dezorganizarea citoscheletului de actină și creșterea permeabilității straturilor epiteliale ale colonului, care determină o reacție inflamatoare. Studiile experimentale au demonstrat că la pH bazic crește expresia toxinelor, îndeosebi A, iar expresia a fost de 120 de ori mai mare în prezența IPP. Astfel, IPP, concomitent cu efectul antisecretor, ar putea avea un efect direct asupra *Clostridioides difficile* prin creșterea expresiei genelor toxice sau prin inducerea altor comportamente de virulență. Aceste mecanisme în asociere cu alți factori (vârsta, diagnosticul de internare, durata internării, utilizarea de alte medicamente) pot contribui la o colonizare mai marcată a colonului și la promovarea patologiilor induse de toxinele *Clostridioides difficile* [3, 6, 16, 26].

S-a emis ipoteza că pH-ul este un parametru important care influențează creșterea, sporularea, motilitatea și producerea de toxine de *C. difficile*. S-a constatat că circa 86,7% din pacienții cu teste pozitive la *C. difficile* aveau un scaun alcalin. Concomitent, s-a arătat că la un pH acid a fost cea mai mică frecvență a sporulării, iar la un pH alcalin în colon s-a intensificat creșterea tulpinilor de *C. difficile*. Astfel, s-a concluzionat că IPP prin suprimarea secreției gastrice determină un pH gastric ridicat, care împreună cu pH-ul alcalin al intestinului, au facilitat supraviețuirea, sporularea și germinarea formei vegetative a bacteriei cu majorarea probabilității de a dobândi ICD [22].

Dezechilibrul microbiotei intestinale poate surveni prin următoarele mecanisme: a) mecanism indirect datorită inhibării secreției gastrice; b) impact direct asupra compoziției microbiotei intestinale prin inhibarea anumitor bacterii intestinale [25].

Cercetările au constatat că tratamentul cu IPP poate fi responsabil de dereglarea compoziției microbiotei intestinale prin modificarea raportului dintre speciile bacteriene cu rol protector și speciile potențial dăunătoare cu un risc crescut de dezvoltare a ICD [5, 9, 11, 12, 14, 15, 17, 21]. Studiile de cohortă au determinat că la utilizatorii de IPP s-au regăsit în cantități crescute bacterii aparținând ordinelor *Lactobacillales* și *Actinomycetales*, clasei *Gammaproteobacteria*, familiilor *Lactobacillaceae*, *Streptococcaceae*, *Micrococcaceae*, *Enterococcaceae*, precum și genurilor *Lactobacillus*, *Veillonella*, *Enterococcus*, *Rothia* și speciei *Lactobacillus salivarius*. S-a constatat că reducerea abundenței familiei *Ruminococcaceae* și a genului *Bifidobacterium* împreună cu creșterea constantă a clasei *Gammaproteobacteria*, familiilor *Enterobacteriaceae*, *Enterococcaceae*, *Lactobacillaceae* și a genurilor *Enterococcus* și *Veillonella* sunt asociate cu un risc crescut de dezvoltare a ICD la utilizatorii de IPP [11, 12, 21].

S-a demonstrat că aciditatea sucului gastric constituie o verigă importantă de protecție primară împotriva afluxului de microbi exogeni, inclusiv în timpul consumului de alimente. Antisecretoarele gastrice, prin reducerea secreției de acid clorhidric și pepsină, pot determina dereglarea barierei gastrice protectoare și difuziunea mai multor bacterii la nivelul intestinului. Astfel, are loc o translocare a microflorei orale cu perturbarea microbiotei intestinale. S-a constatat că utilizarea IPP a contribuit la o abundență crescută a speciilor de *Streptococcus* din zona orală sau oro-nazală în microbiota intestinală. Studiile comparative au demonstrat că translocările genului *Streptococcus* au fost marcate la utilizarea blocantelor acide competitive pentru potasiu (P-CAB), moderate pentru IPP și mici pentru H2-HB. Aceste date susțin ipoteza că gradul supresiei secreției gastrice facilitează translocarea bacteriilor orale și perturbă microbiota intestinală [25].

Testele *in vitro* au demonstrat că sporii de *C. difficile*, desi sunt rezistenți la un pH acid, nu pot sporula în mediul acid, în timp ce un pH gastric mai ridicat favorizează sporularea și germinarea formelor vegetative ale bacteriei. Concomitent, alte bacterii (*Campylobacter, Salmonella* etc.) pot supraviețui mai bine la un pH mai mare. Astfel, IPP pot perturba echilibrul microbiotei intestinale normale cu reducerea efectului antagonist împotriva bacteriilor exogene. Această ipoteză a fost confirmată de eficacitatea transplantului fecal în tratamentul ICD [25].

Concluzii.

Tratamentul cu IPP s-a dovedit a fi un factor de risc independent pentru dezvoltarea infecției cu *Clostridioides difficile*, prin suprimarea secreției gastrice și perturbarea echilibrului microbiotei intestinale. Reducerea acidității gastrice compromite funcția protectoare a barierei acide, favorizând supraviețuirea, sporularea și germinarea formei vegetative și crește expresia genelor toxinelor *C. difficile*. Dezechilibrul microbiotei intestinale este determinat atât indirect, prin inhibarea secreției gastrice, cât și direct prin translocarea bacteriilor din microflora orală și modificarea compoziției microbiene intestinale. Prescrierea IPP trebuie să se bazeze pe o justificare clară a indicației, dozei și duratei terapiei, să fie însoțită de monitorizare atentă și de educarea pacientului, în scopul prevenirii infecției și a recurențelor acesteia.

Bibliografie.

1. Arriola V., Tischendorf J., Musuuza J. et al. *Assessing the Risk of Hospital-Acquired Clostridium Difficile Infection With Proton Pump Inhibitor Use: A Meta-Analysis*. Infect Control Hosp Epidemiol. 2016 Dec;37(12):1408-1417. doi: 10.1017/ice.2016.194.
2. Azab M., Doo L., Doo D.H. et al. *Comparison of the Hospital-Acquired Clostridium difficile Infection Risk of Using Proton Pump Inhibitors versus Histamine-2*

Receptor Antagonists for Prophylaxis and Treatment of Stress Ulcers: A Systematic Review and Meta-Analysis. Gut Liver. 2017 Nov 15;11(6):781-788. doi: 10.5009/gnl16568.

3. Biswal S. *Proton pump inhibitors and risk for Clostridium difficile associated diarrhea*. Biomed J. 2014 Jul-Aug;37(4):178-83. doi: 10.4103/2319-4170.128002.
4. Bhatnagar M.S., Choudhari S., Pawar D., Sharma A. *Long-Term Use of Proton-Pump Inhibitors: Unravelling the Safety Puzzl*e. Cureus. 2024 Jan 23;16(1):e52773. doi: 10.7759/cureus.52773.
5. Chen C., Liang H., He M., et al. *Impact of short-term proton pump inhibitors vs histamine-2 receptor antagonists on gut microbiota in patients with acute coronary syndrome: A multicenter randomized trial*. Chin Med J (Engl). 2024 Sep 23;138(5):542–52. doi: 10.1097/CM9.0000000000003148.
6. Czepiel J., Dróżdż M., Pituch H. et al. *Clostridium difficile infection: review*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2019 Jul;38(7):1211-1221. doi: 10.1007/s10096-019-03539-6.
7. Eeuwijk J., Ferreira G., Yarzabal J.P. et al. *A Systematic Literature Review on Risk Factors for and Timing of Clostridioides difficile Infection in the United States*. Infect Dis Ther. 2024 Feb;13(2):273-298. doi: 10.1007/s40121-024-00919-0.
8. Finke M., Boven A., Vlieghe E. et al. *Proton pump inhibitors and the risk of Clostridioides difficile infection: A systematic review and dose-response meta-analysis*. J Infect. 2025 May;90(5):106488. doi: 10.1016/j.jinf.2025.106488.
9. Freedberg D.E., Toussaint N.C., Chen S.P. et al. *Proton Pump Inhibitors Alter Specific Taxa in the Human Gastrointestinal Microbiome: A Crossover Trial*. Gastroenterology. 2015 Oct;149(4):883-5.e9. doi: 10.1053/j.gastro.2015.06.043.
10. Huang C.H., Tseng Y.H., Tsai W.S. et al. *Association Between Risk of Clostridium difficile Infection and Duration of Proton Pump Inhibitor or H2-Receptor Antagonist Use in Hospitalized Patients*. Infect Dis Ther 13, 373–383 (2024). https://doi.org/10.1007/s40121-024-00922-5.
11. Jackson M.A., Goodrich J.K., Maxan M.E. et al. *Proton pump inhibitors alter the composition of the gut microbiota*. Gut. 2016 May;65(5):749-56. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310861.
12. Imhann F., Bonder M.J., Vich Vila A. et al. *Proton pump inhibitors affect the gut microbiome*. Gut. 2016 May;65(5):740-8. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310376.
13. Inghammar M., Svanström H., Voldstedlund M. et al. Proton-Pump Inhibitor Use and the Risk of Community-Associated Clostridium difficile Infection. Clin Infect Dis. 2021 Jun 15;72(12):e1084-e1089. doi: 10.1093/cid/ciaa1857.
14. Kiecka A., Szczepanik M. *Proton pump inhibitor-induced gut dysbiosis and immunomodulation: current knowledge and potential restoration by probiotics.* Pharmacol Rep. 2023 Aug;75(4):791-804. doi: 10.1007/s43440-023-00489-x.
15. Lin C., Cheng H., Kuo C. et al. *Proton Pump Inhibitor-Induced Gut Dysbiosis Increases Mortality Rates for Patients with Clostridioides difficile Infection*. Microbiol Spectr10: 2022.e00486-22.https://doi.org/10.1128/spectrum.00486-22.
16. Mada P.K., Alam M.U. *Clostridioides difficile infection*. 2024 Apr 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–.
17. Maideen N.M.P. *Adverse Effects Associated with Long-Term Use of Proton Pump Inhibitors*. Chonnam Med J. 2023 May;59(2):115-127. doi: 10.4068/cmj.2023.59.2.115.
18. Mehta P., Nahass R.G., Brunetti L. *Acid Suppression Medications During Hospitalization as a Risk Factor for Recurrence of Clostridioides difficile Infection: Systematic Review and Meta-analysis*. Clin Infect Dis. 2021 Jul 1;73(1):e62-e68. doi: 10.1093/cid/ciaa545.
19. Moreels N., Boven A., Gressani O. et al. *The combined effect of systemic antibiotics and proton pump inhibitors on Clostridioides difficile infection and recurrence*. J Antimicrob Chemother. 2024 Mar 1;79(3):608-616. doi: 10.1093/jac/dkae012.
20. Strand D.S., Kim D., Peura D.A. *25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review*. Gut Liver. 2017 Jan 15;11(1):27-37. doi: 10.5009/gnl15502.
21. Takagi T., Naito Y., Inoue R. et al. *The influence of long-term use of proton pump inhibitors on the gut microbiota: an age-sex-matched case-control study*. J Clin Biochem Nutr. 2018 Jan;62(1):100-105. doi: 10.3164/jcbn.17-78.
22. Tawam D., Baladi M., Jungsuwadee P. et al. *The Positive Association between Proton Pump Inhibitors and Clostridium Difficile Infection*. Innov Pharm. 2021 Mar 9;12(1):10.24926/iip.v12i1.3439. doi: 10.24926/iip.v12i1.3439.
23. Torres-Bondia, F., de Batlle, J., Galván, L. et al. *Evolution of the consumption trend of proton pump inhibitors in the Lleida Health Region between 2002 and 2015*. BMC Public Health 22, 818 (2022). https://doi.org/10.1186/s12889-022-13217-6.
24. Trifan A., Stanciu C., Girleanu I. et al. *Proton pump inhibitors therapy and risk of Clostridium difficile infection: Systematic review and meta-analysis*. World J Gastroenterol. 2017 Sep 21;23(35):6500-6515. doi: 10.3748/wjg.v23.i35.6500.
25. Zhang X., Li Q., Xia S. et al. *Proton* Pump Inhibitors and Oral-Gut Microbiota: From Mechanism to Clinical Significance. Biomedicines. 2024 Oct 7;12(10):2271. doi: 10.3390/biomedicines12102271.
26. Wang X., Wang W.Y., Yu X.L. et al. *Comprehensive review of Clostridium difficile infection: Epidemiology, diagnosis, prevention, and treatment*. World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2025 Mar 5;16(1):100560. doi: 10.4292/wjgpt.v16.i1.100560.
27. Wu L.H., Wang J.L., Liu Y.H. et al. *Hospitalized patients on proton pump inhibitors for stress ulcer prophylaxis have a higher risk of Clostridioides difficile infection compared with those on histamine-2 receptor antagonists*. J Hosp Infect. 2024 Dec;154:9-17. doi: 10.1016/j.jhin.2024.09.016.

C.Z.U.: 616.12-008.46-07-08
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.2-82.38

COMORBIDITĂȚI ASOCIATE INSUFICIENȚEI CARDIACE: IMPLICAȚII CLINICE ȘI TERAPEUTICE

Inessa JITARI, ORCID: 0009-0001-2452-0356[1],
Dmitri SAVCA, ORCID: 0009-0003-2636-4873[2],
Tatiana COTONEȚ, ORCID: 0000-0001-5546-4599[2],
Valentin AVRAM, ORCID: 0009- 0003-1129-8295[2],
Valeriu REVENCO, ORCID: 0000-0002-9419-025X[2],
Irina CABAC-POGOREVICI, ORCID: 0000-0001-9813-6763[2].

[1]IMSP Institutul de Cardiologie, Chișinău, Republica Moldova
[2]Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "N. Testemițanu",
Chișinău, Republica Moldova
e-mail *cojuhari.inessa@gmail.com*

Rezumat.

Insuficiența cardiacă continuă să fie una dintre principalele cauze de internare și mortalitate în țările dezvoltate. Îmbătrânirea populației, determinată de schimbările demografice, va contribui inevitabil la creșterea numărului de cazuri. Asocierea frecventă cu diverse comorbidități agravează evoluția bolii și scade șansele de supraviețuire. Cele mai importante afecțiuni concomitente întâlnite la pacienții cu insuficiență cardiacă și fracție de ejecție păstrată sunt hipertensiunea arterială, fibrilația atrială, diabetul zaharat de tip 2, boala renală cronică și cardiopatia ischemică. Managementul actual urmărește în special reducerea simptomelor și controlul acestor comorbidități. În prezent, cea mai eficientă strategie rămâne prevenția, prin identificarea și corectarea precoce a factorilor de risc.

Cuvinte cheie: insuficiență cardiacă, fenotip, comorbidități, tratament, prognostic.

Summary. Comorbidities Associated with Heart Failure: Clinical and Therapeutic Implications.

Heart failure remains a leading cause of hospitalization and mortality in developed countries. Ongoing demographic shifts, especially population aging, are expected to increase its prevalence. The frequent coexistence of comorbidities further worsens the prognosis and survival outcomes. Among patients with heart failure with preserved ejection fraction, the most common comorbidities negatively influencing prognosis are arterial hypertension, atrial fibrillation, type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, and coronary artery disease. Current therapeutic strategies are primarily aimed at symptom relief and the management of associated conditions. At present, the most effective approach is prevention, focusing on early recognition and reduction of risk factors.

Keywords: heart failure, phenotype, comorbidities, treatment, prognosis.

Резюме. Сопутствующие заболевания при сердечной недостаточности: клинические и терапевтические аспекты.

Сердечная недостаточность является одной из ведущих причин госпитализаций и смертности в индустриально развитых странах. Ожидается, что демографические изменения, в частности старение населения, приведут к дальнейшему увеличению распространенности этого состояния. Одновременно с этим рост числа сопутствующих заболеваний у пациентов с сердечной недостаточностью способствует ухудшению прогноза выживаемости.

К основным коморбидным состояниям, ассоциированным с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса, негативно влияющим на течение заболевания, относятся артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, сахарный диабет 2 типа, хроническая болезнь почек и ишемическая болезнь сердца.

Современные подходы к лечению направлены на облегчение симптомов и контроль сопутствующей патологии. В этом контексте профилактика, основанная на раннем выявлении и коррекции факторов риска, остается наиболее эффективной стратегией.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, фенотип, сопутствующие заболевания, лечение, прогноз.

Introducere.

La nivel mondial, se estimează că peste 60 de milioane de persoane suferă de insuficiență cardiacă (IC). Dincolo de impactul său epidemiologic, această afecțiune reprezintă o problemă majoră de sănătate individuală, fiind caracterizată prin morbiditate crescută și prin rate ridicate de mortalitate, care persistă chiar și în contextul progreselor terapeutice și al apariției unor medicamente eficiente în ultimii ani [1]. În țările occidentale, prevalența bolii este estimată la 1–2% din populație, cu o creștere marcată odată cu înaintarea în vârstă: sub 1% la persoanele mai tinere de 55 de ani și până la aproximativ 10% după 70 de ani [2]. Conform Ghidului Societății Europene de Cardiologie privind insuficiența cardiacă (2021), forma cu fracție de ejecție păstrată (ICFEp) este definită prin semne și simptome sugestive, fracția de ejecție ventriculară stângă ≥50% și dovezi obiective de alterări structurale sau funcționale cardiace, inclusiv disfuncție diastolică ori creșterea presiunilor de umplere, asociate cu niveluri crescute ale peptidelor natriuretice [3]. Datele din Studiul Framingham, un studiu de cohortă internațional, arată că, în ultimele trei decenii, prevalența ICFEp a crescut de la 41% la 56%, în timp ce proporția insuficienței cardiace cu fracție de ejecție redusă (ICFEr) a scăzut de la 44% la 31%, iar cea a insuficienței cardiace cu fracție de ejecție ușor redusă (ICFEur) de la 15% la 13% [4].

Societatea Europeană de Cardiologie a dezvoltat o serie de ghiduri pentru diagnosticarea și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice, subliniind importanța evaluării factorilor de risc cardiovasculari și a comorbidităților în ICFEp. Recomandarea sa este obligatorie pentru screeningul și tratamentul cauzelor cardiace sau non-cardiace ale ICFEp, împreună cu comorbiditățile diagnosticate concomitent. Tratamentul comorbidităților este important datorită inflamației endoteliale sistemice provocate de unele dintre acestea, inflamație care produce remodelare funcțională și apoi structurală a sistemului cardiovascular [3]. Pacienții cu ICFEp au o prevalență mai mare a comorbidităților comparativ cu cei cu ICFEr. Cele mai reprezentative comorbidități (care se potențează reciproc în agravarea ICFEp) sunt sindromul metabolic sau componentele sale (obezitatea, diabetul zaharat de tip II), tulburările sistemului respirator (tulburări de respirație în somn, boala pulmonară obstructivă cronică), anemia de diverse etiologii și boala cronică de rinichi [5]. Deoarece în prezent nu există metode specifice de tratament pentru comorbiditățile în ICFEp, ghidurile actuale recomandă tratamente bazate pe ghidurile specifice fiecărei comorbidități [6].

Scop.

Studierea și analiza principalelor comorbidități asociate insuficienței cardiace cu fracție de ejecție păstrată și impactul acestora asupra evoluției clinice, prognosticului și strategiilor terapeutice actuale.

Material și metode.

Pentru atingerea scopului propus, a fost realizată o revizuire narativă a literaturii de specialitate. Sursele de date au inclus motorul de căutare Google Scholar și bazele de date PubMed, Medline, Web of Science, Embase și Hinari. Căutarea a fost efectuată utilizând fraze-cheie specifice. Au fost analizate articole publicate în ultimii zece ani, cu prioritate pentru studii clinice, meta-analize și ghiduri internaționale.

Rezultate și discuții.

1. Fibrilație atrială

Fibrilația atrială (FA) este cea mai frecvent întâlnită aritmie la nivel populațional, fiind prezentă la 2–4% dintre adulții din întreaga lume [7]. Asocierea sa cu insuficiența cardiacă (IC) determină o agravare considerabilă a prognosticului, cu rate de spitalizare mult crescute și un risc de mortalitate de două până la trei ori mai mare comparativ cu fiecare afecțiune luată separat [7,8]. Datele epidemiologice evidențiază o corelație semnificativă între FA și ICFEp: pe de o parte, FA reprezintă un predictor major al apariției ICFEp, iar pe de altă parte, majoritatea pacienților diagnosticați cu ICFEp dezvoltă ulterior această aritmie [9]. Ambele condiții se asociază cu o remodelare atrială stângă progresivă, influențată de factori de risc cardiovasculari comuni [10].

Studii clinice au demonstrat că incidența ICFEp este foarte mare la pacienții cu FA care prezintă dispnee de efort, chiar și atunci când fracția de ejecție este păstrată. De exemplu, Reddy și colaboratorii au arătat că până la 64% dintre acești pacienți prezentau ICFEp ocultă, confirmată prin cateterism drept de efort (presiune pulmonară ≥25 mmHg) [11]. În studiul STALL AF-HFpEF, care a inclus 54 de pacienți trimiși la ablație prin cateter, 65% au îndeplinit criteriile de diagnostic pentru ICFEp, iar procentul a crescut până la 92% în cazul pacienților cu FA persistentă. La un an de urmărire, aproape jumătate dintre cei supuși ablației au prezentat reducerea presiunilor pulmonare și o îmbunătățire vizibilă a calității vieții [12]. Aceste rezultate sugerează că ICFEp este frecvent subdiagnosticată la pacienții cu FA și dispnee de efort.

În ceea ce privește strategia terapeutică, abordările variază între controlul frecvenței și controlul ritmului. La pacienții cu ICFEp, controlul farmacologic al frecvenței se dovedește dificil, întrucât opțiunile terapeutice sunt reduse, iar numeroase antiaritmice sunt prost tolerate sau contraindicate. Studiul

AFFIRM a arătat că, în ICFEr, tratamentul bazat pe controlul frecvenței are rezultate similare cu cel de control al ritmului în privința mortalității și a riscului de accident vascular cerebral, dar rata evenimentelor tromboembolice a fost mai mare la grupul cu control al ritmului, în special din cauza întreruperii neadecvate a anticoagulării orale [13]. Aceste constatări au stimulat cercetarea privind rolul ablației prin cateter în controlul ritmului. Dacă pentru pacienții cu ICFEr procedura s-a dovedit eficientă în îmbunătățirea prognosticului [14], în cazul ICFEp datele disponibile rămân limitate, iar impactul clinic al ablației nu este pe deplin clarificat.

Conform ghidurilor actuale ale Societății Europene de Cardiologie privind tratamentul insuficienței cardiace, ablația prin cateter pentru FA are recomandare clasa IIa, fără diferențe între pacienții cu fracție de ejecție păstrată și cei cu fracție redusă [15]. Totuși, sunt necesare studii clinice randomizate suplimentare pentru a evalua eficiența și siguranța acestei proceduri la pacienții cu FA și ICFEp.

2. Hipertensiunea arterială

Hipertensiunea arterială constituie cea mai des întâlnită comorbiditate la pacienții cu ICFEp, fiind prezentă la circa trei sferturi dintre aceștia. Numeroase cercetări au analizat efectele controlului tensiunii arteriale asupra prognosticului pacienților hipertensivi cu ICFEp. În studiul TOPCAT, care a inclus 3417 pacienți, Tsujimoto și colaboratorii au demonstrat că valori reduse ale tensiunii arteriale sistolice se corelează independent cu o mortalitate crescută pe termen scurt și lung în această populație. În cazul hipertensiunii ușoare, menținerea tensiunii arteriale sistolice între 120–130 mmHg și a celei diastolice între 70–80 mmHg s-a asociat cu cea mai redusă rată a mortalității generale [16]. Tensiunea arterială crescută favorizează remodelarea și alterarea funcției miocardice prin suprasarcină hemodinamică și inflamație sistemică [17]. În plus, hipertensiunea activează sistemul renină–angiotensină–aldosteron și sistemul nervos simpatic, determinând creșterea nivelului de catecolamine, reducerea numărului de receptori beta, creșterea postsarcinii și, implicit, agravarea IC.

Conform datelor actuale, diureticele, spironolactona, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei și blocanții receptorilor angiotensinei II, alături de măsuri non-farmacologice, reprezintă principalele opțiuni terapeutice pentru controlul tensiunii arteriale, fiind totodată și cea mai importantă strategie de prevenire și tratament în ICFEp [18]. O meta-analiză publicată în 2018, care a inclus 11 studii clinice randomizate, a arătat că terapia cu beta-blocante nu a redus semnificativ morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară la pacienții cu ICFEp și ritm sinusal [19]. În studiul ELANDD, administrarea de nebivolol nu a produs o ameliorare semnificativă a simptomelor. S-a arătat că consumul maxim de oxigen (VO2 maxim) a scăzut ușor în grupul care a primit nebivolol și a crescut în grupul placebo, fără a atinge semnificația statistică. Tensiunea arterială de repaus și de vârf, precum și tensiunea arterială sistolică, au scăzut semnificativ față de valorile inițiale în grupul cu nebivolol, fără schimbări în grupul placebo [20]. Prin urmare, terapia cu beta-blocante nu poate fi recomandată la pacienții cu ICFEp decât dacă există alte motive pentru această terapie, cum ar fi boala coronariană.

3. Boala arterelor coronariene

Boala arterelor coronariene (BAC) reprezintă una dintre cele mai frecvente afecțiuni asociate la pacienții cu ICFEp, fiind prezentă la mai mult de jumătate dintre aceștia [21]. Impactul prognostic al acestei comorbidități diferă însă în mod semnificativ între ICFEp și ICFEr. În cazul pacienților cu ICFEp, atât riscul de deces cardiovascular, cât și incidența morții subite sunt considerabil mai ridicate comparativ cu pacienții cu ICFEr și boală coronariană concomitentă [22]. Stenoza arterelor coronare conduce la o diminuare a rezervei de flux coronarian și, implicit, la o scădere a aportului de oxigen către miocard. Această situație favorizează instalarea unei insuficiențe diastolice, prin afectarea relaxării ventriculului stâng. În plus, remodelarea structurală a inimii – caracterizată prin hipertrofie compensatorie, cicatrizare și alterarea procesului de relaxare – apare ca o consecință a infarctului miocardic anterior și contribuie la agravarea tabloului clinic. Datele observaționale provenite de la pacienții cu ICFEp și BAC arată că revascularizarea completă este asociată cu o conservare mai bună a funcției sistolice a ventriculului stâng, dar și cu un prognostic mai favorabil pe termen lung [23]. Pe baza acestor constatări, ghidurile internaționale recomandă tratarea pacienților cu IC cronică și boală coronariană conform acelorași principii terapeutice aplicate pacienților cu BAC fără insuficiență cardiacă. În mod particular, prevenirea și controlul ischemiei miocardice, precum și reducerea riscului de evenimente coronariene acute, constituie obiective terapeutice esențiale [24].

4. Disfuncția renală

Disfuncția renală este, de asemenea, frecventă la pacienții cu ICFEp. Peste 20-30% dintre acești pacienți prezintă afectare cronică a rinichilor. IC și problemele renale se influențează reciproc, astfel că riscul cardiovascular și mortalitatea cresc pe măsură ce funcția rinichilor scade [25]. Fluxul de sânge prin rinichi și eliminarea sodiului sunt reduse

din cauza presiunii crescute în venele centrale, care apare în urma hipertensiunii pulmonare și a funcției reduse a ventriculului drept. La rândul său, afectarea rinichilor poate favoriza apariția ICFEp prin creșterea inflamației în organism și afectarea funcției vaselor de sânge, în parte datorită unor substanțe produse de rinichi, cum sunt factorii de creștere ai fibroblastelor sau toxinele uremice [26]. Prezența simultană a IC și a problemelor renale la același pacient ridică multiple provocări clinice, deoarece numeroase medicamente utilizate în IC pot agrava funcția rinichilor sau pot fi contraindicate. Experiența clinică arată că funcția rinichilor poate fluctua ușor la pacienții cu IC cronică, însă creșterea creatininei serice peste 30% față de valoarea inițială este rară. În cazul unei agravări acute a funcției renale, ghidurile recomandă reducerea dozei sau întreruperea inhibitorilor sistemului renină-angiotensină-aldosteron și a diureticelor dacă există deshidratare. Este importantă monitorizarea atentă a echilibrului de săruri și a funcției rinichilor. Tratamentul de bază cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, blocanți ai receptorilor angiotensinei, beta-blocanți și antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi este recomandat, ținând cont de contraindicații și ajustând cu grijă doza [27].

5. Diabetul zaharat de tip II

Diabetul zaharat de tip 2 (DZ2) reprezintă un factor de risc important la pacienții cu ICFEp și contribuie semnificativ la apariția disfuncției diastolice. Aproximativ o treime dintre pacienții cu ICFEp prezintă și diabet zaharat [25]. De asemenea, DZ2 este recunoscut ca o afecțiune asociată cu un risc crescut de spitalizare și mortalitate [6]. Diabetul determină schimbări funcționale, structurale și biochimice la nivelul mușchiului cardiac, care pot favoriza disfuncția diastolică și insuficiența cardiacă, chiar și în absența altor factori de risc cardiovasculari [28]. Controlul glicemic intensificat, așa cum a fost demonstrat în numeroase studii, nu a avut un efect pozitiv asupra mortalității cardiovasculare sau spitalizărilor pentru insuficiență cardiacă, ci a crescut susceptibilitatea la hipoglicemie [29].

Ghidul actual de tratament pentru diabetul zaharat de tip 2 recomandă menținerea nivelului HbA1c în jurul valorii de 7%, iar obiectivul tratamentului în ceea ce privește HbA1c ar trebui ajustat în funcție de factori precum vârsta, comorbidități, riscul de hipoglicemie și durata diabetului. Inhibitorii cotransportorului de glucoză dependent de sodiu (SGLT2) sunt actualmente considerați o opțiune de tratament pentru îmbunătățirea prognosticului la pacienții cu insuficiență cardiacă, indiferent dacă aceștia au sau nu diabet zaharat de tip 2. Studiul EMPEROR-Preserved, un studiu multicentric, dublu-orb, de fază III, a inclus 5988 de pacienți cu ICFEp simptomatică (fracția de ejecție a ventriculului stâng peste 40%), cu sau fără DZ2, din 23 de țări. Participanții au fost repartizați aleatoriu în proporție de 1:1 pentru a primi fie 10 mg de empagliflozin zilnic, fie un placebo, pe lângă tratamentele standard. După o perioadă mediană de urmărire de 26,2 luni, 13,8% dintre pacienții tratați cu empagliflozin și 17,1% dintre cei tratați cu placebo au prezentat un eveniment al rezultatului primar, corespunzând unui raport de risc de 0,79 ($p< 0,001$). Acest efect a fost observat în toate subgrupele, inclusiv la pacienții cu și fără DZ2, precum și la pacienții cu fracția de ejecție a ventriculului sub 50%, între 50–60% sau peste 60%. Rezultatele studiului arată că empagliflozinul a scăzut riscul de deces de cauză cardiovasculară sau de spitalizare pentru IC atât la pacienții cu diabet, cât și la cei fără diabet, comparativ cu placebo [30]. Un alt studiu multicentric, internațional, dublu-orb, de fază III, studiul DELIVER, evaluează eficacitatea dapagliflozinului la pacienții cu ICFEp comparativ cu placebo. Primele rezultate din studiul DELIVER au arătat că dapagliflozinul a realizat o reducere semnificativă statistic a punctului final compozit primar de deces cardiovascular sau agravarea insuficienței cardiace [31, 32].

Concluzii.

ICFEp reprezintă în continuare o provocare clinică majoră, având un tablou simptomatic heterogen și lipsa unei terapii standardizate bazate pe dovezi solide. În prezent, în afara recomandărilor terapeutice adresate comorbidităților, nu există intervenții specifice validate pentru tratamentul acestora în contextul ICFEp. Optimizarea îngrijirii, printr-o abordare integrată atât în regim de spitalizare, cât și ambulatoriu, devine esențială pentru reducerea riscului de spitalizări repetate. Strategia terapeutică actuală se concentrează pe ameliorarea simptomatologiei și managementul comorbidităților asociate. În acest context, prevenția primară prin controlul precoce al factorilor de risc rămâne cea mai eficientă abordare. Sunt necesare studii suplimentare pentru a elucida mecanismele fiziopatologice implicate și pentru dezvoltarea unor tratamente țintite care să îmbunătățească prognosticul acestor pacienți.

Bibliografie.

1. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. Cardiovasc Res. 2023, published online ahead of print 12th February 2022; 118: 3272–3287.
2. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. Heart. 2007, 93(9):1137–1146.

3. McDonagh, T.A.; Metra, M.; Adamo, M.; Baumbach, A.; Böhm, M.; Burri, H.; Čelutkiene, J.; Chioncel, O.; Cleland, J.G.F.; Coats, A.J.S.; et al. ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. Eur. Heart J. 2021, 42, 3599–3726.
4. Vasan RS et al. Epidemiology of left ventricular systolic dysfunction and heart failure in the Framingham study: an echocardiographic study over 3 decades. JACC Cardiovasc Imaging. 2018, 11(1):1–11.
5. Zafrir, B.; Lund, L.H.; Laroche, C.; Ruschitzka, F.; Crespo-Leiro, M.G.; Coats, A.J.S.; Anker, S.D.; Filippatos, G.; Seferovic, P.M.; Maggioni, A.P.; et al. Prognostic Implications of Atrial Fibrillation in Heart Failure with Reduced, Mid-Range, and Preserved Ejection Fraction: A Report from 14 964 Patients in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. Eur. Heart J. 2018, 39, 4277–4284.
6. McDonagh TA et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Failure. 2022, 24(1):4–131.
7. Tatjana S Potpara, Gregory YH Lip, Nikolaos Dagres, Harry JMG Crijns, Giuseppe Boriani, Paulus Kirchhof, Elena Arbelo, Irina Savelieva, Radoslaw Lenarczyk, Laurent Fauchier, Aldo P Maggioni, Chris P Gale, EORP-AF III Investigators Group. Cohort profile: the ESC EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation III (AF III) Registry. European Heart Journal. Quality of Care and Clinical Outcomes. 2021,7 (3), pp. 229-237.
8. Javed S et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in heart failure: untying the Gordian knot. J Geriatr Cardiology. 2021, 18(4):297–306.
9. Zakeri R et al. Temporal relationship and prognostic significance of atrial fibrillation in heart failure patients with preserved ejection fraction: a community-based study. Circulation. 2013,128(10):1085–1093.
10. Kotecha D et al. Heart failure with preserved ejection fraction and atrial fibrillation: vicious twins. JAm Coll Cardiol. 2016, 68(20):2217–2228.
11. Reddy YNV et al. High prevalence of occult heart failure with preserved ejection fraction among patients with atrial fibrillation and dyspnea. Circulation. 2018, 137(5):534–535.
12. Sugumar H et al. A prospective Study using invasive haemodynamic measurements following catheter ablation for AF and early HFpEF: STALL AF-HFpEF. Eur JHeartFail. 2021, 23(5):785–796.
13. Corley SD et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) study. Circulation. 2004, 109(12):1509–1513.
14. Kirchhof Petal. Early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2020, 383(14):1305–1316.
15. McDonagh TA et al. Corrigendum to: 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology(ESC) with the special contributionof the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2022, 42(48):4901.
16. Tsujimoto T, Kajio H. Low diastolic blood pressure and adverse outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. Int J Cardiol. 2018, 263:69–74.
17. Borlaug BA et al. Effects of sildenafil on ventricular and vascular function in heart failure with preserved ejection fraction. Circ Heart Fail. 2015, 8(3):533–541.
18. Paulus WJ, van Ballegoij JJ. Treatment of heart failure with normal ejection fraction: an inconvenient truth! J Am Coll Cardiol. 2020, 55(6):526–537.
19. Cleland JGF et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. Eur Heart J. 2018, 39(1):26–35.
20. Conraads VM et al. Effects of the longterm administration of nebivolol on the clinical symptoms, exercise capacity, and left ventricular function of patients with diastolic dysfunction: results of the ELANDD study. Eur J Heart Fail. 2012,14(2):219–225.
21. Owan TE et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. N Engl JMed. 2016, 355(3):251–259.
22. Rusinaru Detal. Coronaryartery disease and 10-year outcome after hospital admission for heart failure with preserved and with reduced ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2014, 16(9):967–976.
23. Irina Cabac-Pogorevici, Balazs Muk, Yasmin Rustamova. Ischaemic cardiomyopathy. Pathophysiological insights, diagnostic management and the roles of revascularisation and device treatment. Gaps and dilemmas in the era of advanced technology. European Journal of Heart Failure. 2020:22, 789–799.
24. Ponikowski P et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Rev Esp Cardiol(Engl Ed). 2016, 69(12):1167.
25. Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart failure with preserved ejection fraction in perspective. Circ Res. 2019, 124(11):1598–1617.
26. Shah SJ et al. Phenotype-specific treatment of heart failure with preserved ejection fraction: a multiorgan roadmap. Circulation. 2016, 134(1):73–90.
27. Andrea Deichl, Rolf Wachter, Frank Edelmann. Comorbidities in heart failure with preserved ejection fraction. Herz. 2022, 47:301–307.
28. Van Heerebeek L, Somsen A, Paulus WJ. The failing diabetic heart: focus on diastolic left ventricular dysfunction. Curr Diab Rep. 2009, 9(1):79–86.
29. Boussageon R et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2011, 343:d4169.

30. Anker SD et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2021, 385(16):1451–1461.
31. Arzt M et al. Prevalence and predictors of sleep-disordered breathing in patients with stable chronic heart failure: the Schla HF registry. JACC Heart Failure. 2016, 4(2):116–125
32. AstraZeneca FARXIGA met primary endpoint in DELIVER Phase III trial, reducing risk of cardiovascular death or worsening heart failure in patients with preserved ejection fraction. 2022. https://www.astrazeneca-us.com/content/ az-us/media/press-releases/2022/farxiga-met-primary-endpoint-in-deliver-phase-III-trial.html. Accessed 5 May 2022.

C.Z.U.: 616.12-008.313.2-036.12:616.379-008.64
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.2-82.39

PREVALENȚA ARITMIILOR ÎN DIABETUL ZAHARAT

Vladimir AVASÎLOAE, ORCID: 0009-0002-4079-7774,
Cristina RIZOV, ORCID: 0000-0002-6733-0085,
Aristia ȘEREMET, ORCID: 0000-0003-2377-5928
IMSP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Chișinău, Republica Moldova
e-mail: *avasiloae.vladimir@gmail.com*

Rezumat.
Introducere: Diabetul zaharat este o afecțiune metabolică cronică cu prevalență în creștere la nivel mondial, asociată cu o povară importantă a complicațiilor cardiovasculare. Aritmiile, în special fibrilația atrială, reprezintă o manifestare frecventă la pacienții cu diabet, contribuind la creșterea riscului de mortalitate și morbiditate.
Scop: Să se determine prevalența principalelor aritmii la pacienții cu diabet zaharat (DZ) și diferențele față de populația generală, pe baza studiilor recente de mare amploare.
Material și metodă: Revizuire narativă a literaturii publicate în perioada 2015–2025 în PubMed, Google Scholar și Hinari. Au fost incluse meta-analize, cohorte populaționale și studii observaționale care au raportat prevalența aritmiilor la pacienții cu DZ.
Rezultate: Meta-analiza lui Aune et al. (n=10,2 milioane) a evidențiat un risc relativ (RR) de 1,28 pentru fibrilația atrială (FA) la pacienții cu DZ comparativ cu non-DZ. Cohorta suedeză Rawshani et al. (n=617.000) a raportat pentru DZ tip 2 o prevalență de 7,6% pentru FA/flutter atrial (HR=1,17), 1,7% pentru bloc atrioventricular (HR=1,40), 3,4% pentru blocuri intraventriculare (HR=1,23) și 0,6% pentru tahicardie/fibrilație ventriculară (HR=1,08). Studiul NOMED-AF (n≈6.000, ≥65 ani) a evidențiat o prevalență totală de FA de 25% la DZ, din care 9% cazuri nediagnosticate anterior. Aburisheh et al. au identificat QTc prelungit la 13% dintre pacienții cu DZ tip 2 (OR=1,9), asociat cu vârsta, durata bolii și nefropatia diabetică. Zhao et al. au raportat un risc crescut cu 42% pentru blocuri de ramură, în special stângă, la DZ tip 2 cu debut recent.
Concluzii: DZ se asociază cu o prevalență semnificativ crescută a aritmiilor, în special FA, tulburări de conducere și QTc prelungit. Aceste date susțin screening-ul activ prin monitorizare ECG extinsă și evaluarea periodică a repolarizării la pacienții cu DZ.
Cuvinte cheie: aritmii, bloc atrioventricular, bloc de ramură, conducere cardiacă, diabet zaharat tip 2, fibrilație atrială, monitorizare ECG, prelungire QTc, prevalență, tahicardie ventriculară.

Summary. Prevalence of arrhythmias in patients with diabetes mellitus – evidence from current literature.
Introduction: Diabetes mellitus is a chronic metabolic disorder with an increasing global prevalence, associated with a substantial burden of cardiovascular complications. Arrhythmias, particularly atrial fibrillation, are common manifestations in patients with diabetes, contributing to increased mortality and morbidity risk.
Objective: To assess the prevalence and types of arrhythmias in patients with diabetes mellitus (DM) based on recent scientific literature.
Methods: Narrative review of studies published between 2015–2025 (PubMed, Google Scholar, Hinari), including meta-analyses, population-based cohorts, and observational studies reporting arrhythmia prevalence in DM.
Results: Atrial fibrillation is the most prevalent arrhythmia, with reported rates between 9–25% and a relative risk increase of 17–28% compared to the general population. Conduction disorders, bundle branch blocks, and prolonged QTc (≈13% of DM patients) are frequently observed and associated with an increased risk of malignant ventricular arrhythmias. Extended ECG monitoring reveals undiagnosed asymptomatic (“silent AF”) cases.
Conclusions: DM is associated with a significantly increased prevalence of arrhythmias, supporting active screening, periodic cardiac monitoring, and QTc. These data support active screening through extended ECG monitoring and periodic repolarization assessment in DM patients.
Keywords: arrhythmias, atrioventricular block, bundle branch block, cardiac conduction, type 2 diabetes mellitus, atrial fibrillation, ECG monitoring, prolonged QTc, prevalence, ventricular tachycardia.

Резюме. Распространенность аритмий у пациентов с сахарным диабетом – данные современной литературы.
Введение: Сахарный диабет – это хроническое метаболическое заболевание с растущей во всем мире распространенностью, сопровождающееся значительным бременем сердечно-сосудистых осложнений. Аритмии, особенно фибрилляция предсердий, являются частым проявлением у пациентов с диабетом и способствуют повышенному риску смертности и заболеваемости.

Цель: Оценить распространенность и виды аритмий у пациентов с сахарным диабетом (СД) на основе современных научных данных.

Материалы и методы: Нарративный обзор исследований, опубликованных в 2015–2025 гг. (PubMed, Google Scholar, Hinari), включая метаанализы, популяционные когорты и обсервационные исследования с указанием распространенности аритмий при СД.

Результаты: Фибрилляция предсердий является наиболее частой аритмией, с частотой 9–25% и относительным риском выше на 17–28% по сравнению с общей популяцией. Нарушения проводимости, блокады ножек пучка Гиса и удлинение QTc (≈13% пациентов с СД) часто встречаются и ассоциированы с повышенным риском злокачественных желудочковых аритмий. Длительный мониторинг ЭКГ выявляет недиагностированные ранее бессимптомные случаи («немая ФП»).

Выводы: СД ассоциирован с достоверно более высокой распространенностью аритмий, что обосновывает необходимость активного скрининга, регулярного кардиомониторинга и оценки QTc, особенно у пожилых пациентов и лиц с дополнительными факторами риска.

Ключевые слова: аритмии, атриовентрикулярная блокада, блокада ножек пучка Гиса, проводимость сердца, сахарный диабет 2 типа, фибрилляция предсердий, мониторинг ЭКГ, удлиненный QTc, распространенность, желудочковая тахикардия.

Introducere.

Diabetul zaharat (DZ) reprezintă una dintre cele mai răspândite boli cronice la nivel global, afectând peste 500 milioane de persoane în 2021, conform Federației Internaționale de Diabet. Povara acestei boli este în continuă creștere, iar complicațiile cardiovasculare constituie principala cauză de mortalitate la pacienții cu DZ [1]. Deși se recunoaște frecvent rolul bolii coronariene și al insuficienței cardiace în prognosticul pacienților diabetici, importanța aritmiilor a fost mult timp subestimată. Aritmiile cardiace pot apărea atât în stadiile precoce ale bolii, cât și în evoluția avansată, influențând riscul de moarte subită cardiacă și spitalizările pentru insuficiență cardiacă [2]. Ele nu reprezintă doar epifenomene ale altor complicații cardiovasculare, ci constituie entități clinice autonome, cu un impact prognostic major. Fibrilația atrială (FA) este cea mai frecvent raportată aritmie la pacienții cu DZ, asociată cu risc crescut de accident vascular cerebral și mortalitate. Totuși, literatura recentă evidențiază și alte tulburări de ritm și conducere asociate diabetului: flutter atrial, tahicardii ventriculare (TV), fibrilație ventriculară (FV), bloc atrioventricular (BAV), blocuri de ramură și sindrom de QTc prelungit [2-5]. În contextul în care diabetul zaharat afectează multiple mecanisme fiziologice, aritmiile cardiace reprezintă o complicație frecvent subestimată, dar cu impact major asupra prognosticului. Spectrul acestor aritmii arată că diabetul afectează multiple niveluri ale sistemului de conducere și ale activității electrice cardiace. Mecanismele patogenice implicate în apariția aritmiilor la pacienții cu DZ sunt complexe și multifactoriale. Neuropatia autonomă diabetică generează un dezechilibru între controlul simpatic și parasimpatic, predispunând la tulburări de ritm. Ischemia microvasculară și hipoxia cronică favorizează remodelarea structurală și electrică a miocardului, creând substratul pentru instabilitate electrică. În plus, inflamația de grad scăzut caracteristică diabetului, stresul oxidativ, tulburările electrolitice și modificările hormonale contribuie la creșterea vulnerabilității electrice a inimii [2,4]. De asemenea, factorii de risc cardiovasculari asociați – hipertensiunea arterială, obezitatea, dislipidemia – acționează sinergic cu diabetul, amplificând probabilitatea de apariție a aritmiilor [2,5]. Astfel, pacientul diabetic prezintă un profil complex de risc, unde componenta metabolică, cardiovasculară și electrică se suprapun, generând un context clinic care necesită o abordare multidisciplinară. În acest cadru, investigarea prevalenței și a tipurilor de aritmii asociate diabetului zaharat nu este doar un exercițiu academic, ci o necesitate clinică. Înțelegerea acestor corelații are implicații directe asupra strategiilor de screening, diagnosticului precoce și planului terapeutic, cu scopul final de a reduce morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară la această categorie de pacienți.

Scop.

Să se determine prevalența principalelor aritmii la pacienții cu diabet zaharat și diferențele față de populația generală, pe baza studiilor recente de mare amploare.

Materiale și metode.

S-a efectuat o revizuire narativă a literaturii publicate în perioada 2015–2025 în bazele de date PubMed, Google Scholar și Hinari. Criteriile de includere au fost: studii de tip cohortă, studii observaționale populaționale și meta-analize care raportează prevalența aritmiilor la pacienți adulți cu DZ. Au fost excluse articolele cu eșantioane sub 500 pacienți și cele fără grup de control. Selecția

și analiza articolelor au fost realizate cu scopul de a identifica tiparele de prevalență ale aritmiilor în diabet, diferențele metodologice dintre studii și relevanța clinică a rezultatelor raportate.

Rezultate.

Analiza literaturii confirmă că pacienții cu diabet zaharat prezintă o prevalență mai mare a aritmiilor comparativ cu populația generală. Spectrul aritmiilor este variat, însă fibrilația atrială rămâne cea mai frecvent întâlnită, fiind urmată de tulburările de conducere și de modificările de repolarizare. Meta-analiza realizată de Aune et al. [1], care a inclus 32 de studii și peste 10 milioane de pacienți, a demonstrat o asociere solidă între DZ și FA, cu un risc relativ de 1,28. Acest lucru confirmă că diabetul constituie un factor de risc independent pentru apariția acestei aritmii. Date similare au fost raportate și în cohorta suedeză analizată de Rawshani et al. [2], unde FA și flutterul atrial au avut o prevalență mai mare la pacienții cu DZ tip 2 față de non-diabetici. În plus, studiul NOMED-AF (Gumprecht et al. [3]) a arătat că monitorizarea ECG pe termen lung permite identificarea unor cazuri nediagnosticate anterior, ceea ce sugerează că prevalența reală a FA în DZ ar putea fi chiar mai mare decât cea raportată în studiile tradiționale. Aceste constatări evidențiază faptul că fibrilația atrială la pacienții cu DZ nu este doar mai frecventă, ci și subdiagnosticată, ceea ce accentuează importanța includerii unor strategii de screening mai riguroase și a monitorizării cardiace în practica clinică de rutină.

Datele sintetizate în *Tabelul 1* arată în mod consecvent că fibrilația atrială are o prevalență semnificativ crescută la pacienții cu diabet zaharat, confirmând ipoteza că DZ reprezintă un factor de risc independent pentru această aritmie. Meta-analiza lui Aune et al. [1], cu peste 10 milioane de pacienți, oferă o imagine globală și solidă metodologic, demonstrând o creștere relativă a riscului cu 28%. Cohorta suedeză publicată de Rawshani et al. [2] completează aceste date prin raportarea prevalenței diferențiate între diabetici și non-diabetici, ceea ce subliniază clar rolul diabetului ca determinant clinic al FA. Un aspect deosebit de relevant este aportul studiului NOMED-AF (Gumprecht et al. [3]), care arată că aproape unul din zece cazuri de FA la diabetici rămâne nediagnosticat dacă nu se utilizează monitorizare ECG prelungită. Această constatare are implicații clinice majore, sugerând că prevalența reală a FA în populația diabeticilor este subestimată în studiile bazate doar pe ECG de rutină. Prin urmare, *Tabelul 1* evidențiază nu doar magnitudinea asocierii dintre DZ și FA, ci și importanța metodelor de diagnostic. În timp ce studiile populaționale și meta-analizele oferă date cantitative solide, investigațiile bazate pe monitorizare prelungită scot la iveală dimensiunea „ascunsă" a problemei, adică cazurile silențioase. În practică, aceasta se traduce prin necesitatea extinderii screeningului electrocardiografic, în special la pacienții cu factori de risc adiționali (vârstă avansată, hipertensiune, obezitate), pentru a preveni complicațiile tromboembolice și a reduce mortalitatea asociată FA.

Pe lângă FA, pacienții cu DZ prezintă o frecvență mai mare a tulburărilor de conducere și a aritmiilor ventriculare. În cohorta lui Rawshani et al. [2], pacienții cu DZ au prezentat frecvent boală de nod sinusal, bloc atrioventricular și blocuri intraventriculare, cu un risc relativ semnificativ mai mare comparativ cu populația generală. Zhao et al. [5], într-un studiu pe peste 400.000 de pacienți, au confirmat aceste observații, raportând o asociere clară între debutul DZ tip 2 și apariția blocurilor atrioventriculare și a blocului de ramură stângă. În paralel, Aburisheh et al. [4] au arătat că aproximativ 13% dintre pacienții cu DZ tip 2 prezintă un interval QTc prelungit, ceea ce se corelează cu un risc aproape dublu de aritmii ventriculare maligne și mortalitate cardiovasculară.

Tabelul 2 arată că tulburările de conducere – inclusiv boala de nod sinusal, blocurile atrioventriculare și intraventriculare – apar mai frecvent la pacienții cu diabet zaharat. Rezultatele cohortei suedeze (Rawshani et al. [2]) și ale studiului pe scară largă realizat de Zhao et al. [5] confirmă această asociere, demonstrând riscuri relative de

Tabel 1.

Prevalența și riscul relativ al fibrilației atriale la pacienții cu DZ.

Studiu / An	Țară / Tip studiu	Tip aritmie	Populație (n)	Prevalență (%) DZ	Prevalență (%) non-DZ	Risc relativ (RR / HR)
Aune et al., 2018	Meta-analiză, 32 studii	FA	10,2 mil.	9–25	–	RR 1,28
Rawshani et al., 2023	Cohortă, Suedia	FA / Flutter	617.000	7,6	6,5	HR 1,17
Gumprecht et al., 2021	NOMED-AF, Polonia	FA (silenț.)	≥65 ani	25	17	OR 1,6

1,2–1,4 pentru diferite tipuri de blocuri de conducere. Faptul că aceste date provin din studii populaționale de mari dimensiuni întărește consistența concluziilor și reduce probabilitatea unor erori legate de selecția pacienților sau de raportarea incorectă. Importanța acestor rezultate rezidă în faptul că afectarea sistemului de conducere reflectă modificări structurale precoce ale miocardului, posibil prin mecanisme ischemice, fibroase și inflamatorii. Blocurile atrioventriculare și de ramură pot fi primele semne ale unei afectări electrice complexe, chiar la pacienți cu DZ recent diagnosticat, ceea ce sugerează o progresie rapidă a substratului aritmic. În paralel, prelungirea intervalului QTc, prezentă la aproximativ 13% dintre pacienții diabetici conform Aburisheh et al. [4], constituie un marker de instabilitate electrică și un predictor important pentru aritmii ventriculare maligne, cum sunt tahicardia și fibrilația ventriculară. Prin prisma acestor rezultate, *Tabelul 2* demonstrează că DZ nu doar crește frecvența fibrilației atriale, ci și destabilizează întregul sistem de conducere și repolarizare ventriculară. Aceste modificări se traduc printr-un prognostic mai rezervat, reflectat prin mortalitate cardiovasculară crescută și risc de moarte subită cardiacă. Din perspectivă practică, aceste date susțin includerea evaluării sistematice a tulburărilor de conducere și a intervalului QTc în managementul clinic de rutină al pacienților cu DZ, cu accent pe monitorizare ECG prelungită și intervenții timpurii asupra factorilor de risc asociați [6].

Discuții.

Rezultatele confirmă că diabetul zaharat este un factor de risc independent pentru apariția aritmiilor, în special fibrilația atrială (FA), dar și pentru tulburări de conducere și modificări de repolarizare. Creșterea relativă a riscului pentru FA, raportată constant între 17–28%, este semnificativă clinic și a fost documentată atât în meta-analize [1], cât și în cohorte populaționale de mari dimensiuni [2]. Acest lucru justifică necesitatea implementării unor programe de screening activ pentru FA la pacienții cu DZ, în special la cei vârstnici sau cu comorbidități cardiovasculare. De asemenea, studiul NOMED-AF [3] a evidențiat importanța monitorizării prelungite, care permite identificarea cazurilor asimptomatice, deseori omise de evaluarea standard. Un aspect important îl constituie prelungirea intervalului QTc, raportată de Aburisheh et al. [4] la aproximativ 13% dintre pacienții cu DZ tip 2. Această modificare electrocardiografică are implicații prognostice majore, fiind asociată cu o mortalitate cardiovasculară crescută și cu un risc semnificativ de tahicardii ventriculare și fibrilație ventriculară. Astfel, monitorizarea QTc ar trebui integrată în evaluarea de rutină a pacienților diabetici, mai ales la cei cu factori de risc adiționali sau tratamente care pot influența repolarizarea cardiacă. În ceea ce privește tulburările de conducere, datele lui Rawshani et al. [2] și Zhao et al. [5] arată că diabetul favorizează apariția bolii de nod sinusal, a blocurilor atrioventriculare și a blocurilor intraventriculare. Acestea reflectă afectarea precoce a sistemului de conducere prin mecanisme ischemice, fibroase și inflamatorii. Mai mult, asocierea cu debutul recent al DZ sugerează că tulburările de conducere pot apărea încă din fazele inițiale ale bolii, ceea ce întărește argumentul pentru o supraveghere cardiologică timpurie. Toate aceste constatări sugerează necesitatea integrării monitorizării electrocardiografice în managementul curent al pacienților cu DZ, incluzând nu doar ECG de repaus, ci și monitorizare Holter sau alte metode avansate de detecție. În paralel, controlul riguros al glicemiei și intervențiile asupra factorilor de risc cardiovasculari – hipertensiunea arterială, dislipidemia și obezitatea — pot contribui la reducerea incidenței aritmiilor și la îmbunătățirea prognosticului global al pacienților diabetici.

Tabel 2.

Prevalența aritmiilor și tulburărilor de conducere la pacienții cu DZ.

Studiu / An	Tip aritmie	Populație (n)	Prevalență (%) DZ	Prevalență (%) non-DZ	Risc relativ (RR / HR)
Rawshani et al., 2023	Boală de nod sinusal	617.000	1,4	1,0	HR 1,40
Rawshani et al., 2023	Bloc atrioventricular	617.000	1,7	1,2	HR 1,40
Rawshani et al., 2023	Blocuri intraventriculare	617.000	3,4	2,8	HR 1,23
Rawshani et al., 2023	TV/FV	617.000	0,6	0,5	HR 1,08
Aburisheh et al., 2023	QTc prelungit	782	13	–	OR 1,9
Zhao et al., 2023	Bloc AV	>400.000	2,6	1,9	HR 1,40
Zhao et al., 2023	Bloc ramură stângă	>400.000	2,8	2,0	HR 1,43

Concluzii.

1. Persoanele cu diabet zaharat prezintă o prevalență semnificativ crescută a aritmiilor, în special fibrilația atrială, comparativ cu populația generală, ceea ce contribuie la creșterea morbidității și mortalității cardiovasculare.

2. Proporția mare de cazuri asimptomatice subliniază necesitatea unor programe active de screening și monitorizare cardiacă, pentru detectarea precoce a tulburărilor de ritm.

3. Prezența blocurilor de ramură, a blocurilor atrioventriculare și a prelungirii QTc reflectă afectarea precoce a sistemului de conducere și instabilitatea electrică a miocardului fiind asociate cu un prognostic nefavorabil, inclusiv risc de moarte subită.

4. Evaluarea cardiologică periodică (ECG, Holter, QTc) trebuie să fie parte integrantă a îngrijirii pacientului diabetic.

5. Abordarea multidisciplinară, care să includă diabetologia și cardiologia, reprezintă cheia optimizării îngrijirii și a calității vieții acestor pacienți.

Bibliografie.

1. Aune, Dagfinn, et al. Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Diabetes Complications*, 2018, 32(5), p. 501-511.
2. Rawshani, Aidin, et al. Cardiac arrhythmias and conduction abnormalities in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2023, 66(3), p. 567-579.
3. Gumprecht, Janusz, et al. Relationship between diabetes mellitus and atrial fibrillation prevalence in the Polish population: NOMED-AF. *Cardiovascular Diabetology*, 2021, 20, p. 128.
4. Aburisheh, Khalid, et al. Prevalence of QT prolongation and its risk factors in patients with type 2 diabetes. *BMC Cardiovascular Disorders*, 2023, 23, p. 90.
5. Zhao, Min, et al. Association between new-onset type 2 diabetes and cardiac conduction diseases. *Journal of the American Heart Association*, 2023, 12, e030597
6. Rizov, Cristina. Interval QT prelungit la pacienţii cu neuropatia autonomă cardiacă şi diabet zaharat tip 1. *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale* 46.1 (2015): 156-158.

C.Z.U.: 616-056.52-08:616.33/.34-008.87
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.2-82.40

THE IMPORTANCE OF GUT MICROBIOTA IN PERSONALIZED APPROACH FOR OBESITY

Anastasia DINTIU
Maria GARABAJIU, ORCID: 0000-0002-6096-2100[1]
[1]State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemitanu",
bd. Stefan cel Mare si Sfant 165, Chisinau, Republic of Moldova
e-mail: *maria.garabajiu@usmf.md*

Summary.
Introduction. The impact of intestinal microflora on various processes, including metabolic, immune, and inflammatory processes, has been proven. Considering an individual's intestinal microbiome profile could influence the personalized approach to obesity management.
Materials and methods. A conducted literature review used the PubMed and Google Scholar search engines to select full versions of articles in English from 2019 to 2025.
Results. Numerous studies confirm the importance of maintaining the variability of the gut microbiome in obesity management. Particular attention is given to personalized nutrition for managing or preventing the disease. Intestinal dysbiosis develops as a result of a diet low in fiber and high in fat and animal protein; a sedentary lifestyle; exposure to toxic substances (pesticides), etc. Dysbiosis induces epigenetic changes, such as DNA methylation, non-coding RNA, and chromatin remodeling having negative effects on the epigenome and causing disturbances in carbohydrate and lipid metabolism. Individual restoration of intestinal balance is possible through molecular-genetic methods with the identification of intestinal microflora diversity and the subsequent implementation of personalized interventions.
Conclusion. The personalized approach to people with obesity is aimed at increasing the diversity of the intestinal microbiome through various methods. These interventions are based on personalized nutrition and on interventions such as activity regimens, administration of prebiotics, probiotics, postbiotics, or symbiotics, and fecal microbiota or bacteriophage transplantation, in addition to many other surgical, therapeutic, and behavioral interventions for the personalized treatment of obesity.
Keywords: *"*obesity", "gut microbiota" and "personalized medicine".

Rezumat. Importanța microbiotei intestinale în abordarea personalizată a obezității.
Introducere. Impactul microflorei intestinale în multiple procese este dovedit, inclusiv în procesele metabolice, imune și inflamatorii. Considerarea profilului microbiomului intestinal individual ar putea influența abordarea personalizată în managementul obezității.
Materiale și metode. O analiză a literaturii de specialitate a utilizat motoarele de căutare PubMed și Google Scholar pentru a selecta versiunile complete ale articolelor în limba engleză din perioada 2019-2025.
Rezultate. Multiple studii confirmă importanța menținerii variabilității microbiomului intestinal în managementul obezității. Atenție deosebită se acordă nutriției personalizate în managementul sau prevenția bolii. Astfel disbioza intestinală se dezvoltă în rezultatul unei diete sărace în fibre, bogate în grăsimi și proteina animalieră, sedentarismului, expunerea la substanțe toxice (pesticide), etc. Disbioza induce modificări epigenetice precum metilarea ADN-ului, ARN-ului non-codant, remodelarea cromatinei, având efectele epigenomice negative provocând dereglări ale metabolismului glucidic și lipidic. Restabilirea individuală a echilibrului intestinal este posibilă prin metode molecular - genetice cu identificarea diversității microflorei intestinale și implementarea ulterioră a intervențiilor personalizate.
Concluzii. Abordarea personalizată a persoanelor cu obezitate este îndreptată spre creșterea diversității microbiomului intestinal prin diferite metode. La baza acestor intervenții se află nutriția personalizată și intervenții precum regimul de activitate, administrarea de prebiotice, probiotice, postbiotice sau simbiotice, și transplant de microfloră fecală sau bacteriofagi, pe lângă multe alte intervenții chirurgicale, terapeutice și comportamentale pentru tratamentul personalizat al obezității.
Cuvinte cheie: „obezitate", „microflora intestinală", „medicina personalizată".

Резюме. Значение кишечной микробиоты в персонализированном подходе в борьбе с ожирением.
Введение. Влияние кишечной микрофлоры на многие процессы, в том числе на метаболические, иммунные и воспалительные процессы, доказано. Учет индивидуального профиля кишечного микробиома может повлиять на персонализированный подход к лечению ожирения.
Материалы и методы. В рамках анализа литературы с использованием поисковых систем PubMed и Google Scholar были отобраны полные версии статей на английском языке за период с 2019 по 2025 год.

Результаты. Многочисленные исследования подтверждают важность поддержания вариабельности кишечного микробиома в борьбе с ожирением. Особое внимание уделяется индивидуальному питанию в рамках лечения или профилактики этого заболевания. Таким образом, дисбактериоз кишечника развивается в результате диеты, бедной клетчаткой, богатой жирами и животным белком, сидячего образа жизни, воздействия токсичных веществ (пестицидов) и т. д. Дисбиоз индуцирует эпигенетические нарушения, такие как метилирование ДНК, некодирующей РНК, ремоделирование хроматина, что приводит к негативным эпигеномным эффектам, вызывающим нарушения углеводного и липидного обмена. Индивидуальное восстановление кишечного баланса возможно с помощью молекулярно-генетических методов с идентификацией разнообразия кишечной микрофлоры и последующим внедрением персонализированных мероприятий.

Выводы. Персонализированный подход к людям с ожирением направлен на увеличение разнообразия кишечного микробиома с помощью различных методов. В основе этих вмешательств лежат персонализированное питание и такие меры, как режим физической активности, прием пребиотиков, пробиотиков, постбиотиков или симбиотиков, а также трансплантация фекальной микрофлоры или бактериофагов, наряду с многими другими хирургическими, терапевтическими и поведенческими вмешательствами для персонализированного лечения ожирения.

Ключевые слова: *“ожирение”, “кишечная микробиота”, “персонализированная медицина”.*

Introduction.

In the 21st century, obesity is a global health problem, a multifactorial comorbidity influenced by genetics, the environment, and social determinants [1,2]. While an unhealthy diet and sedentary lifestyle, together with polygenic risk factors, are major causes of obesity, recent studies suggest that gut microbiota also plays an important role [3]. The gut microbiome contributes to several functions, including metabolism, adiposity, homeostasis, energy balance, and appetite regulation [4]. Similarly, the gut microbiota modulates innate and acquired immunity, both locally in the intestinal mucosa and outside the intestine [5]. In particular, it establishes a complex microbiota-gut-brain axis (MGBA), which enables communication between the gut and the central nervous system, via metabolites that cross the blood-brain barrier, or via the vagus nerve [6].

Actually, the human gut microbiota is a complex ecosystem that resides within the gut and the composition is highly influenced by diet [7]. Among the multiple macronutrients complex carbohydrates, in particular, oligo- and polysaccharides of plant origin, are one of the preferable strategies to modulate the gut microbiota [8]. Microorganisms can produce metabolites from both exogenous dietary substrates and endogenous host compounds, such as short-chain fatty acids (SCFAs), indole derivatives, polyamines, group B vitamins, secondary bile acids, adenosine triphosphate (ATP), and other [7,9]. The main regulators of energy balance and body weight that are derived from microflora are SCFAs which control satiety and hunger by promoting the release of peptide YY (PYY), ghrelin, insulin and glucagon-like peptide 1 (GLP-1), directly involved in regulating appetite and insulin secretion [10]. SCFAs also contributes to mediating the expression and activity of appetite-suppressing hormones such as glucagon-like peptide and YY peptides [11]. Increased intake of plant fiber has been reported to play a role in preventing obesity by increasing the intestinal production of SCFAs [12].

The resilience of the gut microbiota and symbiotic interaction with the host may be disrupted via intrinsic factors such as intestinal permeability, pH, mucus, and extrinsic factors including antibiotics, analgesics, psychotherapeutics and dietary components (trans fats, refined sugar, alcohol) [13]. Intestinal microflora dysbiosis in obesity impact adiposity and glucose metabolism, contribute to substantial reduction in microbial biodiversity, as evidenced by an increased Firmicutes-to-Bacteroidetes ratio [7,14,15]. Increased Firmicutes ratio (Ruminococcus, Clostridium, Eubacteria) is associated with production of pro-inflammatory cytokines, such as interleukins (IL), tumor necrosis factor (TNF) which are involved in low-grade chronic inflammation [6,16]. Chronic low-grade inflammation affects adipose tissue through the endless mobilization of immune cells, in particular macrophages, which infiltrate the tissue and secrete proinflammatory cytokines such as TNF-α, IL-1β and IL-6. These cytokines disrupt normal adipocyte function by inhibiting lipolysis, promoting fat accumulation and support insulin resistance [11,17]. So low-grade inflammation contributes obesity through a vicious circle between the immune system and metabolism [4].

Thus, the gut microbiota is an extensive and dynamic area of research that requires a personalized strategy for effective clinical application. Over time, scientists have attempted to assess bacterial diversity using methods ranging from classical fecal cultures to advanced genetic and molecular techniques such as 16S rRNA PCR [14]. These methods form part of the foundation of personalized medicine, enabling health

professionals to determine, with greater precision, which patients may benefit more from specific interventions [8].

Therefore, a priority of maintaining a healthy gut microbiome, put in practice through individualized therapeutic strategies, plays a key role not only in supporting overall health, but also in preventing and managing obesity. This is achieved by microbiota-dependent modulation of host physiological functions, even including changing gene expression and epigenetic regulation [19].

Thus, **the purpose of this study** was to determine the impact of gut microbiota in personalized management of persons with obesity.

Materials and methods.

Literature search strategy: The type of the study is systematic review, conducted to identify relevant studies on the topic. A comprehensive search of two electronic databases, PubMed and Google Scholar, was conducted from June 2019 till June 2025. The search strategy used a combination of relevant keywords and controlled vocabulary terms. The search keywords included "obesity", "gut microbiota", "personalized medicine or precision medicine".

Eligibility criteria: full articles in English with free version available. The review excluded abstracts of articles, articles in other language than English and studies that did not focus on the gut microbiota and obesity. To ensure the review was comprehensive, the reference lists of the included studies were manually examined for any other studies that met the eligibility criteria but were not captured by the electronic database search. The initial number of selected studies was – 362, the number of sources for the final evaluation was 28.

Ethical considerations: This review exclusively used publicly available data and did not involve human or animal subjects. Limitations: The review may be limited by publication bias because it only included published studies available in the specified databases. Furthermore, the quality of different research may vary, affecting the overall robustness of the findings.

Results and discussions.

According to recent studies, microorganisms and viruses begin to colonize the human intestine shortly after birth and will influence the composition of the microbiome throughout life. Thus, factors that favor richer colonization include the type of birth (natural vs cesarean), the diversity of the mother's vaginal microflora, the type of infant feeding (breast milk vs formula), the age at which dietary diversification occurred, and geographical factors [20]. It has been shown that at the age of three, the diversity of the gut microbiome becomes stable with the species Firmicutes, Bacteroidetes, and Clostridium [4,7,20,21]. At the same time, reports on fiber intake indicate that the gut microbiota of African children who consume a high-fiber diet is significantly enriched in Bacteroidetes and reduced in Firmicutes, compared to European children who consume a Western diet [18]. The guardian of intestinal balance is represented by bacteriophages, namely the crAssphage family, which constitutes approximately 90% of the intestinal virome sequence. As a result, research has shown that in healthy children of normal weight, the abundance of the crAssphage Alpha subfamily is higher compared to obese children, in whom the Delta subfamily predominates [20].

Currently, obesity is a comorbidity that has reached pandemic proportions. As a multifactorial condition, each patient suffering from obesity requires a detailed examination, starting with their genetic profile and continuing with their metabolism, lifestyle, environmental and psychological factors, analysis of any associated conditions, and many other factors. The personalized approach, also known as precision medicine, is a set of interventions based on the patient's needs, taking into account individual variability, all genetic, epigenetic, metabolic, and environmental factors, as well as many other factors [8]. The gut microbiota is a biomarker that enables personalized treatment. When incorporated into obesity treatment strategies, it provides more effective management. Examining how the microbiota is connected to nearly every system in the human body reveals its value and importance for health. Although we cannot change our genetic profile or predisposition to obesity, we can modify our lifestyle, eating habits, and environmental factors to promote healthy intestinal microflora and bring about epigenetic changes [13].

Several studies emphasize the importance of diet in obesity management [11, 23, 25]. However, diet plays a particularly significant role in developing the gut microbiome, which influences individual metabolism. This was observed in a group of 48 adults with a body mass index (BMI) greater than 25 kg/m² who consumed 21 g/day of oligofructose (inulin) for 12 weeks. There was reported weight loss, decreased ghrelin expression, increased PYY levels, low energy consumption, and low plasma glucose and insulin levels [11]. Another study reveals that subjects who had a high P: B (Prevotella: Bacteroides) ratio after implementing a high-fiber diet for 6 months lost more weight compared to subjects with a low P:B ratio. Moreover, after consuming a high-fiber diet for at least 3 days, scientists found

that people with the Prevotella enterotype improved their enzymatic capacity for fiber degradation and glucose metabolism, an effect that was not observed in subjects with the Bacteroides enterotype [22]. At the same time, comparing the effectiveness of whole grains with refined wheat (fiber intake: 33g/day vs. 23g/day), a weight loss of 1.8 kg was observed among participants with high levels of Prevotella [22].

It is noteworthy that the Bacteroides enterotype has been associated with a diet rich in animal protein and fat, while the Prevotella enterotype is linked to a diet rich in carbohydrates [18]. Bifidobacterium, especially Bifidobacterium adolescentis, has been seen to lower triglyceride and glucose levels in plasma, and it helps lower BMI and blood pressure by making more SCFAs [23]. In addition, SCFAs contribute approximately 10% of daily energy requirements and are responsible for nearly 75% of energy metabolism in the colonic epithelium [11]. Symbiotics are known to have a positive effect on blood sugar, lipids, and blood pressure control. Studies showed that in prediabetic patients, treatment with symbiotics improved FPG (fasting plasma glucose), FIL (fasting insulin levels), HbA1c (glycated hemoglobin) and lipid profile compared to the placebo group, while probiotics only influenced HbA1c levels [2]. According to recent studies, inulin-type prebiotics induce satiety, influence intestinal peptides involved in appetite regulation, and promote the growth of beneficial bacteria such as Bifidobacterium and Lactobacillus [1,2].

The gut microbiota is considered as “the second genome” and when it is unbalanced, the composition of microbial metabolites (such as SCFAs, LPS) influences the epigenetic mechanisms in a bad way like DNA methylation, non-coding RNAs and chromatin remodeling [13]. These epigenetic modifications can lead to host genome reprogramming by altering the transcriptional machinery of the cell in response to environmental stimuli, with potential implications on health status and disease development [18]. It has been reported that DNA methylation patterns are associated with gut microbiota profiles, especially the differential methylation of gene promoters linked to lipid metabolism and obesity [13]. Gut dysbiosis can disrupt DNA methylation by decreasing the production of SCFAs, which normally regulate gene expression through epigenetic mechanisms. It also induces low-grade inflammation and inhibits the uptake of key nutrients (e.g., folic acid, B12), leading to abnormal methylation patterns that affect genes involved in metabolism and immune function [11].

A close link has been found between the severity of obesity (BMI>35 kg/m2) and reduced numbers of intestinal bacterial cells and microbial genes potentially involved in biotin metabolism [9]. A cohort study of 1,500 subjects shows a decrease in genes involved in biotin biosynthesis and transport, as well as a reduction in microbial biotin producers (dominated by Proteobacteria and Bacteroidetes strains) and consumers (dominated by Firmicutes strains) [3]. However, biotin biosynthesis has been described as a distinctive feature of the microbiome enriched with Bacteroides [9]. The absolute potential for biotin biosynthesis strongly correlates with the abundance of bacterial species with complete biotin biosynthesis pathways and without genes involved in biotin transport, and this group is dominated by Proteobacteria and Bacteroidetes. In contrast, the absolute potential for biotin consumption correlates strongly with the abundance of bacterial species without biotin biosynthesis genes and with biotin transport genes (BioY), represented by Firmicutes [3,9].

Among sedentary adults with type 2 diabetes (T2D) or prediabetes, participation in a physical training program increased the Bacteroidetes phylum and reduced the Firmicutes/Bacteroidetes ratio. In addition, a decrease in the Clostridium and Blautia genera was observed. Systemic and intestinal markers of inflammation were also reduced, indicating a reduction in endotoxemia, which appears to be associated with a healthier microbiota [24].

It should be noted that fecal microbiota transplantation (FMT) is still in the clinical research stage. A meta-analysis from China (2022) reported that FMT in obese individuals has a limited effect on carbohydrate and lipid metabolism, insulin resistance, cholesterol levels, blood pressure, and inflammatory responses. Therefore, FMT may be a more suitable therapeutic strategy for patients infected with Clostridium difficile [25]. Treatment with FMT achieved a cure rate of 78,1%–94,8% among patients with CDI (Clostridium difficile infection) [20]. Similarly, another group reported that improving effects could be observed in approximately 83.1% of patients with CDI after FMT treatment during the 3-month follow-up period [26]. Although there is still limited clinical research and approximately 14.3% of cases fail, FMT treatment offers a promising personalized treatment option for obesity and metabolic syndrome, liver disease, dermatological conditions, systemic lupus erythematosus and immunodeficiency states [20,26].

One of the major factors determining the alteration of the intestinal microflora is diet, as observed in an experiment involving pregnant laboratory mice that became obese after two weeks of feeding a diet rich

in fat/sugar. This diet-induced obesity was associated with reduced levels of Bifidobacterium and Lactobacillus spp. and increased levels of Clostridium and Methanobrevibacter spp. Diet-induced obese females also had higher levels of blood glucose, plasma insulin, and fasting plasma leptin (produced in proportion to fat mass) and lower levels of PYY [11]. A high-fat diet (HFD) has a similar effect on the microbial metabolism of biotin. Significant decreases in plasma biotin levels were associated with obesity induced by a HFD (60% of calories from lipids), despite additional biotin intake in the diet compared to animals consuming standard feed (0.65 vs. 0.26 µg biotin/day for these diets, respectively) [9]. Exposure to pesticides for 12 weeks increased body fat and insulin resistance in laboratory mice, causing low-grade inflammation and metabolic syndrome. These changes also led to an increase in Firmicutes and Proteobacteria and a decrease in Bacteroidetes [4].

In recent decades, intestinal dysbiosis has been associated with type 2 diabetes, high levels of Bacteroidetes and Escherichia coli, and low levels of Clostridium, Roseburia, and Faecalibacterium. Since butyrate producers are reduced in patients with type 2 diabetes, it has been suggested that Clostridium, Roseburia, and Fecalibacteria species may protect against type 2 diabetes [19]. The abundance of Firmicutes is significantly reduced in type 2 diabetes mellitus, while the variety of Bacteroidetes is increased compared to the control group [17].

The leading view currently is that a healthy microbiota community is characterized by high taxonomic diversity, microbial gene richness, and a stable core microbiota. With the rapid development of new technologies, such as high-throughput sequencing, more attention has been given to the relationship between microbiome functions [7]. The gut microbiota ferment food ingested by the host to produce metabolites. At the same time, metabolites derived from the microbiota serve as substrates, regulate epigenetic modification enzyme activities, influence host gene expression, and trigger immune inflammation in intestinal epithelial cells (IECs), resulting in several metabolic disorders [13,28].

From a personalized medicine perspective, current research indicates that the gut microbiota could act as a predictor for weight loss, serving as a biomarker to predict successful clinical interventions in the future [8]. Also, to improve biomarker predictions, it's important to consider factors like gender, age, and eating habits [13]. The reviewed literature allows us to hypothesize that we can influence the microbiota with certain interventions such as high-fiber diets, calorie restriction, administration of prebiotics, probiotics, or postbiotics, fecal or bacteriophage transplantation to modify the microbiota and improve the outcomes of proposed therapies [26]. Overall, the integration of such covariates into predictive models will allow the creation of more rigorous associations and the definition of tailored treatments for individuals based on their gut microbiota configuration [8].

The epigenetic changes necessary for resetting the human genome in response to environmental stimuli are more relevant in childhood and may be linked to the colonization and development of the gut microbiota through birth type, breastfeeding, introduction of solid foods, infections, and antibiotic treatments [18]. Moreover, nutritional modulation of the gut microbiota can influence total energy intake, nutrient absorption, transport, and storage, which is further reflected in the host's overall metabolism, ultimately improving the person's health or, on the contrary, promoting weight gain. This is where the term "targeted health maintenance" comes in, when we can influence a person's health through the gut microbiota. For example, people who regularly eat a diet rich in fiber and polyphenols have a greater diversity of microbiota compared to consumers of a Western diet [8,14,16]. The types of protein consumed and the balance of amino acids can also influence gut microbial diversity. For instance, plant proteins are linked to higher concentrations of Bifidobacterium, Ruminococcus bromii, Lactobacillus, and Roseburia. In contrast, Bacteroides, Alistipes, Bilophila, and Clostridium perfringens are predominantly found in animal proteins. Concurrently, an increase in Bacteroidetes, Bifidobacterium, and a decrease in LPS (lipopolysaccharides) have been observed in response to soy protein intake [16]. It is known that Bacteroides and Propionibacterium species can convert protein into amino acids and their derivatives. Aromatic amino acids can be fermented into phenolic compounds similar to those produced by the decomposition of vegetables by intestinal microbiota [18].

Bifidobacterium and Lactobacillus can also produce lactate serving as a substrate for neuronal cells and prolonging postprandial satiety. In contrast, acetate and butyrate are produced by bacterial fermentation of non-digestible dietary fiber. Acetate is capable of activating the citric acid cycle in the hypothalamus and further changing the expression profile of neuropeptides that regulate satiety. Butyrate can influence the host's appetite and eating behavior by activating the vague nerve and hypothalamus, as butyrate has the ability to cross the blood-brain barrier [17].

From a scientific perspective, a low-carbohydrate diet leads to reduced levels of butyrate-producing

bacteria, whereas butyrate contributes to the regulation of food intake and energy expenditure by inducing the secretion of GLP-1 and PYY [27]. In addition, the decrease in Bacteroides and Lactobacillus in obesity leads to a reduction in bile acids, which inactivates the TGR5 (Takeda G protein-coupled receptor 5)/FXR (Farnesoid X Receptor) signaling pathway in brown adipose tissue, thereby reducing mitochondrial function, thermogenesis, and browning of white adipose tissue. At the same time, the presence of SCFA suppresses the secretion of FIAF (fasting-induced adipose factor) in the intestines, which inhibits certain catabolic processes, such as β-oxidation. Thus, intestinal dysbiosis in obesity results in higher energy intake and absorption and lower energy expenditure, which contributes to the progression of obesity [17].

Contemporary medicine is taking a personalized approach to obesity through microbiome sequencing. This creates an "internal biological map" that allows treatment to be tailored to the needs of each patient. Fecal microbiota transplantation is at the center of this approach [2]. However, insufficient and inconsistent evidence of FMT's direct effect on anthropometric parameters in obese populations does not prevent researchers from moving forward with promising discoveries regarding changes in glucose metabolism, insulin resistance, and inflammatory responses [25]. Various epigenetic drugs, histone deacetylase (HDAC) inhibitors, dietary supplements, probiotics, prebiotics, and FMT are currently being targeted for personalized obesity treatment [13].

Conclusion.

The personalized approach to people with obesity is aimed at increasing the diversity of the intestinal microbiome through various methods tailored to the patient's needs. These interventions are based on personalized nutrition and on interventions such as activity regimens, administration of prebiotics, probiotics, postbiotics, or symbiotics, and fecal microbiota or bacteriophage transplantation, in addition to many other surgical, therapeutic, and behavioral interventions for the personalized treatment of obesity.

Acknowledgments.

This work is supported by the Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy.

References.

1. Kamal FD, et al. *Beyond Diet and Exercise: The Impact of Gut Microbiota on Control of Obesity.* Cureus. 2023; 15(11). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38143595/

2. Hijová E. *Synbiotic Supplements in the Prevention of Obesity and Obesity-Related Diseases.* Metabolites. 2022; 12(4). Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35448499

3. Sanz Y, Olivares M. *Tiny contributors to severe obesity inside the gut.* Gut. 2022; 71(12):2376–8.

4. Di Ciaula A, et al. *Contribution of the microbiome for better phenotyping of people living with obesity.* Rev Endocr Metab Disord. 2023; 24(5):839–70.

5. Calabrese FM, et al. *Metaproteomics approach and pathway modulation in obesity and diabetes: A narrative review.* Nutrients. 2022; 14 (1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35010920/

6. Biagioli V, et al. *The Interplay Between Gut Microbiota, Adipose Tissue, and Migraine: A Narrative Review.* Nutrients. 2025; 17(2). Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39861467

7. Geng J, et al. *The links between gut microbiota and obesity and obesity related diseases.* Biomedicine and Pharmacotherapy. 2022; 147. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35134709/

8. Hernández-Calderón P, et al. *The microbiota composition drives personalized nutrition: Gut microbes as predictive biomarkers for the success of weight loss diets.* Front Nutr. 2022; 9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36211501/

9. Belda E, et al. *Impairment of gut microbial biotin metabolism and host biotin status in severe obesity: effect of biotin and prebiotic supplementation on improved metabolism.* Gut. 2022; 71(12):2463–80.

10. Calabrese FM, et al. *Gut microbiota and fecal volatilome profile inspection in metabolically healthy and unhealthy obesity phenotypes.* J Endocrino Invest. 2024; 47(12):3077–90. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38904913

11. Amabebe E, et al. *Microbial dysbiosis-induced obesity: Role of gut microbiota in homoeostasis of energy metabolism.* BJN. 2020; 123(10):1127–37.

12. Wang B, et al. *A high-fat diet increases gut microbiota biodiversity and energy expenditure due to nutrient difference*. Nutrients. 2020; 12(10):1–20.

13. Li D, et al. *Diet-gut microbiota-epigenetics in metabolic diseases: From mechanisms to therapeutics.* Biomedicine and Pharmacotherapy. 2022; 153. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35724509/

14. Ballini A, et al. *Microbiota and Obesity: Where Are We Now?* Biology (Basel). 2020; 9(12):1–21. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33255588/

15. Bagheri S, et al. *Beneficial Effects of Anti-Inflammatory Diet in Modulating Gut Microbiota and Controlling Obesity.* Nutrients. 2022; 14(19). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36235638/

16. Prokopidis K, et al. *Impact of protein intake in older adults with sarcopenia and obesity: A gut microbiota perspective.* Nutrients. 2020; 12(8):1–24. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32751533/

17. Cheng Z, et al. *The critical role of gut microbiota in obesity.* Front Endocrinol (Lausanne). 2022; 13:1025706. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36339448

18. Cuevas-Sierra A, et al. *Diet, Gut Microbiota, and Obesity: Links with Host Genetics and Epigenetics and Potential Applications.* Advances in Nutrition. 2019; 10:S17–30.

19. Shirvani Rad S, et al. *Gut microbiota: a perspective of precision medicine in endocrine disorders.* J Diabetes Metab Disord. 2020; 19(2):1827. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7843755/

20. Luo Y, et al. *Gut Microbiota: An Important Participant in Childhood Obesity.* Adv Nutr. 2025; 16(2):100362. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39733798

21. Zeng C, et al. *Fecal virome transplantation: A promising strategy for the treatment of metabolic diseases.* Biomedicine and Pharmacotherapy. 2024; 177. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38971010/

22. Matusheski N V., et al. *Diets, nutrients, genes and the microbiome: recent advances in personalised nutrition.* Br J Nutr. 2021; 126(10):1489–97. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33509307/

23. Livantsova EN, et al. *Diet and the Gut Microbiome as Determinants Modulating Metabolic Outcomes in Young Obese Adults.* Biomedicines. 2024; 12(7). Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39062174

24. Strasser B, et al. *The effects of lifestyle and diet on gut microbiota composition, inflammation and muscle performance in our aging society.* Nutrients. 2021; 13(6).

25. Zecheng L, et al. *Fecal microbiota transplantation in obesity metabolism: A meta-analysis and systematic review*. Diabetes Res Clin Pract. 2023; Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37356723/

26. Wu D, et al. *Beyond faecal microbiota transplantation, the non-negligible role of faecal virome or bacteriophage transplantation.* JMII. 2023; 56(5):893–908.

27. Cifuentes L, et al. *Precision Medicine for Obesity.* Dig Dis Interv. 2021; 05(03):239–48.

28. Wang Y, et al. *Angiogenesis, a key point in the association of gut microbiota and its metabolites with disease*. Eur J Med Res. 2024; 29(1):614.

CZU 616.36-006.6-089.87
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.2-82.41

LIVER ABLATION IN CIRRHOTIC PATIENTS WITH CLINICALLY SIGNIFICANT PORTAL HYPERTENSION: CURRENT EVIDENCE, CHALLENGES, AND EMERGING ROLE OF ELASTOGRAPHY

Angela PELTEC[1], ORCID: 0000-0002-2616-5634 ,
Artur BODRUG[2],
Inga BODRUG[3],
Roman BODRUG[3]

[1]Discipline of Gastroenterology, Department of Internal Medicine.
State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemitanu"
[2]III-year student, Faculty of Medicine No. 1,
State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemitanu"
[3]Endoscopy Department, Republican Clinical Hospital
e-mail: *angela.peltec@usmf.md*

Summary.
Liver ablation is a cornerstone therapy for early-stage hepatocellular carcinoma (HCC), offering a curative-intent option for patients ineligible for resection or transplantation. However, the presence of clinically significant portal hypertension (CSPH) raises safety concerns due to the increased risk of bleeding, liver decompensation, and technical difficulties. This review aims to critically analyze the safety and efficacy of liver ablation in patients with CSPH, examine conventional and novel risk stratification tools, and highlight the emerging role of liver and spleen elastography in pre-procedural assessment. Integrating elastography assessment with standard clinical indicators may improve patient selection and procedural planning in cirrhotic patients with portal hypertension (PH) undergoing liver ablation. Further prospective validation and risk stratification models are warranted.
Keywords: liver ablation, liver cirrhosis, clinically significant portal hypertension, elastography.

Rezumat. Ablația hepatică la pacienții cu ciroză și hipertensiune portală clinic semnificativă: informații actuale, provocări și rolul emergent al elastografiei.
Ablația hepatică reprezintă o terapie de bază pentru carcinomul hepatocelular în stadiu incipient (CHC), oferind o opțiune cu intenție curativă pacienților care nu sunt eligibili pentru rezecție sau transplant. Cu toate acestea, prezența hipertensiunii portale clinic semnificative (HPCS) ridică îngrijorări privind siguranța procedurii din cauza creșterii riscului de sângerare, decompensării hepatice și dificultăților tehnice. În acest articol este analizată în mod critic siguranța și eficacitatea ablației hepatice la pacienții cu HPCS, instrumentele tradiționale, cât și cele noi de stratificare a riscului, și este evidențiat rolul emergent al elastografiei ficatului și splinei în evaluarea preprocedurală. Integrarea evaluării elastografice cu indicatorii clinici standard poate îmbunătăți selectarea pacienților și planificarea procedurii la pacienții cu ciroză și hipertensiune portală care urmează să efectueze ablație hepatică. Sunt necesare studii prospective suplimentare și modele de stratificare a riscului.
Cuvinte cheie: ablația hepatică, ciroză hepatică, hipertensiune portală clinic semnificativă, elastografie.

Резюме. Абляция печени у пациентов с циррозом и клинически значимой портальной гипертензией: актуальные данные, проблемы и возрастающая роль эластографии.
Абляция печени – краеугольная терапия при раке печени на ранних стадиях (HCC), предлагающая лечение с целью излечения пациентам, не годным к резекции или трансплантации. Однако наличие клинически значимой портальной гипертензии (КСПГ) вызывает вопросы безопасности из-за повышенного риска кровотечений, печеночной декомпенсации и технических трудностей. Этот обзор ставит целью критически проанализировать безопасность и эффективность абляции печени у пациентов с КСПГ, рассмотреть как традиционные, так и новые методы стратификации риска, и подчеркнуть развивающуюся роль эластографии печени и селезёнки в предпроцедурной оценке. Интеграция оценки эластографии с традиционными клиническими показателями может улучшить отбор пациентов и планирование процедур у пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией, которым проводится абляция печени. Требуется дальнейшая проспективная валидация и разработка моделей стратификации риска.
Ключевые слова: абляция печени, цирроз печени, клинически значимая портальная гипертензия, эластография.

Introduction.

Liver ablation methods, such as radiofrequency ablation (RFA) and microwave ablation (MWA) are often used to treat the early stages of hepatocellular carcinoma (HCC). For patients with cirrhosis, these methods are curative options in cases where surgical resection or transplant is not possible. Still, clinically significant portal hypertension (CSPH) is a debated relative contraindication due to its associated markers of thrombocytopenia, splenomegaly, varices, and portal vein changes where the risks of post-operative bleeding, ascites, and liver failure are possible**.**

The aim of this study is to evaluate the role of liver ablation in patiens with liver cirrosis with CSPH and early stage HCC, analysing current evidence, present challenges and the emerging role of elastography.

Materials and Methods.

This narrative review synthesizes evidence on the safety and effectiveness of liver ablation in cirrhotic adults with CSPH, with emphasis on the pre-procedural role of liver and spleen elastography. We searched PubMed and Google Scholar for articles published in the last 10 years that addressed CSPH diagnosis (hepatic venous pressure gradient (HVPG) or validated non-invasive surrogates), elastography parameters (liver stiffness measurement (LSM); spleen stiffness measurement (SSM)), and ablation outcomes (complications, post-ablation decompensation, local tumor progression, survival). Observational studies and relevant guidelines/ consensus documents were eligible; editorials and case reports with non-extractable data were excluded. Data were extracted into a structured template and summarized thematically by ablation modality (RFA/MWA), CSPH definition, and elastography thresholds.

Results and discussions.

Safety and Efficacy of Ablation in CSPH Patients

HCC frequently arises in the setting of liver cirrhosis, with approximately 85–90% of HCC patients demonstrating varying degrees of hepatic fibrosis or cirrhosis. Among these, hypersplenism and associated thrombocytopenia are common manifestations of portal hypertension (PH), affecting around 30% of patients [1-3]. Notably, thrombocytopenia with platelet counts (PC) below 150×10^9/L occurs in 64–78% of cirrhotic patients, with moderate ($50–75\times10^9$/L) and severe ($<50\times10^9$/L) thrombocytopenia reported in 13% and 1%, respectively [4, 5]. In some Chinese cohorts, the proportion of cirrhotic patients with severe thrombocytopenia rises to 22–25% [6-8].

While hepatectomy remains a curative approach for early HCC, it is often contraindicated in cirrhotic patients with CSPH due to the increased risks of intraoperative bleeding, impaired liver regeneration, and poor synthetic function [9]. Local thermal ablation (LTA), including MWA and RFA, offers a minimally invasive alternative with comparable overall survival and disease-free survival rates in early-stage HCC, and is especially suitable for patients with limited hepatic reserve [10].

Traditionally, a PC below 50×10^9/L has been regarded as a relative contraindication to invasive procedures, including LTA, due to presumed elevated bleeding risk. However, evidence regarding the correlation between thrombocytopenia and post-ablation bleeding remains inconsistent. In a retrospective study involving 709 LTA procedures, 170 patients (24.0%) had severe thrombocytopenia (PC $<50\times10^9$/L). The overall incidence of bleeding was 4.37%, aligning with previously reported rates (0.5%–4.87%) from similar cohorts. Notably, patients with PCs between $30–50\times10^9$/L who did not receive any prophylactic treatment showed no significant increase in bleeding rates compared to patients with normal PCs, suggesting that this range may still be safe for ablation [10].

For patients with PC $<30\times10^9$/L, pre-procedural correction measures, including platelet transfusions, recombinant thrombopoietin, and thrombopoietic agents, were used to raise median platelet levels to 36×10^9/L (range $22–70\times10^9$/L). Even within this subgroup, the bleeding risk remained acceptably low, supporting the feasibility of LTA in selected patients with profound thrombocytopenia [10].

Importantly, PC and conventional coagulation parameters (INR, prothrombin activity) were not independently associated with post-ablation bleeding [10]. These findings align with the evolving understanding of a rebalanced but fragile hemostatic system in cirrhosis, where elevated von Willebrand factor levels (VWF) and reduced ADAMTS-13, a plasma reprolysin-like metalloprotease that regulates thrombogenesis by cleaving VWF, contribute to compensatory primary hemostasis, despite reduced platelet function [11].

Multivariate analysis identified tumor diameter and number of lesions as the only independent predictors for bleeding complications. Mechanistically, bleeding can occur through various pathways including intraperitoneal hemorrhage due to capsular rupture, hemothorax from intercostal artery injury, and hemobilia from bile duct-vascular fistulae [12].

Major complications were observed in 7.8% of procedures, including infections, pleural effusions, liver failure, and renal injury. However, these were not significantly more frequent in patients with PCs below 50×10⁹/L or 30×10⁹/L. Instead, lower body mass index, hypoalbuminemia, larger tumor size, and multiple ablation sessions were independent predictors for major complications [10].

These results highlight the importance of comprehensive pre-procedural evaluation rather than relying solely on platelet thresholds when assessing ablation eligibility in cirrhotic patients with CSPH. The study [10] also underscores the potential for expanding treatment access to thrombocytopenic patients who might otherwise be denied curative therapy.

Conventional Risk Stratification in CSPH

Hepatic vein wedge pressure measurements

The HVPG, measured through hepatic vein catheterization, is the gold standard for diagnosing sinusoidal PH in patients with advanced chronic liver disease (ACLD). An HVPG value up to 5 mmHg is considered normal. Values between 6 and 9 mmHg indicate subclinical PH, while an HVPG of 10 mmHg or higher defines CSPH. This threshold is critical, as patients exceeding it are at increased risk of developing the full spectrum of PH-related complications, including gastro-esophageal varices and other portosystemic collaterals, variceal bleeding, ascites and its related complications, and hepatic encephalopathy [13].

Although HVPG measurement is the gold standard for detecting and quantifying PH, it is a moderately invasive procedure that carries some risks, including potential injury during jugular vein access, the induction of arrhythmias, and exposure to radiation. Additionally, accurate interpretation of HVPG results requires specialized expertise. These limitations have confined the routine use of HVPG to specialized centers, prompting ongoing efforts to validate noninvasive alternatives that can be applied in everyday clinical practice [14].

PC and Splenomegaly

A common cause of hypersplenism is chronic liver disease. It is a common finding in liver cirrhosis and frequently occurs in patients with PH. Spleen size remains an independent predictor of CSPH in patients with compensated disease and can be used alongside LSM and PC to enhance diagnostic accuracy [13, 15-17]. PC is a simple and widely used blood-based marker for assessing PH. However, when used alone, its diagnostic accuracy for identifying CSPH in patients with compensated advanced chronic liver disease (cACLD) is limited and not sufficient for clinical decision-making (e.g., AUROC: 0.787). To improve predictive performance, PLT has been incorporated into several widely accepted criteria and prediction models that also include ultrasound elastography measurements, such as Baveno VII [18], ANTICIPATE ± NASH [19], and NICER model, which combines SSM at 100 Hz, LSM, and body mass index (BMI) [20].

Doppler ultrasound

Doppler ultrasound findings—such as reduced portal vein flow velocity, increased resistance index in the hepatic, splenic, and renal arteries, decreased resistance index in the superior mesenteric artery, and a flattened flow pattern in the hepatic veins—have been associated with the presence of CSPH. However, in patients with compensated disease, these indicators lack sufficient accuracy to reliably confirm or exclude the condition [21].

Endoscopic Evidence of Varices

Since esophageal varices (EV) typically develop when the HVPG reaches at least 10 mm Hg, their presence indicates CSPH by definition. However, CSPH is also found in approximately 50–60% of patients with compensated cirrhosis who do not yet have EV. Consequently, EV absence does not indicate CSPH absence [22].

Elastography in the Assessment of PH

LSM

LSM by transient elastography (TE) correlates well with HVPG and the presence of EV, making it a valuable noninvasive tool for assessing the severity of PH. The latest EASL guidelines on noninvasive testing for assessing liver disease severity and prognosis recommend a risk stratification algorithm for cACLD based on the Baveno VI criteria: patients with LSM below 20 kPa and PCs above 150 × 10⁹/L are considered at very low risk of having CSPH [9]. CSPH can be presumed when any of the following criteria are met: (1) LSM >25 kPa; (2) LSM between 20–25 kPa with a PC <150 × 10⁹/L; or (3) LSM between 15–20 kPa with a PC <110 × 10⁹/L [14].

SSM

When HVPG exceeds 10 mm Hg, SSM by TE demonstrates a stronger correlation with HVPG than LSM [14]. The Baveno VII consensus introduced dual cut-offs for SSM at 50 Hz: an SSM-50 Hz value below 21 kPa effectively rules out CSPH, while a value above 50 kPa confirms its presence [18]. Additionally, an SSM value ≤46 kPa may be especially useful for ruling out varices needing treatment and avoiding unnecessary endoscopy in patients who would otherwise meet Baveno VI screening criteria

(LSM ≥20 kPa and PC <150 × 10⁹/L). However, the clinical applicability of SSM remains limited due to several factors: (1) studies have primarily included patients with chronic viral hepatitis, restricting generalizability to alcohol-related liver disease (ALD) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD); (2) SSM has a high technical failure rate (15%–27%); and (3) the need for further validation of a novel 100 Hz spleen-specific probe [14].

Integrating Elastography and Hematologic Markers

In patients with HCC and coexisting cirrhosis, particularly those with CSPH, accurate risk stratification is essential to safely guide local therapeutic interventions such as RFA or MWA. When elastography findings are integrated with conventional hematologic indices such as PC and spleen size, a more robust framework for procedural risk assessment and candidate selection emerges.

This integrated approach enhances clinical decision-making in three critical domains: 1) Improved Selection of Ablation Candidates, 2) Prediction of Post-Procedural Complications and 3) Optimizing the Timing of Prophylactic Measures.

Improved Selection of Ablation Candidates

Patients with low PCs (<50×10⁹/L) and elevated LSM or SSM values are often excluded from thermal ablation due to presumed risk of bleeding. However, evidence suggests that such thresholds may be overly conservative. Several studies have shown that patients with moderate thrombocytopenia (30–50×10⁹/L) and stable elastography profiles may safely undergo ablation without increased bleeding complications [10, 12, 24]. Therefore, combining LSM/SSM with hematologic data may allow for a more individualized selection of eligible candidates.

Prediction of Post-Procedural Complications

Elevated LSM and SSM have been associated with a higher risk of procedure-related complications, including hemorrhage, ascites, and hepatic decompensation [24]. In a large cohort study of 709 ablation procedures, PC and INR alone did not predict bleeding risk, while tumor size and lesion number were independent predictors [10]. Incorporating elastography parameters could thus aid in early identification of high-risk individuals and stratify post-ablation surveillance intensity.

Optimizing the Timing of Prophylactic Measures

In cases of borderline PC or elevated SSM, prophylactic interventions–such as platelet transfusion, thrombopoietin analogues, or non-selective beta-blockers–may reduce procedural risk. The timing and necessity of such interventions can be optimized through elastography-guided decision-making. For example, elevated SSM may warrant pre-ablation beta-blocker initiation to modulate portal pressure, whereas transient thrombocytopenia without elevated SSM might not require transfusion. This integrative approach reflects the growing recognition that the hemostatic system in cirrhosis is rebalanced rather than simply impaired, with compensatory mechanisms such as elevated VWF and reduced ADAMTS-13, contributing to hemostatic function. Hence, isolated laboratory abnormalities should not be used as absolute contraindications without considering elastography context [25, 26].

In conclusion, the combination of LSM, SSM, PC, and spleen size offers a more comprehensive assessment of procedural risk and patient suitability for ablation.

Challenges and Limitations

Although the integration of elastography and hematologic markers represents a significant advancement in the management of HCC patients with CSPH, several challenges limit its widespread adoption in routine clinical practice. One of the primary concerns is the operator dependence and variability associated with elastography measurements. Techniques such as TE, point shear wave elastography, and two-dimensional shear wave elastography are highly sensitive to technical factors including probe positioning, acoustic window quality, and patient cooperation. Variations in operator experience and patient anatomy, particularly in cases of obesity or ascites, can lead to inconsistent results and reduced reproducibility of LSM and SSM values, as demonstrated in studies analyzing intra- and inter-observer variability in ARFI and SWE assessments [27].

Another important limitation is the lack of universally accepted cutoff thresholds for procedural risk stratification. While several studies have proposed elastography values associated with the presence of PH and EV–such as LSM >20–25 kPa or SSM >40–50 kPa–there is no consensus regarding optimal stiffness thresholds specifically applicable to ablation safety or bleeding risk. This absence of standardized and validated parameters restricts the clinical utility of elastography in guiding invasive treatment decisions [28].

Moreover, much of the supporting evidence for using elastography in this context is derived from retrospective, single-center studies, with limited representation of real-world patient heterogeneity. Prospective, multicenter trials specifically evaluating the predictive value of elastography parameters for procedural safety and complication rates in

HCC patients undergoing ablation remain scarce. Without high-level validation, the incorporation of elastography into procedural risk stratification algorithms and clinical practice guidelines remains tentative [29].

Finally, the presence of confounding anatomical and hemodynamic variables such as portal vein thrombosis (PVT) and advanced nodular transformation of the liver parenchyma can significantly distort stiffness measurements. PVT may artificially elevate SSM by altering portal hemodynamics, while multinodular cirrhosis may lead to heterogeneous and potentially misleading LSM values. These structural alterations reduce the reliability of elastography metrics and necessitate careful interpretation within the broader clinical context [30].

Future Directions

The integration of elastography parameters and hematologic markers in guiding loco-regional therapies for HCC in cirrhotic patients with CSPH represents a promising advancement. However, further development and clinical validation are essential to optimize its application. One key area for progress lies in the design and implementation ofprospective, multicenter studies that evaluate the predictive value of LSM and SSM in the context of ablation planning. Such studies are needed to establish evidence-based cutoff values for stiffness parameters that can stratify procedural risk and guide clinical decision-making with greater precision [29].

Another important direction is the development of composite scoring systems that combine elastography data with conventional laboratory markers (e.g., PC, INR, albumin), imaging features (e.g., tumor size, vascular invasion), and clinical parameters (e.g., Child-Pugh or ALBI score). These multimodal models could provide a more comprehensive assessment of patient-specific procedural risk and post-ablation outcomes. A risk stratification tool that integrates both hemodynamic and structural parameters would support more refined patient selection and procedural planning.

In addition, the use of advanced imaging technologies, such as contrast-enhanced ultrasound (CEUS), offers potential for real-time intra-procedural assessment of ablation efficacy and vascular integrity. CEUS can aid in identifying subcapsular tumors at higher risk of bleeding or incomplete ablation and may improve safety in patients with borderline risk profiles [31].

Finally, these innovations align with the broader movement toward personalized medicine in oncology and hepatology. Tailoring the ablation strategy–such as energy modality, number of sessions, and preprocedural optimization–to the individual patient's risk profile based on integrated elastography, hematologic, and radiologic data may improve outcomes while minimizing complications. Such personalized approaches may also facilitate access to curative therapy for patients traditionally considered high-risk, such as those with severe thrombocytopenia or borderline hepatic function.

Consequently, these future directions underscore the need for a paradigm shift from empirical ablation decision-making toward algorithmic, risk-adjusted strategies informed by multimodal assessment.

Conclusion.

Cirrhotic patients suffering from CSPH can still consider liver ablation as a treatment. The integration of liver and spleen elastography with pre-existing clinical indicators might improve their protection evaluation and help in creating structured ablation plans. To establish criteria and confirm the reliability of the risk prediction models, additional prospective studies are necessary.

References.

1. Villanueva, A. *Hepatocellular Carcinoma*. N Engl J Med. 2019.380, 1450–1462.
2. Jie H, Wanqing C, Hongbing S, et al. *China guideline for liver cancer screening (2022, Beijing).* J Clin Hepatol. 2022;38:1739–58+954–967.
3. Chen, W. et al. *Cancer statistics in China, 2015*. CA Cancer J Clin. 2016.66, 115–132.
4. Qamar, A. A. et al. *Incidence, prevalence, and clinical significance of abnormal hematologic indices in compensated cirrhosis.* Clin Gastroenterol Hepatol. 2009.7, 689–695.
5. Afdhal, N. et al. *Thrombocytopenia associated with chronic liver disease.* J Hepatol. 2008. 48, 1000–1007.
6. Ouyang R. *A multi-center study of the correlation between thrombocytopenia and portal vein thrombosis in the short-term prognosis of patients with cirrhosis.* 2021; 10.27003/d.cnki.gojyu.2021.001040.
7. Liu, B. et al. *Relative factors analysis of hemorrhage after thermal ablation for liver cancer*. Chin J Interv Imaging Ther. 2016.13, 276–279.
8. Xiao P. *Construction and validation of a nomogram prediction the risk of sever thromnocytopenia in patients with hepatitis B cirrhosis complicated with hypersplinism*. 2021; 10.27234/d.cnki.gnhuu.2021.000613.
9. Kabir, T. et al. *Laparoscopic versus open resection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: meta-analysis*. Br J Surg. 2021.109, 21–29.
10. Zhao F, Zhang T, Yang Q, Zhang X, Yang F, Qian N. *Safety of local thermal ablation in hepatocellular carcinoma patients with cirrhosis and severe thrombocytopenia*. Scientific Reports. 2024 Nov 16;14(1).

11. Feng, Y. et al. *ADAMTS13: more than a regulator of thrombosis*. Int J Hematol. 2016.104, 534–539.
12. Farag MH, Shaaban MH, Abdelkader H, Al Fatease A, Elgendy SO, Okasha HH. *Predictors of Complications in Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma: A Comprehensive Analysis of 1000 Cases*. Medicina. 2025 Mar 6;61(3):458.
13. Mandorfer M, Abraldes JG, Berzigotti A. *Non-invasive assessment of portal hypertension: Liver stiffness and beyond*. JHEP Reports. 2024 Dec 11;7(3):101300.
14. Kaplan DE, Bosch J, Ripoll C, Thiele M, Fortune BE, Simonetto DA, et al. *AASLD practice guidance on risk stratification and management of portal hypertension and varices in cirrhosis*. Hepatology. 2024 May;79(5):10.1097/HEP.0000000000000647.
15. Jinna S, Khandhar PB. *Thrombocytopenia.* PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
16. Lv Y, Lau WY, Li Y, Deng J, Han X, Gong X, et al. *Hypersplenism: History and current status*. Experimental and Therapeutic Medicine. 2016 Sep 7;12(4):2377–82.
17. Tsuji H, Fujishima M. *Hypersplenism in liver cirrhosis*. Nihon rinsho Japanese journal of clinical medicine. 1994 Jan;52(1):85–90.
18. R. de Franchis, J. Bosch, G. Garcia-Tsao, et al. *Baveno VII - renewing consensus in portal hypertension.*J Hepatol, 76 (4) (2022), pp. 959-974.
19. M. Pons, S. Augustin, B. Scheiner, et al. *Noninvasive diagnosis of portal hypertension in patients with compensated advanced chronic liver disease*. Am J Gastroenterol, 116 (4) (2021), pp. 723-732.
20. M. Jachs, A. Odriozola, F. Turon, et al. *Spleen stiffness measurement by vibration-controlled transient elastography at 100 Hz for non-invasive predicted diagnosis of clinically significant portal hypertension in patients with compensated advanced chronic liver disease: a modelling study*. Lancet Gastroenterol Hepatol, 9 (12) (2024 Dec), pp. 1111-1120.
21. A. Berzigotti, F. Piscaglia, E. Education, C. Professional Standards. *Ultrasound in portal hypertension--part 2--and EFSUMB recommendations for the performance and reporting of ultrasound examinations in portal hypertension*. Ultraschall Med, 33 (1) (2012), pp. 8-32.
22. Kibrit J, Khan R, Jung BH, Koppe S. *Clinical Assessment and Management of Portal Hypertension*. Seminars in Interventional Radiology. 2018 Aug 1;35(3):153–9.
23. Șirli R, Rațiu I, Sporea I. *Elastography for the Evaluation of Portal Hypertension*. Elastography - Applications in Clinical Medicine. 2022 Mar; DOI: 10.5772/intechopen.102444.
24. Goto E, Tateishi R, Shiina S, Masuzaki R, Enooku K, Sato T, et al. *Hemorrhagic Complications of Percutaneous Radiofrequency Ablation for Liver Tumors*. Journal of Clinical Gastroenterology. 2010 May;44(5):374–80.
25. Tripodi A, Mannucci PM. *The Coagulopathy of Chronic Liver Disease*. New England Journal of Medicine. 2011 Jul 14;365(2):147–56.
26. Lisman T, Porte RJ. *Rebalanced Hemostasis in Patients with Liver disease: Evidence and Clinical Consequences*. Blood. 2010 Aug 12;116(6):878–85.
27. Bota S, Ioan Sporea, Sirli R, Popescu A, Mirela Danila, Costachescu D. *Intra- and Interoperator Reproducibility of Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Elastography–Preliminary Results*. Ultrasound in Medicine & Biology. 2012 May 12;38(7):1103–8.
28. Berzigotti A, Seijo S, Arena U, et al. *Spleen stiffness measurement predicts severe portal hypertension and esophageal varices in patients with compensated liver cirrhosis*. Gastroenterology. 2013;144(1):102–111.e2. doi:10.1053/j.gastro.2012.10.001.
29. Jiang L, Wang J, Zhang J, et al. *Safety of local thermal ablation in hepatocellular carcinoma patients with severe thrombocytopenia: A retrospective cohort study.* BMC Cancer. 2023;23:297. doi:10.1186/s12885-023-10735-7.
30. Colecchia A, Montrone L, Scaioli E, et al. *Liver and spleen stiffness and controlled attenuation parameter in patients with cirrhosis awaiting liver transplantation*. Hepatology. 2012;56(1):130–139. doi:10.1002/hep.25530.
31. Frulio N, Galle PR, Forner A, et al. *Role of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in the evaluation of hepatocellular carcinoma: An expert consensus and review*. J Hepatol. 2021;75(4):991–1010. doi:10.1016/j.jhep.2021.02. 031.

C.Z.U.: 616.348-006.5-07-08-053.2
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.2-82.42

COLITA ULCEROASĂ LA COPII: VIZIUNI CONTEMPORANE DE MANAGEMENT DIAGNOSTIC ȘI TERAPEUTIC

Tatiana RABA, ORCID: 0000-0002-3970-6495
Olga TIHAI[2],
Ion MIHU[3],
Ludmila BOLOGA[1],
Doina BIVOL[1]

[1]Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu",
Chișinău, Republica Moldoav,
[2]Instituția Medico-Sanitară Publică Spitalul Clinic Municipal de Copii "Valentin Ignatenco"
Chișinău, Republica Moldova,
[3]Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul Mamei și Copilului,
Chișinău, Republica Moldova,
e-mail: *tatiana.raba@usmf.md*

Rezumat.
Colita ulceroasă sau ulcerativă (CU) este o maladie inflamatorie cronică recidivantă a colonului, cu răspândire continuă a leziunilor din rect în direcție proximală și face parte din grupul de boli inflamatorii intestinale pediatrice (BIIP). Incidenț prin CU global este în creștere în populația pediatrică. Diagnosticul timpuriu al CU la copii necesită criterii certe și clare, iar tratamentul patogenetic este un process medicamentos etapizat, cu o abordare multidisciplinară și complexă. Tratamentul CU la copii este axat pe gestionarea simptomelor clinice, reducerea activității inflamatorii intestinale cu remedii medicamentoase, inclusiv cu agenți biologici eficienți, iar în cazul dezvoltării complicațiilor - rezolvare chirurgicală. Acest articol trece în revistă cele mai recente viziuni practice privind diagnosticul, managementul terapeutic și strategiile eficiente recomandate de consesns în procesul de gestiune emergentă a CU la copii.
Cuvinte chee: boală inflamatorie intestinală, colită ulcerativă, copii.

Summary. Ulcerative colitis in children: contemporary views of diagnostic and therapeutic management.
Ulcerative colitis (UC) in children is a chronic inflammatory disease of the colon that belongs to the group of inflammatory bowel diseases (IBD) with a increasing global incidence rate. Effective diagnosis and treatment of pediatric UC require adherence to and application of a comprehensive multidisciplinary approach. Treatment of UC in children is aimed at achieving clinical and laboratory remission, reducing the activity of the inflammatory process with drug therapy, the phased use of modern biological agents and in the event of complications, surgical intervention. This article analyzes modern practical approaches to solving these problems and analyzes modern strategies for treating emergency conditions in children in the context of updated international guidelines.
Keywords: inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, children.

Резюме. Язвенный колит у детей: современные взгляды на диагностику и лечение.
Язвенный колит (ЯК) у детей представляет собой хроническое воспалительное заболевание толстой кишки, которое относится к группе воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), с высоким ростом глобальной заболеваемости. Эффективная диагностика и лечение ЯК у детей требуют соблюдения и применения комплексного междисциплинарного подхода. Лечение ЯК у детей направлено на достижение клинико-лабораторной ремиссии, снижение активности воспалительного процесса с помощью медикаментозной терапии, этапного применения современных биологических препаратов, а в случае осложнений проведение хирургического вмешательства. В данной статье анализируются современные практические подходы к решению указанных проблем и анализируются новые стратегии лечения неотложных состояний у детей в контексте обновленных рекомендаций.
Ключевые слова: заболевание кишечника, язвенный колит, дети.

Introducere.

Colita ulceroasă (CU) este o maladie cronică inflamatorie recidivantă a colonului, cu etiologie multifactorială și mecanizme autoimune, care se extinde continuu de la rect proximal pe tot colonul. Datele globale constată o creștere a incidenței și prevalenței bolilor inflamatorii intestinale pediatrice (BIIP). Structura formelor clinice evolutive ale CU la copii sunt foarte contradictorii. Etiologia și patogeneza CU nu sunt pe deplin studiate, deși se presupune un rol important a factorior genetici și de mediu. Maladia poate evolu în 3 forme: proctită sau proctosigmoidită ulcerativă sau colită distală (E1), colită pe stângă până la flexura stângă (E2), colită extinsă, dincolo de flexura stângă și pancolită până la regiunea ileocecală (E3). Diagnosticul se definește în baza semnelor clinice așa ca hematochezia, diareea cronică sanghinolentă (>74-90%), sindromul dolor abdominal asociat cu tenesme sau urgențe la defecare (>62-70%), anemie (84%), iar în cazuri severe - pierderea ponderală, supraoboseala, subfebrilitatea sau febra [1, 13, 14]. Studiile recente demonstrează o creștere dramatică a incidenței CU la copii, în special în țările Europei, Americii Latine și Asiei (Figura 1). Cazurile de CU la adulți în 15-20% au debut în copilărie, la orice vârstă, iar managementul pediatric rămâne încă ne unificat [1,4,13,14].

Scopul studiului.

Scopul acestui studiu a fost de a analiza retrospectiv, în baza Ghidurilor de consens actualizate recent, situația reală epidemiologică, principiile contemporane de management diagnostic și terapeutic ale colitei ulcerative pediatrice și a oferi profesioniștilor recomandări actualizate și sfaturi practice, privind gestionarea eficientă a maladiei, pentru prevenirea complicațiilor.

Materiale și metode.

Pentru realizarea scopului stabilit, au fost accesate bazele de date, oferite de PubMed și MEDLINE (*Free PMC article*), utilizând instrumentul electronic de căutare și cuvintele-chee *„ulcerative colitis in children, diagnostics, treatment in children*“, cu selectarea celor mai recente publicații, recomandări, Ghiduri de consens privind CU pediatrică din perioada anilor 2015-2025. În total au fost selectate 1817 de surse publicate on-line cu referiță la CU pediatrică, dintre care 26 din ultimii 5 ani, plasate în acces deschis, inclusiv privind clasificarea, managementul diagnostic și terapeutic actualizat recent, majoritatea fiind reflectate în manuscris. Culegerea informației a fost axată pe recomandările Grupului de lucru Porto pentru boli inflamatorii intestinale pediatrice (PIBD) ale ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition), Ghidurilor internaționale de consens privind clasificarea CU, diagnosticul clinic și paraclinic, principiile de tratament, complicațiile posibile și gestionarea lor. Au fost analizate rezultatele studiilor multicentrice și raportările care vizează problema studiată, utilizând date de cohortă în timp real, statistice internaționale, date ale registrului prospectiv EUROKIDS ESPGHAN Porto IBD 2004, bazat pe web, al pacienților nou diagnosticați cu PIBD, inclusiv CU, precum și unele date preliminare autohtone. Concomitent, au fost studiate recomandările Organizației Internaționale pentru Studiul Bolii Inflamatorii Intestinale, cu referință la CU pediatrică, Ghidului S3 actualizat în 2024 (versiunea 6.2) cu accent la cazurile pediatrice de CU [1]. Informația la tema dată a fost selectată conform clasificării Nivelurilor de dovezi Oxford 2011 [1, 3, 4, 10].

Rezultate și discuții.

În total au fost analizate 1817 de surse ce vizează problema CU pediatrice, publicate on-line și plasate în acces deschis, cele mai importante fiind reflectate în bibliografie. Conform estimărilor globale, la copii CU se manifestă cu proctită sau proctosigmoidită (54%), colită pe stânga (28%) și pancolită (18%). În ultimii ani tot mai frecvent sunt raportate cazuri de pancolită la copii, care necesită colectomie în 30-40% [1,13,14]. 30% din copii cu CU necesită tratament intensiv. Diagnosticul este bazat pe criterii clinice și de laborator, instrumentale.

Pentru estimarea activității procesului inflamator și a remisiei CU la copii se va utiliza indicele pediatric PUCAI, cu evaluarea puterii durerii abdominale, prezenței sângerării rectale, consistenței și frecvenței scaunelor în 24 de ore, scaunele nocturne și nivelului de activitate inflamatorie. Fiecărui item i se atribuie o valoare în puncte, acestea variind de la 0 la 85 puncte: 0–9 puncte (fără activitate), 10–34 (activitate ușoară), 35–64 (moderată) și 65–85 (severă), [7].

Se va estima retardul de creștere în baza scorului “z” sau raportului înălțime/greutate, iar la cei cu retard de creștere se va determina vârsta osoasă prin Rx a mânii și stadiul Tanner al pubertății. Estimările globale constată că în ultimii 10 ani incidența și prevalența globală a BIIP, inclusiv a CU la copiii <18 ani (Figura 1), s-a majorat cu predominarea ponderală a CU în structura nozologică [10,11,16].

Astfel, cea mai înaltă incidență a BIIP este în Europa și America de Nord de 23 și 15,2 la 100 000 de copii respectiv [15]. Studiile multicentrice realizate în 38 de țări au constatat o creștere a incidenței CU la copii în Europa până la 15,6/100 000/an și 10,6/100 000/an în America de Nord (Figura 2), cu debut în

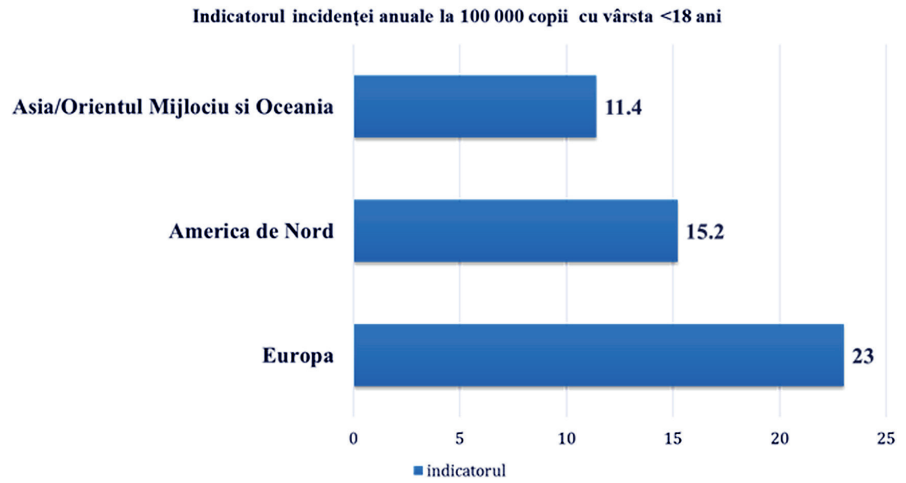


Figura 1. Incidența globală a bolii inflamatorii intestinale pediatrice în baza studiilor estimative multicentrice [15,16].

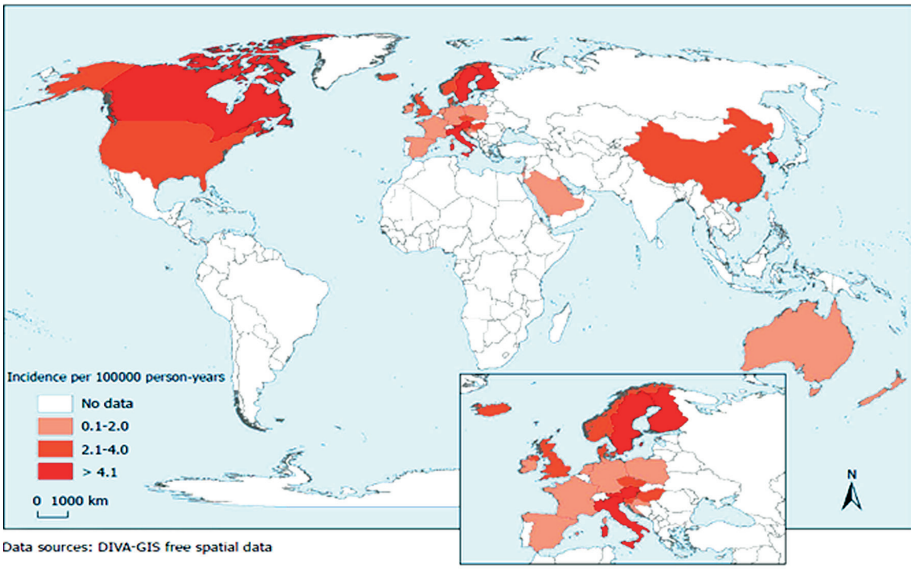


Figura 2. Distribuția globală a colitei ulceroase la copii. Harta coropletică a incidenței globale a CU împărțită în patru culori (necunoscută, scăzută, nedeterminată și mare), gri-ul reflectă absența datelor [15].

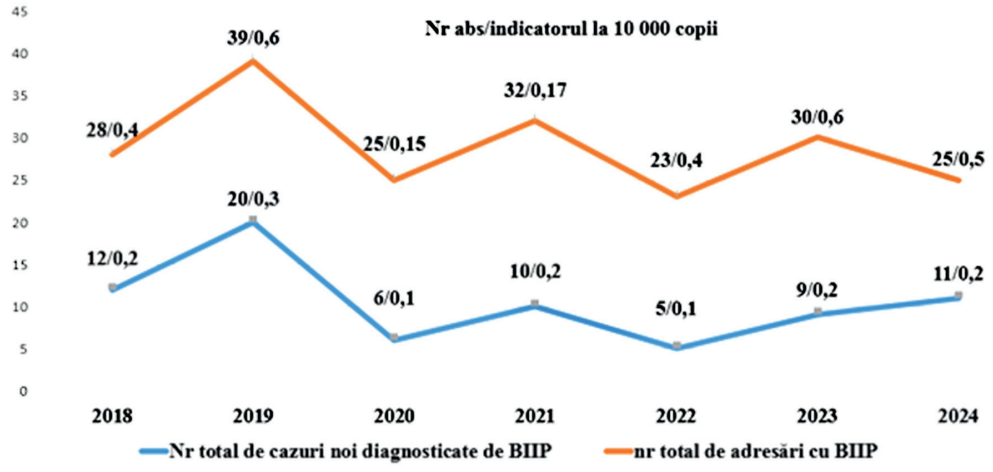


Figura 3. Numărul de cazuri noi, incidența și prevalența (cifra absolută/ indicatorul la 10 000 copii) bolilor infalamatorii intestinale pediatrice (Colita ulcerativă, Colita Crohn) în Republica Moldova, perioada anilor 2018-2024.
Sursa: ANSP, MS, Republica Moldova, 2025

adolescență în 25% din cazuri [1,13,16]. Distribuția globală a CU pediatrice este foarte diversă, fiind puține cazuri raportate din țările în curs de dezvoltare (Figura 2).

Incidența BIIP în această perioadă a fost estimată de 0,1/10 000 și prevalență de 0,14/10 000 copii. Există probabilitatea că pandemia globală indusă de COVID-19 în perioada anilor 2020-2022 a avut un impact negativ asupra procesului de diagnostic al BIIP. În august 2018 Asociația Europeană de Gastroenterologie, Hepatologie și Nutriție Pediatrică (ESPGHAN) a publicat recomandările clinice privind managementul diagnostic și terapeutic revizuit al CU la copii, cu accent la formele ușoare, moderate și severe, iar în 2024 au fost revizuite și actualizate Criteriile pediatrice ce țin de CU la copii *Aktualisiete S3-leitline Colitis ulcerosa (version 6.2)*, 2024 [1, 13]. La baza lor au stat cele mai noi constatări, rezultate ale studiilor multicentrice, recomandări ale Grupurilor Internaționale de lucru pe problema BIIP a ESPGHAN, Organizației Europene pentru Boala Crohn și Colită.

Datele prezentate de Agenția Naționale de Sănătate Publică din Republica Moldova, în perioada aa. 2018-2024 indică la o incidență foarte mică a BIIP, inclusiv a CU (Figura 3), cu creștere a incidenței și o pondere de 0,15% din cazuri din numărul total de boli cronice digestive diagnosticate în această perioadă.

Toate aceste Ghiduri de consens aprobate privind CU pediatrică dedică o deosebită atenție problemelor de management diagnostic și tratament a acestei maladii la copii. Accentul a fot pus pe criterii certe diagnostice ale CU cu evaluări fizice complexe, analiză minuțioasă a anamnezei, criterii certe de laborator, confirmări imagistice prin ileocolonoscopi biopsii din diverse regiuni ale colonului confirmate histologic. Drept factor de risc pentru CU la copii sunt considarați: predispoziția genetică, cu prezența cazurilor de BII la rudele de gradul I ale pacientului în 14% [2]; cei *nemodificabili* (vârsta la debut, etnia de rasă albă); *modificabili (epigenetic)*: alimentar, cu preferința dietelor nesănătoase și sărace în nutritienți, fumatul țigărilor electronice și vapatul la adolescenți, unele maladii autoimune și ereditare, infecțiile intestinale (cu citomegalovirus sau bacteriene) ca factor "trigger", parazitozele, disfuncțiile imune, dereglările microbiomului intestinal, antibioticoterapia uneori nerațională [3,5,7]. Mecanizmul patogenetic al inflamației intestinale în CU la copii reprezintă o succesiune a factorilor de risc și a reacțiilor imune dezvoltate pe mucoasa colonului, cu un rol important al mediatorilor proinflamatori (factorul tumoral necrotic – TNF), care stimulează raspunsul imun în faza acută a bolii și toxicitatea [9, 13, 14].

Diagnosticul de CU la copii se recomandă a fi stabilit în baza criteriilor Clasificării Paris 2024 [1,7], ținând cont de cele 3 tipuri de extindere a inflamației intestinale E1, E2 și E3. Se va lua în considerație istoricul natural al bolii, antecedentele familiale, factorii predispozanți, semnele clinice sugestive, tipul de extindere a inflamației intestinale, activitatea și severitatea bolii. Manifestările clinice proieminente ale CU la copii sunt: hematochezia (sângerări rectale), diareea sanghinolentă (>74-90%), crampele și durerile abdominale, tenesme sau urgențe la defecare (>62-70%), pierderea ponderală, supraoboseala, anemia (84%), febra în formele severe [1,13,14]. Fenotipul clinic al CU la copii include gradarea bolii după vârsta la care a fost diagnosticată: A1a (manifestată între 0 și <10 ani), A1b (între 10 până la <17 ani), A2 (17 ani până la 40 ani) și A3 (>40 ani), [1,5]. Severitatea bolii poate fi: ca niciodată severă (S0), întotdeauna severă (S1). Totodată, Clasificarea Paris 2024 permite a distinge localizarea procesului deasupra ileonului distal ca L4a (esofagogastroduodenală proximală de ligamentul Treitz) și L4b (distal de ligamentul Treitz, până deasupra ileonului distal), cu evidențierea formelor stenozante și penetrante. Pentru copii cu CU nu este specifică malnutriția , însă este recomandă cuatificarea deficitului de creștere: G0 - niciodată; G1 - cu deficit de creștere. Severitatea activității inflamatorii se va estima prin indicile PUCAI (Indicile de Activitate al Colitei Ulceroase Pediatrice). Unici copii cu CU pot prezenta manifestări hepato-biliare, colangită sclerozantă, litiază biliară, steatoză sau ciroză hepatică; nefrolitizază; modificări osteo-articulare, tromboze venoase, uveite. Forma clinică evolutivă a CU la copii depinde de simptomele prezente: absența simptomelor în remisie (S0); ușoară: ≤4 scaune/zi cu sânge, absența febrei, puls <90 pe minută, hemoglobină (Hb) >105 g/l, viteză de sedimentare a hematiilor (VSH) <30 mm/oră (S1); moderată: >4-5 scaune/zi, toxicitate sistemică minimă (S2); severă: ≥6 scaune/zi cu sânge, puls >90 pe minută, subfebrilitate, Hb <105 g/l, VSH ≥30 mm/oră (S3). Un rol important în CU au calptotectina și lactoferina cantitativă, ca markeri ai inflamației și recurențelor [1,13,14]. Anticorpii antiplazmatici neutrofile ANCA, în special perinucleari pANCA, pot fi positivi în CU în 60-80% din cazuri, iar *anti-Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) sunt decelați în CCrohn. Diagnosticul de CU la copii necesită diferențiere de CCrohn, colitele induse de *Campylobacter spp., Escherichia coli* H7:0157 și *Clostridioides difficile A și B, infecția cu Citomegalovirus, tuberculoza intestinală*, fiind necesare cercetări ale culturilor sau tehnici PCR, reexaminări endoscopice și morfo-

histologice la distanță [1,13,14]. Confirmarea CU la copiii include ileocolonoscopia completă cu biopsie din ileonul terminal, cecum, colon ascendant, transvers și descendent, colon sigmoid și rect, care este preferată rectosigmoidoscopiei flexibile. Sunt recomandate cel puțin 2 biopsii stadializate din toate secțiunile ileonului și rect, cu prezența minimal a 3 criterii histologice. În cazurile severe colonoscopia completă se va substitui cu sigmoidoscopia. La copii poate fi utilizată colonoscopia prin videocapsulă, dacă este disponibilă, gastroscopia cu biopsii din esofag, stomac și duoden. Nu este recomandată colonoscopia repetată de control în caz de remisiune clinic, terapie imunosupresivă sau biologică, cu excepția celor refractare [13,14]. Formațiunilor constatate endoscopic trebuie descrise ca polipoide sau non-polipoide și confirmate histologic [7]. Radiografia abdominală simplă este utilă în complicarea cu megacolon toxic, iar cea baritată - pentru estimarea funcției de evacuare. Tomografia Computerizată (TC) sau Rezonanța Magnetică Nucleară (RMN), enterografia sau enterocliza sunt utile pentru evidențierea stricturilor și extinderii procesului [5,13,14]. Ecografia transabdominală de înaltă rezoluție poate identifica complicațiile posibile (stricturi, abcese, fistule, perforație, megacolonul toxic). CU la copii se poate complica și cu dereglări *nutriționale; exstraintestinale (*artrită, spondilită, uveită, eritem nodos, stomatită); *toxicitate medicamentoasă* a organelor interne; *psihologice și soci*ale: (depresie, anxietate); malignizarea formațiunilor polipoide [1-5]. *Strategiile terapeutice în CU pediatrică* au scop de a reduce activitatea inflamației, menține remisia clinică și endoscopică fără steroizi. Terapia de prima linie în cazurile de proctită ușoară și moderată se va axa pe antiinflamatoare din grupa 5-ASA în formă locală (supozitoare, clisme sau spumă). În caz de eșuare, sunt indicați steroizii topici sau orali. A fost demonstrată eficiența budensonidei MMX în proctosigmoidita ușoară sau moderată în combinație cu 5-ASA. Terapia sistemică cu steroizi este echivalentă cu 0,5-1 mg/kg corp/zi de prednisolon sau metilprednisolonă 1-2 mg/kg/zi intravenous, fiind recomandată în cazurile refractare la salicilate sau steroizi orali timp de 14 zile. Pacienții cu atac sever de CU trebuie tratați cu corticosteroizi sistemici și tromboprofilaxie [1,13]. 30-40% de copiii cu CU severă necesită terapia biologică cu anticorpii anti-TNF (*adalimumab, golimumab, infliximab, ustekinumab sau vedolizumab*), cu o rată de remisie de 34,4% în săptămâna a 54-a [1,2,4]. Pacienții cu terapie imunosupresoare necesită vaccinare împotriva pneumococului, meningococului, *Haemophilus influenzae* și vaccinările specifice de călătorie [1,5]. Infecția cu *Clostridium difficle* în cazul CU la copii trebuie tratată cu vancomicină sau fidaxomicină, iar cea cu CMV și VEB cu antivirale și sistarea temporară, pe 5-10 zile, a terapiei imunosupresoare, cu reluarea acestea [13,14]. Deficiențele micronutrienților (fier, vitamină D 25-OH, vitamină B12, acidul folic, Zn, Se etc.) necesită suplinirea lor periodică sau terapie enterală sau parenterală, cu probiotice și reducere a stresului [13,14]. În evidența noastră în perioada aa. 2020-2024 sau aflat 8 copii cu BIIP (CU – 5, CCrohn – 2, colită cronică eozinofilică – 1). Întrun caz la o adolescentă de 17 ani CU a evoluat cu papiloame rectale rezectate în timpul rectosopiei, apoi maladia a evoluat cu polipoză și episoade repetate de rectoragii, terapia antiinflamatorie și biologică cu anti-TNF inducând doar o remisei parțială.

Concluzie.

Studiul realizat de noi privind recomandările actualizate și revizuite ce țin de managementul diagnostic și terapeutic al CU la copii, constată că, stabilirea finală a diagnosticului se recomandă să fie efectuată de gastroenterologul pediatru, în baza criteriilor Clasificării Paris 2024, recomandărilor grupului de lucru ESPGHAN și ale Organizației Mondiale a Sănătății, Organizației Internaționale pentru Studiul Bolii Inflamatorii Intestinale cu referință la CU pediatrică, Ghidurilor clinice internaționale și a Ghidului S3 actualizat în 2024 (versiunea 6.2) cu accent la cazurile pediatrice de CU aprobate. Formularea diagnosticului trebuie să includă indicarea fenotipului clinic al CU pediatrice, gradarea bolii conform vârstei la care a debutat maladia, severitatea, evoluția și complicațiile ei. Colonoscopia totală cu ileoscopie și biopsii multiple sunt examinări instrumentale esențiale pentru a determina existența și severitatea modificărilor inflamatorii intestinale, caracteristice colitei ulcerative. Toate cazurile de CU pediatrică în perioada pretratament necesită un diagnostic diferențiat riguros cu alte etiologii posibile, iar managementul terapeutic necesită acuratețe, administrare etapizată a remediilor medicamentose antiinflamatorii, a corticosteroizilor și celor biologice, aprobate doar pentru copii, monitorizare în timp și transfer corect către specialistul adult gastroenterolog. De reținut, că o treime din copiii diagnosticați cu CU severă până la vârsta de 15 ani au riscul prezentării a cel puțin a unui episod de colită ulcerativă acută severă, având risul complicațiilor în timp și necesitatea de abordare complexă în echipă multidisciplinară.

Bibliografie.

1. Kucharzik T., Dignass A., Atreya R. et al. *Aktualisiete S3-leitline Colitis ulcerosa (version 6.2)*. Z gastroenterol., 2024 may; 62(5):769-858. doi: 10.1055/a-2271-0994. Epub 2024 May 8.
2. Long D. *Crohn's disease and ulcerative colitis: from pathophysiology to novel therapeutic approaches*. Biomedicines. 2024, 1293), 689; doi.org/10.3390/biomedicines12030689. PMC, PubMed.
3. Calvez V., Puca P., Di Vincenzo F., Del Gaudio A., Bartocci B. et al. *Novel Insights into the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases.* Biomedicines. 2025, Jan 26; 13(2):305. doi:10.3390/biomedicines13020305.
4. Güler S., Aksoy B., Appak Y. Ç., Kahveci S., Karabağ Ş. O. Et al. *The Effect of the COVID-19 Pandemic on the Frequency and Course of Inflammatory Bowel Disease in Children*. J Pediatr Infect Dis, 2023; 18(05): 227-231. DOI:10.1055/s-0043-1769738.
5. Garg H. K., Shashi K.K., Kurian J., Winant A. J., Lee EY. *MR Enterography: Beyond Inflammatory Bowel Disease.* Radiol Clin North Am. 2025 Sep;63(5):781-789. doi: 10.1016/j.rcl.2025.03.011. Epub 2025 Apr 11. PMID: 40713442
6. Zong W., Patel A., Chang V., Mitchel E. B., Stoner N. et al. *Clinical and lifestyle patterns in Asian children with inflammatory bowel disease in the U.S*. PloS One, 2023, Mar 22; 18(3):e0281949. doi: 10.1371/journal.pone.0281949.
7. Liao H. T. (J), Knipe H. Paris *Classification of inflammatory bowel disease.* 9 jan 2023. DOI: 10.53347/rID-159420. www.radiopaedia.org.
8. Kong L., Pokatayev V., Lefkovith A., Carter G. T., Creasey E. A. et al. *The Landscape of Immune Dysregulation in Crohn's Disease Revealed through Single-Cell Transcriptomic Profiling in the Ileum and Colon.* Immunity. 2023;56:444–458.e5. doi: 10.1016/j.immuni.2023.01.002.
9. Adi Eindor-Abarbanel A., Meleady L., Lawrence S., Hamilton Z. et al. *Progression to Anti-TNF Treatment in Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease Patient*s. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2022, 75(4), 473-479. https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003551
10. Vinsard D. G., Raffals L. H., Bruining D. H. et al. *Interobserver agreement of paris classification and modified Paris clasiffication of colorectal lesions in patients with inflamatory bowel disease. A multicenter international study.* Gastrointestinal Endoscopy, June 2022, volume 95, Issue 6, AB196 - AB197. https://www.giejournal.org/article/S0016-5107(22)00818-5
11. Jabandziev P., Pinkasova P., Kunovsky L., Papez J. , Louza M. et al. *Regional incidence of inflammatory bowel disease in a Czeh pediatric population: 16 years of experience (2002-2017).* Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, vol. 70, Issue 5, May 2020; pp.539-717, e88-e110. www.jpgn.org
12. Annese V. *Genetics and Epigenetics of IBD.* Pharmacol. Res. 2020;159:104892. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104892.
13. Turner D., Ruemmele F. M., Orlanski-Meyer E., Griffiths A., De Capri J. M. et al. *Management of paediatric ulcerative colitis. Part 1: ambulatory care – an evidence-based Guideline from European Crohn s and Colitis Organizationa and European Society pf Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.* JPGH August 2018, nr. 2; 67: 257-291. www.jpgn.org.
14. Turner D., Ruemmele F. M., Orlanski-Meyer E., Griffiths A., De Capri J. M. et al. *Management of paediatric ulcerative colitis. Part 2: acute severe colitis - an evidence-based Guideline from European Crohn s and Colitis Organizationa and European Society pf Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*. JPGH August 2018, nr. 2; 67: 292-310. www.jpgn.org.
15. Sykora J., Pomahacova R., Kreslova M. Et al. *Current global trends in the incidence of pediatric – onset in inflammatory bowel disese*. World J Gastroenterol., 2018, Jul 7; 24(25): 2741-2763. doi: 10.3748/wjg.v24.i25.2741.
16. Ashton J. J., Beattie R. M. *Inflamatory bowel disease: recent developments.* Department of Paediatric Gastroenterology, Southampton Children's Hospital, Southampton, UK. Arch Dis Child, 2024, v. 109(5): 370-376. DOI: 10.1136/archdischild-2023-325668.
17. Feng J. S., Ye Y., Guo C. G. et al. *Ulcerative colititis with inflammatory polyposis in a teenage boy: a case report*. World J gastroenterol. 2015, Jan 21; 21(3):1044-1048. doi: 10.3748/wjg.v21.i3.1044.

C.Z.U.: 616.833.185-008.6:616.832-004.2
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.2-82.43

TULBURĂRI VESTIBULARE ÎN SCLEROZA MULTIPLĂ: ASPECTE CLINICE ȘI DE MANAGEMENT (REVISTA LITERATURII)

[1,2]**Ecaterina POSTOVOI**, ORCID: 0009-0006-5956-5200,
[1,2]**Cristina CERGUȚĂ**, ORCID: 0009-0000-0367-8851,
[1,2]**Anna BELENCIUC**, ORCID: 0000-0002-0904-1410,
[1,2]**Vitalie LISNIC**, ORCID: 0000-0002-5432-8859,
[1,2]**Marina SANGHELI**, ORCID: 0000-0003-4064-9472

[1]IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova
[2]IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”, Chișinău, Republica Moldova
e-mail: *kpostovaya98@gmail.com*

Rezumat.

Tulburările vestibulare reprezintă o manifestare frecventă și invalidantă în scleroza multiplă (SM), având mecanisme patofiziologice complexe ce implică atât afectarea structurilor centrale, cât și asocierea cu vestibulopatii periferice, de exemplu vertijul paroxistic pozitional benign (VPPB).

Scopul studiului: Evaluarea detaliată a literaturii de specialitate în vederea analizei relațiilor dintre formele clinice ale SM, topografia leziunilor, tipul de sindrom vestibular, markerii funcționali și opțiunile de tratament.

Materiale și metode: Sinteza literaturii, realizată în acord cu PRISMA, a 39 articole publicate în intervalul 2015-2025 în limba engleză în PubMed, Elsevier, Frontiers și ResearchGate.

Rezultate: Scleroza multiplă recurent remisivă (SMRR) se asociază mai frecvent cu sindroame acute/episodice vestibuare legate de leziuni noi în trunchi/vestibulo-cerebel, în timp ce formele progresive prezintă sindrom vestibular cronic. *vHIT, VEMP, VNG* și posturografia corelează cu severitatea evoluției SM. Intervențiile eficiente includ reabilitarea vestibulară personalizată, manevre de repoziționare pentru formele periferice și tratamentul precoce al puseelor. Studiile recente susțin beneficiile *VR*-terapiei și programelor integrate de reabilitare în îmbunătățirea echilibrului și reducerea amețelii.

Concluzii: O abordare integrată, ghidată de fenotip și markerii obiectivi, optimizează diagnosticul diferențial al tulburărilor vestibulare în scleroza multiplă și personalizarea terapiei/reabilitării, cu potențial de reducere a amețelii, îmbunătățire a echilibrului și scădere a riscului de căderi.

Cuvinte cheie: scleroză multiplă, vertij central, vertij periferic, reflex vestibulo-ocular, videonistagmografie, posturografie, reabilitare vestibulară.

Summary. Vestibular disorders in multiple sclerosis: clinical and management aspects (narrative review).

Vestibular disorders are a frequent and disabling manifestation in multiple sclerosis (MS), with complex pathophysiological mechanisms involving both central structures and associations with peripheral vestibulopathies, such as benign paroxysmal positional vertigo (BPPV).

Objective of the study. To perform a detailed evaluation of the specialized literature in order to analyze the relationships between the clinical forms of MS, lesion topography, types of vestibular syndromes, functional markers, and treatment options.

Materials and Methods. Literature synthesis, conducted in accordance with PRISMA, of 39 articles published between 2015–2025 in English in PubMed, Elsevier, Frontiers, and ResearchGate.

Results. Relapsing-remitting MS (RRMS) is more frequently associated with acute/episodic vestibular syndromes related to new lesions in the brainstem/vestibulo-cerebellar region, while progressive forms present with chronic vestibular syndrome. vHIT, VEMP, VNG, and posturography correlate with MS severity and progression. Effective interventions include personalized vestibular rehabilitation, repositioning maneuvers for peripheral forms, and early treatment of relapses. Recent studies support the benefits of VR-based therapy and integrated rehabilitation programs in improving balance and reducing dizziness.

Conclusions. An integrated approach, guided by phenotype and objective markers, optimizes the differential diagnosis of vestibular disorders in multiple sclerosis and the personalization of therapy/rehabilitation, with potential to reduce dizziness, improve balance, and lower the risk of falls.

Keywords: multiple sclerosis, central vertigo, peripheral vertigo, vestibulo-ocular reflex, videonystagmography, posturography, vestibular rehabilitation.

Резюме. Вестибулярные нарушения при рассеянном склерозе: клинические и терапевтические аспекты (обзор литературы).

Вестибулярные расстройства являются частым и инвалидизирующим проявлением при рассеянном склерозе (РС), с комплексными патофизиологическими механизмами, включающими как поражение центральных структур, так и ассоциацию с периферическими вестибулопатиями, например доброкачественным пароксизмальным позиционным головокружением (ДППГ).

Цель исследования. Провести детальную оценку специализированной литературы для анализа взаимосвязей между клиническими формами РС, топографией очагов, типами вестибулярных синдромов, функциональными маркерами и вариантами лечения.

Материалы и методы. Синтез литературы, выполненный в соответствии с PRISMA, на основе 39 статей, опубликованных в 2015–2025 гг. на английском языке в PubMed, Elsevier, Frontiers и ResearchGate.

Результаты. Ремиттирующий рассеянный склероз (РРС) чаще ассоциируется с острыми/эпизодическими вестибулярными синдромами, связанными с новыми очагами в стволе мозга/вестибуло-церебеллярной области, тогда как прогрессирующие формы проявляются хроническим вестибулярным синдромом. vHIT, VEMP, VNG и постурография коррелируют с тяжестью и прогрессированием РС. Эффективные вмешательства включают персонализированную вестибулярную реабилитацию, репозиционные манёвры при периферических формах и раннее лечение обострений. Недавние исследования подтверждают преимущества VR-терапии и интегрированных программ реабилитации в улучшении равновесия и уменьшении головокружения.

Заключения. Интегрированный подход, основанный на фенотипе и объективных маркерах, оптимизирует дифференциальную диагностику вестибулярных расстройств при рассеянном склерозе и персонализацию терапии/реабилитации, с потенциалом снижения головокружения, улучшения равновесия и уменьшения риска падений.

Ключевые слова: рассеянный склероз, центральное головокружение, периферическое головокружение, вестибуло-окулярный рефлекс, видеонистагмография, постурография, вестибулярная реабилитация.

Introducere.

La nivel global, scleroza multiplă (SM) afectează peste 2,8 milioane de persoane, cu o prevalență estimată la 35-36/100.000 de locuitori, valorile fiind mai mari în regiunile temperate și nordice. În Republica Moldova a fost raportată o prevalență de 34 la 100.000, predominanță feminină (raport femei:bărbați 1,8:1) și cu un debut al bolii situat între a doua și a cincea decadă a vieții [1]. Primul studiu populațional național estimează o prevalență de 20,9/100.000 de locuitori, raport femei:bărbați fiind 1,63 și o pondere mai mare a cazurilor din mediul rural [2].

Conform criteriilor internaționale, SM este caracterizată printr-o varietate bogată de simptome cu posibilitatea implicării unui spectru larg de structuri și sisteme neuronale, precum cel vizual, senzorial, cerebelos, și altele. Printre acestea cu o pondere semnificativă sunt: amețeala/vertijul și instabilitatea posturală. Acestea sunt raportate la 49–59% dintre pacienți deteriorând calitatea vieții prin diminuarea capacităților locomotorii și majorând riscului de căderi [3, 4].

Fiziologic, stabilitatea privirii și a posturii se bazează pe integrarea a trei sisteme senzoriale: cel vestibular, vizual și proprioceptiv. Reflexul vestibulo-ocular (VOR – din *eng: vestibulo-ocular reflex*) are rolul de a menține stabilitatea imaginii percepută de retină în timpul mișcărilor capului, fiind mediat de conexiuni între nucleii vestibulari, fasciculul longitudinal medial (MLF – din *eng: medial longitudinal fasciculus*) și nucleii oculomotori. Controlul poziției verticale și a mișcărilor torsionale implică structuri precum nucleul interstițial al lui Cajal și nucleul vestibular medial, care participă inclusiv în procesele de compensare vestibulară. Reflexul vestibulo-spinal (VSR – din *eng: vestibulospinal reflex*) reglează postura prin căile vestibulo-spinale laterală și medială, asigurând implicarea mușchilor antigravitaționli și stabilizarea capului [5]. Pedunculii cerebeloși mediază recalibrarea senzorială și acuratețea *VOR/VSR*, integrând semnale extravestibulare pentru „modelele interne” de mișcare [6].

În SM, demielinizarea, inflamația și pierderea axonală de la nivelul trunchiului cerebral (nucleii vestibulari, *MLF*), cerebelui (flocul/nodul) și rețelelor vestibulo-corticale perturbă reflexele *VOR* și *VSR*. Spre exemplu, leziunile MLF produc oftalmoplegie internucleară (OIN), iar afectarea vestibulo-cerebelului se asociază cu nistagmus vertical cu bătaie în jos *(*din *eng: „downbeat nistagmus”)* și alte forme de nistagmus de origine centrală [7]. Ibitoye et al. (2023) menționează că percepția mișcării și a verticalității rezultă din interacțiunea dintre structuri corticale specializate și rețele talamo-corticale [8]. Aceste rezultate sunt susținute și de Conrad et al. (2023) care confirmă ideea unei rețele talamo-corticale dedicate percepției verticalității [9].

În SM se descrie re-ponderare senzorială anormală, cuantificabilă prin posturografie și markeri

funcționali, cum ar fi: video testul de impuls orizontal al capului (vHIT, din *eng: video Head Impulse Test),* potențiale evocate vestibulare miogenice (VEMP, din *eng*: *vestibular evoked myogenic potentials),* Videonistagmografie *(*VNG din *eng: videonystagmography)* [8, 9].

Controlul postural se bazează pe felul în care creierul combină și ajustează în timp real informația vizuală, proprioceptivă și vestibulară. Mai exact, prin „ponderi" înțelegem cât de mult se bazează creierul pe fiecare dintre aceste surse. Când semnalele se contrazic, un sistem nervos central (SNC) sănătos redistribuie rapid aceste ponderi. În schimb, în SM reglajul este adesea deficitar, cu dependență vizuală crescută. În acest context, se remarcă disfuncția de rețea prin afectarea concomitentă a sistemului vestibular central, prezența fatigabilității și a alterării parametrilor mersului [4]. Circuitele cortico-vestibulare și strategiile de re-ponderare reprezintă direcții noi de studiu în contextul dezvoltării programelor de reabilitare vestibulară [10].

Această sinteză narativă pornește de la premisa că tulburările vestibulare în SM trebuie înțelese schematic: forma clinică – localizare lezională - sindrom - markeri funcționali - tratament, iar evaluarea multisenzorială integrată devine instrumentul-cheie pentru triaj, monitorizare și personalizarea reabilitării [4].

Scopul lucrării.

Scopul acestei cercetări a fost evaluarea detaliată a literaturii de specialitate în vederea analizei relațiilor dintre formele clinice ale SM, topografia leziunilor, tipul de sindrom vestibular, markerii funcționali și opțiunile de tratament. Evidențierea acestor particularități va facilita recunoașterea timpurie, diagnosticul diferențial și personalizarea reabilitării a sindroamelor vestibulare la pacienții cu SM.

Materiale și metode.

Studiul reprezintă sinteza literaturii realizată conform recomandărilor PRISMA. Au fost folosite bazele de date: PubMed, Elsevier, Frontiers și ResearchGate. Termenii de căutare în limba engleză: „*vestibular disorders*"; „*multiple sclerosis*"; „*vertigo*"; „*management*"; „*clinical presentation*".

Criterii de includere: studii clinice, observaționale, trialuri randomizate, meta-analize și *review*-uri sistematice publicate în limba engleză în intervalul anilor 2015-2025 cu textul integral disponibil; cercetări ce au evaluat tulburările vestibulare la adulți diagnosticați cu scleroză multiplă.

Criterii de excludere: populație pediatrică; afecțiuni vestibulare fără legătură cu SM; articole fără date clinice vestibulare (de exemplu opinii/eseuri).

Relevanța publicațiilor (n=70) a fost evaluată în baza titlului, rezumatului și a potrivirii cu subiectul de interes din aspect patofiziologic, de diagnostic și management clinic. Au fost identificate 37 de articole eligibile din perioada anilor 2020-2025. Suplimentar, au fost incluse două articole cu referire la datele epidemiologice ale SM în Republica Moldova și documentul de consens al Comitetului pentru Clasificarea Tulburărilor Vestibulare din cadrul Societății *Bárány* [2, 11].

Rezultate și discuții.

Formele clinice ale SM și profilul sindromic.

Datele converg spre o distribuție diferențiată a tulburărilor vestibulare în baza formelor clinice. Spre exemplu, scleroza multiplă recurent-remisivă (SMRR) prezintă mai frecvent episoade vestibulare acute/episodice legate de apariția unor leziuni noi în trunchi sau vestibulo-cerebel; în timp ce fenotipul progresiv (SM secundar progresivă (SMSP) și primar progresivă (SMPP)) se manifestă printr-un dezechilibru cronic cu alterări persistente ale controlului postural. Această tendință este susținută indirect de corelațiile dintre severitatea dizabilității, disfuncția *VOR*/oculomotorie și de asocierea cu parametrii defectuoși ai mersului și echilibrului, sugerând o povară vestibulară centrală crescândă odată cu progresia bolii „Tabelul 1".

Topografia leziunilor și expresia clinică.

Corelarea clinico-imagistică indică faptul că plăcile demielinizante din nucleii vestibulari pot mima „nevrita vestibulară" - sindrom vestibular acut cu aspect periferic, dar etiologie centrală; în timp ce afectarea *MLF* se exprimă prin OIN și dezechilibru, iar leziunile nodulului/flocului cerebelos se asociază cu vertij pozițional central și downbeat nistagmus. Cazurile documentate prin RMN (reoznanța magnetică nucleară) țintit pe nucleii vestibulari susțin corelația dintre topografia leziunii și manifestarea clinică [12, 18].

Sindroame: acut, episodic, cronic..

Corelarea clinico-imagistică indică faptul că plăcile demielinizante din nucleii vestibulari pot mima „nevrita vestibulară" - sindrom vestibular acut cu aspect periferic, dar etiologie centrală; în timp ce afectarea *MLF* se exprimă prin OIN și dezechilibru, iar leziunile nodulului/flocului cerebelos se asociază cu vertij pozițional central și downbeat nistagmus. Cazurile documentate prin RMN (reoznanța magnetică nucleară) țintit pe nucleii vestibulari susțin corelația dintre topografia leziunii și manifestarea clinică [12, 18].

Conform Clasificării Internaționale a Tulburărilor Vestibulare (*ICVD*) sindroamele vestibulare se

Tabelul 1

Corelații între fenotipul sclerozei multiple, topografia leziunilor, sindromul vestibular, markerii funcționali și management [12–17]**.**

Formele clinice ale SM	Localizări demielinizante mai probabile (exemple)	Sindrom vestibular	Markeri funcționali utili	Intervenții/management prioritar
SMRR	Nucleii vestibulari, *MLF*, vestibulo-cerebel (flocul/nodul), cortex vestibular.	Acut/Episodic (SVA „pseudo-nevrită" centrală; poziţional central); coexistență VPPB.	***vHIT*:** uneori „pseudo-periferic" (câștig ↓ + sacade *overt/covert*) la leziune nucleară; ***VNG/VOG***: OIN, devierea globilor oculari (din *eng*: *skew deviation)*, nistagmus vertical/ nistagmus cu schimbare de direcție *(*din *eng. direction-changing);* ***VEMP***: latențe ↑/amplitudini ↓; ***SVV/DVA*** deviate; **posturografie**: re-ponderare alterată.	Corticoterapie în puseu central; manevre de repoziționare (*Epley*/*Semont*) dacă VPPB; *VR* timpurie orientată pe VOR/oculomotor.
SMSP	Infratentorial difuz: trunchi (*MLF*/pedunculi), vestibulo-cerebel.	Cronic (dezechilibru persistent, intoleranță la medii vizuale bogate).	***vHIT*:** câștig +/- sacade; ***VNG*:** semne centrale; ***VEMP*:** anomalii frecvente; **Posturografie:** re-ponderare deficitară.	Reabilitare personalizată axată pe re-ponderare senzorială (exerciții *VOR*, strategie vizual - proprioceptivă), reabilitare prin realitate virtuală și telemedicină, antrenament mers/ echilibru, prevenție căderi.
SMPP	Rețele vestibulo-corticale și vestibulo-spinale cu progres lent; afectare cerebeloasă integrativă.	Cronic (instabilitate continuă, fluctuații mici).	Profil similar SPMS; accent pe posturografie, ***VEMP*** și ***VNG*** pentru monitorizare.	*VRT* pe termen lung + strategii de prevenție a căderilor; integrare exerciții de stabilitate dinamică.

Notă: SMRR = Scleroza multiplă recurent-remisivă; SMSP = Scleroza multiplă secundar progresivă; SMPP = Scleroza multiplă primar progresivă; MLF = din *eng: Medial longitudinal fasciculus*; SVA = Sindrom vestibular acut; VPPB = vertij paroxistic pozitional benign; vHIT = din *eng: video Head Impulse Test*; VNG/VOG = din *eng: videonystagmography/ video-oculography*; OIN = Oftalmoplegie internucleară; VEMP = din *eng*: *vestibular evoked myogenic potentials*; SVV/DVA = din *eng: subjectiv visual vertical / dynamic visual acuity*; VR = Realitate virtuală; VRT = din *eng*: *Vestibular Rehabilitation Therapy.*

delimitează în acute (SVA), episodice (SVE) și cronice (SVC), în baza debutului și duratei simptomelor [19].

Sindrom vestibular acut (SVA) cauzat de SM.

SVA produs de SM este rar, dar bine documentat, de obicei prin leziuni demielinizante de trunchi/ cerebel care mimează un tablou clinic periferic [12]. Un detaliu practic: în leziunile centrale *vHIT* poate rămâne normal, însă o placă demielinizantă „nucleară" (localizată în nucleul vestibular) poate mima afectarea periferică cu câștig redus și sacade compensatorii. Surmeli și col. descriu cazul unui bărbat de 32 de ani cu SVA sever (greață și vertij), la care *vHIT*-ul a arătat câștig redus cu sacade *catch-up*, fără hipoacuzie. RMN a evidențiat o placă demielinizantă în nucleul vestibular, aceasta fiind un tablou sugestiv pentru o «pseudo-nevrită vestibulară» de origine centrală [12].

1. Sindromul vestibular episodic (SVE) cauzat de SM.

La pacienții cu SM și vertij, etiologiile non-centrale trebuie căutate explicit pentru a evita diagnostice și tratamente incorecte. În practică, înainte de a stabili diagnosticul de puseu de SM, pacientul se examinează mai întâi prin testele poziționale standard (*Dix–Hallpike* și supinație–rotație). În populația fără patologie neurologică, VPPB *obișnuit* păstrează semnele periferice clasice (latență, fatigabilitate) și răspunde rapid la manevrele de repoziționare, conform *ICVD/Bárány* [11]. În SM, tabloul poate fi mai dificil din cauza semnelor centrale care mimează patologia periferică. Totuși, atunci când este vorba de VPPB „adevărat", repoziționarea rămâne în general eficientă. Lipsa răspunsului (sau recurențe precoce) ar trebui să ridice suspiciunea unui vertij poziţional central sau a unei suprapunere de mecanisme centrale. Această abordare este sprijinită de rapoarte de caz de vertij poziţional central în SM care evaluează specific eficacitatea manevrei *Epley* la pacienții cu SM [13]. Comorbiditatea migrenoasă este relevantă: o meta-analiză indică prevalența a migrenei ~ 30–33% la persoanele cu SM [20]. Migrena vestibulară este unul dintre cele mai frecvente diagnostice pentru

SVE în populația generală - deci o cauză plauzibilă a episoadelor „spontane” la pacienții cu SM, ce trebuie evaluată după criteriile *Bárány/ICHD-3* [21, 22].

2. Sindromul vestibular cronic cauzat de SM.

Sindromul vestibular cronic prevalează în SMSP și SMPP, dar poate persista și post-pusee repetate. Simptomatologia este „de fundal” și poate include: amețeală constantă, instabilitate la mers, hipersensibilitate la flux optic și oboseală posturală. Tabloul reflectă o re-ponderare senzorială deficitară între informațiile vestibulare, vizuale și proprioceptive. Posturografia obiectivează dependența vizuală crescută și adaptabilitatea redusă, iar instrumentele funcționale (*vHIT*, *VEMP*, *VNG*; *SVV/DVA*) delimitează profilul central cronic și gradul de afectare a căilor otolitice sau trunchiul cerebral. În ultimii ani s-a consolidat și rolul comorbid al amețelei persistente postural-perceptuale (APPP), care poate amplifica simptomatologia cronică și necesită abordări specifice în paralel cu reabilitarea vestibulară [23, 24].

Diagnosticul tulburărilor vestibulare în scleroza multiplă.

Evaluarea pacientului cu SM și amețeală/vertij începe, inevitabil, la patul bolnavului. Timpul de evoluție (acut, episodic, cronic); factorii declanșatori (poziționali sau spontani); simptomele auditive asociate și forma clinică (puseu SMRR vs progresie SMSP/SMPP) orientează spre diagnosticul suspectat. La examenul clinic, pattern-ul nistagmusului și semnele oculomotorii „non-periferice” (*skew deviation*, OIN, nistagmus vertical/apogeotropic, *direction-changing nistagmus*) favorizează etiologia centrală. În SM, semnele vestibulare centrale sunt frecvent asociate cu alte deficite neurologice (ataxie, semne piramidale), spre deosebire de vertijul periferic izolat. Următorul pas este validarea ipotezei clinice prin markeri funcționali standardizați și investigații imagistice, care completează tabloul clinic prin topografia lezională și ghidează conduita.

● *Video Head-Impulse Test (vHIT). vHIT* măsoară cât de bine funcționează *VOR* pe toate cele șase canale semicirculare și evidențiază prezența sacadelor compensatorii. Dovezile directe pe subgrupuri sunt limitate, însă corelația a *VOR* - mers sugerează că deficitele persistente sunt mai probabile în formele progresive (*EDSS* (din *eng*: *Expanded Disability Status Scale*) mai mare), în timp ce SMRR poate prezenta scăderi „acute” ale câștigului în pusee cu leziuni de trunchi/vestibulo-cerebel [25]. În SM, un *vHIT* normal nu exclude o cauză centrală, totuși, leziunea „nucleară” poate mima tulburările periferice cu câștig redus și sacade ascunse *(covert)* sau manifeste *(overt)*, inclusiv în puseele SMRR cu topografie de trunchi [12].

● *Videonistagmografie/videooculografie (VNG/VOG). VNG* oferă topodiagnostic: nistagmus vertical *(downbeat/upbeat)*, *direction-changing*, apogeotropic refractar, *skew deviation* sau OIN susțin cauza centrală, patternurile ajută la diferențiere periferic și central. O sinteză narativă arată că valoarea discriminativă depinde de tipul de nistagmus și de contextul clinic [14]. Într-un studiu transversal (n=20, 95% SMRR), autorii arată că în SM tulburările oculomotorii sunt frecvente și detectabile la *VNG/VOG* (latență saccadică crește, este prezentă dismetrie și câștig redus la urmărire), corelându-se adesea cu leziuni infratentoriale pe RMN. În ansamblu, în forme progresive semnele oculomotorii tind să fie persistente (de exemplu, nistagmus pozițional central), sugerând disfuncție vestibulo-cerebeloasă cronică, în timp ce în SMRR patternurile centrale apar frecvent în pusee [14, 26].

● *Potențiale evocate vestibulare miogenice (VEMP).* Revizuirea sistematică 2025 (n=21 de studii) concluzionează că la pacienții cu SM *VEMP* cervicale (*cVEMP*), *VEMP* oculare (*oVEMP*) și *VEMP* maseter (*mVEMP*) evidențiază frecvent latențe crescute, amplitudini reduse și asimetrie, reflectând disfuncție, chiar când RMN nu este informativă [15]. Anomaliile *VEMP* par mai frecvente la pacienți cu leziuni de trunchi (SMRR în puseu sau progresivi cu acumulare lezională infratentorială), și sunt utile atât pentru monitorizare, cât și pentru a susține o etiologie centrală când *VNG/vHIT* sunt neconcludente [27].

● *Verticală vizuală subiectivă (SVV –* din *eng: subjectiv visual vertical) / acuitate vizuală dinamică (DVA –*din *eng: dynamic visual acuity).* Studii recente indică faptul că *SVV* modificată reflectă integrarea vizuo-vestibulară centrală afectată în SM activă. Un studiu pe pacienți cu SM activă a raportat abateri ale *SVV* versus controale, consolidând utilizarea *SVV* ca marker funcțional central [28]. *DVA* reflectă funcția VOR și este utilă pentru monitorizarea reabilitării. Valori mai slabe indică hipofuncție vestibulară și se asociază cu un risc crescut de căderi [29]. În SMRR, *SVV/DVA* pot fi anormale tranzitor în pusee cu leziuni vestibulo-cerebeloase. În forme progresive, abaterea *SVV* și scăderea *DVA* tind să fie persistente, concordante cu deficite de integrare multisenzorială [25].

● *Posturografie (integrare multisenzorială).* Posturografia cuantifică reponderarea vizual-proprioceptiv-vestibulară. În SM s-au raportat dependență vizuală crescută și performanțe inferioare pe platforme dinamice, corelate cu parametri de mers. Studii recente pe pacienți cu SM au comparat

EquiTest cu platforme robotice moderne, confirmând discriminarea deficitelor și utilitatea pentru țintirea reabilitării [16]. Aceste platforme ghidează personalizarea reabilitării (dozaj *VOR*, antrenament vizuo-vestibular, reabilitare prin realitate virtuală și telemedicină) și furnizează criterii de apreciere a eficacității funcționale pentru urmărire [25].

● *Investigații imagistice:* RMN cerebral și de trunchi cerebral – este indispensabilă pentru excluderea altor etiologii centrale (tumori sau accident vascular cerebral) și evidențierea leziunilor demielinizante tipice pentru SM. De exemplu, în trunchi, *T2/PD* axial subțire și, când este disponibil, *FGATIR 3D* (din *eng: Fast Grey Matter Acquisition T1 Inversion Recovery 3D*) permit cartografierea precisă a *MLF*, pedunculilor și nucleilor vestibulari, facilitând atribuirea semnelor *VNG/VOG* unei căi și anatomii concrete [30].

Principii de tratament.

Tratamentul tulburărilor vestibulare la pacienții cu SM trebuie individualizat, combinând intervenții etiologice (puseu demielinizant vs. patologie periferică) cu intervenții simptomatice și de reabilitare.

1. Reabilitarea vestibulară (VRT – eng: vestibular rehabilitation therapy) - intervenția-cheie. Programele personalizate de VRT (ședințe față-în-față + exerciții la domiciliu) sunt susținute de dovezi recente. Un studiu clinic randomizat multicentric (n = 70 de pacienți) la pacienți cu SM și vestibulopatie, intervenția personalizată a fost comparată cu un program pe bază de broșură și a produs ameliorări clinice relevante (severitatea amețelii, încrederea în echilibru, mers), cu cost-eficiență rezonabilă, chiar dacă diferența în Inventarul handicapului prin amețeală (DHI – din *eng: Dizziness Handicap Inventory*) la 26 săptămâni nu a fost semnificativă statistic [17]. O revizuirea sistematică și meta-analiza (7 studii, n=321) raportează că *VRT* depășește non-intervenția în reducerea amețelii și control, în timp ce diferențele față de alte programe de exerciții nu au fost statistic semnificative. Autorii subliniază utilitatea unei diagnostice neuro-otologice standardizate înainte de prescriere [31].

2. Managementul puseului vestibular central. Dacă vertijul este parte a unui puseu demielinizant, managementul urmează principiile tratamentului recăderilor în SM (de regulă, metilprednisolon doze mari, IV sau per os), urmat de tranziție rapidă la VRT pentru a facilita compensarea [31]. Totodată, pentru a reduce riscul unor noi pusee pe termen mediu, este necesară optimizarea terapiei modificatoare a bolii (TMB) în funcție de mecanism de acțiune, eficacitate în reducerea ratei anualizate de recidivă și eventuale efecte adverse [32].

3. Patologia periferică asociată (VPPB) în SM. Datele din același studiu clinic randomizat arată o frecvență mică a VPPB la SM (1 din 73 pacienți), însă și un răspuns prompt la tratament (două sesiuni Epley), ceea ce confirmă că VPPB rămâne o cauză periferică tratabilă ce merită căutată sistematic [17]. Rămâne în derulare un studiu dedicat eficacității *Epley* la SM, dar până la rezultate, recomandarea practică este *screening*-ul pozițional sistematic și tratamentul prin manevre (*Epley*/„*barbecue*" pentru canalul orizontal), cu *VRT* rezervată simptomelor reziduale [33].

4. Controlul simptomelor (nistagmus/oscilopsie). În cazul nistagmusului pendular dobândit, s-a demonstrat într-un studiu crossover (n = 16 pacienți, dintre care 10 cu SM) că atât gabapentin, cât și memantina pot îmbunătăți parametrii vizuali și oculomotori, gabapentinul fiind însă mai bine tolerat. Dozele din studiu au fost gabapentin 300 mg de 4 ori/zi (1.200 mg/zi) și memantina 10 mg de 4 ori/zi (40 mg/zi), recomandate țintit și în completarea *VRT* [34].

5. Tehnologii și programe complementare. Realitatea virtuală sau imersivă și programe de antrenament asistate digital au rezultate promițătoare în unele studii, dar dovezile sunt eterogene. Utilitatea lor pare maximă ca adjuvant la *VRT* în programe personalizate și monitorizate [31, 35].

Complicații și risc de recurență.

La persoanele cu SM, tulburările vestibulare se asociază cu risc crescut de căderi și consecințe semnificative [36]. Studiile recente arată că 50–70% dintre pacienți experimentează căderi într-un interval relativ scurt [37]. Căderile la pacienții cu SM se însoțesc mai frecvent de leziuni, fracturi și utilizare crescută a serviciilor medicale, comparativ cu persoane fără SM. Dezechilibrul și amețeala persistente reduc marcant calitatea vieții și capacitatea funcțională [36].

În ceea ce privește recurența entităților vestibulare episodice, VPPB recidivează destul de des: estimările sintetizate indică ~15 - 30% în primul an, urcând spre ~ 40 - 50% la 4–5 ani; la urmăriri mai lungi s-au raportat și valori până la ~65% [36]. După manevrele de repoziționare, riscul rămâne semnificativ pentru o parte dintre pacienți și justifică educația, monitorizarea și accesul rapid pentru re-evaluare la reapariția simptomelor.

Persistența amețelii și instabilității după un eveniment vestibular poate progresa spre APPP, cu prevalențe raportate de până la 20% în centre terțiare. Componenta anxios-perceptivă contribuie la

cronicizare și la handicap funcțional, ceea ce justifică screeningul și intervențiile psihologice integrate în programele de reabilitare [38, 39].

Concluzii.

Tulburările vestibulare în scleroza multiplă au, de regulă, un substrat central (trunchi–vestibulo-cerebel), cu posibile suprapuneri periferice (VPPB) ce nu trebuie omise. Expresia clinică se corelează cu fenotipul: SMRR tinde spre sindroame vestibulare acute sau episodice, iar SMSP/SMPP spre sindrom vestibular cronic cu re-ponderare senzorială deficitară. Pentru practica clinică, se conturează o abordare structurată ce corelează fenotipul bolii, localizarea leziunilor, tipul de sindrom vestibular, markerii funcționali și strategiile terapeutice.

Un set de evaluare standardizat (*vHIT, VNG/VOG, VEMP, SVV/DVA*, posturografie), integrat cu RMN susține atribuirea anatomică și calibrarea reabilitării. Managementul eficient combină *VRT* personalizată orientată pe re-ponderare, manevre de repoziționare când există VPPB, corticoterapie în pusee și programe integrate de prevenție a căderilor, la care tehnologiile *VR*/telemonitorizare pot adăuga valoare.

Prioritățile de cercetare vizează standardizarea unui core set vestibular pentru SM, studii prospective care să lege topografia leziunilor de răspunsul la *VRT* și validarea unor indici cantitativi ai re-ponderării senzoriale (vizual–proprioceptiv–vestibular) ca ținte terapeutice. Implementarea acestui cadru poate aduce beneficii măsurabile asupra calității vieții și reducerii riscului de căderi.

Bibliografie.

1. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. *Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. Protocol clinic național: Scleroza multiplă*. Chișinău, 2022.
2. Marcoci C, Lisnic V, Gavriliuc M, et al. *Prevalence of Multiple Sclerosis in the Republic of Moldova.* Neuroepidemiology 2016; 46: 166–172.
3. Sen MK, Almuslehi MSM, Shortland PJ, et al. *Revisiting the Pathoetiology of Multiple Sclerosis: Has the Tail Been Wagging the Mouse?* Front Immunol; 11. Epub ahead of print 29 September 2020. DOI: 10.3389/fimmu.2020.572186.
4. Cochrane GD, Christy JB, Motl RW. *Comprehensive Clinical Assessment of Vestibular Function in Multiple Sclerosis.* In: Journal of Neurologic Physical Therapy. Lippincott Williams and Wilkins, 2021, pp. 228–234.
5. Wang J, Zhang Y, Yang H, et al. *Advanced progress of vestibular compensation in vestibular neural networks.* CNS Neuroscience and Therapeutics; 30. Epub ahead of print 1 September 2024. DOI: 10.1111/cns.70037.
6. Cullen KE. *Internal models of self-motion: neural computations by the vestibular cerebellum.* Trends in Neurosciences 2023; 46: 986–1002.
7. Marcelli V, Giannoni B, Volpe G, et al. *Downbeat nystagmus: a clinical and pathophysiological review.* Frontiers in Neurology; 15. Epub ahead of print 2024. DOI: 10.3389/fneur.2024.1394859.
8. Ibitoye RT, Mallas EJ, Bourke NJ, et al. *The human vestibular cortex: functional anatomy of OP2, its connectivity and the effect of vestibular disease.* Cerebral Cortex 2023; 33: 567–582.
9. Conrad J, Baier B, Eberle L, et al. *Network Architecture of Verticality Processing in the Human Thalamus.* Ann Neurol 2023; 94: 133–145.
10. Liu J, Zeng F. *The Neural Mechanisms of Visual and Vestibular Interaction in Self-Motion Perception.* Biology; 14. Epub ahead of print 1 July 2025. DOI: 10.3390/biology14070740.
11. Von Brevern M, Bertholon P, Brandt T, et al. *Benign paroxysmal positional vertigo: Diagnostic criteria*. J Vestib Res 2015; 25: 105–117.
12. Surmeli R, Surmeli M, Yalcin AD, et al. *Multiple sclerosis attack case presenting with pseudo-vestibular neuritis.* International Journal of Neuroscience 2022; 132: 601–605.
13. Meshref M, Shaheen A, Elmatboly AM, et al. *Central positional vertigo as first initial multiple sclerosis symptom: A case report with systematic review.* Clin Case Rep; 10. Epub ahead of print August 2022. DOI: 10.1002/ccr3.6154.
14. Lee SU, Tarnutzer AA. *Usefulness of Nystagmus Patterns in Distinguishing Peripheral From Central Acute Vestibular Syndromes at the Bedside: A Critical Review.* Journal of Clinical Neurology (Korea) 2025; 21: 161–172.
15. Subramanian AA, Siddaraju N. *Exploring the diagnostic value of vestibular-evoked myogenic potentials in Multiple Sclerosis: a systematic review.* Egyptian Journal of Otolaryngology; 41. Epub ahead of print 1 December 2025. DOI: 10.1186/s43163-025-00793-8.
16. Podda J, Marchesi G, Bellosta A, et al. *Testing Dynamic Balance in People with Multiple Sclerosis: A Correlational Study between Standard Posturography and Robotic-Assistive Device. Sensors; 24.* Epub ahead of print 1 June 2024. DOI: 10.3390/s24113325.
17. Marsden J, Dennett R, Gibbon A, et al. *Vestibular Rehabilitation in Multiple Sclerosis: Randomized Controlled Trial and Cost-Effectiveness Analysis Comparing Customized With Booklet Based Vestibular Rehabilitation for Vestibulopathy.* Neurorehabil Neural Repair. Epub ahead of print 2025. DOI: 10.1177/15459683251345444.
18. Lee E-J. *Oculomotor manifestations in inflammatory central nervous system demyelinating diseases: a narrative review.* Research in Vestibular Science 2025; 24: 27–36.
19. Kaski D, Tarnutzer AA, Agrawal Y, et al. *The International Classification of Vestibular Disorders: Achievements, challenges, and future directions.* Journal of vestibular research : equilibrium & orientation 2025; 35: 105–112.

20. Mirmosayyeb O, Barzegar M, Nehzat N, et al. *The prevalence of migraine in multiple sclerosis (MS): A systematic review and meta-analysis.* Journal of Clinical Neuroscience 2020; 79: 33–38.
21. Lempert T, Olesen J, Furman J, et al. *Vestibular migraine: Diagnostic criteria. J Vestib Res* 2022; 32: 1–6.
22. Olesen J. H*eadache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition.* Cephalalgia 2018; 38: 1–211.
23. Castillo-Bustamante M, Anderson C, Gutierrez VA. *The Use of Posturography in Vestibular Evaluation of Neurodegenerative Disorders: Diagnostic and Rehabilitative Impacts.* Cureus. Epub ahead of print 25 July 2025. DOI: 10.7759/cureus.88752.
24. Sangu Srinivasan V, Rangappan Munirathinam B, Singh NK, et al. *Usefulness of masseter vestibular evoked myogenic potentials in identifying brainstem dysfunction among individuals with multiple sclerosis.* Int J Audiol 2023; 62: 635–643.
25. Cochrane GD, Christy JB, Motl RW. *Central vestibular functions correlate with fatigue and walking capacity in people with multiple sclerosis.* Phys Ther; 101. Epub ahead of print 1 September 2021. DOI: 10.1093/ptj/pzab168.
26. Ouattassi N, El Ghoul SEA, Bouchal S, et al. *Ocular motor impairment in early-stage multiple sclerosis: a video-oculography assessment.* Egyptian Journal of Otolaryngology; 39. Epub ahead of print 1 December 2023. DOI: 10.1186/s43163-022-00373-0.
27. Gür E, Binkhamis G, Kluk K. *Effects of multiple sclerosis on the audio-vestibular system: A systematic review.* BMJ Open; 12. Epub ahead of print 17 August 2022. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-060540.
28. Klėgėris T, Kaski D, Balnytė R, et al. *Verticality perception in patients with active multiple sclerosis: The applicability of subjective visual vertical test and its modifications.* Mult Scler Relat Disord; 94. Epub ahead of print 1 February 2025. DOI: 10.1016/j.msard.2024.106234.
29. Chen G, Zhang J, Qiao Q, et al. *Advances in dynamic visual acuity test research.* Frontiers in Neurology; 13. Epub ahead of print 2022. DOI: 10.3389/fneur.2022.1047876.
30. Nguyen TH, Vaussy A, Le Gaudu V, et al. *The brainstem in multiple sclerosis: MR identification of tracts and nuclei damage.* Insights Imaging; 12. Epub ahead of print 1 December 2021. DOI: 10.1186/s13244-021-01101-7.
31. García-Muñoz C, Cortés-Vega MD, Heredia-Rizo AM, et al. *Effectiveness of vestibular training for balance and dizziness rehabilitation in people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis.* Journal of Clinical Medicine; 9. Epub ahead of print 1 February 2020. DOI: 10.3390/jcm9020590.
32. Eversdijk M, Sangheli M, Lisnic V, et al. *Ocrelizumab in the treatment of multiple sclerosis: a literature review.* Bulletin of the Academy of Sciences of Moldova Medical Sciences 2025; 80: 41–45.
33. Muñoz CG, Vega MDC, Hernández-Rodríguez JC, et al. *Epley manoeuvre for posterior semicircular canal benign paroxysmal positional vertigo in people with multiple sclerosis: Protocol of a randomised controlled trial.* BMJ Open; 11. Epub ahead of print 18 March 2021. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-046510.
34. Nerrant E, Abouaf L, Pollet-Villard F, et al. *Gabapentin and Memantine for Treatment of Acquired Pendular Nystagmus: Effects on Visual Outcomes.* Journal of Neuro-Ophthalmology 2020; 40: 198–206.
35. Loyd BJ, Fangman A, Peterson DS, et al. *Rehabilitation to Improve Gaze and Postural Stability in People With Multiple Sclerosis: A Randomized Clinical Trial.* Neurorehabil Neural Repair 2022; 36: 678–688.
36. Marsden J, Pavlou M, Dennett R, et al. *Vestibular rehabilitation in multiple sclerosis: study protocol for a randomised controlled trial and cost-effectiveness analysis comparing customised with booklet based vestibular rehabilitation for vestibulopathy and a 12 month observational cohort study of the symptom reduction and recurrence rate following treatment for benign paroxysmal positional vertigo.* BMC Neurol; 20. Epub ahead of print 1 December 2020. DOI: 10.1186/s12883-020-01983-y.
37. Gopal A, Gelfand JM, Bove R, et al. *Fall Assessment and Monitoring in People With Multiple Sclerosis: A Practical Evidence-Based Review for Clinicians. Neurology: Clinical Practice*; 13. Epub ahead of print 14 October 2023. DOI: 10.1212/CPJ.0000000000200184.
38. De Vestel C, De Hertogh W, Van Rompaey V, et al. *Comparison of Clinical Balance and Visual Dependence Tests in Patients With Chronic Dizziness With and Without Persistent Postural-Perceptual Dizziness: A Cross-Sectional Study.* Front Neurol; 13. Epub ahead of print 24 May 2022. DOI: 10.3389/fneur.2022.880714.
39. Madrigal J, Herrón-Arango AF, Bedoya MJ, et al. *Persistent Challenges: A Comprehensive Review of Persistent Postural-Perceptual Dizziness, Controversies, and Clinical Complexities.* Cureus. Epub ahead of print 23 May 2024. DOI: 10.7759/cureus.60911.

C.Z.U.: 616.131-005.7:616.12-973.43
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.2-82.44

TROMBEMBOLISMUL VENOS ÎN SARCINA: OPȚIUNI TERAPEUTICE

Hristiana CAPROȘ[1], dr. în șt. med., conf. univ. ORCID: 0009-0002-1517-2342,
Iurie DONDIUC[2], dr. hab.în șt. med., conf. univ. ORCID: 0000-0003-2869-0819,
Alina ALSATOU[2], dr.st.med.,
Mihai SURGUCI[1], dr. în șt. med., conf. univ. ORCID: 0009-0008-7531-6591,
Luminita MIHALCEAN[1], dr. în șt. med., conf. univ., ORCID: 0009-0005-1581-495X,
Mihaela BURAC[1], asist. univ.

[1]IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu",
Departamentul de Obstetrica si ginecologie
[2]IMSP Institutul Mamei și a Copilului
e-mail: *hristiana.capros@usmf.md*

Rezumat.

Introducere. Tromboembolismul venos reprezintă o cauză rară, dar semnificativă de morbiditate și mortalitate maternă în timpul sarcinii și postpartum, afectând 1 din 1000–2000 de sarcini. În ciuda progreselor în tratamentul tromboembolismul venos la populația generală, gestionarea în sarcină rămâne o provocare, având în vedere limitările terapeutice și riscurile asociate anticoagulantelor pentru mamă și făt. Prevenirea și tratamentul se bazează predominant pe utilizarea heparinei nefracționate sau a heparinei cu greutate moleculară mică, care, deși eficiente, sunt asociate cu riscuri materne și fetale, precum trombocitopenia, osteoporoza și hemoragiile neonatale.

Metode. Studiul a inclus articole originale din reviste de specialitate precum PubMed, Cochrane Library și Google Scholar, focalizându-se pe tromboembolismul venos, tromboza venoasă profundă și embolia pulmonară în sarcină. Excluderea a vizat tromboza venoasă superficială, trombozele arteriale și alte localizări atipice.

Rezultate. Tromboembolismul venos este principala cauză de mortalitate maternă în țările dezvoltate, cu un risc postpartum de EP de până la 35 de ori mai mare comparativ cu perioada antepartum. Hipercoagulabilitatea specifică sarcinii este influențată de factori fiziologici precum nivelurile crescute de fibrinogen și factori de coagulare. Modificările hemostatice, compresia mecanică a venelor pelvine și staza venoasă contribuie la predispoziția pentru tromboembolismul venos. Tratamentele anticoagulante, cum sunt heparinei cu greutate moleculară mică și heparinei nefracționate, sunt cele mai utilizate, cu faze terapeutice distincte: inițială, principală și extinsă, fiecare având obiective specifice în prevenirea recurenței tromboembolismul venos.

Concluzii. Gestionarea tromboembolismul venos în sarcină necesită abordări personalizate care să echilibreze riscurile și beneficiile anticoagulării. Îmbunătățirea strategiilor de tratament depinde de cercetări suplimentare pentru a evalua siguranța și eficacitatea noilor anticoagulante, în special în sarcină și postpartum.

Cuvinte cheie: tromboembolism venos, sarcină, gestionare anticoagulantă, tromboză venoasă profundă, embolie pulmonară.

Summary. Venous thromboembolism in pregnancy: therapeutic options.

Introduction. Venous thromboembolism is a rare but significant cause of maternal morbidity and mortality during pregnancy and postpartum, affecting 1 in 1,000–2,000 pregnancies. Despite advancements in the treatment of venous thromboembolism in the general population, its management during pregnancy remains a challenge due to therapeutic limitations and the risks associated with anticoagulants for both the mother and the fetus. Prevention and treatment predominantly rely on the use of unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin, which, while effective, are associated with maternal and fetal risks such as thrombocytopenia, osteoporosis, and neonatal bleeding.

Methods. The study included original articles from specialized journals such as PubMed, Cochrane Library, and Google Scholar, focusing on venous thromboembolism, deep vein thrombosis, and pulmonary embolism during pregnancy. Articles on superficial venous thrombosis, arterial thrombosis, and other uncommon locations were excluded. The search strategy used controlled terms and relevant keywords.

Results. Venous thromboembolism is the leading cause of maternal mortality in developed countries, with a postpartum risk of pulmonary embolism up to 35 times higher than during the antepartum period. Pregnancy-specific hypercoagulability is influenced by physiological factors such as increased levels of fibrinogen and coagulation factors. Hemostatic changes, mechanical compression of pelvic veins, and venous stasis contribute to the predisposition for venous thromboembolism. Anticoagulant treatments such as low-molecular-weight heparin and unfractionated heparin are most commonly used, involving distinct therapeutic phases: initial, primary, and extended, each with specific objectives in preventing venous thromboembolism recurrence.

Conclusions. Managing venous thromboembolism during pregnancy requires personalized approaches that balance the risks and benefits of anticoagulation. Improving treatment strategies depends on further research to evaluate the safety and efficacy of new anticoagulants, particularly during pregnancy and postpartum.

Keywords: venous thromboembolism, pregnancy, anticoagulant management, deep vein thrombosis, pulmonary embolism.

Резюме. Венозная тромбоэмболия во время беременности: варианты лечения.

Введение. Венозный тромбоэмболизм является редкой, но значимой причиной материнской заболеваемости и смертности во время беременности и в послеродовом периоде, встречаясь в 1 из 1000–2000 беременностей. Несмотря на достижения в лечении венозного тромбоэмболизма в общей популяции, его лечение во время беременности остаётся сложной задачей из-за терапевтических ограничений и рисков, связанных с антикоагулянтами для матери и плода. Профилактика и лечение в основном основаны на применении нефракционированного гепарина или низкомолекулярного гепарина, которые, хотя и эффективны, сопровождаются рисками для матери и плода, такими как тромбоцитопения, остеопороз и неонатальные кровотечения.

Методы. В исследование были включены оригинальные статьи из специализированных журналов, таких как PubMed, Cochrane Library и Google Scholar, с фокусом на венозный тромбоэмболизм, глубокую венозную тромбозу и лёгочную эмболию в период беременности. Статьи, посвященные поверхностному венозному тромбозу, артериальному тромбозу и другим необычным локализациям, были исключены. Стратегия поиска использовала контролируемые термины и соответствующие ключевые слова.

Результат. Венозный тромбоэмболизм является основной причиной материнской смертности в развивающихся странах, при этом риск лёгочной эмболии в послеродовом периоде в 35 раз выше, чем в антопартумный период. Специфическая гиперкоагуляция при беременности обусловлена физиологическими факторами, такими как повышенные уровни фибриногена и факторов свертывания. Гемостатические изменения, механическое сжатие тазовых вен и венозная стазия способствуют предрасположенности к венозному тромбоэмболизму. Антикоагулянтные средства, такие как низкомолекулярный гепарин и нефракционированный гепарин, чаще всего используются, включая различные терапевтические фазы: начальную, основную и продолженную, каждая из которых имеет свои цели в профилактике рецидивов венозного тромбоэмболизма.

Заключения. Лечение венозного тромбоэмболизма в период беременности требует индивидуализированного подхода, который балансирует риски и преимущества антикоагуляции. Совершенствование стратегий лечения зависит от дальнейших исследований для оценки безопасности и эффективности новых антикоагулянтов, особенно в период беременности и послеродовом периоде.

Ключевые слова: венозный тромбоэмболизм, беременность, антикоагулянтное лечение, глубокий венозный тромбоз, лёгочная эмболия.

Introducere.

O cauză rară, dar importantă, de morbiditate și mortalitate în sarcină și perioada postnatală este tromboembolismul venos (TEV). Se estimează că această afecțiune apare la 1 din 1000 până la 1 din 2000 de sarcini. Deși tratamentul TEV la persoanele care nu sunt însărcinate a evoluat semnificativ în ultimele două decenii, managementul în timpul sarcinii rămâne o provocare din cauza lipsei studiilor clinice prospective. În comparație cu populația generală, opțiunile de tratament anticoagulant în sarcină sunt mai limitate. De exemplu, anticoagulantele orale directe, traversează placenta și pot avea un impact grav asupra fătului, riscul de malformații fetale și neonatale fiind estimat la aproximativ 4%. Alegerea unui tratament adecvat pentru TEV în timpul sarcinii necesită luarea în considerare a următoarelor aspecte: siguranța tratamentului atât pentru mamă, cât și pentru făt, eficiența acestuia în prevenirea și controlul TEV, ajustarea adecvată a dozelor pentru tratamentul acut, determinarea duratei optime a terapiei de întreținere, precum și modul de gestionare a tratamentului în timpul nașterii și postpartum. În general, tratamentul principal al TEV diagnosticat în timpul sarcinii constă în administrarea parenterala sau subcutanată de heparina nefracționată (HNF) sau heparina cu greutate moleculară mică (LMWH). Utilizarea pe termen lung a HNF și LMWH este limitată de efectele adverse materne, precum trombocitopenia și osteoporoza, și de riscurile fetale, cum ar fi sângerările la nivelul joncțiunii utero-placentare și efectul anticoagulant asupra fătului. Aceste riscuri devin deosebit de grave în timpul nașterii, când combinația dintre efectul anticoagulant și contracțiile uterine poate provoca hemoragii severe la nou-născut.

Scop acest studiu a avut ca obiectiv evaluarea tratamentului complicațiilor tromboembolice în timpul sarcinii.

Materiale si metode.

Au fost incluse articole originale publicate în reviste de specialitate recunoscute, cum ar fi *Google Scholar*, *PubMed* și *Cochrane Library*. Studiile selectate au abordat în mod specific gestionarea complicațiilor tromboembolice asociate sarcinii,

incluzând tromboembolismul venos, tromboza venoasă profundă și embolia pulmonară. Au fost excluse articolele care abordau alte tipuri de afecțiuni, precum tromboza venoasă superficială, tromboflebita sau trombozele situate în locații mai puțin frecvente, cum ar fi splahnică, mezenterică, splenică, portală, retiniană sau cerebrală. De asemenea, nu au fost incluse studiile care analizau trombozele arteriale, cum sunt accidentele vasculare cerebrale, infarctul miocardic acut sau bolile arteriale periferice, precum și cele axate în principal pe avorturile recurente. Pentru identificarea studiilor relevante, strategia de căutare a inclus utilizarea unui vocabular controlat și a unor cuvinte-cheie bine definite. Articolele selectate au fost evaluate în funcție de relevanța lor și de respectarea criteriilor stabilite de includere și excludere.

Cuvintele Cheie utilizate au fost: complicații tromboembolice, femei însărcinate, embolia pulmonară, tromboza venoasă profundă, embolia pulmonară, gestionarea tromboembolismului în sarcină.

Rezultate și discuții.

Tromboembolismul venos (TEV), care include embolia pulmonară (EP) și tromboza venoasă profundă (TVP), reprezintă în prezent principala cauză de mortalitate maternă în țările dezvoltate. În ultimele două decenii, incidența TEV a înregistrat o creștere semnificativă. Conform estimărilor realizate de Tsikouras P. și colaboratorii (2017), riscul absolut de TEV în timpul sarcinii variază între 0,6 și 2,2 cazuri la 1.000 de nașteri. Comparativ cu femeile non-gravide de aceeași vârstă, riscul zilnic de TEV este de 7-10 ori mai mare în perioada antepartum și de 15-35 de ori mai mare în perioada postpartum. În primele 6 săptămâni după naștere, incidența EP este de aproape 15 ori mai mare decât în timpul sarcinii, iar riscul rămâne semnificativ crescut până la 12 săptămâni postpartum. Rata fatalității asociate cu EP este estimată între 2,2% și 6,6% [1,2].

Studiul realizat de Ram S. et al. (2022) a fost un studiu observațional retrospectiv ce a utilizat datele a 452.176 nașteri vii între 2010 și 2019. Grupul de studiu a fost format din femei diagnosticate cu TEV în timpul sarcinii sau postpartum. În total, au fost incluse 421.125 nașteri cu nou-născuți vii, iar dintre acestea, 302 cazuri de TEV au fost diagnosticate (0,71 cazuri/1000 sarcini). Rezultatele studiului au arătat că cel mai mare risc de TEV a fost înregistrat în trimestrul al treilea de sarcină, cu un raport de șanse (OR) de 0,002% pe săptămână (interval de încredere [IC] 95% 0,0016-0,0023), în timp ce cea mai mică rată a fost în perioada postpartum, cu un OR de 0,0007% pe săptămână (IC 95% 0,0004-0,0011) [3].

Riscul crescut al femeilor însărcinate de a dezvolta TEV se datorează hipercoagulabilității care se dezvoltă probabil pentru a le proteja de sângerările severe în timpul avortului sau al nașterii. În timpul sarcinii, organismul suferă modificări fiziologice care favorizează apariția TEV. Printre aceste modificări se numără creșterea nivelurilor factorilor de coagulare, precum factorul von Willebrand, fibrinogenul și factorii II, VII, VIII, IX și X, ceea ce contribuie la crearea unui mediu hipercoagulabil. De asemenea, nivelul fibrinogenului crește cu aproximativ 50%, iar timpii de protrombină (PT) și parțial de tromboplastină (PTT) se modifică, ceea ce poate îngreuna gestionarea anticoagulării în această perioadă. Hiperestrogenismul specific sarcinii scade activitatea proteinei S, care în mod normal ajută la prevenirea formării trombilor, iar inhibitorii activatorului de plasminogen (PAI-1 și PAI-2) sunt mai activi, împiedicând fibrinoliza [4,5].

În timpul sarcinii și postpartum, trei factori principali contribuie la apariția stazei venoase și hipertensiunii venoase: presiunea exercitată asupra venei cave inferioare și a venelor iliace de către uterul gravid, leziunile endoteliale ale venelor pelvine care pot apărea în timpul nașterii, precum și scăderea tonusului venos. Aceasta din urmă este influențată de mediatori endoteliali, cum ar fi oxidul nitric, activat de estradiol, și prostaglandinele vasodilatatoare, cum este PGI2 [6].

Se consideră că principalele cauze ale stazei venoase sunt comprimarea venelor pelvine de către uterul gravid, dilatarea venoasă indusă de progesteron și compresiunea pulsatilă a venei iliace stângi de către artera iliacă dreaptă. Aceste procese încep încă din primul trimestru și ating un vârf în săptămâna 36 de sarcină. Acești factori favorizează riscul crescut de tromboză venoasă profundă la nivelul membrelor inferioare, în special pe partea stângă, fiind asociat cu un risc mai mare de tromboză iliacă și ileofemurală în rândul femeilor gravide. De asemenea, distensia venelor pelvine pe parcursul sarcinii și în timpul nașterii, fie naturale, fie asistate, sau chiar în cazul unei cezariene, poate duce la leziuni vasculare [7,8].

Pentru a răspunde cerințelor hemostatice ale nașterii, sistemul hemostatic devine mai activ, favorizând dezvoltarea unei stări hipercoagulabile. Acest mecanism este esențial pentru prevenirea hemoragiilor postpartum, însă crește semnificativ riscul de tromboembolism venos. După naștere, sistemul hemostatic revine treptat la nivelurile normale pre-sarcină, iar riscul de TEV scade pe măsură ce activitatea coagulării se stabilizează (Fig.1) [9, 10].

Tratamentul anticoagulant standard pentru TEV se desfășoară în mod obișnuit în trei etape principale,

fiecare având un rol bine definit în gestionarea afecțiunii și prevenirea complicațiilor. Prima etapă, cunoscută drept faza inițială, durează până la 10 zile și are ca scop inițierea rapidă a terapiei pentru a preveni creșterea trombului și apariția emboliei pulmonare (EP). În această perioadă, se administrează anticoagulante cu efect rapid, cum ar fi HNF, heparinele LMWH sau anticoagulantele orale directe (AOD), pentru a stabiliza starea pacientului [11].

După încheierea fazei acute, tratamentul continuă cu faza principală, care durează aproximativ trei luni. Obiectivul acestei etape este menținerea unei anticoagulări stabile, prevenirea extinderii cheagului sau apariția altor complicații, precum și reducerea riscului de recurență precoce a evenimentelor tromboembolice. În această etapă, se folosesc de obicei anticoagulante orale, precum warfarina sau DOAC-uri, dozajul fiind ajustat în funcție de necesitățile individuale ale pacientului.

În anumite situații, tratamentul este prelungit peste cele trei luni, intrând în faza extinsă. Această etapă nu are o durată fixă și este indicată în special pacienților cu factori de risc persistenți sau cu TVP neprovocată. Scopul acestei faze este reducerea riscului pe termen lung de recurență a trombozei. Decizia de continuare a terapiei este luată individual, luând în considerare atât riscurile, cât și beneficiile [12].

Atât UFH, cât și LMWH își exercită efectul anticoagulant prin activarea antitrombinei (AT III). UFH este compus din lanțuri polimorfice de polizaharide obținute din purificarea organelor vertebratelor. Aceste lanțuri se leagă de AT III și amplifică activitatea acestuia, fiind un inhibitor natural al coagulării, care accelerează inactivarea trombinei (FIIa), a factorului Xa, a factorului IXa și a factorului XIa.

III determină o modificare conformațională a antitrombinei, crescând eficiența acesteia de aproximativ 1000 de ori în inactivarea FIIa și FXa.

Pentru inactivarea trombinei, heparina trebuie să se lege simultan atât de trombină, cât și de AT III, formând un complex terțiar. Acest complex poate fi format doar de fragmentele de heparină care includ o secvență de cel puțin 18 unități de zaharide.

Fragmentele UFH, având o greutate moleculară mare, pot să se lege de AT III și trombină, în timp ce fragmentele LMWH, fiind mai mici, se leagă doar de AT III și FXa. Astfel, UFH exercită o activitate anticoagulantă echilibrată împotriva FIIa și FXa, având un raport de inhibare Xa/IIa de 1:1, în timp ce LMWH are o activitate predominantă asupra FXa, cu un raport de inhibare Xa/IIa variind între 2:1 și 4:1, în funcție de greutatea moleculară [13].

Anticoagulantele cumarinice, cunoscute sub denumirea de VKA, sunt recunoscute pentru administrarea lor orală și pentru mecanismul specific de acțiune. Aceste medicamente sunt utilizate pe scară largă în tratamentul bolilor tromboembolice de peste șaptezeci de ani. Cu toate acestea, utilizarea lor poate fi dificilă din cauza caracteristicilor farmacologice și a efectelor adverse asociate, precum fereastra terapeutică îngustă, interacțiunile medicamentoase multiple, necesitatea monitorizării frecvente a coagulării și variabilitatea răspunsului la doza administrată.

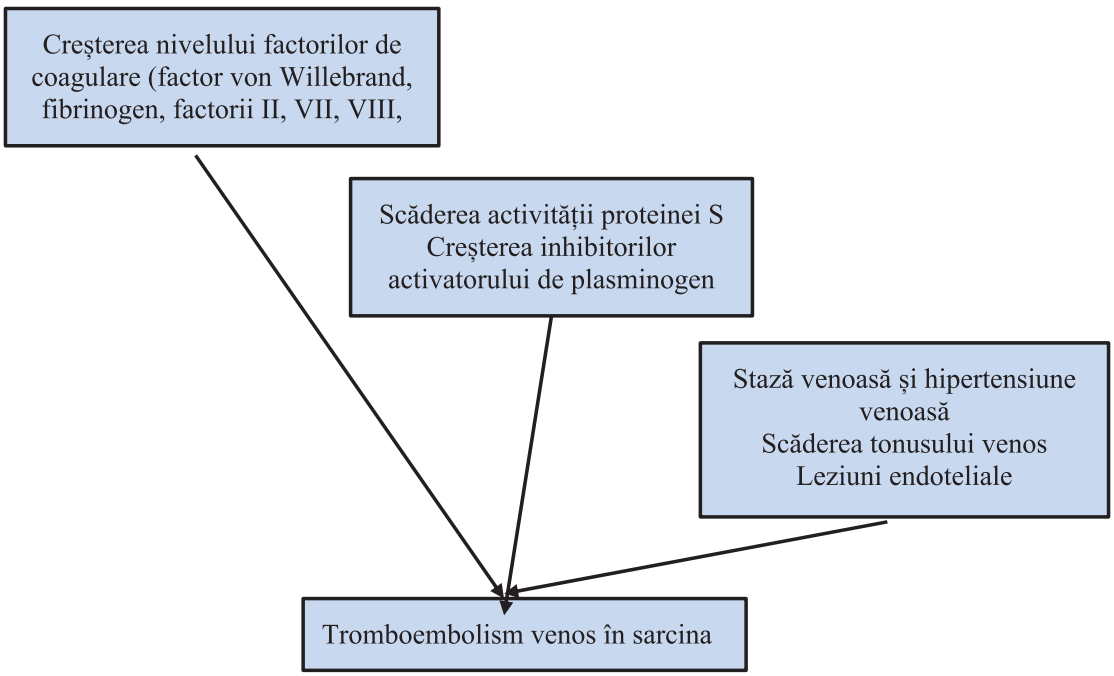


Figura 1. Mecanisme patogenetice în tromboembolismul venos în sarcina.

Mecanismul de acțiune al VKA constă în inhibarea carboxilării gamma a factorilor de coagulare II, VII, IX și X, ceea ce duce la reducerea activității lor funcționale. Un aspect important al terapiei cu VKA este riscul de hipercoagulabilitate tranzitorie la inițierea tratamentului. Pentru a preveni acest efect, este obligatorie administrarea concomitentă a unui anticoagulant parenteral, precum UFH sau LMWH, pentru cel puțin 5 zile.

Terapia parenterală poate fi întreruptă numai după ce INR depășește valoarea de 2.0 pentru două zile consecutive. Această abordare asigură o tranziție sigură și eficientă către tratamentul exclusiv cu anticoagulante cumarinice[14]. Tratamentul TEV în timpul sarcinii difera de tratamentul standard, datorită modificărilor fiziologice ale corpului și riscurilor suplimentare pentru făt si trebuie să fie personalizat [15].

Studiul realizat de Dhillon SK et al. în 2018 a analizat date din baze de date medicale, utilizând termeni medicali standardizați. Calitatea studiilor de cohortă incluse a fost evaluată utilizând Scala Newcastle-Ottawa, reflectând o metodologie structurată pentru aprecierea riscului de teratogenitate asociat administrării warfarinei în timpul sarcinii. Analiza a identificat 23 de rapoarte de caz, toate confirmând teratogenitatea warfarinei, indiferent de dozaj: doze mari (n = 12) sau doze mici (n = 11). În plus, din cele 12 studii de cohortă incluse, rata generală de teratogenitate raportată a fost de 5,0%, cu o incidență de 2,4% pentru dozele mici de warfarină și de 10,5% pentru dozele mari. Aceste rezultate subliniază riscul semnificativ asociat utilizării warfarinei în sarcină, în special la doze mai mari [16].

Anomaliile congenitale asociate utilizării warfarinei sunt cunoscute sub denumirile de „sindromul fetal de warfarină” sau „embriopatia cauzată de warfarină”. Cele mai frecvente semne caracteristice includ malformații ale sistemului osos al nou-născutului, cum ar fi hipoplazia nazală, subțierea oaselor craniene și absența osului nazal. Alte anomalii comune sunt cheiloschizis și/sau palatoschizis, atrezia sau stenoza coanală, microftalmia, atrofia nervului optic și cataracta. De asemenea, pot apărea malformații ale urechilor, coarctația de aortă, situs inversus, plămânii bilobați, displazia ventrală de linie mediană și hipoplazia membrelor. Utilizarea warfarinei în sarcină este asociată cu un risc de 2-4% pentru apariția anomaliilor sistemului nervos central, care includ hidrocefalia, retardul mental, spasticitatea și hipotonie musculară. Aceste efecte subliniază riscurile semnificative ale warfarinei în sarcină și necesitatea unei monitorizări atente [17].

Meta-analiza realizată de Steinberg și colab. în 2017 a avut ca scop estimarea riscurilor materne și fetale asociate diferitelor metode de anticoagulare utilizate în timpul sarcinii. Studiul a inclus 800 de sarcini provenind din 18 publicații. Rezultatele au arătat că riscul matern compus a fost cel mai scăzut în cazul utilizării VKA, cu o rată de 5%, comparativ cu LMWH (16%; raportul riscului mediu [RAR]: 3.2; interval de încredere 95% [CI]: 1.5–7.5), LMWH și VKA combinate (16%; RAR: 3.1; CI 95%: 1.2–7.5) sau HNF și VKA (16%; RAR: 3.1; CI 95%: 1.5–7.1). În ceea ce privește riscul fetal compus, acesta a fost cel mai scăzut în grupul tratat cu LMWH (13%; RAR: 0.3; CI 95%: 0.1–0.8), comparativ cu VKA (39%), combinația LMWH și VKA (23%) sau HNF și VKA (34%). Nu au fost observate diferențe semnificative între riscurile fetale pentru femeile care administrau ≤5 mg de warfarină zilnic și cele tratate cu LMWH (RAR: 0.9; CI 95%: 0.3–2.4). Aceste rezultate sugerează că LMWH poate fi asociat cu riscuri materne și fetale mai scăzute comparativ cu alte opțiuni de tratament anticoagulant [18].

Datorită riscurilor fetale mai scăzute asociate cu LMWH și HNF, aceste medicamente sunt, în prezent, opțiunile preferate pentru tratamentul TEV la femeile însărcinate. Având în vedere că HNF și LMWH nu traversează bariera placentară, utilizarea lor în timpul sarcinii nu prezintă riscuri semnificative pentru făt. HNF, deși este un medicament mai vechi, rămâne în continuare solicitat datorită mecanismului său simplu de acțiune și a posibilității de a opri rapid infuzia, eliminând heparina din organism într-un interval de câteva ore. Acest aspect este crucial în situațiile în care pacientul necesită intervenții urgente, cum ar fi nașterea, o intervenție chirurgicală sau tromboliza (în caz de tromboembolism cu risc de deces sau leziuni grave), dar și în cazul pacientelor cu obezitate sau cu clearance al creatininei mai mic de 30 ml/min. După stabilizarea pacientului, tratamentul poate fi schimbat cu LMWH, care va înlocui heparina nefracționată intravenoasă, permițând astfel externarea pacientului din spital [19].

Atât administrarea subcutanată, cât și administrarea continuă intravenoasă de HNF sunt eficiente în tratamentul inițial al VTE. Eficiența HNF depinde mai mult de administrarea unei doze inițiale adecvate (cel puțin 30.000-35.000 de unități pe oră) decât de modalitatea de administrare. Un studiu randomizat realizat de Mok T. et al. în 2024 a evaluat efectul dozei de HNF în funcție de vârsta gestațională, comparativ cu doza standard, pentru prevenirea formării cheagurilor de sânge la femeile gravide aflate în spital pentru cel puțin 72 de ore. Studiul a inclus 46 de paciente, dintre care 22 au fost alocate grupului care a primit doza standard și 24 grupului care a primit o doză ajustată în funcție

de vârsta gestațională. Doza standard a fost de 5.000 unități subcutanate, administrate la fiecare 12 ore, iar doza bazată pe vârsta gestațională a fost ajustată astfel: în primul trimestru (sub 14 săptămâni) – 5.000 unități, în al doilea trimestru (14-27 6/7 săptămâni) – 7.500 unități și în al treilea trimestru (28 săptămâni sau mai mult) – 10.000 unități, subcutanat, la fiecare 12 ore. Rezultatele principale au arătat că un procent semnificativ mai mare dintre femeile care au primit doza bazată pe vârsta gestațională au avut o valoare crescută a timpului de tromboplastină parțial activată (aPTT), depășind limita normală (mai mult de 36,2 secunde), comparativ cu cele care au primit doza standard (33,3% față de 4,8%, P = 0,02). De asemenea, grupul cu doză ajustată pe vârsta gestațională a avut valori mai mari ale aPTT (30,4 [27,4, 37,5] față de 26,6 [23,0, 29,6], P = 0,01) și ale nivelurilor de anti-Xa (0,09 [0,09, 0,11] față de 0,09 [0,09, 0,09], P = 0,04) [20].

Utilizarea HNF necesită monitorizarea frecventă a timpului de tromboplastină parțial activat (aPTT) pentru a menține nivelurile terapeutice ale medicamentului [21]. La femeile gravide, există o diferență semnificativă între asocierea aPTT și nivelurile de heparină, comparativ cu femeile non-gravide. Răspunsul mai scăzut al aPTT la heparină în plasma femeilor însărcinate este determinat de cantitățile crescute de FVIII și de proteinele care se leagă de heparină. Drept urmare, pentru a obține un aPTT „terapeutic", este necesară o doză mai mare de HNF. Astfel, se estimează că femeile gravide vor necesita o doză mai mare de heparină [22]. Au fost publicate mai multe opțiuni pentru administrarea HNF la pacientele gravide cu VTE acut în sarcina, cum ar fi Opțiunea 1: Bolus sub cutanat de 333 unități/kg, apoi administrare sub cutanata fixă de 250 unități/kg la fiecare 12 ore, titrată pentru a obține un nivel de anti-Xa în intervalul terapeutic (0,3 – 0,7 unități/ml); Opțiunea 2: Bolus intravenos de 80 unități/kg, apoi administrare intravenoasa de 18 unități/kg/oră, titrată pentru a obține anti-Xa terapeutic sau aPTT timp de 5 zile; după 5 zile de tratament intravenos, se convertește doza zilnică totală în doze subcutanate administrate de doua ori pe zi, titrate pentru a obține un nivel de anti-Xa în intervalul terapeutic (0,3 – 0,7 u/ml) [23]. HNF a fost mult timp un pilon al tratamentului anticoagulant în sarcina, însă utilizarea sa este limitată de câteva dezavantaje semnificative. Fiind un compus de mari dimensiuni, această moleculă este rapid dezactivată de proteinele tisulare, ceea ce face ca răspunsul anticoagulant să fie greu de prevăzut, necesitând monitorizare frecventă și ajustări riguroase ale dozelor de heparina utilizata. În plus, administrarea orală a heparinei este imposibilă, deoarece enzimele digestive o degradează rapid [24, 25]. Aceste considerente au căutarea medicamentelor anticoagulante alternative mai sigure și mai previzibile pentru pacientele gravide.

Mai multe studii de cercetare au arătat că HNF sunt la fel de eficiente și sigure ca HNF pentru prevenirea și tratarea TVP. Într-o revizuire sistematică și meta-analiză realizată de Jacobson B. et al., 2019, cercetătorii au analizat siguranța și eficacitatea LMWH. Analiza a inclus 24 de studii publicate. Cercetătorii au căutat studii relevante în baze de date recunoscute precum PubMed, Embase și Cochrane, folosind termeni precum „enoxaparină" și „sarcină." Au fost incluse studii clinice și observaționale, excluzând studiile cu paciente cu valve cardiace protetice.Comparativ cu grupul de control netratat, enoxaparina a fost asociată cu o creștere semnificativă a sângerării în sarcina (RR = 1,35; CI 95% [0,88-2,07]). Riscul de sângerare a fost mai mic la utilizarea enoxaparinei decât în cazul administrării aspirinei (RR = 0,93; CI 95% [0,62-1,39]). La femeile cu pierderi recurente de sarcină, tratamentul cu enoxaparină a redus semnificativ rata pierderilor comparativ cu grupurile netratate (RR = 0,58; CI 95% [0,34-0,96]). Enoxaparina combinată cu aspirină a fost mai eficientă decât aspirina in monoterapie (RR = 0,42; CI 95% [0,32-0,56]). Complicațiile majore precum evenimentele tromboembolice, trombocitopenia sau teratogenitatea au fost raportate rar [26]. Din acest considerent, la momentul actual, standardul în terapia anticoagulanta la gravidele cu VTE acut este utilizarea LMWH [27-29].

Tratamentul anticoagulant trebuie început cât mai curând posibil atunci când se diagnostica TVP. Înainte de inițierea anticoagulării, trebuie verificate: hemograma completă, testele de coagulare, ureea, electroliții și testele de funcție hepatică. Se administreaza LMWH odata sau de două ori pe zi, utilizând un regim bazat pe greutatea corporală, pentru să se obțină niveluri adecvate de anti-Xa (între 0,5 și 1,2 IU/mL) la 3 ore după administrare. În cazurile de greutate corporală extremă (sub 50 kg sau peste 90 kg) sau la pacienții cu afecțiuni renale, poate fi necesară monitorizarea mai frecventa a nivelurilor de anti-Xa pe parcursul tratamentului. Continuarea administrării dozei complete de LMWH este recomandată pe întreaga perioadă a sarcinii [30]. Utilizarea anticoagulantelor în timpul sarcinii poate avea consecințe negative pentru mamă. Printre cele mai frecvente se numără sângerările, osteoporoza, iritațiile la locul de injectare și trombocitopenia [31, 32].

Doza terapeutică recomandată se calculează în funcție de greutatea corporală din primul trimestru

de sarcină (de exemplu, enoxaparin 1 mg/kg greutate corporală de două ori pe zi sau dalteparin 100 UI/kg greutate corporală de două ori pe zi). Valorile țintă pentru vârful anti-Xa, măsurate la 4–6 ore după injecție, sunt între 0,6 și 1,2 UI/mL. Cu toate acestea, studiile care susțin utilizarea monitorizării anti-Xa sunt limitate [33].

Studiu realizat de Kjaergaard AB et al., 2021 a evaluat eficiența și siguranța utilizării LMWH în timpul sarcinii, printr-o revizuire sistematică a literaturii disponibile în PubMed, Embase și Scopus. Au fost incluse 33 de studii incluse (4 studii controlate randomizate și 29 studii de cohortă). Rezultatele au arătat că strategiile de dozare profilactică a LMWH – fie dozate în funcție de greutate, fie la o doză fixă sau ajustate pe baza nivelurilor de anti-Xa – oferă eficiență și siguranță similare. În cazul femeilor gravide cu VTE sau risc crescut de tromboembolism, LMWH terapeutic ajustat pe greutate și cel ajustat pe greutate plus monitorizare anti-Xa au avut rezultate comparabile. În schimb, femeile cu valve cardiace mecanice au necesitat LMWH ajustat pe baza anti-Xa, dar chiar și în aceste condiții au fost raportate cazuri de tromboză și sângerare, inclusiv cu niveluri anti-Xa în limitele corecte [34]. În concluzie, riscurile și beneficiile monitorizării anti-FXa în sarcină sunt, probabil, mici. În ceea ce privește riscul de trombocitopenie în cazul femeilor tratate cu heparină, experții sugerează evaluarea numărului de trombocite la șapte zile de la începutul tratamentului. Totuși, riscul de trombocitopenie semnificativă în timpul tratamentului cu LMWH în sarcină este de doar 0,1–0,2%, iar această metodă nu este folosită frecvent în practică atunci când femeile sunt tratate doar cu LMWH [35].

Anticoagulantele orale directe (AOD) sunt din ce în ce mai utilizate pentru prevenirea și tratamentul evenimentelor tromboembolice la pacienții adulți. Cu toate acestea, studiile privind siguranța și eficacitatea acestora în timpul sarcinii sunt limitate. Studiul Lameijer H. et al., 2018 a identificat 236 de cazuri de utilizare a AOD-urilor la gravide, dintre care rivaroxabanul a fost cel mai frecvent raportat. Durata maximă de utilizare de AOD a fost de 26 de săptămâni. Din cele 140 de sarcini 31% s-au terminat cu avort spontan, iar 68% au avut ca rezultat nașteri vii. În opt cazuri au fost raportate anomalii fetale și neonatale, riscul de malformații fiind de de 4% [36].

Studiul realizat de Areia AL și colaboratorii în 2022 a investigat utilizarea DOAC în timpul sarcinii, evidențiind avantajele lor practice comparativ cu LMWH. Cercetarea, desfășurată sub forma unei revizuiri sistematice, a inclus 21 de studii au fost analizate în detaliu, cuprinzând un total de 339 de cazuri în care DOAC-urile au fost administrate în timpul sarcinii. Rezultatele au indicat o rată de nașteri vii de 56%, însă pierderile de sarcină au fost semnificative: 22,2% din cazuri au fost avorturi spontane, iar 21,8% întreruperi elective. În plus, 3,6% dintre sarcini au prezentat anomalii fetale asociate cu utilizarea DOAC. Concluziile studiului subliniază că datele actuale nu sunt suficiente pentru a susține utilizarea DOAC în siguranță în timpul sarcinii [37] (Tab.1).

Tabel 1.

Opțiuni terapeutice pentru managementul tromboembolismului venos în sarcină.

Tip de anticoagulant	Mecanism de acțiune	Utilizare în sarcină	Doza în sarcină
Heparine cu greutate moleculară mică	Inhibarea selectivă a factorului Xa prin activarea AT III.	Alegerea de primă linie în sarcină; nu traversează placenta. Necesită ajustare a dozei în funcție de greutatea corporală și trimestrul sarcinii.	Enoxaparină: 40 mg o dată pe zi pentru profilaxie; 1 mg/kg de două ori pe zi pentru tratament.
Heparina nefracționată	Activarea antitrombinei și inhibarea factorilor IIa și Xa.	Poate fi utilizată în siguranță; nu traversează placenta. Ajustarea dozei necesită monitorizarea aPTT.	Bolus inițial: 5.000-10.000 UI intravenos, apoi perfuzie continuă ajustată pentru a menține aPTT terapeutic.
Anticoagulante cumarinice	Inhibarea sintezei factorilor II, VII, IX și X prin antagonizarea vitaminei K	Contraindicat în general din cauza riscului de teratogenitate și hemoragie fetală. Poate fi utilizată în situații excepționale (ex.: valve cardiace mecanice) cu monitorizare strictă.	Depinde de indicație; necesită monitorizarea INR (valori țintă: 2,0-3,0).
Anticoagulante orale directe	Inhibarea directă a trombinei (dabigatran) sau a factorului Xa (rivaroxaban, apixaban).	Nu sunt recomandate în sarcină; date insuficiente privind siguranța.	Nu este utilizată.

Concluzie.

În managementul anticoagulantelor în sarcină, LMWH (heparina cu greutate moleculară mică) reprezintă opțiunea terapeutică preferată datorită siguranței sale superioare, eficienței și profilului său favorabil în ceea ce privește riscurile pentru făt. LMWH nu traversează placenta și permite ajustarea dozei în funcție de greutatea corporală a pacientei, fiind asociată cu un risc scăzut de complicații hemoragice. Heparina nefracționată (UFH) și fondaparinux constituie alternative viabile, dar necesită o monitorizare atentă a timpului de protrombină și a altor parametri de coagulare. Warfarina și anticoagulantele orale directe (DOACs) trebuie evitate în timpul sarcinii din cauza riscurilor semnificative de malformații congenitale și hemoragii fetale. Alegerea tratamentului anticoagulant se face în funcție de indicațiile specifice, perioada sarcinii și riscurile individuale ale mamei și fătului, iar monitorizarea continuă a tratamentului este esențială pentru prevenirea complicațiilor materno-fetale.

Bibliografie.

1. Tsikouras P, von Tempelhoff GF, Rath W. *Epidemiologie, Risikofaktoren und Risikostratifizierung venöser Thromboembolien (VTE) in Schwangerschaft und Wochenbett* [Epidemiology, Risk Factors and Risk Stratification of Venous Thromboembolism in Pregnancy and the Puerperium]. In: Z Geburtshilfe Neonatol. 2017 Aug;221(4):161-174. German. doi: 10.1055/s-0043-107618. Epub 2017 Aug 11. PMID: 28800668.
2. I. M. Orfanoudaki, "*Review article: pulmonary embolism in pregnancy: suspicion, diagnosis and therapy*," 2019, doi: 10.15406/ogij.2019.10.00407.
3. Ram S, Ram HS, Neuhof B, Shperling RB, Chodick G, Yogev Y. *Venous thromboembolism during pregnancy: Trends, incidence, and risk patterns in a large cohort population.* In: Int J Gynaecol Obstet. 2023 Mar;160(3):962-968. doi: 10.1002/ijgo.14414. Epub 2022 Sep 4. PMID: 35979847.
4. Spiezia L, Campello E, Simion C, Simioni P. *Prothrombotic risk factors in pregnancy*. In: Ital J Gender-Specific Med 2020;6(2):68-73. doi 10.1723/3351.33223
5. Bagot CN, Leishman E, Onyiaodike CC, Jordan F, Freeman DJ. *Normal pregnancy is associated with an increase in thrombin generation from the very early stages of the first trimester.* In: Thromb Res. 2017;157:49-54.
6. Abou-Ismail MY, Citla Sridhar D, Nayak L. *Estrogen and thrombosis: a bench to bedside review*. In: Thromb Res. 2020;192:40–51. doi: 10.1016/j.thromres.2020.05.008
7. Seyam, O., Frishman, W. H., & Aronow, W. S. (2024). *Pregnancy-Associated Venous Thromboembolism.* In: Cardiology in Review, 10-1097.
8. Singh, Devender. *Rudolf Virchow and Venous Thromboembolism: A Recognition after 100 Years*. In: Indian Journal of Vascular and Endovascular Surgery 6(1):p 42-43, Jan–Mar 2019. | DOI: 10.4103/ijves.ijves_90_18.
9. Vučković, Biljana. *A neoteric approach to understanding thrombosis*. In: Medicinski pregled 77.3-4 (2024): 79-82.
10. Devis P. and M. G. Knuttinen, "Deep venous thrombosis in pregnancy: incidence, pathogenesis and endovascular management," Cardiovasc Diagn Ther, vol. 7, no. Suppl 3, p. S309, Dec. 2017, doi: 10.21037/CDT.2017.10.08.
11. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 196: Thromboembolism in Pregnancy. Obstet Gynecol. 2018 Jul;132(1):e1-e17. doi: 10.1097/AOG.0000000000002706. Erratum in: Obstet Gynecol. 2018 Oct;132(4):1068. doi: 10.1097/AOG.0000000000002923. PMID: 29939938.
12. Nelson-Piercy P. C. and D. R. Scott, *Thromboembolic Disease Diagnosis and Treatment during Pregnancy.* In: The Global Library of Women's Medicine, 2021, doi: 10.3843/GLOWM.415783.
13. Warzycka, K., Maliszewska, K., Woźniak, K., Gardian-Baj, M., Jung, M., Hedesz, P. & Szczerbiak, A. (2024). *Anticoagulants-The Past, The Present, The Future-A Systematic Review*. In: Journal of Education, Health and Sport, 68, 49539-49539.
14. Piraux, Arthur, and Vincent Beauvais. *Une prescription dans le cadre d'un relais AOD-AVK*. In: Actualités Pharmaceutiques 63.636 (2024): 13-15.
15. Nichols K. M., S. Henkin, and M. A. Creager. *Venous Thromboembolism Associated With Pregnancy: JACC Focus Seminar*. In: J Am Coll Cardiol, vol. 76, no. 18, pp. 2128–2141, Nov. 2020, doi: 10.1016/J.JACC.2020.06.090.
16. Dhillon SK, Edwards J, Wilkie J, Bungard TJ. High- Versus Low-Dose Warfarin-Related *Teratogenicity: A Case Report and Systematic Review*. In: J Obstet Gynaecol Can. 2018 Oct;40(10):1348-1357. doi: 10.1016/j.jogc.2017.11.020. PMID: 30390948.
17. Khatib R, Ludwikowska M, Witt DM, Ansell J, Clark NP, Holbrook A, Wiercioch W, Schünemann H, Nieuwlaat R. *Vitamin K for reversal of excessive vitamin K antagonist anticoagulation: a systematic review and meta-analysis*. In: Blood Adv. 2019 Mar 12;3(5):789-796. doi: 10.1182/bloodadvances.2018025163. PMID: 30850385; PMCID: PMC6418499.
18. Steinberg ZL, Dominguez-Islas CP, Otto CM, Stout KK, Krieger EV. *Maternal and Fetal Outcomes of Anticoagulation in Pregnant Women With Mechanical Heart Valves*. In: J Am Coll Cardiol. 2017 Jun 6;69(22):2681-2691. doi: 10.1016/j.jacc.2017.03.605. PMID: 28571631; PMCID: PMC5457289.
19. Kalaitzopoulos D. R. et al. *Management of venous thromboembolism in pregnancy*. In: Thromb Res, vol. 211, pp. 106–113, Mar. 2022, doi: 10.1016/J.THROMRES.2022.02.002.

20. Mok T, Nguyen AV, Kwan L, Steinberg I, Vallera C, Silverman NS, Rao R. *Prophylactic Unfractionated Heparin in Antepartum Hospitalizations: A Randomized Controlled Trial*. In: Obstet Gynecol. 2024 Jul 1;144(1):118-125. doi: 10.1097/AOG.0000000000005599. Epub 2024 May 14. PMID: 38743958.
21. Edebiri O. and F. N. Áinle. *Risk factors, diagnosis and management of venous thromboembolic disease in pregnancy*. In: Breathe, vol. 18, no. 2, Jun. 2022, doi: 10.1183/20734735.0018-2022.
22. Zhang W., J. Shen, and J. L. Sun. In: *Risk scores, prevention, and treatment of maternal venous thromboembolism*. In: World J Clin Cases, vol. 8, no. 11, p. 2210, Jun. 2020, doi: 10.12998/WJCC.V8.I11.2210.
23. Lau JF, Barnes GID, Streiff MB. *Anticoagulation Therapy*. In: Springer, 2018. Pp 36-38, 48-50.
24. Habib S, Khuwaja AM, Amjad N. *Anticoagulation therapy during pregnancy and puerperium*. In: Anaesth Pain Intensive Care 2014;18(4)415-418. 2014;18(4):415–8.
25. Gouin-Thibault I, Mansour A, Hardy M, Guéret P, de Maistre E, Siguret V, Cuker A, Mullier F, Lecompte T. *Management of Therapeutic-intensity Unfractionated Heparin: A Narrative Review on Critical Points*. In: TH Open. 2024 Oct 17;8(3):e297-e307. doi: 10.1055/a-2359-0987. PMID: 39420916; PMCID: PMC11486528.
26. Jacobson B, Rambiritch V, Paek D, Sayre T, Naidoo P, Shan J, Leisegang R. *Safety and Efficacy of Enoxaparin in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis*. In: Adv Ther. 2020 Jan;37(1):27-40. doi: 10.1007/s12325-019-01124-z. Epub 2019 Oct 31. PMID: 31673991; PMCID: PMC6979442.
27. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. *Thromboembolic Disease in Pregnancy and the Puerperium: Acute Management*. Green-Top Guideline No. 37b.
28. Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, Bauersachs R, Bellmunt-Montoya S, Black SA, Ten Cate-Hoek AJ, Elalamy I, Enzmann FK, Geroulakos G, Gottsäter A, Hunt BJ, Mansilha A, Nicolaides AN, Sandset PM, Stansby G, Esvs Guidelines Committee, de Borst GJ, Bastos Gonçalves F, Chakfé N, Hinchliffe R, Kolh P, Koncar I, Lindholt JS, Tulamo R, Twine CP, Vermassen F, Wanhainen A, Document Reviewers, De Maeseneer MG, Comerota AJ, Gloviczki P, Kruip MJHA, Monreal M, Prandoni P, Vega de Ceniga M. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 *Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosi*s. In: Eur J Vasc Endovasc Surg. 2021 Jan;61(1):9-82. doi: 10.1016/j.ejvs.2020.09.023. Epub 2020 Dec 15. PMID: 33334670.
29. Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, Agnelli G, Alatri A, Bauersachs R, Brekelmans MPA, Büller HR, Elias A, Farge D, Konstantinides S, Palareti G, Prandoni P, Righini M, Torbicki A, Vlachopoulos C, Brodmann M. *Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function.* In: Eur Heart J. 2018 Dec 14;39(47):4208-4218. doi: 10.1093/eurheartj/ehx003. PMID: 28329262.
30. Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, McLintock C, Rodger MA, James AH, Vazquez SR, Greer IA, Riva JJ, Bhatt M, Schwab N, Barrett D, LaHaye A, Rochwerg B. *American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy*. In: Blood Adv. 2018 Nov 27;2(22):3317-3359. doi: 10.1182/bloodadvances.2018024802. PMID: 30482767; PMCID: PMC6258928.
31. Leffert, L.; Butwick, A.; Carvalho, B.; Arendt, K.; Bates, S.M.; Friedman, A.; Horlocker, T.; Houle, T.; Landau, R.; Dubois, H.; et al. The Society for *Obstetric Anesthesia and Perinatology Consensus Statement on the Anesthetic Management of Pregnant and Postpartum Women Receiving Thromboprophylaxis or Higher Dose Anticoagulants*. In: Anesth. Analg. 2018, 126, 928–944.
32. Zaidi SRH, Jenkins SM. *Anticoagulant Therapy In Pregnancy*. 2024 Jan 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 39163444.
33. Undas A. *Anticoagulant treatment of venous thromboembolism in pregnant women.* In: Acta Haematologica Polonica 2021 Number 4, Volume 52, pages 416–421 DOI: 10.5603/AHP.2021.0078 ISSN 0001–5814 e-ISSN 2300–7117
34. Kjaergaard AB, Fuglsang J, Hvas AM. Anti-Xa *Monitoring of Low-Molecular-Weight Heparin during Pregnancy: A Systematic Review*. In: Semin Thromb Hemost. 2021 Oct;47(7):824-842. doi: 10.1055/s-0041-1726374. Epub 2021 Jun 15. PMID: 34130342.
35. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. *The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism devel- oped in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): the Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC).* In: Eur Respir J. 2019; 54(3), doi: 10.1183/13993003.01647-2019, indexed in Pubmed: 31473594.
36. Lameijer H, Aalberts JJJ, Van Veldhuisen DJ, Meijer K, Pieper PG. *Efficacy and safety of direct oral anticoagulants during pregnancy; a systematic literature review.* In: Thromb Res. 2018 Sep;169:123-127. doi: 10.1016/j.thromres.2018.07.022. Epub 2018 Jul 19. PMID: 30036784.
37. Areia AL, Mota-Pinto A. *Experience with direct oral anticoagulants in pregnancy - a systematic review*. In: J Perinat Med. 2022 Jan 24;50(4):457-461. doi: 10.1515/jpm-2021-0457. PMID: 35073471.

C.Z.U.: 616.728.3-001.31-073.43:340.6
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.2-82.45

ROLUL ECOGRAFIEI ÎN EVALUAREA MEDICO-LEGALĂ A TRAUMEI CONTUZE A GENUNCHIULUI

[1,2]**Maria JELEZNAIA-BONDAREVA**, doctorandă, ORCID: 0009-0009-1012-3841,
[1]**Andrei PĂDURE**, dr. hab. șt. med., conf. univ., ORCID: 0000-0003-4249-9172,
[1]**Anatolii BONDAREV**, dr. șt. med., conf. univ., ORCID: 0000-0003-1861-7490
[1]IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu",
Chișinău, Republica Moldova
[2]SP „Novamed", Chișinău, Republica Moldova
e-mail: *jeleznaia@gmail.com*

Rezumat.
Articolul abordează utilitatea ecografiei musculo-scheletale în evaluarea medico-legală a traumelor contuze ale genunchiului, subliniind avantajele acestei metode imagistice în contextul expertizei medico-legale. Prin analiza literaturii științifice recente, sunt evidențiate performanțele ecografiei în identificarea leziunilor ligamentare, tendinoase, meniscale și burselor, adesea dificil de observat prin metode convenționale. Ecografia se remarcă prin accesibilitate, caracter non-invaziv, posibilitate de examinare dinamică și aplicabilitate largă în situații în care alte tehnici sunt limitate sau contraindicate. Rezultatele prezentate sprijină utilizarea ecografiei ca instrument complementar valoros în evaluarea obiectivă a leziunilor contuze ale genunchiului cu relevanță medico-legală.

Cuvinte cheie: Trauma contuză, trauma genunchiului, ruptura tendonului, ruptura ligamentelor, trauma meniscului, bursită posttraumatică, expertiza medico-legală.

Summary. The role of ultrasound in medico-legal assessment of blunt knee trauma.
This article explores the role of musculoskeletal ultrasound in the medico-legal evaluation of blunt knee trauma, emphasizing its practical advantages within forensic practice. Drawing on recent scientific literature, the study outlines the diagnostic potential of ultrasound in detecting ligament, tendon, meniscal, and bursal injuries – types of damage that often go unnoticed through conventional imaging. Ultrasound proves to be a non-invasive, accessible, and dynamic method, particularly valuable in cases where advanced imaging is either unavailable or contraindicated. The findings underline the relevance of ultrasound as a supportive diagnostic tool in the objective forensic assessment of blunt injuries to the knee joint.

Keywords: Blunt trauma; knee trauma; tendon tear; ligament tear; meniscal injury; post-traumatic bursitis; medico-legal assessment.

Резюме. Роль ультразвукового исследования в судебно-медицинской оценке тупых травм колена.
В статье рассматривается применение скелетно-мышечного ультразвукового исследования в судебно-медицинской оценке тупых травм коленного сустава, с акцентом на его практическую ценность. На основе современных научных источников анализируется потенциал ультразвука в выявлении повреждений связок, сухожилий, менисков и суставных сумок – повреждений, которые нередко остаются незамеченными при использовании традиционных методов визуализации. Ультразвуковое исследование выделяется своей доступностью, неинвазивностью и возможностью динамической оценки, особенно в ситуациях, когда использование других методов ограничено или противопоказано. Представленные данные подтверждают значимость ультразвука как дополнительного инструмента при объективной экспертизе тупых травм колена.

Ключевые слова: Тупая травма; травма коленного сустава; разрыв сухожилия; разрыв связок; повреждение мениска; посттравматический бурсит; судебно-медицинская экспертиза.

Introducere.

Traumatismele mecanice reprezintă una dintre primele cinci cauze de morbiditate şi mortalitate a populației pentru toate grupele de vârstă sub 60 de ani. Traumele contuze ale aparatului locomotor constituie peste 70% din totalitatea traumelor mecanice ce servesc drept motiv de adresare a persoanelor pentru examenul medico-legal [24], dintre care articulațiile genunchilor sunt lezate foarte frecvent [26]. Conform statisticilor prezentate de Zubi Y. și coaut (2015), din totalitatea traumelor ale sistemului musculo-scheletal, ponderea leziunilor genunchiului constituie 18,3%. Marea majoritate a traumelor acestea este reprezentată de rupturile meniscurilor – 44,8%, mult mai rar se întâlnesc rupturile ale ligamentului încrucișat anterior – 4,9% și fracturile intraarticulare

– 3,3% [27]. Această situație se explică prin faptul că articulația genunchiului este una dintre cele mai mari articulații, care este supusă unui stres fizic semnificativ și are o configurație complexă, deoarece mișcările acesteia au loc pe trei axe și planuri reciproc perpendiculare. Conform datelor prezentate de Gage B.E. și coaut. (2012) articulația genunchiului este frecvent lezată la persoane vii în timpul activităților sportive: 30-45%, prin căderi: 25-35%, ca rezultat al accidentelor rutiere: 10-20%, în circumstanțele accidentelor casnice: 5-10%, cele ale accidentelor de muncă: 5-10% și ca consecință unei agresiuni fizice: 1-3%. [10]. Așadar, traumele contuze ale genunchiului reprezintă un motiv frecvent al adresării la ambulatorul medico-legal și, respectiv, o sarcină practică des întâlnită a medicului legist.

Adeseori, identificarea leziunilor țesuturilor moi și osteo-articulare ale articulației genunchiului necesită efectuarea investigațiilor suplimentare, întrucât nu toate dintre acestea pot fi diagnosticate doar în baza examenului clinic, în special prin metoda de inspecție [15]. Radiografia convențională efectuată în două planuri reprezintă, în acest sens, o metodă clasică de evaluare diagnostică a leziunilor osoase, care, însă, nu este informativă în cazul traumelor ale țesuturilor moi. Pentru diagnosticarea ultimelor „standardul de aur" este rezonanță magnetică nucleară (RMN). Această investigație, însă, rămâne mai puțin accesibilă în Republica Moldova, datorită costurilor înalte și repartizării teritoriale neuniforme a aparatelor.

O alternativă relativ recent apărută este ecografia musculo-scheletală, ce oferă mai multe avantaje față de radiografie și RMN. Mai mulți autori consideră că ecografia este una dintre cele mai dinamice metode de imagistică musculo-scheletală (care poate fi deosebit de utilă în diferențierea rupturilor parțiale de cele complete care implică tendoanele, ligamentele, mușchii), fiind inofensivă și neinvazivă, suficient de informativă, eficientă din punct de vedere al costurilor și rapidă, ceea ce o face promițătoare pentru utilizare pe scară largă în practică, inclusiv în cazul necesității examinărilor repetate în timpul tratamentului continuu [6, 22]. Simonetti I. și coaut. (2020) subliniază că avantajul ecografiei în comparație cu RMN este rapiditatea, posibilitatea de a efectua teste funcționale, lipsa contraindicațiilor [21]. Anume în timpul investigației ultrasonografice a genunchilor este ușor de efectuat diagnosticul de comparație cu genunchiul controlateral, ceea ce permite diferențierea traumei recente de patologii deformante preexistente [23].

Bonnefoy O. și coaut. (2006) sunt de părere precum evaluarea ecografică a articulației genunchiului permite diagnosticarea colecțiilor lichidiene intraarticulare și paraarticulare, inclusiv bursele, chisturile parameniscale și chisturile Baker, este utilă pentru evaluarea stării tendoanelor, în special tendoanelor cvadricepsului, patelar, mușchiului popliteu, pes anserinus (mușchilor croitor, gracillis, semitendinos) și bandei iliotibiale [5]. Unele structuri, totuși, pot fi vizualizate doar parțial: la nivelul meniscurilor este posibilă diagnosticarea afecțiunilor doar ale cornului anterior și posterior, care, însă, sunt unele din cele mai frecvent întâlnite traume ale acestei componente articulare; la fel doar parțial se vizualizează ligamentele încrucișate. Dimpotrivă, ligamentul colateral medial (LCM) și ligamentul colateral lateral (LCL) sunt bine vizualizate, ce permite diagnosticarea eficientă a leziunilor acestora. [10]. Ecografia permite, de asemenea, evaluarea nervului peronier comun și a fasciculului neurovascular popliteu, ceea ce este deosebit de important pentru evaluare medico-legală a consecințelor traumei genunchiului.

Mai mult ca atât, în ultimii ani ultrasonografia a devenit tot mai frecvent utilizată în diagnosticul fracturilor. În ciuda incapacității de a vizualiza dincolo de stratul cortical osos, aceasta poate pune în evidență întreruperile de corticală osoasă, hematoamele. [26]

Scopul acestei lucrări constă în estimarea impactului investigației ecografice în identificarea și evaluarea medico-legală a traumelor contuze ale genunchiului în bază analizei datelor din literatura pe specialitate.

Material și metode.

Studiul se bazează pe analiza a 27 surse bibliografice selectate din bazele de date PubMed, Elsevier, ResearchGate și Scopus, publicate în perioada anilor 2002 – 2024. Articolelel incluse în analiză au fost identificate prin căutare conform cuvintelor-cheie: „traume acute ale genunchiului", „rupturi ale ligamentelor", „leziunile tendoanelor", „leziunile meniscurilor", „artrite posttraumatice", „bursite posttraumatice" combinate cu referire la investigație ecografică și/sau activitate medico-legală.

Rezultate și discuții.

Toți autorii citați au utilizat condițiile standard, recomandate de EULAR (Liga Europeană Împotriva Reumatismului) în calitate de coordonator al bunelor practici în ecografie musculo-scheletală. Așadar, pentru investigația ecografică reușită a articulației genunchiului se recomandă utilizarea transductoarelor cu o frecvență de 7,5 - 18 MHz. Pacientul trebuie să fie poziționat în decubit dorsal cu genunchiul în extensie maximă sau ușor flectat pentru examinarea compartimentului anterior, medial și lateral, cu genunchiul în flexie maximă pentru

examinarea cartilajului condililor femurali și a ligamentului încrucișat anterior și în decubit ventral pentru examinarea compartimentului posterior și uneori a compartimentului lateral [2, 12].

Una din structurile anatomice situate superficial în regiunea genunchiului sunt bursele. Acestea sunt structuri cu conținut lichidian, prezente tipic între tegumente și tendoane, sau între tendon și os, având funcția de a reduce fricțiunea reciprocă a structurilor adiacente mobile [7]. Conform datelor lui Rishor-Olney C. și coaut. (2024), anume bursele reprezintă sediul pentru cea mai frecventă patologie de la nivelul genunchiului. Bursitele pot avea etiologie atât infecțioasă, cât și cea posttraumatică, fiind o consecință a traumelor contuze ale genunchiului la diferit nivel, începând cu cel mai superficial – țesuturile moi adiacente articulației, până la leziunile meniscale sau rupturile ligamentare. Bursitele rareori pot fi diagnosticate la examenul clinic, ceea ce creează dificultăți pentru aprecierea medico-legală a traumelor asociate cu acest proces inflamator. Din punct de vedere anatomic, autorii diferențiază bursele situate în apropiere de patelă: suprapatelară, prepatelară, infrapatelare profundă și superficială, dar și cele situate la distanță de patelă: pes anserinus, ilio-tibială, bursele ligamentelor colaterale tibiale și fibulare și bursa gastrocnemian-semimebranoasă. [18].

Bursită suprapatelară implică prezența efuziunii lichidiene sau sinovitei la nivelul recesului suprapatelar, ce comunica direct cu articulația femuro-tibială. Din datele prezentate de Siddiq M. și coaut. (2023) rezultă că drept consecințe ale unei traume contuze pot fi: colecțiile lichidiene hipoecogene neomogene (conținut hemoragic) sau neomogene cu hiperecogenități flotante (cu cheaguri de sânge) sau transonice complet (după liza acestora), cu hipertrofia stratului sinovial (sinovită). [20].

Mai mulți autori au subliniat dificultățile tehnice în identificarea unor burse, venind cu precizările anatomice. Așadar, bursa infrapatelară se regăsește între tuberozitatea tibială și tegumentele; bursa infrapatelară profundă – se determină sub tendonul patelar, între acesta și tuberozitatea tibială; bursa prepatelară este localizată între patelă și țesutul celulo-adipos subcutanat. Bursita prepatelară poate fi cauzată prin mecanism de lovire directă în proiecția patelei și se manifestă clinic prin durere și tumefacție în această regiune. Evaluată ecografic, în perioada precoce se determină un aspect hipoecogen sau neomogen (în cazul prezenței unor cheaguri) al conținutului lichid, ce ulterior devine transonic complet (după liza cheagurilor) [13, 18]. Creșterea presiunii la nivelul capsulei articulare prin excesul de lichid sinovial poate avea drept consecință hernierea posterioară a acesteia cu formarea chistului popliteal (chist Baker). Asemenea complicație poate fi generată de leziunile meniscului, cele condrale sau ale ligamentului încrucișat anterior [1, 4].

O altă formațiune anatomică ce intră în componența articulației genunchiului sunt meniscurile. Meniscurile au un rol important în biomecanica articulației genunchiului, iar leziunile acestora se manifestă clinic prin sindrom dolor și, câteodată, impotență funcțională marcată [9].

Conform părerii lui Dai H. și coaut. (2015), leziunile meniscale verticale, ce se întind între marginea superioară și cea inferioară, fie longitudinale sau radiale, sunt cel mai ușor de vizualizat. Separarea porțiunilor de menisc în plan antero-posterior, în urma unei leziuni verticale severe, generează un aspect ecografic hipoecogen „în mâner de găleată”[9].

În același timp, Xiao P. și coaut. (2016) au raportat precum că leziunile orizontale și cele oblice sunt greu vizualizabile ecografic, acestea fiind paralele cu direcția ultrasunetelor, ceea ce limitează apariția interfețelor [25].

Ambele colective de autori au menționat că deși sensibilitatea ecografiei în identificarea leziunilor la nivelul meniscului medial este mai mare, specificitatea este superioară pentru meniscul lateral. Cele mai bune rezultate, luând în calcul atât specificitatea cât și sensibilitatea, au fost obținute în leziunile recente, sub 1 lună, în contrast cu cele vechi. Savanții au raportat o sensibilitate între 77,5–85,4% și o specificate între 67,5–83,8%, rezultate ușor inferioare RMN. În această ordine de idei, autorii recomandă metoda ecografică în calitate de cea de rutină în investigarea leziunilor meniscurilor, întrucât nu există niciun studiu ce ar demonstra superioritatea RMN în vederea preciziei diagnosticării. [9, 25].

Tendoanele cvadricepsului și cel patelar sunt unele din cele mai puternice structuri tendinoase ale organismului. Leziunile acestor tendoane nu sunt frecvente, însă au un impact puternic asupra calității vieții pacienților. Reilly J. (2010) a constatat că diagnosticul de leziune parțială a acestor tendoane poate fi stabilit în baza prezenței unor zone hipoecogene, focale, ce întrerup continuitatea fibrelor. Întreruperea completă a continuității, după părerea autorului, este sugestivă pentru rupturi complete ale tendonului. Rupturile parțiale de cvadriceps pot implica unul sau mai multe dintre cele patru terminații tendinoase suprapuse: tendonul intermediar, tendoanele vastul medial și lateral sau dreptul femural, situat mai superficial. Evaluarea în plan transversal poate identifica defectul, dar și extinderea acestuia, permite diagnosticul diferențiat

dintre leziunea parțială, leziunea „pe toată grosimea" sau cea completă [17].

Stabilitatea genunchiului este menținuta, pe lângă intervenția activă a tendoanelor și mușchilor, prin intermediul celor doua ligamente colaterale – medial și lateral, dar și a două ligamente încrucișate – anterior și posterior. Rocha de Faria J. și coaut. (2024) afirmă, că LCL se vizualizează ca o structură anatomică cu o grosime de aproximativ 3-4 mm, luând originea la nivelul porțiunii distale a femurului și inserție la nivelul capului fibulei, unde fuzionează cu tendonul bicepsului.

Același savanți menționează că, în mod normal, LCM se vizualizează ca o structură anatomică trilaminară, având un strat superficial hiperecogen, ce corespunde LCM superficial, unul – intermediar, ce corespunde țesutului adipos sau unei burse virtuale a LCM și stratul profund cu extensiile menisco-femurale și menisco-tibiale [19].

N. Ghosh (2017) a propus diferențierea prin evaluarea clinico-imagistică a trei grade de severitate a leziunilor LCM. Gradul I – pacientul prezintă sensibilitate locală, fără instabilitate articulară, iar ultrasonografia relevă un aspect ușor hipoecogen în porțiunea superficială a LCM. Gradul II – sensibilitatea locală și ușoară instabilitate, aspectul ultrasonografic include hipoecogenitate, neomogenitate și îngroșare al LCM. Gradul III – ruptură completă ligamentară, cu instabilitate semnificativă și discontinuitate a acestuia la evaluarea ecografică. În gradul III se recomandă evaluarea extensivă a meniscului medial și a ligamentului încrucișat anterior, întrucât leziunea completă a LCM este frecvent asociată cu traumele altor structuri ale genunchiului [11, 19].

Meyer P. și coaut. (2022) afirmă că identificarea modificărilor ecografice la nivelul LCM este posibilă și în lipsa simptomatologiei algice, întrucât procesul de vindecare este de durată și cuprinde patru faze. Prima fază este cea acută, hemoragică, pe parcursul acesteia ultrasonografia permite identificarea defectului și a hematomului secundar. Faza a doua, inflamatorie, se caracterizează prin fagocitoza țesutului necrotic și apariția țesutului de granulație. A treia faza – reparativă, durează de până la 2 luni, în care țesutul de granulație este înlocuit de fibre de colagen slab organizate. În faza finală are loc remodelarea fibrelor de colagen pe direcția liniilor de forțe, cu durată între 4 săptămâni și un an [14].

Evaluarea ecografică a ligamentului încrucișat anterior (LIA), conform datelor lui Bartoszewicz M. (2021), presupune interpretarea în context clinic a unui semn indirect sau evaluarea directă, anterioară și posterioară, cu vizualizarea segmentară a acestuia [3]. Astfel, prezența unei arii hipoecogene sau anecogene la nivelul intercondilian posterior, poate reprezenta un semn indirect pentru o leziune de LIA. Evaluarea directă anterioară a LIA, cu genunchiul în flexie de 90° permite, de obicei, o vizualizare adecvată doar a unui fragment al acestuia, în porțiunea inserției distale. În același timp, o examinare posterioară, la nivelul fosei popliteale, cu pacientul în decubit ventral, permite vizualizarea unei porțiuni semnificative a LIA (2/3 proximale).

Testul de translație, dezvoltat de Grzelak, reprezintă o metodă pertinentă de evaluare a LIA. Pentru efectuarea acestui test, pacientul ocupă poziție șezândă, la marginea patului, cu un suport de aproximativ 20 cm introdus sub porțiunea distală a femurului, ceea ce permite o poziție a genunchiului complet relaxată, în flexie mai mult de 90°. După identificarea reperelor: tuberozitatea tibială intercondiliană și tendonul patelar, examinatorul exercită o presiune ce mărește flexia, la nivelul membrului inferior al pacientului, ceea ce duce la o translație anterioară a eminenței intercondiliene față de tendonul patelar. Evaluarea se face bilateral, iar existența unei diferențe distanțelor dintre eminența intercondioiană și tendonul patelar la nivelul genunchiului afectat, comparativ cu partea controlaterală, este sugestivă pentru leziunea completă de LIA [3, 16].

Conform datelor lui Chen Y. și coaut (2025), evaluarea ligamentului încrucișat posterior (LIP) este informativă nu doar în vederea traumelor ligamentului propriu-zis, dar și poate indica leziunile ale LIA. Astfel, modificarea de formă a LIP în timpul mobilizării pasive a epifizei tibiale proximale spre posterior poate fi sugestivă pentru ruptura LIA. Pentru identificarea LIP pacientul este poziționat în decubit ventral, iar transductorul – cu un capăt în zona tibială intercondilară, iar cu celălalt – rotit intern cu circa 15–30°, la nivelul marginii laterale a condilului femural. Criteriile pentru leziunea completă de LIP includ: diametrul antero-posterior mai mare de 10 mm, absența unei margini posterioare a LIP distincte, sau ascensionarea acesteia [8].

Sudol-Szopinska I. (2017) atenționează că artritele sunt o posibilă complicație a traumei contuze a genunchiului. După o traumă celulele sinoviale proliferează progresiv formând un panus sinovial (o hipertrofie / îngroșare a sinoviei); ecografic se evidențiază hipertrofia sinovială, hiperemia sinoviei și acumulare de lichid intraarticular [23].

Concluzii.

Ecografia musculo-scheletală s-a dovedit a fi o metodă imagistică valoroasă în diagnosticarea

leziunilor asociate traumelor contuze ale articulației genunchiului, contribuind esențial la evaluarea obiectivă medico-legală. Datorită accesibilității, costurilor reduse, posibilității examinării comparative bilaterale și lipsei contraindicațiilor, ecografia poate completa și, în unele cazuri, substitui alte metode imagistice, mai ales în identificarea bursitelor, leziunilor ligamentare, meniscale și tendinoase.

Utilizarea acestei metode în practica medico-legală permite obținerea de informații relevante privind tipul și gravitatea leziunilor, dar și a mecanismului de producere a traumei. Prin urmare, ecografia musculo-scheletală este utilă în practica examenului medico-legal al persoanelor vii pentru diagnosticarea traumelor contuze ale genunchilor, care nu pot fi depistate sau sunt depistate parțial în timpul examenului clinic.

Bibliografie.

1. Afandiyeva, M.A., Janbachishov, Q.S. *Baker's cyst*. In: Azerbaijan Medical Journal. 2004, nr. 1, pp. 125–127.
2. Alves, T.I. et al. *US of the knee: Scanning techniques, pitfalls, and pathologic conditions*. Radiographics. 2016, nr. 6 (36), pp. 1759–1775.
3. Bartoszewicz, M. *Dynamic ultrasonography in the diagnosis of acute anterior cruciate ligament injury – a case report*. Journal of Ultrasonography. 2021, nr. 85 (21), pp. e182–e185.
4. Bianchi, S. et al. *Ultrasound of the joints*. European Radiology. 2002, nr. 1 (12), pp. 56–61.
5. Bonnefoy, O. et al. *Acute knee trauma: Role of ultrasound*. European Radiology. 2006, nr. 11 (16), pp. 2542–2548.
6. Chambers, G., Kraft, J., Kingston, K. *The role of ultrasound as a problem-solving tool in the assessment of paediatric musculoskeletal injuries*. Ultrasound. 2019, nr. 1 (27), pp. 6–19.
7. Chatra, P.S. *Bursae around the knee joints*. Indian Journal of Radiology and Imaging. 2012, nr. 1 (22), pp. 27–30.
8. Chen, Y.J.Y.J. et al. *Integration of Anterior and Posterior Ultrasonography for Comprehensive Anterior Cruciate Ligament Visualization: A Novel Approach*. Ultrasound in Medicine & Biology. 2025, nr. 5 (51), pp. 896–902.
9. Dai, H. et al. *Diagnostic accuracy of ultrasonography in assessing meniscal injury: meta-analysis of prospective studies*. Journal of Orthopaedic Science. 2015, nr. 4 (20), pp. 675–681.
10. Gage, B.E. et al. *Epidemiology of 6.6 Million Knee Injuries Presenting to United States Emergency Departments From 1999 Through 2008*. Academic Emergency Medicine. 2012, nr. 4 (19), pp. 378–385.
11. Ghosh, N. et al. *Comparing Point-of-care-ultrasound (POCUS) to MRI for the Diagnosis of Medial Compartment Knee Injuries*. Journal of Medical Ultrasound. 2017, nr. 3 (25), pp. 167–172.
12. Grassi, W., Filippucci, E., Busilacchi, P. *Musculoskeletal ultrasound*. Best Practice and Research: Clinical Rheumatology. 2004, nr. 6 (18), pp. 813–826.
13. Lamb, J.N., Guy, S.P. *Soft tissue knee injuries*. Surgery (Oxford). 2016, nr. 9 (34), pp. 453–459.
14. Meyer, P. et al. *Imaging of the medial collateral ligament of the knee: a systematic review.* Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery. 2022, nr. 12 (142), pp. 3721–3736.
15. Pădure, A. et al. *Incidența pacienților politraumatizați decedați cu traumatisme asociate fracturilor oaselor tubulare lungi*. Revista de Ştiinţe ale Sănătăţii din Moldova. 2021, nr. 26 (1), pp. 100–109.
16. Rasmussen, O.S. et al. *Sonography in the diagnosis of acute rupture of the anterior cruciate ligament of the knee.* Ultrasound in Medicine and Biology. 1997, nr. Suppl 1 (23), pp. 163–167.
17. Reilly, J. *Quadriceps and patellar tendon ruptures*. The Knee: A Comprehensive Review. 2010, pp. 313–322.
18. Rishor-Olney, C.R., Taqi, M., Pozun, A. Prepatellar Bursitis. [accesat 18.07.2025]. Disponibil: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557508/.
19. Rocha De Faria, J.L. et al. *Ultrasound With Stress for Assessing Injuries to the Medial and Lateral Collateral Ligaments of the Knee*. Arthroscopy Techniques. 2024, nr. 7 (13).
20. Siddiq, M.A.B., Rahim, M.A. *Knee Pain Examined under Musculoskeletal Ultrasonography: Experience from a Community-based Rheumatology Practice – A Cross-sectional Study.* The Open Rheumatology Journal. 2023, nr. 1 (17).
21. Simonetti, I. et al. *Ultrasound and Magnetic Resonance Imaging Diagnosis of Isolated Tear of the Accessory Soleus Tendon: A Case Report and Review of the Literatures.* Journal of Orthopaedic Case Reports. 2020, nr. 2 (10), pp. 84–87.
22. Singh, K.S., Jayachandran, S. *A comparative study on the diagnostic utility of ultrasonography with conventional radiography and computed tomography scan in detection of zygomatic arch and mandibular fractures*. Contemporary clinical dentistry. 2014, nr. 2 (5), pp. 166–9.
23. Sudoł-Szopińska, I. et al. *Ultrasound in Arthritis*. Radiologic Clinics of North America. 2017, nr. 5 (55), pp. 985–996.
24. Tertîșnîi, L., Pădure, A. *Rolul investigațiilor imagistice în evaluarea medico-legală a traumelor cranio-cerebrale*. Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale. 2017, nr. 55 (3), pp. 322–326.
25. Xiao, P.X., Hong, L.C., Bin, Z. *Ultrasonography for meniscal injuries in knee joint: a systematic review and meta-analysis*. J Sports Med Phys Fitness. 2016, nr. 10 (56), pp. 1179–1187.
26. Yablon, C.M., Melville, D.M., Jacobson, J.A. *Ultrasound of the knee.* In: American Journal of Roentgenology. 2014, nr. 3 (202),
27. Zubi, Y. et al. *Arthtoscopy of the knee-joint injuries*. Вестник КазНМУ. 2015, nr. 2, pp. 305–308.

VARIA

C.Z.U.: 616.37-002-036.12-06-089
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.2-82.46

ACTUALITĂȚI ȘI PROVOCĂRI ÎN CHIRURGIA PANCREATITEI CRONICE ȘI COMPLICAȚIILOR EI – EXPERIENȚĂ 35 ANI AI CATEDREI DE CHIRURGIE NR. 2

Adrian HOTINEANU[1,2], ORCID: 0009-0001-8791-0810,
Anatol CAZAC[1,2,3], ORCID: 0000-0001-7926-5009,
Mihaela MONACU[1], ORCID: 0000-0001-8905-9145

[1]Catedra Chirurgie nr.2, Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie "Nicolae Testemiţanu,
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 164, Chişinău, Republica Moldova
[2]Laboratorul de chirurgie reconstructivă a tractului digestiv,
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 164, Chişinău, Republica Moldova,
[3]IMSP Spitalul Clinic Republican "Timofei Moşneaga",
str. Nicolae Testemiţanu, 29, Chişinău, Republica Moldova
e-mail: a*natol.cazac@usmf.md*

Rezumat.

Cercetarea reprezintă rezultatele tratamentului chirurgical ale catedrei chirurgie Nr. 2, USMF „Nicolae Testemițanu", IMSP SCR „Timofei Moșneaga", secția Chirurgie Hepatobiliopancreatică.aplicat la 653 pacienți cu pancreatită cronică (PC) și complicațiile ei, în perioada anilor 1990-2025. Studiul include analiza complexă a metodelor de tratament chirurgical endoscopic, laparoscopic și prin laparotomie. În studiu sunt expuse rezultatele diferitor metode de tratament chirurgical, evidențiind avantajele, dezavantajele și complicațiile postoperatorii.

Cuvinte cheie: pancreatită cronică, tratament chirurgical, complicații.

Summary. Current trends and challenges in the surgery of chronic pancreatitis and its complications – 35 years of experience at the department of surgery no.2.

The research presents the results of surgical treatment applied to 653 patients with chronic pancreatitis (CP) and its complications, during the period 1990–2025, at the "Timofei Moșneaga" Republican Clinical Hospital, Hepatopancreatobiliary Surgery Department. The study focuses on a comprehensive analysis of surgical treatment methods, including endoscopic, laparoscopic, and open (laparotomic) approaches. The surgical interventions performed were diverse, with specific indications tailored to each individual patient. The study outlines the outcomes of various surgical techniques, highlighting their advantages, disadvantages, and postoperative complications.

Keywords: chronic pancreatitis, surgical treatment, complications.

Резюме. Актуальные вопросы и вызовы в хирургии хронического панкреатита и его осложнений – 35-летний опыт кафедры хирургии № 2.

Исследование отражает результаты хирургического лечения, проведённого кафедрой хирургии № 2 ГУМФ "Николай Тестемицану" на базе РКБ "Тимофей Мошняга", отделение гепатопанкреатобилиарной хирургии, у 653 пациентов с хроническим панкреатитом и его осложнений за период 1990–2025 гг. Исследование сосредоточено на комплексном анализе результатов хирургического лечения — эндоскопического, лапароскопического и лапаротомного. В работе представлены результаты различных хирургических методов, с акцентом на их преимущества, недостатки и послеоперационные осложнения.

Ключевые слова: хронический панкреатит, хирургическое лечение, осложнения.

Introducere.

Pancreatita cronică (PC), prin natura sa evolutivă și incapacitatea organismului de a regenera țesutul pancreatic afectat, reprezintă o provocare terapeutică majoră, atât din perspectiva controlului simptomelor, cât și a prevenirii complicațiilor [6,14,17]. Impactul socio-economic al PC este determinat de o continuă creștere a spitalizărilor, dezvoltarea dependenței fizice de opioide, invalidizarea pacienților, mortalitate crescută de de insuficiența multiplă de organe [4,16]. În ultimii ani, tehnicile chirurgicale moderne miniivazive, inclusiv aplicarea metodelor de suturare mecanică și abordările hibride, permit o abordare individualizată optimă chirurgicală de tratament, reducerea numărului complicațiilor și recuperarea p/o precoce a pacienților [18,22].

Obiectivele lucrării.

Evaluarea eficacității tratamentului chirurgical endoscopic, laparoscopic, prin laparotomie aplicate pacienților cu PC și complicațiile ei.

Material și metode de cercetare.

Studiul include rezultatele tratamentului chirurgical aplicat la 653 pacienți (208(32,7%) - genul feminin, și 445 (67,2%) - genul masculin) cu PC și complicațiile ei. Persoane activ încadrate în câmpul muncii au fost 49 7(76,3%).

Opțiunile de tratament chirurgical în PC au fost diverse, având ca bază algoritmul de diagnostic, care include date clinice, de laborator, imagistice și patomorfologice. Pacienților cu PC și complicațiile ei au fost efectuate următoarele intervenţii chirurgicale *(Tabelul 1).*

Rezultate.

Intervențiile chirurgicale efectuate în PC au fost: ***Duodenopancreatectomia cefalică (DPC) (Whiple).*** A fost aplicată în 4 (0,61%) cazuri. Mortalitate nulă. Tratează eficace durerile invalidante și este rezervată cazurilor cu suspiciune de cancer, tromboză de venă splenică și hipertensiune portal [19,22]. ***Pancreato – jejunostomia pe ansă Roux*** a fost realizată la 133 (20,36%) pacienți pentru drenarea ductului pancreatic principal dilatat >0.5cm. ***Rezecțiile pancreatice corporeale cu derivație pancreatică-jejunală*** a fost utilizată la 3 (0,45%) pacienți. Derivația a avut rolul de a facilita drenajul secrețiilor pancreatice, reducând presiunea intraductală și durerea [2,12]. ***Rezecţia pancreatică caudală cu derivaţie pancreatico-jejunală (cu/fără splenectomie)*** a fost efectuată în 2 (0.3%) cazuri. Printre indicațiile de rezecție pancreatică, intervenția a mai presupus și efectuarea splenectomiei, cu scop de a preveni tromboza venei splenice sau aderențelor perisplenice. ***Rezecție laparoscopică la nivelul corpului și cozii pancreasului*** a fost utilizată în tratamentul PC cu localizare predominantă în regiunea corporală sau caudală a pancreasului. Au fost efectuate 5 (5,0%) pancreatectomii corporeo-caudale laparoscopice (Figura 1).

Pancreato-jejunostomia laparoscopică are ca indicație forma dureroasă persistentă de PC, >12 luni cu duct larg și prezența unei hipertensiuni wirsungiene. A fost efectuată la 1 (0,13%) pacient, fară complicații. ***Splanhnicectomia toracoscopică****(*ST) a fost efectuată la 55 (8,42%) pacienți (ST pe stînga-28 (4,25%)cazuri, ST pe dreapta – 27 (4,13%)cazuri) cu PC recidivantă (PCR). Datorită prezenței sindromului algic p/o, a fost efectuata ST controlaterală la 6(0,91%) pacienţi. Spitalizarea medie p/o - 3,6 zile. Mortalitatea p/o - 0. ***Simpatectomia peripancreatică deschisă*** fost efectuată la 2 (0,3%) pacienți fiind o intervenție chirurgicală adjuvantă, care constă în secționarea fibrelor nervoase.

Intervenții efectuate în pseudochistul de pancreas. În cazul PP neformate s-a recurs la drenaj extern – 112 (30,1%) pacienți, iar în 25 (2,2%) cazuri a fost necesar drenaj extern ecoghidat. Pentru PP mature (6-12 luni de la apariție) s-a aplicat CPJ pe ansă a la Roux pentru 148 (35,8%) cazuri. ***Duodenopancreatectomie cefalică laparoscopică (Whiple)*** a fost efectuată în 2 (0,3%) cazuri de PP, cu localizarea topografică cefalo-corporeală pancreatică, suspecte pentru malignizare. ***Chistpancreatojejunostomie (CPJS)*** a fost efectuată la 148 (22,6%) pacienți diagnosticați cu PP format *(Figura 2)*. Rezultatele obținute au evidențiat o rată de succes de peste 92%, cu dispariția completă a simptomatologiei. Decese nu au fost înregistrate.

Drenarea externă a PP a fost efectuată la 98 (2,29%) pacienți, Metoda efectuată prin laparotomie presupune evacuarea conținutului chistic și montarea unui dren transabdominal în cavitatea PP, care a permis drenajul controlat în mediul extern. Complicațiile p/o: fistula pancreatică externă persistentă, infecții ale plăgii, drenaj prelungit (>30 zile) în 12 cazuri și recurența PP. ***Drenarea externă ecoghidată a PP*** a inclus 25 (3,82%) pacienți. Indicații: PP infectate, localizări inaccesibile pentru drenajul intern, instabilitate clinică și risc chirurgical crescut. Rată de succes clinic a fost 76,0%. Complicații p/o – 18 (72,0%) cazuri (fistula pancreatică externă persistentă – 2 (7,1%) cazuri, recurența PP – 1 (5,6%) caz și infecții secundare ale traseului de drenaj- 1 (5,6%) caz). ***Drenare externă laparoscopică a PP*** a fost efectuat la 14 (2,14%) pacienți *(Figura 3)*. Durata intervenției este mai mică, spitalizarea mai scurtă și avantajul estetic este evident.

Tabelul 1.

Intervenții chirurgicale în pancreatita cronică și complicațiile ei.

Nr. ord.	Varianta operatorie	Nr. total	%
INTERVENȚII CHIRURGIALE PRIN LAPAROTOMIE			
OPERAȚII DE REZECȚIE			
1.	Duodenopancreatectomia cefalică (DPC) (Whiple)	4	0,61%
2.	Rezecții pancreatice corporeale cu derivaţie pancreatico-jejunală	3	0,45%
3.	Rezecţie pancreatică caudală cu derivaţie pancreatico-jejunală (cu sau fără splenectomie)	2	0,3%
4.	Rezecţie pancreatică caudală cu derivaţie pancreatico-jejunală purtătoare de fistulă	2	0,3%
OPERAȚII DE DERIVAȚIE INTERNĂ			
1.	Gastrojejunostomia (GJS)	3	0,45%
2.	Pancreato - jejunostomia pe ansă Roux (Operaţia Puestow II) (PJS)	133	20,3%
3.	Chistpancreatojejunostomie (CPJS)	148	22,6%
4.	Înlăturarea fistulei. Pancreaticojejunostomie (PJS)	4	0,61%
5.	Fistulojejunostomie (FJS)	4	0,61%
6.	Fistuloduodenostomie (FDS)	4	0,61%
5.	Colecisto- sau coledoco-jejunostomie și PJA pe ansă spiculată Roux	10	1,53%
6.	CPJS cu colecisto- sau coledocojejunostomie pe ansă spiculată Roux	36	5,51%
OPERAȚII DE DERIVAȚIE EXTERNĂ			
1.	Drenarea externă a pseudochistului pancreatic *(*PP)	98	15%
INTERVENȚII CHIRURGIALE LAPAROSCOPICE			
1.	Duodenopancreatectomie cefalică laparoscopică *(DPCL)*	2	0,3%
2.	Rezecție laparoscopică la nivelul corpului și cozii pancreasului	5	0,76%
3.	Pancreato-jejunostomie laparoscopică*(PJSL)*	1	0,15%
4.	Pseudochist-jejunostomie laparoscopică *(PJS)*	2	0,3%
5.	Drenare externă laparoscopică a pseudochistului-pancreatic	14	2,14%
INTERVENȚII CHIRURGIALE ENDOSCOPICE			
1.	Papilosfincterotomia endoscopică (PSTE)	47	7,19%
2.	Stentarea endoscopică *(SE)*a căii biliare principale (CBP)	30	4,59%
3.	Stentarea endoscopică *(SE)*a ductului pancreatic principal (DPP)	7	1,07%
4.	Drenarea endoscopică a pseudochistului pancreatic transpapilar (DEPP*)*	5	0,76%
5.	Litextracția endoscopică din ductul Wirsung	7	1,07%
OPERAŢII DE NEUROLIZĂ:			
1.	Splanhnicectomie toracoscopică (ST)	55	8,42%
2.	Simpatectomia peripancreatică deschisă	2	0,3%
INTERVENȚII CHIRURGIALE ECOGHIDATE			
1.	Drenarea externă ecoghidată a PP*(DEEPP)*	25	3,82%
	TOTAL	**653**	**100%**

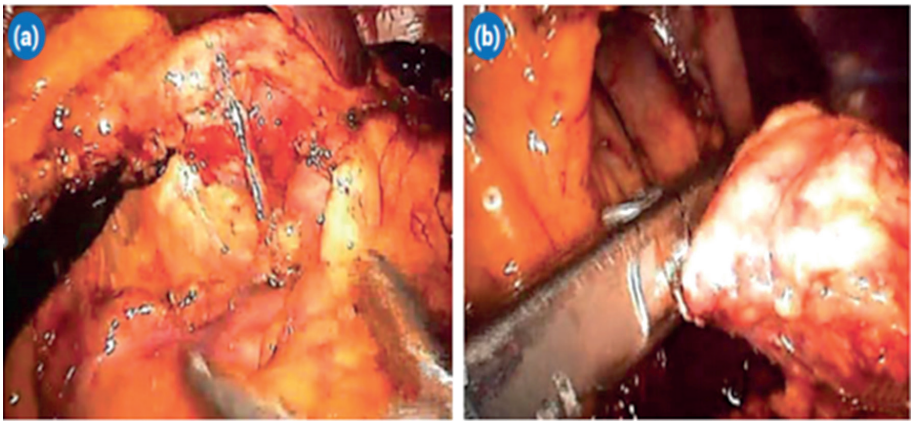


Figura 1. Etapele rezecției corporo-caudale pancreatic
a. Disecția pancreasului de la coada pancreasului spre cefalopancreas.
b. Transecția pancreasului la nivel hotarul cefalopancreasului cu corpul pancreatic

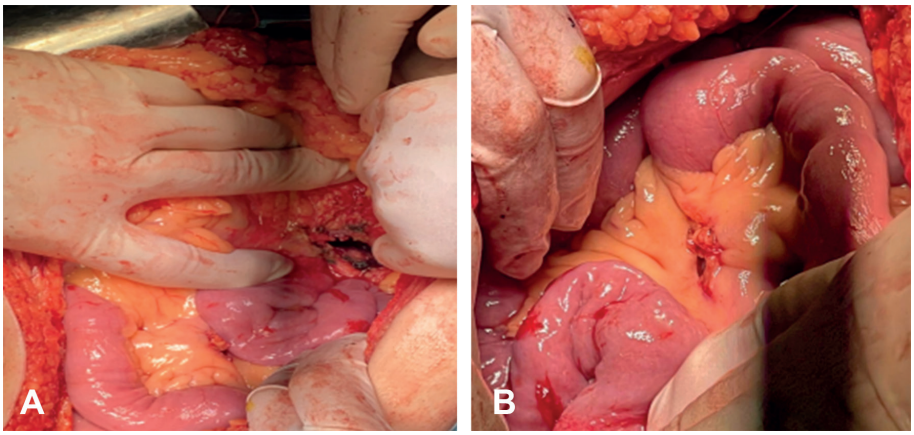


Figura 2. Imagini intraoperatorii
a – aspectul intraoperator al PP format;
b – CPJS.

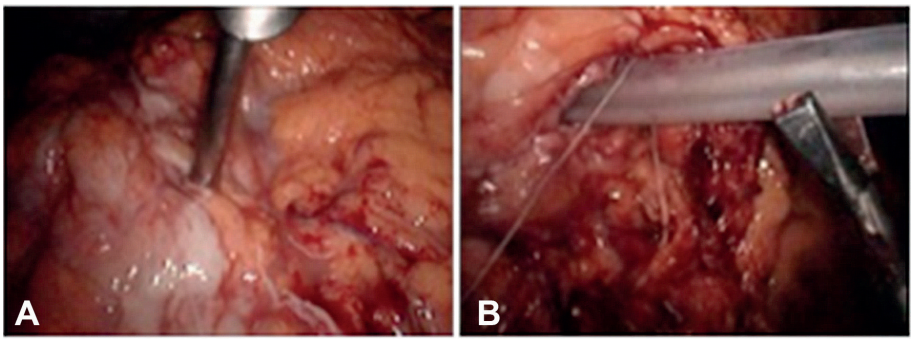


Figura 3. Puncția și drenarea laparoscopică a pseudochistului pancreatic

Figura 4. a. PJS pe ansă Roux; b. ansa bispiculată a la Roux; c.coledoco-jejunonostomie

Drenarea endoscopică a pseudochistului pancreatic transpapilar a fost indicată în cazurile în care PP comunică cu DPP -5 (0,76%) pacienți [5]. Indicații: sindromul algic moderat-sever, dificultate de golire gastrică, obstrucție biliară și creștere în dinamică a PP. Diametrul mediu al PP a fost de 8,9+2,3 cm. Succesul tehnic – 100%. Durata spitalizării p/o în mediu - 5-6 zile.

Intervenții chirurgicale în cazurile de icter mecanic cauzat de PC. ***Colecisto- sau coledocojejunostomie și PJA pe ansă spiculată Roux*** au fost aplicate în 10 (1,53%) cazuri și ***CPJS cu colecisto- sau coledocojejunostomie pe ansa spiculată Roux*** în 36 (5,51%) cazuri *(Figura 4).*

Durata medie de spitalizare – 10±3 zile. Complicațiile p/o precoce – 12 (26,08%)cazuri, tardive – 25 (54,3%) cazuri. În 31 (67,3%)cazuri, recurența durerii a impus ST. ***Papilosfincterotomia endoscopică (PSTE)*** a fost efectuată la 47 (7,19%) pacienți cu icter mecanic. Indicații: stenoza PDM cu obstrucție de DPP, calculi al DPP, obstrucția ductului coledoc, PP. Succes tehnic – 95%. Complicațiile p/o: pancreatita acută – 7 (14,8%) pacienți, la care s-a inițiat tratament conservativ și la 1 (2,12%) pacient a fost depistată hemoragie, care a fost stopată endoscopic. ***Stentarea endoscopică a căii biliare principale*** a fost metoda la care au fost supuși 30 (4,59%) pacienți. Indicații: icterul mecanic sever apărut în rezultatul comprimării coledocului de către țesutul pancreatic, colangita și stenoza PDM. Complicațiile p/o: ocluzia stentului – 2 (13,3%) cazuri, migrarea stentului – 2 (13,3%)cazuri. Mortalitatea p/o nulă. ***Litextracția endoscopică din ductul Wirsung*** a fost indicat pacienților cu duct pancreatic dilatat, cu calculi sau stricturi de DPP [9,16]. A fost efectuată la 7 (1,07%) pacienți. Succesul tehnic a fost de 100%, iar complicațiile de PA apărute au fost rezolvate conservativ. Spitalizarea pacienților p/o a fost de 3-4 zile. ***Stentarea endoscopică a ductului Wirsung*** a fost efectuată la 5 (1,07%) pacienți, la care au fost depistați calculi în regiunea cefalopancreatică. Durata medie de menținere a stentului a constituit 45 zile. Ameliorarea durerii a fost observată instant la 4 (80,0%) pacienți. La 2 (40%) pacienți a fost detectată ocluzia stentului pentru care s-a reintervenit endoscopic.

Intervenții chirurgicale în fistule pancreatice. ***Rezecția pancreatică caudală asociată PJS*** a fost efectuată la 2 (0,3%) pacienți ca soluție chirurgicală pentru fistule pancreatice externe persistente, cu debit crescut, refractare la tratamentul conservator și endoscopic [7,8]. Evoluția p/o a fost favorabilă. ***Îndepărtarea fistulei, urmată de realizarea PJS*** a fost efectuată la 4 (0,6%) pacienți cu fistule pancreatice persistente, refractare la tratamentul conservator și endoscopic. S-a prac*ticat* aplicarea PJS Roux-en-Y. Evoluția p/o a fost favorabilă. ***Fistulojejunostomie (FJS)*** a fost efectuată la 4 (0,61%) pacienți. A permis prin configurarea unei anse jejunale în Y-Roux, oferind drenajul secrețiilor pancreatice în tractul digestiv [2,3]. Evoluția clinică favorabilă a confirmat utilitatea FJS în cazurile complexe, în care drenajul direct către duoden nu este fezabil din punct de vedere anatomic sau tehnic. ***Fistuloduodenostomia*** a reprezentat o soluție chirurgicală mai fiziologică în cazurile în care fistula pancreatică avea un traiect scurt și direct, localizată în vecinătatea cefalopancreasului (4 (0,61%) pacienți). Evoluția p/o a fost favorabilă, fără complicații.

Intervenții efectuate în ocluzia duodenală parțială cauzată de PC. Gastrojejunostomia a fost indicată ca intervenție de decompresiune digestivă la 3(045%) pacienți cu ocluzie intestinală secundară PC**.** Evoluția clinică a fost favorabilă, a arătat menținerea permeabilității anastomozei și evitarea malabsorbției.

Discuții.

Alegerea tipului de intervenție depinde de localizarea și extinderea leziunilor pancreatice, de gradul de afectare ductală și de prezența altor comorbidități [1,15]. Printre tehnicile chirurgicale se numără drenajele interne, destinate pacienților cu canal pancreatic principal dilatat, rezecțiile pancreatice recomandate în formele cu afectare segmentară, dar și intervenții de neuroliză [5,7,2]. *DPC* tratează eficace durerile invalidante la 70-90% cazuri, întrucât capul pancreasului este considerat ca un stimulator cardiac pentru durerea în PC și este rezervată cazurilor cu suspiciune de cancer, tromboză de venă splenică și hipertensiune portal [14]. *Drenare externă laparoscopică a PP* este metoda utilizată pentru pacienții la care drenajul intern nu a fost posibil sau contraindicat, cum ar fi în cazul PP situate în locații accesibile prin abord laparoscopic și care nu comunică cu ductul Wirsung Metoda poate servi ca etapă temporară înaintea unei intervenții definitive sau ca tratament paliativ în cazul pacienților cu risc operator crescut [9,10,11]. ST este o metodă eficientă și sigură pentru tratamentul antialgic la pacienții cu PCR refractară la tratament, cu o rată redusă a complicațiilor p/o și implicaţii benefice asupra calității vieții [13,21].

Concluzii.

1. Metodele clinice, de laborator, imagistice sunt o parte componentă importantă a algoritmului de diagnostic și determină tactica electivă de tratament (metode endoscopice, laparoscopice, laparotomice) a pacienților cu PC și complicațiile ei.

2. În urma unui tratament conservator eșuat, posibilitățile terapeutice încep de la cele mininvazive endoscopice combinat cu cel medicamentos: de la endoscopice (PST, drenaj cu aplicare de stent) la cel chirurgical (cu aplicarea de derivații/rezecții efectuate prin acces laparoscopic sau laparotomic.

3. Indicațiile forte pentru terapia endoscopică sunt stenozele simptomatice izolate ale DPP în porțiunea cefalică, persistența sindromului algic moderat-sever, dificultate de golire gastrică, obstrucție biliară și creștere în dinamică a PP, și nu în ultimul rând patologiile cu risc chirurgical înalt (denutriție, ciroză, hipertensiune portală).

4. Indicațiile către chirurgie laparoscopică sunt strict delimitate și direct proporționale cu severitatea leziunilor țesutului pancreatic, ducturilor pancreatice, patologiilor asociate. În pofida posibilităților tehnice aprecierea leziunii și severității acesteia va rămâne o prerogativă intraoperatorie: miniinvazivă sau chirurgia prin laparotomie.

5. Operațiile minim-invazive endoscopice și laparoscopice necesită indicații stricte, efectuarea lor în clinici specializate, specialiști de înaltă calificare și echipament performant, avantajele constând în durata scurtă a intervenției, complicații puține, rezultate cosmetice bune, spitalizare scurtă și respectiv costuri reduse.

6. Intervențiile chirurgicale deschise în PC și complicațiile ei își păstrează un rol important, în special în cazurile complicate, avansate sau refractare la terapiile minim invazive.

Bibliografie.

1. Cazac A. *Diagnosticul şi managementul chirurgical al pancreatitei cronice calculoase* Teza de doctorat. Chişinău, Moldova, 2005; p.133.
2. Conwell D., Lee L., Yadav D, et al. *American Pancreatic Association Practice Guidelines in Chronic Pancreatitis: evidence-based report on diagnostic guidelines*. Pancreas, 2019; 43:1143.
3. Dimcevski G., Erchinger F., Havre R., Gilja Oh. *Ultrasonography in diagnosing chronic pancreatitis: new aspects,* 2017; World journal of gastroenterology. 19 (42): 7247-57. doi:10.3748/wjg.v19.i42.7247.
4. Gagner, Michel & Palermo, Mariano. (2009). Laparoscopic Whipple procedure: Review of the literature. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*. 16. 726-30. 10.1007/s00534-009-0142-2.
5. Gardner T., Adler D., Forsmark C., et al. *ACG Clinical Guideline: Chronic Pancreatitis.* Am J Gastroenterol., 2020; 115:322.
6. Hotineanu A, Cazac A, Mihaela Monacu. *Pancreatita cronică – diagnostic și tratament mininvaziv endoscopic*. https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.23
7. Hotineanu V., Hotineanu A., Cazac A. și alții ”*Tratamentul chirurgical modern al pancreatitei cronice și complicațiilor evolutive”* În: Culegere de articole științifice consacrată aniversării a 90-a de la nașterea ilustrului medic și savant Nicolae Testemițanu, 2017; ISBN 978-9975-82-063-9.
8. Hotineanu V., Hotineanu A., Cazac A. etc. *Chirurgie – curs selectiv*, Chisinau, CEP Medicina, 2019; p. 490-537.
9. Kalayarasan R, Shukla A. Changing trends in the minimally invasive surgery for chronic pancreatitis. World J Gastroenterol. 2023.
10. Kazunori N., Hashimoto S. et al. *Current status of the diagnosis of chronic pancreatitis by ultrasonographic elastography*. The Korean Journal of Internal Medicine, 2022; 37(1):27-36. DOI: https://doi.org/10.3904/kjim.2021.252.
11. Lee CM, Yoon SY, Park S, Park SH. Laparoscopic Whipple's Operation for Locally Advanced Gastric Cancer Invading the Pancreas and Duodenum: a Case Report. *J Gastric Cancer*. 2019 Dec;19(4):484-492. doi: 10.5230/jgc.2019.19.e24. Epub 2019 Aug 1. PMID: 31897350; PMCID: PMC6928087.
12. Maire F., Palazzo M. *La douleur dans la pancréatite chronique: traitement médicamenteux, endoscopique ou chirurgical ?* POSTU'U, 2022 ;p.349-357.
13. Moldovan C., *Intervențiile chirurgicale minim invazive în pancreatitele cronice*, Chișinău, Moldova, 2019, P.89.
14. Neamţu C. *Diagnosticul şi managementul chirurgical al pseudochistului de pancreas*. Teza de doctorat. Chişinau, Moldova, 2006; p.140.
15. Pop Gh. *Pseudochist pancreatic*. Editura Mega, Cluj-Napoca, 2007; 160.
16. Popescu I. *Tratat de chirurgie.* Vol. IX. Partea a II-a. Chirurgie generală. Patologia ficatului. Editura Academiei Române, București, 2009; p.397-551.
17. Protocolul Clinic Naţional "*Pancreatita cronică la adult*". Chișinău, 2010
18. Radswiki, T., Niknejad, M. *Chronic pancreatitis*. (accessed on 18 Oct 2022) https://doi.org/10.53347/rID-12634.
19. Tirkes T., Shah Zk., Takahashi N. et al. *Reporting Standards for Chronic Pancreatitis by Using CT, MRI, and MR Cholangiopancreatography: The Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer*, 2019; Radiology. 290 (1): 207-215. doi:10.1148/radiol.2018181353.
20. Vege S., Chari S. *Chronic Pancreatitis.* N. Engl. J. Med., 2022; 386:869.
21. Wolske K.M., Ponnatapura J., Kolokythas O., Lauren M., Burke B., Tappouni R., Lalwani N. *Chronic Pancreatitis or Pancreatic Tumor? A Problem-solving Approach*, 2019; RadioGraphics. 39 (7): 1965-1982. doi:10.1148/rg.2019190011.

Acest articol a fost realizat prin implementarea proiectului din cadrul Programului de Stat (2024-2027), cifrul proiectului 080401.

C.Z.U.:61:378(478)(09)+614.2
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.2-82.47

DE LA INIȚIATIVĂ ACADEMICĂ LA INFLUENȚĂ SISTEMICĂ ÎN SĂNĂTATE: ISTORIA UNEI CATEDRE CU VIZIUNI REFORMATOARE

Ludmila GOMA[1], dr. în econ., conf. univ., ORCID: 0000-0003-3865-0909,
Nina GLOBA[1], dr. în șt. med., asist. univ., ORCID: 0000-0002-4709-1961,
Iuliana FORNEA[1], dr. în psihol., conf. univ., ORCID: 0000-0002-1500-216X,
Mariana CERNIȚANU[1], dr în psihol., conf. univ., ORCID: 0000-0001-6746-414X
Natalia DANILIUC[1], dr în psihol., conf. univ., ORCID: 0000-0003-1440-8704
Margarita CĂRĂRUȘ[1], asist. univ., ORCID: 0000-0001-7944-5907
Alina FERDOHLEB[1], dr. în șt. med., conf. univ., ORCID: 0000-0003-1344-5466

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

e-mail: *ludmila.goma@usmf.md*

Rezumat.

Articolul analizează impactul reformator al Catedrei de Economie, Management și Psihopedagogie din cadrul USMF „Nicolae Testemițanu”, fondată în 1997 de profesorul universitar Constantin Ețco. Prin integrarea unor științe transdisciplinare – economia, managementul și psihopedagogia – în formarea medicală, catedra a dezvoltat un model educațional aplicativ, orientat spre pregătirea liderilor, managerilor și pedagogilor reformei, dar și a medicilor cu cunoștințe și abilități economice, manageriale și de leadership. Această experiență, cu efecte durabile asupra politicilor de sănătate și a pregătirii resursei umane în domeniu, face parte astăzi din istoria formării moderne în medicina din Republica Moldova.

Cuvinte cheie: reformă educațională, interdisciplinaritate, psihopedagogie medicală, educație medicală, competențe transversale.

Summary. From academic initiative to systemic influence in health: the history of a department with reforming visions.

The article analyses the reforming impact of the Department of Economics, Management and Psychopedagogy within the “Nicolae Testemițanu” State Medical University, founded in 1997 by Professor Constantin Ețco. By integrating transdisciplinary sciences – economics, management and psychopedagogy – into medical training, the department has developed an applicative educational model, oriented towards training leaders, managers and reform pedagogues, as well as doctors with economic, managerial and leadership knowledge and skills. This experience, with lasting effects on health policies and the training of human resources in the field, is today part of the history of modern medical training in the Republic of Moldova.

Keywords: educational reform, interdisciplinarity, medical psycho-pedagogy, medical education, transversal competences.

Резюме. От академической инициативы к системному влиянию в здравоохранении: история кафедры с реформаторскими взглядами.

В статье анализируется реформаторское влияние кафедры экономики, менеджмента и психопедагогики в ГУМФ имени Николая Тестемицану, основанной в 1997 году профессором Константином Ецко. Интегрируя трансдисциплинарные науки – экономику, менеджмент и психопедагогику – в медицинскую подготовку, кафедра разработала прикладную образовательную модель, ориентированную на подготовку лидеров, управленцев и педагогов-реформаторов, а также врачей, обладающих экономическими, управленческими и лидерскими знаниями и навыками. Этот опыт, оказавший долгосрочное влияние на политику здравоохранения и подготовку кадров в этой области, сегодня является частью истории современной медицинской подготовки в Республике Молдова.

Ключевые слова: образовательная реформа, междисциплинарность, медицинская психопедагогика, медицинское образование, трансверсальные компетенции.

Introducere.

După 1990, Republica Moldova a intrat într-o perioadă de transformări majore, care au impus restructurarea sistemului de sănătate şi adaptarea învăţământului medical superior. Lipsa specialiştilor în economie şi management sanitar, alături de absenţa competenţelor psihopedagogice în rândul cadrelor universitare, a evidenţiat necesitatea urgentă a unei formări profesionale interdisciplinare [1].

În acest context, Catedra de Economie, Management şi Psihopedagogie în Medicină din cadrul USMF „Nicolae Testemiţanu" a jucat un rol transformator. Prin diversificarea curriculară, introducerea disciplinelor precum economia sănătăţii, managementul şi asigurările medicale, psihopedagogia medicală, dar şi prin implicarea în dezvoltarea politicilor educaţionale şi a reformei sistemului sanitar, catedra a devenit un model de adaptare la noile realităţi. Activitatea sa a vizat consolidarea competenţelor transversale ale viitorilor medici, promovarea unei culturi manageriale moderne şi profesionalizarea procesului didactic. Scopul lucrării: de a evidenţia contribuţiile multidimensionale ale catedrei la modernizarea educaţiei medicale şi sprijinirea reformelor din sănătate, demonstrând cum o structură academică interdisciplinară poate genera un impact sistemic durabil.

Materiale şi metode.

Studiul este o cercetare calitativă de tip istoric, bazată pe analiza documentară şi bibliografică. Sursele includ rapoarte ale catedrei, documente de acreditare, cercetări ale masteranzilor şi doctoranzilor, precum şi monografii aniversare. Metodologia a cuprins analiza de conţinut, sinteza tematică şi triangularea datelor pentru validare.

Rezultate şi discuţii.

În 1997, în contextul reformei sistemului de sănătate şi al tranziţiei socio-economice din Republica Moldova, a fost fondată, prin Ordinul Ministerului Sănătăţii nr. 968 din 24 septembrie, Catedra de Management şi Pedagogie în cadrul USMF „Nicolae Testemiţanu". Iniţiativa a aparţinut prof. univ. Constantin Eţco şi a fost susţinută de rectorul de atunci, acad. Ion Ababii. Ulterior, denumirea a fost extinsă la „Economie, Management şi Psihopedagogie în Medicină", reflectând o abordare integratoare. Noua catedră a continuat activitatea didactică în baza fostei catedre de Economie Politică (fondată în 1974, sef catedră, conf. univ., Dumitru Gortolomei), şi a adaptat conţinutul la noile cerinţe ale sistemului medical [2,3].

Timp de două decenii, catedra a fost un catalizator al modernizării învăţământului medical, prin extinderea ofertei curriculare, promovarea inovaţiei metodologice şi orientarea spre aplicabilitate practică. Sub conducerea unui lider cu spirit antreprenorial şi susţinută de un colectiv tânăr, ea a contribuit activ la reforma educaţională şi medicală, strategia ei fiind, formarea de competenţe în economia sănătăţii, management şi psihopedagogie, precum şi pe elaborarea de politici şi metodologii în colaborare cu instituţiile naţionale (Figura 1).

Figura 1. Profesorul universitar, şef catedră Economie, management şi psihopedagogie în medicină, C. Eţco, la Congresul III al specialiştilor din Sănătate Publică şi Management, 12.10.2007 [3]

Dimensiunea didactică și formarea profesională interdisciplinară. Interdisciplinaritatea și inovația au stat la baza activității catedrei, integrând în curriculum dimensiuni manageriale, sociale, psihologice și pedagogice. Sub viziunea prof. univ. Constantin Eţco, catedra a promovat competențele transversale și a contribuit la formarea unor specialiști conștienți, nu doar din punct de vedere profesional, ci și social, uman și etic. Oferta educațională a cuprins peste 20 de discipline, structurate pe domenii majore de formare, în concordanță cu transformările din sistemul de sănătate.

Domeniul Economie și Management în sănătate. Acest domeniu curricular a inclus discipline precum Bazele științelor economice, Management general, Economia ocrotirii sănătății și asigurările medicale, Managementul serviciilor de sănătate, Bazele legislației activității medicale, Marketing în medicină, Antreprenoriat medical. Prin integrarea acestor discipline inovatoare, curricula universitară a fost completată cu elemente fundamentale de alfabetizare economică și managerială a viitorilor medici.

Un moment esențial în consolidarea acestei direcții l-a constituit publicarea, în anul 2000, cu sprijinul Fundației Soros, a primului manual universitar – Economia Ocrotirii Sănătății – marcând instituționalizarea oficială a domeniului în Republica Moldova [4]. În acest context, dr. în economie Ludmila Goma, coautoare a manualului, a promovat o abordare sistemică a educației economice în medicină, subliniind rolul alfabetizării economice în funcționarea eficientă a instituțiilor medicale și a sistemului de sănătate în ansamblu [5]. Dr. Nina Globa a contribuit la fundamentarea disciplinei de management medical, structurând coerent conținutul și formând competențe manageriale la studenți [6]. Conf. univ. Victor Talmaci a consolidat disciplina „Bazele legislației în activitatea medicală". Toate aceste inițiative au fost coordonate de prof. univ. Constantin Eţco, a cărui viziune integratoare a stat la baza dezvoltării coerente a domeniului, sintetizată în lucrarea sa de referință Management în sistemul de sănătate, editată în 2006 [7].

Domeniul Medicină socială și Cercetare. Din 2001, catedra și-a extins misiunea educațională, asumându-și predarea disciplinelor Medicină socială, Biostatistică și Metodologia cercetării științifice pentru studenții Facultății de Stomatologie. Această extindere a fost însoțită de elaborarea unor lucrări metodice importante pentru instruirea universitară [8]. Printre cadrele didactice implicate în acest domeniu se numără Mihai Moroșanu, Alina Ferdohleb, Nina Globa, Angela Capcelea și Galina Buta.

Domeniul Psihologie și Sociologie Medicală, incluzând discipline ca Psihologie generală, Psihologie medicală, Psihologia comunicării, Psihologia clinică, Sociologia medicală, Comunicare și comportament în medicină, a contribuit la dezvoltarea dimensiunii umaniste a medicului. Aceste cursuri au cultivat empatia, abilitățile de comunicare și înțelegerea psihosocială a relației medic-pacient, reflectând importanța crescândă a psihologiei în pregătirea personalului medical. La fundamentarea curriculumului de Psihologie generală, un rol esențial l-a avut conf. univ. Iuliana Fornea. Contribuția sa inițială a fost completată și dezvoltată ulterior de o echipă dedicată acestui domeniu, incluzând specialiști precum Mariana Cernitanu, Natalia Daniliuc, Elena Davidescu și Margareta Cărăruș. Sub coordonarea profesorului Constantin Eţco, accentul a căzut pe abilitățile practice și componenta psihoemoțională a actului medical, cu elaborarea de lucrări didactice cheie [9, 10].

Domeniul Psihopedagogiei în învățământul medical superior. Catedra a avut un rol esențial în introducerea și dezvoltarea psihopedagogiei în învățământul medical superior din Republica Moldova. Inițiativa a fost lansată în 1997, la propunerea profesorului Constantin Eţco, cu sprijinul prorectorului Petru Galeţchi, printr-un curs de „Psihopedagogie" destinat masteranzilor și doctoranzilor, susținut de lectorul Iuliana Fornea. Acest demers a pus bazele unei formări pedagogice inovatoare, centrate pe student și metode interactive.

În 2000, profesorul Eţco și lectorul Fornea au extins inițiativa prin cursuri de perfecționare în psihopedagogie pentru șefii de studii ai USMF, și elaborarea unui modul de 100 de ore, integrat în programele de formare continuă. În 2003, disciplina „Psihopedagogia" a fost inclusă în programului de studii „Medicină", pentru studenții anului VI [11, 12].

Un moment definitoriu în instituționalizarea psihopedagogiei în învățământul medical superior a fost lansarea, în 2018, a Modulului de psihopedagogie pentru cadrele didactice medicale, echivalent cu 60 de credite ECTS. Destinat personalului medical fără formare pedagogică, conform Codului Educației, modulul a fost elaborat sub coordonarea prof. univ. Larisa Spinei, cu contribuțiile conf. univ. Ludmila Goma, dr. Nina Globa și asist. univ. Margarita Cărăruș. Programul a fost acreditat la nivel național în 2022.

Ulterior, modulul a fost implementat ca parte a instruirii continue, cu sprijinul unei echipe interdisciplinare din diverse catedre ale USMF. El a facilitat tranziția către metode moderne de învățare activă și a contribuit la dezvoltarea competențelor

pedagogice ale cadrelor universitare, sprijinind astfel creșterea calității învățământului medical. Structurat pe trei direcții – psihologia educației, pedagogia în învățământul medical superior și didactica medicală – curriculumul include 8 discipline obligatorii (ex. Fundamentele educației, Psihologia învățământului superior, Didactica specialităților medicale), 4 opționale (ex. Medicina bazată pe dovezi, Managementul calității) și 2 stagii de practică pedagogică. Programul este susținut de lucrări didactice de referință [13, 14].

Rolul catedrei în reformarea sistemului de sănătate din Republica Moldova. În colaborare cu Centrul Științifico-Practic de Sănătate Publică și Management Sanitar, au fost elaborate metodologii pentru salarizarea medicilor de familie și calculul costurilor serviciilor medicale, esențiale pentru fundamentele sistemului de finanțare. De asemenea, catedra a participat, alături de Ministerul Sănătății, la dezvoltarea conceptelor de asistență medicală primară și de medicină privată. Expertiza catedrei s-a reflectat în documente strategice majore, precum Politica Națională de Sănătate (2007–2021) și Strategia de dezvoltare a sistemului de sănătate (2008–2017). Pe plan instituțional, catedra a participat la elaborarea Strategiei de dezvoltare a USMF (2009–2011), prin implicarea directă a conf.univ. L. Goma și dr. N. Globa.

Contribuțiile individuale ale cadrelor didactice au completat efortul instituțional. Profesorul Constantin Ețco, în calitate de specialist principal în Ministerul Sănătății, a avut un rol-cheie în definirea cadrului normativ pentru asigurările medicale obligatorii, reformarea medicinei primare și spitalicești, precum și în elaborarea programelor naționale de sănătate. Ludmila Goma a participat la elaborarea criteriilor pentru analiza performanței spitalelor, iar Nina Globa a contribuit la redactarea Regulamentului-tip al Centrelor de Sănătate Publică.

În anul 2000, profesorul Constantin Ețco a fondat Asociația „Economie, Management și Psihologie în Medicină", creând o platformă științifică multidisciplinară. Aceasta a organizat în 2002 prima conferință științifică națională pe tema „Aspecte economice și financiare în reformarea Sistemului Sănătății" și a lansat în 2003 revista științifică „Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină", devenită un reper important în domeniu.

Între 2003 și 2010, catedra, în colaborare cu Școala de Sănătate Publică, a contribuit la elaborarea programelor de instruire în Economia Sănătății (coord. Ludmila Goma) și Management General (coord. Constantin Ețco, Nina Globa), formând peste 300 de manageri medicali.

Activitatea științifică. Direcțiile de cercetare au vizat sănătatea publică, managementul sanitar, politicile de finanțare și psihopedagogia medicală, în acord cu provocările sistemice actuale. Catedra a publicat peste 847 de lucrări științifice, inclusiv 16 monografii și 10 manuale, consolidând cercetarea

Figura 2. Colectivul catedrei și discipolii profesorului, la cei 15 ani de activitate, 2012 [3]

aplicată în domeniul sănătății. În 2011 a fost creat Laboratorul „Management și Psihologie” și lansat proiectul național „Eficientizarea mecanismelor de plată în contractarea serviciilor medicale calitative”, cu impact direct asupra reformei finanțării în sănătate.

Sub îndrumarea profesorului Ețco, activitatea științifică s-a concretizat și în numeroase teze de doctorat, acoperind direcții strategice relevante pentru dezvoltarea sistemului medical [15].

● Aspecte organizatorice și manageriale – 12 teze: abordând managementul instituțional și reformele sistemice (B.Untu, Șt. Gațcan, A. Bulgac, L. Apetri, I. Puiu, M. Costin, G. Păun, , V. Soltan, D. Șișcanu, G. Buta, A. Serbulenco, N. Globa ș.a.).

● Aspecte medico-sociale – 10 teze: axate pe sănătatea publică și integrarea serviciilor sociale (T. Steclaru, V. Vrabii, L. Vrabii, T. Costru, L. Munteanu, M. Ganea, N. Pobedinschi – Mihnevici, A. Bejenari, Al. Ferdohleb, T. Ghidirimschi).

● Asigurări medicale – 5 teze: concentrându-se pe modelele de finanțare și eficiență economică (G. Damașcan, V. Idrician, I. Malanciuc, El. Tintiuc, M. Buga).

● Aspecte medico-legale – 4 teze: analizând cadrul juridic și reglementările din domeniul sănătății (T. Guritenco, A. Pădure, V. Florea, A. Mecineanu).

● Promovarea modului sănătos de viață – 3 teze: dedicate intervențiilor educaționale și comunitare (Vf. Calmîc, E. Maximenco, G. Tomaș).

● Tehnologii informaționale –2 teze: aplicarea TI în sănătate (A. Grimut, A. Uncuță).

● Psihologie medicală – 2 teze: dezvoltarea dimensiunii psiho-pedagogice a formării medicale (M. Cernițanu, Iu. Fornea).

Reorganizarea și moștenirea academică. Începând cu 2014, Catedra de Economie, Management și Psihopedagogie în Medicină (Figura 2) a intrat într-un proces de reorganizare, adaptându-se cerințelor moderne ale învățământului medical. Între 2014–2017, a activat în cadrul Școlii de Management în Sănătate Publică (director: prof. univ. dr. hab. Oleg Lozan), promovând o instruire interdisciplinară și aplicativă. În 2017, odată cu recâștigarea autonomiei, catedra și-a redefinit prioritățile, asumând obiective vizionare. Decesul fondatorului, prof. univ. Constantin Ețco, a marcat un moment de cotitură. Sub conducerea prof. univ. Larisa Spinei, a fost continuată dezvoltarea formării psihopedagogice, prin implementarea modulului de 60 de credite ECTS, și consolidată componenta metodologică a instruirii.

Ca urmare a reformelor structurale, în anul 2020, catedra a fost comasată cu Catedra de Medicină Socială și Management (șef: Elena Raevschi), iar în 2022, disciplinele de psihologie și psihopedagogie au fost transferate la noua Catedră de Sănătate Mintală, Psihologie Medicală și Psihoterapie (șef: Jana Chihai). Aceste schimbări au reflectat o reevaluare strategică a curriculei și au dezvoltat abordările interdisciplinare.

Moștenirea catedrei persistă prin influența sa asupra programelor psihopedagogice, politicilor educaționale ale USMF, direcțiilor de cercetare și formării competențelor transversale ale viitorilor medici. Viziunea prof. Ețco este în continuare apreciată. După cum afirma academicianul Ion Ababii: „Ceea ce s-a făcut la catedra d-lui C. Ețco, a fost posibil doar la catedra d-lui Ețco” [16].

Evoluția catedrei demonstrează că valoarea unei școli academice nu depinde de forma sa administrativă, ci de ideile și oamenii care o susțin. Spiritul inițiat de prof. Ețco trăiește mai departe prin educație centrată pe student, gândire critică, empatie și dialog [16]. Îndemnul Domniei sale: „Dacă, în virtutea vieții, nu putem șterge trecutul, cu siguranța putem schimba viitorul... Să nu-i lăsăm pe alții s-o facă în locul nostru” dăinuie și azi [17].

Analiza evoluției acestei catedre scoate în evidență importanța gândirii sistemice, a leadership-lui academic și a interdisciplinarității în modernizarea continuă a învățământului medical. Istoricul acestei catedre ar putea servi ca model pentru alte structuri universitare aflate în tranziție, oferind un exemplu de reziliență intelectuală și reformă educațională sustenabilă.

Concluzii.

1. Reforma sistemului de sănătate a impus necesitatea formării specialiștilor în economie, management și psihopedagogie medicală. Catedra de Economie, Management și Psihopedagogie a USMF „Nicolae Testemițanu” s-a afirmat ca model de răspuns academic eficient la aceste cerințe.

2. Prin programe inovatoare, formare continuă și implicare în politici naționale – inclusiv în implementarea asigurărilor medicale – catedra a contribuit esențial la modernizarea învățământului medical și a sănătății publice.

3. Integrarea psihopedagogiei în curriculum a susținut o educație centrată pe student și a ridicat calitatea procesului didactic. Moștenirea catedrei rămâne activă și influentă, chiar și după reorganizările instituționale.

Bibliografie.

1. Ețco, C., Ciocanu, M., Buga, M. Aspecte de dezvoltare a sistemului de sănătate din Republica Moldova. În: *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei*, 2008, nr. 2, pp. 219–225. ISSN 1857-0011.
2. Ețco, C. et al. *Catedra Economie, Management şi Psihopedagogie la 10 ani*. Chișinău: Epigraf, 2007, 280 p. ISBN 978-9975-924-96-2.

3. Eţco, C. et al. *Catedra Economie, Management şi Psihopedagogie în medicină (15 ani de activitate didactică şi ştiinţifică)*. Tipografia „PRIMEX-COM" SRL, Chişinău: Epigraf, 2013, 324 p. ISBN 978-9975-4209-5-2.
4. Eţco, C., Goma, L., Reabov, E., Marin, S., Globa, N. *Economia ocrotirii sănătăţii*. Chişinău: Epigraf, 2000, 379 p. ISBN 9975-903-09-6.
5. Goma, L. Economia sănătăţii ca ştiinţă şi obiect de studiu: evoluţie şi perspective de dezvoltare. În: *Sănătate Publică şi Management în Medicină*. Chişinău, 2011, nr. 3, pp. 9-11. ISSN 1729-8687.
6. Eţco, C., Globa, N. Managementul din instituţiile medicale şi căile de eficientizare a lui. În: *Sănătate Publică, Economie şi Management în Medicină*. Chişinău, 2005, nr.2, pp. 4–9. ISSN 1729-8687.
7. Eţco, C. *Management în sistemul de sănătate*. Chişinău: Epigraf, 2006, 862 p. ISBN 978-9975-924-79-5.
8. Eţco, C., Moroşanu, M., Capcelea, A. *Medicina Socială*. (Îndrumar metodic). Chişinău: C.E.P. Medicina, 2005, 304 p. ISBN 9975-907-98-9.
9. Eţco, C. et al. *Psihologie generală: Suport de curs*. Chişinău: C.E.P. „Medicina", 2007, 366 p. ISBN 978-9975-9528-4-2
10. Eţco, C., Cernițanu, M., Fornea, Iu., Daniliuc, N., Cărăruș, M., Goma, L. *Psihologie Medicală*. (Suport de curs). Chişinău: C.E.P. „Medicina", 2013, 270 p. ISBN 978-9975-113-97-7.
11. Goma, L., Cernițanu, M., Globa, N., Cărăruș, M. Abordări privind formarea psihopedagogică a cadrelor didactice universitare cu profil medical. În: *Materialele Congresului consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universităţii de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu"*. Chișinău, 2020 p. 113.
12. Goma, L., Cernițanu, M., Globa, N., Cărăruș, M. (2021). Pedagogia învățământului medical superior: File istorice. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău, 2021, nr. 3(90), pp. 78-79. ISSN 1729-8687. ISSN 1729-8687.
13. Fornea, Iu., Eţco, C., Globa, N. *Ghid de elaborare a îndrumărilor metodologice pentru instruirea universitară.* Chişinău: C.E.P. Medicina, 2014, 83 p. ISBN 978-9975-118-27-9.
14. Eţco, C., Davidescu, E. *Didactica Universitară, partea I, II*. Tipografia Centrală, Chișinău, 2011, 285 p. ISBN 978-9975-78-970-7.
15. *Constantin Eţco, cinstindu-i memoria…Evenimente probate prin documente, care au imortalizat numele profesorului* (alcătuitor: Ludmila Eţco; coordonator: N. Zarbailov). Chișinău: Epigraf, 2023, 180 p. ISBN 978-9975-60-525-0.
16. Fornea, I. În memoria profesorului universitar Constantin Eţco: 80 de ani de la naștere. În: *Sănătate Publică, Economie şi Management în Medicină*. Chișinău, 2021, nr. *3*(90), pp. 80-81. ISSN 1729-8687.
17. Belâi, L. Constatin Eţco, magul din ţara gorunilor: O pagină palpitantă din Marea Carte a Medicinei Moldave. Chișinău: Epigraf, 2021,408 p. ISBN 978-9975-60-407-9.

CZU: 616.12-008.46-036.11:614.21(478)
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.2-82.48

CARACTERISTICELE CLINICE ȘI MANAGEMENTUL ÎNDELUNGAT AL PACIENȚILOR SPITALIZAȚI CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ ACUTĂ: REZULTATELE ESC HEART FAILURE LONG-TERM REGISTRY REPUBLICA MOLDOVA

[1]**Dorin LÎSÎI,** dr. st. med, conferențiar cercetător
[1]**Janna CAZACU,** medic cardiolog, cercetător științific
[2]**Silvia FILIMON,** dr. șt. med. conferențiar cercetător
[3]**Aliona GRIVENCO,** dr. șt. med., șef secție
[1]**Oxana PRISCU,** dr. șt. med, cercetător științific superior
[1]**Natalia BOTNARI,** medic cardiolog
[1]**Eleonora VATAMAN,** dr. hab. șt. med, prof. universitar, coordonator național

[1]IMSP Institutul de Cardiologie, Republica Moldova, Chișinău
[2]Univestitatea de Stat de Medicină și Farmacie ”Nicolae Testemițanu”, Chișinău
[3]IMSP Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău

e-mail:*vataman.eb@gmail.com*

Rezumat.

Scopul: descrierea și analiza lotului total de pacienți internați cu insuficiență cardiacă acută, care au fost incluși în ESC Heart Failure Long-Term Registry Republica Moldova (ESC-HF-LT Registry RM), a diferențelor lor de sex și evoluția aderenței la tratamentul medicamentos optim de-a lungul ultimilor zece ani în RM.

Material și metode. Lotul de studiu a constituit 254 de pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani, internați cu insuficiență cardiacă (IC) acută în perioada anilor 2011 – 2014 în 2 centre din Republica Moldova.

Rezultate. Majoritatea pacienților internați au fost bărbați (64,9%), cu vârsta medie mai mare la femei. Cauza principală a IC a fost cardiopatia ischemică. Hipertensiunea arterială a fost întâlnită mai frecvent la femei: 80,9% vs 67,9% la bărbați, $p<0,05$, iar printre bărbați au fost mi mulți fumători și consumători de alcool. Cauza principală de internare a fost insuficiența cardiacă exacerbată, ca și la pacienții incluși în registrul ESC-HF-LT. Valorile medii ale FE a VS au fost mai mari la femei: 44,1% vs 37,3% la bărbați, $p<0,01$. Rata de mortalitate și re-internări la 12 luni au fost similare în grupurile de pacienți de sex feminin și masculin.

Concluzie. Caracteristicele clinice și rezultatele la 12 luni ale pacienților internați cu insuficiență cardiacă în Republica Moldova au fost asemănătoare comparativ cu pacienții din alte țări incluși în ESC Heart Failure Long-term Registry. Rata prescrierii medicamentelor pentru tratamentul optim al insuficienței cardiace pe parcursul ultimilor ani a fost înaltă, în special, pentru IECA/ARA și beta-adrenoblocante și cu o dinamică pozitivă a prescrierii inhibitorilor de SGLT-2.

Cuvinte cheie: Insuficiență cardiacă, Republica Moldova, ESC Heart Failure Long term Registry.

Summary. Clinical characteristics and long-term management of hospitalized patients with acute heart failure: results of the ESC Heart Failure Long-Term Registry Republic of Moldova.

Purpose. description and analysis of the hospitalized patients with acute heart failure, who were included in the ESC Heart Failure Long-Term Registry Republic of Moldova (ESC-HF-LT Registry RM), their gender differences and the evolution of adherence to optimal drug treatment over the last ten years in the RM.

Material and methods. The study group consisted of 254 patients older than 18 years, hospitalized with acute heart failure (HF) during the period 2011 - 2014 in 2 centers in the Republic of Moldova.

Results. The majority of hospitalized patients were men (64.9%), with a higher mean age in women. The main cause of HF was ischemic heart disease. Arterial hypertension was more common in women: 80.9% vs 67.9% in men, $p<0.05$, but among men there were fewer smokers and alcohol drinkers. The main cause of admission was exacerbated heart failure, in patients included in the ESC-HF-LT registry. The mean LV EF values were higher in women: 44.1% vs 37.3% in men, $p<0.01$. Mortality and readmission rates at 12 months were similar in the female and male patient groups.

Conclusion. The clinical characteristics and 12-month outcomes of patients hospitalized with heart failure in the Republic of Moldova were similar compared to patients from other countries included in the ESC Heart Failure Long-term Registry. The rate of drug prescription for the optimal treatment of heart failure in recent years has been high, especially for ACE inhibitors/ARBs and beta-blockers, with a positive trend in the prescription of SGLT-2 inhibitors.

Keywords: Heart failure, Republic of Moldova, ESC Heart Failure Long term Registry.

Introducere.

Se estimează, că în lume sunt peste 64 de milioane de oameni, care suferă de insuficiență cardiacă (IC) și prevalența acestui sindrom în țările dezvoltate constituie între 1% și 2% din totalul al populației adulte [1].

Prognosticul pacientului cu IC s-a îmbunătățit semnificativ ultimii 30 de ani odată cu apariția studiilor clinice și posibilităților noi de tratament, care au arătat că viitorul sumbru al pacienților cu IC poate fi modificat considerabil. Totuși, nu există nici o îndoială că prognosticul rămâne prost și calitatea vieții rămâne sever redusă. În modelele ajustate în funcție de vârstă și factori de risc, insuficiența cardiacă apărută a contribuit la creșterea riscului de deces de cinci ori [2].

Managementul pacienților cu IC ar trebui să fie ghidat de protocoale, care sunt bazate pe studiile clinice, rezultatele cărora au demonstrat beneficii pentru această categorie de pacienți. Totodată, registrele acumulează datele care pot ajuta la îmbunătățirea îngrijirii atât prin contribuția cu dovezi, cât și prin monitorizarea conformității cu ghidurile existente [3].

În cadrul programului EORP (EURObservational Registry Programe) al Societății Europene de Cardiologie (SEC) a fost inițiat registrul pe termen lung ESC Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT), la care au fost invitate să participe toate societățile naționale de cardiologie, aparținând SEC și are ca obiectiv principal descrierea a epidemiologiei clinice a pacienților ambulatorii și internați cu IC din țările europene și mediteraneene, rezultatelor supravegherii lor la 12 luni și a proceselor diagnostice și terapeutice utilizate în îngrijirea acestor pacienți [4].

Republica Moldova, în calitate de țară membră a SEC, a participat la acest registru, deoarece nu există o bază de date națională disponibilă privind această boală gravă. Iar, scopul studiului prezent a fost în descrierea lotului de pacienți internați cu IC, rezultatele la 12 luni și diferențele de sex.

Material și metode.

Lotul de studiu implicat în registrul ESC Heart Failure Long-Term Registry a fost constituit din pacienții internați în perioada anilor 2011 – 2014 în 2 centre din Republica Moldova: IMSP Institutul de Cardiologie și IMSP SCM ”Sfânta Treime”. Conform recomandărilor comitetului de conducere al ESC Heart Failure Long-Term Registry pacienții au fost înrolați într-o zi din săptămână, pentru a facilita consecutivitatea înscrierii, iar din toamna anului 2013 – 5 zile pe sezon și apoi monitorizați cel puțin 1 dată pe an. Criteriile de includere în studiu au fost prezența unei forme a IC acute și necesitatea tratamentului în staționar. Unicul criteriu de excludere a fost vârsta pacientului mai mică de 18 ani. Datele au fost colectate conform chestionarului registrului. Toți pacienții înainte de a fi înrolați au semnat consimțământul informat.

Pentru comparație a fost analizată cohorta studiului *ALTERICC* - „*Alternative terapeutice noi de ameliorare a prognozei de lungă durată a pacienților cu insuficiență cardiacă cronică prin implementarea strategiilor chirurgicale, intervenționale și de recuperare perioperatorie” realizat în Republica Moldova în anii 2020-2023*. Cercetarea a constituit un studiu prospectiv, care a inclus 275 pacienți cu IC cronică de etiologie ischemică, investigați la 3 și 12 luni după revascularizare miocardică prin by-pass coronarian sau intervenție coronariană percutană. În cadrul vizitelor, toți subiecții au fost supuși unui examen clinic obiectiv, cu notarea datelor demografice, factorilor de risc și comorbidităților, dar și tratamentului medicamentos administrat, s-a evaluat nivelul seric al NT-proBNP, s-a efectuat ecocardiografie transtoracică. La finele cercetării pacienții au fost interogați despre spitalizările produse în perioada de supraveghere si cauza acestora.

Rezultate.

În total în studiul ESC-HF-LT RM au fost incluși în studiu 254 pacienți cu vârsta medie de 63,3±0,7 ani, dintre care 165 au fost bărbați (64,9%) și 89 – femei (35,1%), $p<0,01$. Vârsta medie a fost semnificativ mai mare în grupul de femei (tabelul 1). Cauzele insuficienței cardiace și rata de co-morbidități au fost similare în ambele grupuri. La bărbați s-a determinat o rată mai mare a consumătorilor de alcool și fumătorilor, iar în grupul de femei a fost mai mare rata celor, care au administrat tratament antihipertensiv.

Profilurile clinice ale insuficienței cardiace la momentul includerii în studiu au fost repartizate asemănător între grupuri, cu excepția ratei pacienților cu sindrom coronar acut, care a fost mai mare la femei (tabelul 2). Clasa funcțională NYHA a insuficienței cardiace a fost similară la etapa inițială în ambele grupuri, ca și prezența semnelor de insuficiență cardiacă, cu excepția hepatomegaliei, care s-a depistat mai frecvent la bărbați.

Rezultatele investigațiilor instrumentale efectuate la includerea în studiu denotă, că valorile medii ale TA sistolice și FE a VS au fost semnificativ mai mari în grupul pacienților de sex feminin, iar valoarea medie a diametrului telediastolic al VS a fost mai mare în grupul de bărbați (tabelul 3).

Totodată, la pacienții din grupul de sex masculin s-a constatat, că ratele prezenței undei ”Q” patologic

Tabelul 1.

Caracteristica lotului de studiu ESC-HF-LT RM: în total și pe grupuri în dependență de sex la etapa inițială

Parametrul		Total		Sex				p
				masculin		feminin		
		N	%	N	%	N	%	
Vârsta medie, M±m		254	63,3±0,7	165	62,3±0,9	89	65,1±1,0	<0,05
Istoric de insuficienta cardiaca	nu	30	11,9	19	11,6	11	12,4	>0,05
	da, fără spitalizări anterioare	64	25,3	40	24,4	24	27,0	
	da, cu spitalizări anterioare	159	62,8	105	64,0	54	60,7	
Nr. zilelor de spitalizare în ultimul an, M±m		113	11,5±0,8	73	11,9±1,1	40	11,0±0,8	>0,05
Etiologia primara a IC	CPI	161	63,4	106	64,2	55	61,8	>0,05
	HTA*	46	18,1	27	16,4	19	21,3	
	CMPD*	23	9,1	15	9,1	8	9,0	
	Valvulopatie	10	3,9	5	3,0	5	5,6	
	alte	14	5,5	9	5,4	5	5,6	
Indicele masei corporale (kg/m^2), M±m		252	29,5±0,4	163	29,1±0,5	89	30,2±0,7	>0,05
Tabagism	nu	155	61,0	74	44,8	81	91,0	<0,001
	curent	30	11,8	29	17,6	1	1,1	
	ex-fumator	69	27,2	62	37,6	7	7,9	
Fibrilatie ariala	nu	122	48,0	83	50,3	39	43,8	>0,05
	permanenta	99	39,0	65	39,4	34	38,2	
	persistenta	19	7,5	11	6,7	8	9,0	
	paroxistica	14	5,5	6	3,6	8	9,0	
Diabet zaharat		67	26,5	40	24,2	27	30,7	>0,05
Consumul de alcool	niciodată	76	30,3	30	18,4	46	52,3	<0,001
	în trecut	50	19,9	31	19,0	19	21,6	
	ocazional	123	49,0	100	61,3	23	26,1	
	zilnic	2	0,8	2	1,2	0	0,0	
Boala arterială periferică		38	15,0	27	16,4	11	12,4	>0,05
Tratament antihipertensiv anterior		184	72,4	112	67,9	72	80,9	<0,05
BPCO		69	27,2	47	28,5	22	24,7	>0,05
Anemie		31	13,2	17	11,2	14	17,1	>0,05
By-pass aorto-coronar		14	5,5	12	7,3	2	2,2	>0,05
Angioplastie coronariana		23	9,1	19	11,5	4	4,5	>0,05

Notă: HTA- hipertensiune arterială; CMPD – cardiomiopatie dilatativă

Tabelul 2.

Evaluarea clinică inițială ESC-HF-LT RM: în total și pe grupuri în dependență de sex

Parametrul		Total		Sex				p
				masculin		feminin		
		N	%	N	%	N	%	
Tipul de insuficiență cardiacă	De novo	25	10,7	16	10,5	9	11,1	>0,05
	Exacerbată	208	89,3	136	89,5	72	88,9	
Profilurile clinice ale insuficienței cardiace acute	Edem pulmonar	5	2,1	3	2,0	2	2,4	<0,05
	IC exacerbată	151	64,5	106	69,7	45	54,9	
	IC hipertensivă	41	17,5	25	16,4	16	19,5	
	IC dreapta	8	3,4	6	3,9	2	2,4	
	IC în SCA	29	12,4	12	7,9	17	20,7	
CF NYHA	NYHA II	26	11,2	13	8,7	13	15,9	>0,05
	NYHA III	188	80,7	126	83,4	62	75,6	
	NYHA IV	19	8,1	12	7,9	7	8,5	
Raluri pulmonare		114	48,9	75	49,7	39	47,6	>0,05
Ritmul galopului		34	14,6	24	15,9	10	12,2	>0,05
Hipoperfuzie periferică		77	33,0	52	34,4	25	30,5	>0,05
Presiune venoasă jugulară majorată		43	20,1	32	23,0	11	14,7	>0,05
Pleurezie		42	18,0	26	17,2	16	19,5	>0,05
Hepatomegalie		145	62,0	105	69,1	40	48,8	<0,01
Edeme periferice		154	65,8	104	68,4	50	61,0	>0,05

Tabelul 3.

Investigațiile instrumentale efectuate la pacienții din grupurile de studiu ESC-HF-LT RM

Parametrul	Total		Sex				P
			masculin		feminin		
	N	M±m	N	M±m	N	M±m	
FCC, b/min	254	90,0±1,4	165	88,4±1,6	89	92,8±2,6	>0,05
TA sistolică, mmHg	254	140±1,8	165	137±2,1	89	145±3,0	<0,05
TA diastolică, mmHg	254	84,1±0,9	165	83,4±1,1	89	85,5±1,6	>0,05
Durata complexului QRS, ms	226	94,8±1,5	146	95,1±1,8	80	94,3±2,7	>0,05
Durata intervalului QT, ms	226	358±3,4	146	359±4,3	80	355±5,6	>0,05
FE a VS, %	190	39,4±1,0	131	37,3±1,1	59	44,1±1,8	<0,01
Diametrul telediastolic al VS, mm	189	59,9±0,7	130	61,7±0,9	59	55,9±1,1	<0,001
Diametrul AS, mm	129	4,9±0,05	87	4,9±0,06	42	5,0±0,09	>0,05

la ECG și regurgitării tricuspide moderat – severe determinate la ecocardiografie (EcoCG) au fost mai mari, comparativ cu grupul de femei (tabelul 4).

Rezultatele investigațiilor de laborator denotă, că valorile medii ale ureei, creatininei, potasiului și bilirubinei totale au fost mai mari în grupul pacienților de sex masculin (tabelul 5). În grupul de femei s-a determinat, că valoarea medie a hemoglobinei în ser a fost mai mică, iar valoarea medie a colesterolului total în ser mai mare, comparativ cu grupul de bărbați.

Analiza tratamentului medicamentos administrat în grupul total de studiu a evidențiat, că rata pacienților, care au administrat inhibitorii enzimei de conversie a angiotenzinei II (IECA II) a crescut de

Tabelul 4.

Investigațiile instrumentale efectuate la pacienții din grupurile de studiu ESC-HF-LT RM (prelungire)

Parametrul		Total		Sex				p
				masculin		feminin		
		N	%	N	%	N	%	
Ritmul cardiac	Sinusal	118	52,0	76	52,1	42	51,9	>0,05
	Fibrilație/flutter atrial	106	46,7	68	46,5	38	46,9	
	Ritm ECS	3	1,3	2	1,4	1	1,2	
Bloc de ram stâng f. Hiss		26	11,5	16	11,0	10	12,5	>0,05
Hipertrofia VS (ECG)		95	42,0	61	41,8	34	42,5	>0,05
Unda ”Q” patologică (ECG)		48	21,2	40	27,4	8	10,0	<0,01
Congestie pulmonară (radiologic)		130	74,7	90	73,8	40	76,9	>0,05
Regurgitare mitrală moderat-severă (EcoCG)		161	84,3	114	86,4	47	79,7	>0,05
Stenoză aortică moderat-severă (EccoCG)		20	10,4	11	11,3	9	8,5	>0,05
Regurgitare aortică moderat-severă (EcoCG)		42	22,0	30	22,7	12	20,3	>0,05
Regurgitare tricuspidă moderat-severă (EcoCG)		151	78,6	110	82,7	41	69,5	<0,05

Tabelul 5.

Investigații de laborator efectuate la pacienții din grupurile de studiu ESC-HF-LT RM

Parametrul	Total		Sex				P
			masculin		feminin		
	N	M±m	N	M±m	N	M±m	
Leucocite în ser (10^9/l)	234	7,1±0,1	152	7,4±0,2	82	6,7±0,2	<0,05
Hemoglobina (g/l)	234	134±1,3	152	138±1,6	82	127±2,2	<0,001
Creatinina în ser (mcmol/l)	228	96,8±2,5	146	104±3,2	82	83,6±3,4	<0,001
Ureea în ser (mmol/l)	206	10,1±0,8	138	11,3±0,9	68	7,9±0,7	<0,05
Acidul uric în ser (mg/dl)	151	7,1±0,2	95	7,3±0,3	56	6,9±0,3	>0,05
Colesterolul total în ser (mmol/l)	231	4,7±0,08	150	4,5±0,1	81	5,0±0,1	<0,01
Glicemia a jeun (mmol/l)	232	5,9±0,2	150	5,7±0,2	82	6,3±0,3	>0,05
NT-proBNP (pg/ml)	65	1755±207	43	1877±306	22	1557±257	>0,05
Sodiu (mmol/l)	223	142±0,2	147	142±0,3	76	143±0,3	>0,05
Potasiu (mmol/l)	225	4,7±0,04	147	4,8±0,05	78	4,6±0,06	<0,01
Bilirubina totală (mmol/l)	204	19,7±0,8	139	20,6±1,0	65	17,3±1,0	<0,05

la 55,5% la etapa inițială a studiului până la 64,7% la etapa de externare din staționar, celor care au administrat antagoniștii receptorilor de angiotenzină (ARA) de la 11,3% până la 24,1%, respectiv, celor care au administrat beta-adrenoblocante de la 56,3% până la 76,8%, respectiv și celor care au administrat antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi (ARM) de la 64,2% până la 71,1%, respectiv (tabelul 6). Totodată, nu s-au evidențiat diferențe concludente ale ratelor de administrare ale IECA II, ARA și beta-adrenoblocantelor între bărbați și femei la toate etapele de supraveghere. De asemenea, s-a constatat că în grupul pacienților de sex feminin, în timpul aflării în staționar și la externare, ARM au fost recomandați mai rar comparativ cu grupul de bărbați. Concomitent s-a stabilit, că în staționar diureticul oral a fost recomandat mai frecvent în grupul de pacienți de sex masculin.

Pe parcursul aflării pacienților în staționar nu s-a constatat nici un caz de deces (tabelul 7).

Tabelul 6.

Tratamentul medicamentos optim al IC administrat în grupurile de studiu ESC-HF-LT RM

Parametrul		Total		Sex				p
				masculin		feminin		
		N	%	N	%	N	%	
IECA II administrat	Până la spitalizare	136	55,5	83	52,2	53	61,6	>0,05
	În staționar	158	62,7	104	63,8	54	61,7	
	La externare	148	64,7	99	67,4	49	59,8	
ARA administrat	Până la spitalizare	28	11,3	16	9,9	12	14,0	>0,05
	În staționar	42	17,2	28	17,5	14	16,7	
	La externare	53	24,1	31	22,0	22	27,8	
Beta-adrenoblocantul administrat	Până la spitalizare	139	56,3	83	50,9	56	66,7	>0,05
	În staționar	206	81,4	130	78,8	76	86,4	
	La externare	182	79,8	118	80,8	64	78,0	
ARM administrat	Până la spitalizare	163	64,2	112	67,9	51	57,3	>0,05
	În staționar	179	70,5	125	75,8	54	60,7	<0,05
	La externare	162	71,1	112	76,7	50	61,0	<0,05
Diureticul oral administrat	Până la spitalizare	163	65,2	107	65,7	56	64,4	>0,05
	În staționar	182	71,7	124	75,2	58	65,2	<0,05
	La externare	195	85,2	126	85,7	69	84,1	>0,05

Tabelul 7.

Evaluarea clinică la etapa de externare din staționar studiul ESC-HF-LT RM: în total și pe grupuri în dependență de sex

Parametrul		Total		Sex				p
				masculin		feminin		
		N	%	N	%	N	%	
Decedați		0	0	0	0	0	0	>0,05
CF NYHA	NYHA I	5	2,2	1	0,7	4	4,9	<0,01
	NYHA II	114	50,7	68	47,2	46	56,8	
	NYHA III	101	44,9	73	50,7	28	34,6	
	NYHA IV	5	2,2	2	1,4	3	3,7	
Raluri pulmonare		17	7,5	12	8,2	5	6,2	>0,05
Presiune venoasă jugulară majorată		21	9,4	14	9,7	7	8,7	>0,05
Hepatomegalie		105	46,3	75	51,4	30	37,0	<0,05
Edeme periferice		23	10,1	14	9,6	9	11,1	>0,05
FCC, b/min (M±m)		73,0±0,6		72,3±0,7		74,3±1,3		>0,05
TA sistolică, mmHg (M±m)		122±0,8		122±1,0		124±1,3		>0,05
TA diastolică, mmHg (M±m)		76,3±0,5		76,2±0,6		76,6±0,7		>0,05

Totodată, la etapa de externare din staționar 7,5% din pacienții incluși în studiu aveau raluri pulmonare, 9,4% - presiune venoasă jugulară majorată, 46,3% - hepatomegalie și 10,1% - edeme periferice. În grupul pacienților de sex masculin rata celor cu CF III NYHA a insuficienței cardiace a fost mai mare și respectiv, celor cu CF I și II NYHA, mai mică, comparativ cu grupul de femei. De asemenea, în grupul de bărbați rata celor cu hepatomegalie a fost semnificativ mai mare.

Pe parcursul la 12 luni rata de mortalitate a constituit 27,2% în lotul de studiu (tabelul 8). Majoritatea deceselor au fost din cauză cardiovasculară (69,6%) și au avut loc la domiciliu (62,3%). Rata de re-internări pe parcursul la 1 an a fost de 33,9%. Nu s-au determinat diferențe concludente între grupurile de pacienți de sex feminin și masculin ale ratelor de deces și re-internări la 12 luni de supraveghere.

Particularitățile sindromului de insuficiență cardiacă în cohorta studiului *ALTERICC*.

Cohorta cercetată în studiul *ALTERICC* a prezentat caracteristici distincte. Astfel, rata femeilor în lotul general a fost semnificativ mai redusă față de cea studiată în cadrul ESC-HF-LT Registry, constituind 21,1%; bărbații reprezentând majoritatea – 78,9%. Vârsta medie la nivel de cohortă a constituit 63,1±0,54 ani, dintre care majoritatea (53,1%) au fost încadrați în grupul de vârstă 60-74 ani, 37,5% avut vârsta cuprinsă în intervalul 45-59 ani, 5,1% au aparținut grupului de vârstă 75-90 ani și 4,4% au format grupul 25-44 ani.

Toți pacienții incluși în studiul *ALTERICC* au suportat revascularizare miocardică, fiind investigați la 3 luni după evenimentul acut. Astfel, 45,5% dintre subiecții cohortei au suportat intervenție coronariană percutană, iar 54,5% – by-pass coronarian. Dintre pacienții care au fost supuși revascularizării miocardice chirurgicale, 31,1% au suportat by-pass coronarian izolat, 50,3% – by-pass coronarian asociat cu corecție valvulară, 15,2% – by-pass coronarian asociat cu corecție valvulară și plastie de anevrism, iar 3,3% – by-pass coronarian asociat cu reconstrucție ventriculară stângă.

În același timp, toți subiecții din cohorta *ALTERICC* au prezentat IC cronică de origine ischemică. Din punct de vedere al manifestărilor clinice ale IC, la etapa de 3 luni după revascularizare miocardică, au prevalat pacienții cu CF II NYHA, aceștia constituind 81,8%, pe când doar 18,2% au prezentat CF III NYHA. Repartiția conform clasificării NYHA nu s-a modificat pe parcursul supravegherii, reprezentând 84,5% având CF II NYHA și 15,5% – CF III NYHA la 12 luni după evenimentul cardiac acut.

Analizând distribuția pacienților conform fenotipului de IC la etapa de 3 luni după revascularizare miocardică, am remarcat o predominare a fenotipului IC cu fracția de ejecție păstrată, constituind 64,0%, iar 16,0% au prezentat IC cu fracția de ejecție ușor redusă și 20,0% - IC cu fracția de ejecție redusă. Ponderea IC cu fracția de ejecție păstrată s-a majorat constant, fiind

Tabelul 8.

Evaluarea pacienților peste 12 luni de la includerea în studiul ESC-HF-LT RM

Parametrul		Total		Sex				p
				masculin		feminin		
		N	%	N	%	N	%	
Decedați		69	27,2	45	27,3	24	27,0	>0,05
Locul decesului	La domiciliu	43	62,3	29	64,4	14	58,3	>0,05
	Loc public	4	5,8	3	6,7	1	4,2	
	Camera de urgență	3	4,3	1	2,2	2	8,3	
	La spital	19	27,6	12	26,7	7	29,2	
Cauzele decesului	Cardiovasculare	48	69,6	32	71,1	16	66,7	>0,05
	Non-cardiovasculare	20	30,0	12	26,7	8	33,3	
	Nu se cunoaște	1	1,4	1	2,2	0	0	
CF NYHA la 12 luni	NYHA II	27	35,5	21	38,9	6	27,3	>0,05
	NYHA III	44	57,9	29	53,7	15	68,2	
	NYHA IV	5	6,6	4	7,4	1	4,5	
Respitalizări în 12 luni	Nu	121	66,1	80	63,5	41	71,9	
	Da	62	33,9	46	36,5	16	28,1	>0,05

egală cu 71,4% la 12 luni după evenimentul acut, iar IC cu fracția de ejecție ușor redusă și IC cu fracția de ejecție redusă a acumulat 13,5% și 15,0%, respectiv. Evoluția fenotipului IC pe parcursul monitorizării a prezentat veridicitate statistică, p<0,001.

Fracția de ejecție a ventriculului stâng a constituit 50,53±0,58% la nivel de cohortă la 3 luni după revascularizare miocardică, majorându-se semnificativ (p<0,001) cu +1,76±0,43% și fiind egală cu 52,4±0,56% la finele studiului.

Nivelul seric al biomarkerul IC, NT-proBNP, a constituit 1068,6±105,3 pg/ml la nivelul lotului general la 3 luni după suportarea evenimentului acut. Valoarea acestuia s-a redus neînsemnat pe parcursul cercetării cu -146,26±96,49 pg/ml (p>0,05), iar la finele studiului a înregistrat 889,8±72,6 pg/ml.

Tratamentul medicamentos al IC prescris la etapa de 3 și 12 luni în cadrul studiului *ALTERICC*.

Analizând tratamentul medicamentos prescris pacienților înrolați în studiul ALTERICC, la etapa de 3 luni după revascularizare miocardică am atestat o rată înaltă de prescriere a medicamentelor din grupul IECA sau ARA, constituind 93,1%, dar și a beta-adrenoblocantelor, indicate la 97,8% dintre subiecți. Sacubitril/valsartan a fost recomandat la 2,5% dintre pacienți, iar inhibitorul co-transportorului sodiu-glucoză de tip 2 (SGLT-2) a fost administrat la 1,1%. Rata prescrierii ARM a fost de 53,1%, iar a diureticelor orale – de 26,5%.

Ponderea administrării grupelor de medicamente pentru tratamentul optim al IC s-a modificat semnificativ la etapa finală a studiului – 12 luni după evenimentul cardiac acut. Astfel, rata prescrierii IECA/ARA, beta-adrenoblocantelor, ARM și diureticelor orale s-a redus notabil (p<0,001 – pentru fiecare grup de medicamente), iar inhibitorii SGLT-2 (p<0,01) și sacubitril/valsartan (p<0,001) au fost indicați semnificativ mai frecvent (tabelul 9).

Rata mortalității și morbidității la 12 luni după revascularizare miocardică în cohorta de pacienți a studiului ALTERICC.

Pe parcursul intervalului 3-12 luni după revascularizare miocardică au decedat 4 pacienți, constituind 1,5% la nivelul cohortei ALTERICC, dintre care cauza decesului a 3 pacienți a fost IC avansată, iar a unui pacient – cauză non-cardiovasculară.

Totodată, rata spitalizărilor de orice cauză pe parcursul supravegherii a reprezentat 43,6%. Ponderea spitalizărilor cardiovasculare a fost egală cu 34,5%, dintre care 52,6% au fost determinate de exacerbarea IC, 17,9% – din motivul necesității efectuării intervenției coronariene percutane în etape ulterioare, 11,6% au fost cauzate de evoluția hipertensiunii arteriale.

Pe de altă parte, procentajul spitalizărilor non-cardiovasculare a constituit 17,1%. Cele mai frecvente cauze de spitalizare în acest grup au fost patologiile acute ale sistemului respirator – 27,7%, diabetul zaharat – 17% și intervenții chirurgicale non-cardiace – 12,8% (tabelul 10).

Discuții.

În studiul nostru ESC-HF-LT Registry RM proporția pacienților de sex masculin internați cu IC a fost mai mare (64,9%), ceea ce este în conformitate cu datele registrului european, unde bărbații au constituit 63% din cei admiși în staționar cu IC acută [5]. Vârsta medie a fost semnificativ mai mare în grupul de femei, ceea ce este de asemenea în concordanță cu rezultatele publicate ale ESC-HF-LT Registry (6). Studiile epidemiologice au demonstrat, că incidența IC este mai mare la bărbați în toate categoriile de vârstă, cu excepția celor care au mai mult de 74 de ani și de obicei vârsta medie la femei cu IC este mai mare [1,7].

Cardiopatia ischemică (CPI) este cea mai frecventă cauză a IC atât la bărbați, cât și la femei. Totodată, majoritatea pacienților cu IC se prezintă cu mai multe co-morbidități – conform studiilor observaționale rata celor cu 3 și mai multe co-morbidități ajunge la 84%, ceea ce agravează și mai mult calitatea vieții și prognoza [1]. CPI ca etiologie primară a IC la pacienții din lotul de studiu a fost stabilită în 63,4% din cazuri, iar la pacienții cu IC acută din registrul ESC-HF-LT la 53,8% din pacienți [3]. Cele mai frecvente co-morbidități și factori precipitanți întâlnite la pacienții din Republica Moldova sunt comparabile cu cele întâlnite la pacienții din registrul European: hipertensiunea arterială (72,4% de cazuri și respectiv 65,6%), fibrilația atrială (48% de cazuri și respectiv 44%), boala cronică obstructivă pulmonară (BCOP) (27,2% cazuri și respectiv 20,1%), diabetul zaharat (26,5% cazuri și respectiv 38%) și boala arterială periferică (15% cazuri și respectiv 13,7%) [3]. În lotul pacienților din Republica Moldova nu au fost diferențe semnificative ale ratelor de co-morbidități între bărbați și femei, cu excepția hipertensiunii arteriale, care a fost mai frecvent depistată în grupul de pacienți de sex feminin. În contrast, în lotul pacienților din registrul ESC-HF-LT ratele de diabet zaharat, BOPC și bolii arteriale periferice au fost mai mari la bărbați, deși în studiile epidemiologice s-a determinat, că povoara co-morbidităților este mai mare la femei [6,8].

Majoritatea pacienților internați cu IC acută au fost cunoscuți cu IC în antecedente. Rata celor cu IC primar depistată sau (de novo) a fost 10,7% în republica Moldova și 29,1% la pacienții incluși în

Tabelul 9.

Tratamentul medicamentos optim al IC prescris la etapa de 3 și 12 luni în cadrul studiului ALTERICC

Parametrul	3 luni		12 luni		χ^2	p
	N	%	N	%		
IECA/ARA	256	93,1	243	91,4	105,7	**<0,001**
Sacubitril/Valsartan	7	2,5	9	3,4	175,2	**<0,001**
Beta-adrenoblocant	269	97,8	252	94,7	110,4	**<0,001**
ARM	146	53,1	109	41,0	122,0	**<0,001**
Inhibitor de SGLT-2	3	1,1	15	5,6	21,2	**<0,01**
Diuretic oral	73	26,5	55	20,7	98,5	**<0,001**

Notă: ARA – antagonistul receptorului de angiotensină, ARM – antagonistul receptorului mineralocorticoid, IECA – inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei, SGLT-2 – co-transportorul sodiu-glucoză.

Tabelul 10.

Rata mortalității și morbidității la 12 luni după revascularizare miocardică în cohorta studiului ALTERICC

Parametrul		Total	
		N	%
Decedați		4	1,5
Cauza decesului	IC avansată	3	1,1
	Non-cardiovasculare	1	0,4
Spitalizări de orice cauză	Nu	144	52,4
	Da	120	43,6
Spitalizări de cauză cardiovasculară	IC	50	52,6
	Intervenție coronariană percutană pe etape	17	17,9
	Angină pectorală	7	7,4
	Hipertensiune arterială	11	11,6
	Aritmii	3	3,2
	Alte	7	7,4
Spitalizări de cauză non-cardiovasculară	Diabet zaharat	8	17,0
	Boli acute ale aparatului respirator	13	27,7
	Patologii hepatice și gastrologice	4	8,5
	Insuficiența renală	1	2,1
	Intervenții chirurgicale non-cardiace	6	12,8
	Alte/combinate	15	32,0

registrul European [3]. Cele mai frecvent întâlnite profiluri clinice ale IC acute la pacienții din studiul nostru au fost IC exacerbată, IC hipertensivă și IC în sindromul coronar acut (SCA), respectiv 64,5%, 17,5% și 12,4%. Rata pacienților de sex feminin a fost semnificativ mai mare în grupul celor cu IC în SCA. Pacienții internați cu IC exacerbată au predominant și în registrul ESC-HF-LT – 61,1%, urmați de cei cu IC în SCA – 14,4% și edem pulmonar 13,2%, în toate aceste profiluri ale IC acute rata bărbaților fiind mai mare, iar cei cu IC hipertensivă au fost 4,8%, fără diferențe dintre bărbați și femei [5]. La internare majoritatea pacienților au avut IC CF NYHA III și IV – 88,8% în studiul nostru și 85,9% în registrul European și s-au prezentat cu semne de congestie pulmonară și periferică: raluri pulmonare și pleurezie au avut 66,9%, turgescența venelor jugulare – 20,1%, hepatomegalie – 62%, edeme periferice – 65,8%

din pacienții incluși în studiul nostru și respectiv – 73,6%, 35,2%, 25,4%, 55,4% din pacienții internați IC acută incluși în ESC-HF-LT registry [5]. Se observă o rată de hepatomegalie mai mare la pacienții din Republica Moldova și care a fost semnificativ mai mare la bărbați. La pacienții din registrul European manifestările clinice de congestie au avut o rată similară la pacienții de sex feminin și masculin [6].

La pacienții de sex masculin din Republica Moldova valorile medii ale TA sistolice și a FE a VS au fost mai joase, comparativ cu cele din grupul femeilor. Totodată s-a depistat, că rata pacienților cu regurgitare moderat-severă a valvei tricuspide a fost mai mare la bărbați, ceea ce ar putea explica și rata mai înaltă de hepatomegalie depistată în grupul pacienților de sex masculin. Rezultate similare au fost constatate și în registrul European, deoarece valorile medii ale TA sistolice și FE a VS au fost mai mari în grupul de femei [6]. În studiul nostru s-a constatat, că valorile medii ale ureei, creatininei și bilirubinei în ser au fost semnificativ mai mari la bărbați, comparativ cu grupul pacienților de sex feminin, ceea ce ar presupune o rată mai înaltă de prezență a disfuncției renale și hepatice. Aceeași tendință s-a evidențiat și la pacienții de sex masculin incluși în ESC-HF-LT registry, la care rata de prezența a disfuncției hepatice și renale a fost mai înaltă, comparativ cu femeile [6].

Rata de administrare a tratamentului medicamentos optim cu inhibitorii sistemului renin-angiotenzin-aldosteron (IECA II/ARA și ARM) și beta-adrenoblocante, recomandat în conformitate cu Ghidurile SEC de diagnostic și tratament al insuficienței cardiace cronice și acute din 2008 și 2012, care au fost actuale în perioada de desfășurare a studiului, a crescut similar la pacienții din Republica Moldova și la cei din registrul European pe parcursul aflării în staționar [4]. De exemplu, rata de administrare a IECA II/ARM la pacienții din studiul nostru a fost 66,8% la internare și 88,8% la externare, iar la pacienții din registrul ESC-HF-LT a fost 64,3% și 77%, respectiv, rata de administrare a beta-adrenoblocantelor a fost 56,3% la internare și 79,8% la externare la pacienții din Republica Moldova și 54,8% și 71,8%, respectiv la pacienții din registrul European, iar rata de administrare a ARM a fost 64,2% la internare și 71,1% la externare în republica Moldova și 33,9% și 55,3%, respectiv în lotul de pacienți din registrul European. În studiul nostru nu s-au depistat diferențe semnificative între bărbați și femei a ratelor de administrare a IECA II/ARA și beta-adrenoblocantelor, dar s-a constatat, că în timpul aflării în staționar și la externare din spital în grupul pacienților de sex masculin rata de administrare a ARM a fost mai mare comparativ cu grupul de femei. La pacienții din registrul ESC Heart Failure Long-term s-a evidențiat, că ratele de administrare a IECA II/ARA, beta-adrenoblocantelor și ARM au fost mai mari la bărbați [6].

Rata de mortalitate intraspitaliceasca la pacienții din registrul european a constituit 5,5%, dintre care 36,1% au fost cu șoc cardiogen [5]. La pacienții internați cu insuficiență cardiacă acută din Republica Moldova nu a fost nici un caz de deces. Probabil, cauza principală este în lipsa pacienților cu șoc cardiogen în studiul nostru. Majoritatea pacienților externați din Republica Moldova (52,9%) au avut CF NYHA I și II și numai 2,2% din ei au avut CF IV NYHA. Rezultate similare au fost obținute și în registrul European [5]. Totuși o parte din pacienți au fost externați cu semne de congestie: s-a constatat, că 7,5% din cei incluși în studiul nostru au avut raluri pulmonare, 10,1% - edeme periferice și la 46,3% a persistat hepatomegalia. Iar, în cazul pacienților din registrul ESC-HF-LT s-a dovedit, că la externare s-a majorat masa corporală la 4,8% din ei și la 21,6% s-a mărit nivelul NT-proBNP în ser [5].

Rata de mortalitate totală la 12 luni de supraveghere a constituit 27,2% la pacienții din Republica Moldova, dintre care cauzele cardiovasculare au fost la 69,6% din cei decedați, iar rata de internări repetate pa parcursul la 1 an a alcătuit 33,9%. Rezultate similare a fost obținute și în registrul ESC-HF-LT, deoarece rata de mortalitate totală la12 luni după internarea în spital a constituit 26,7%, dintre care din cauze cardiovasculare au decedat 57,2% de pacienți, iar rata de spitalizări repetate a fost de 44,4% [5]. În studiul nostru nu s-au evidențiat diferențe semnificative între bărbați și femei ale ratelor de mortalitate și re-internări pe parcursul la 12 luni. Pe când, în registrul European s-a dovedit, că mortalitatea totală și rata de spitalizări repetate la 1 an au fost mai mari la bărbați, dar nu s-au depistat diferențe dintre bărbați și femei a ratei de mortalitate din cauze cardiovasculare [6].

Concluzii.

1. Majoritatea pacienților internați cu insuficiență cardiacă acută în Republica Moldova au fost de sex masculin, iar vârsta medie a fost mai mare la femei, ceea ce se conformează cu datele registrului European.

2. Cel mai frecvent profil clinic al insuficienței cardiace acute a fost insuficiența cardiacă exacerbată atât la pacienții din Republica Moldova, cât și la ceilalți participanți în registrul ESC-HF-LT.

3. Ratele de administrare a inhibitorilor sistemului renin-angiotenzin-aldosteron și beta-adrenoblocantelor la pacienții din Republica Moldova au fost asemănătoare cu datele altor țări

participante la registrul ESC-HF-LT, comparativ cu și au fost similare la bărbați ș femei, cu excepția antagoniștilor receptorilor mineralocorticoizi, care au fost administrați mai frecvent la bărbați.

4. Nu s-au evidențiat diferențe ale ratelor de mortalitate și internări repetate pe parcursul unui an de supraveghere la pacienții de sex masculin și feminin din Republica Moldova (ESC-HF-LT RM), spre deosebire de rezultatele obținute în registrul European, în care mortalitatea și spitalizările repetate au fost mai frecvente la bărbați. Decesele din motive cardiovasculare au fost cele mai frecvente atât în studiul nostru, cât și în cel European, fără diferențe semnificative între bărbați și femei.

5. În cohorta de pacienți cu IC cronică de origine ischemică a studiului ALTERICC s-a determinat o pondere înaltă a fenotipului IC cu fracție de ejecție păstrată, iar manifestările IC s-au ameliorat continuu la etapa de 12 luni după revascularizare miocardică. Rata prescrierii grupelor de medicamente pentru tratamentul optim al IC a fost înaltă, în special, pentru IECA/ARA și beta-adrenoblocante, ponderea acestora reducându-se la 12 luni după evenimentul acut, însă cu o majorare semnificativă a prescrierii inhibitorilor de SGLT-2.

6. Rata mortalității de orice cauză a fost considerabil mai redusă în cohorta de pacienți ambulatori cu IC ischemică a studiului ALTERICC, constituind 1,5% iar rata spitalizărilor de orice cauză a atins 43,6%, fiind mai elevată în comparație cu datele ESC-HF-LT registry RM, deși ponderea spitalizărilor din cauza IC a constituit 18,1%.

Articolul este alcătuit în baza a două studii: 1) ESC Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT) 2011-2014, registrul pe termen lung din cadrul programului EORP (EURObservational Registry Programe) al Societății Europene de Cardiologie și cu încuviințarea acesteia; 2) „Alternative terapeutice noi de ameliorare a prognozei de lungă durată a pacienților cu insuficiență cardiacă cronică prin implementarea strategiilor chirurgicale, intervenționale și derecuperare perioperatorie – ALTERICC" – Proiect de stat cu cifrul nr. 20.80009.8007.34 realizat în Republica Moldova în anii 2020-2023.

Autorii declară lipsa conflictelor de interese.

Bibliografie.

1. Amy Groenewegen, Frans H. Rutten, Arend Mosterd and Arno W. Hoes *Epidemiology of heart failure.* Eur J Heart Fail (2020) doi:10.1002/ejhf.1858
2. Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, et al. *Sex-specific epidemiology of heart failure risk and mortality in Europe: results from the BiomarCaRE Consortium.* JACC Heart Fail 2019;7:204–213.
3. Maria G. Crespo-Leiro, Stefan D. Anker, Aldo P. Maggioni, et al. *European Society of Cardiology Heart Failure long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions.* Eur J Heart Fail., 2016;18:613–625, doi:10.1002/ejhf.566
4. Maggioni AP, Anker SD, Dahlstrom U, et al. *Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry.* Eur J Heart Fail 2013; 15: 1173–1184
5. Ovidiu Chioncel, Alexandre Mebazaa, Veli-Pekka Harjola, et al. *Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry.* Eur J Heart Fail., 2017;19;1242–1254, doi:10.1002/ejhf.890
6. Mitja Lainšcak, Ivan Milinkovic, Marija Polovina, et al. *Sex- and age-related differences in the management and outcomes of chronic heart*
7. *failure: an analysis of patients from the ESC HFA EORP Heart Failure Long-Term Registry.* Eur J Heart Fail., 2020;22:92–102, doi:10.1002/ejhf.1645
8. Christiansen MN, Køber L, Weeke P, et al. *Age-specific trends in incidence, mortality, and comorbidities of heart failure in Denmark, 1995 to 2012.* Circulation 2017;135:1214–1223.
9. Lawson CA, Zaccardi F, Squire I, et al. 20-year trends in cause-specific heart failure outcomes by sex, socioeconomic status, and place of diagnosis: a population-based study. Lancet 2019;4:E406–E420.

CZU: 615.8+616-08
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.2-82.49

INTEGRAREA MEDICINEI CONVENȚIONALE CU MEDICINA HOLISTICĂ: ABORDARE PERSONALIZATĂ, CONCEPȚIE INTEGRATIVĂ

Ion MEREUȚĂ, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, membru corespondent al AȘM, Catedra Oncologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Centrul Medical Academic „Reviva Med”
Vladimir CARAUȘ, doctor în științe biologice, director R&D, Centrul Medical Academic „Reviva Med”

Rezumat.
În ultimele decenii, medicina convențională a obținut progrese remarcabile în diagnosticul și tratamentul afecțiunilor acute și cronice. Cu toate acestea, o proporție semnificativă de pacienți continuă să prezinte simptome reziduale, calitate scăzută a vieții sau reacții adverse la tratamente standardizate. În acest context, se conturează o tendință crescândă de integrare a medicinei clasice cu abordări complementare validate științific, într-un model centrat pe pacient și adaptat biotipului individual. Articolul explorează fundamentele științifice ale acestei sinergii, descrie principiile personalizării intervențiilor și ilustrează aplicabilitatea printr-un caz clinic documentat al unui pacient oncologic aflat în terapie adjuvantă. Sunt prezentate tabele comparative cu evoluția parametrilor biologici și calitatea vieții, precum și o discuție critică privind limitele și perspectivele medicinei integrative.
Cuvinte cheie: concepție, medicină convențională, medicină holistică, medicină intregrativă, medicină personalizată.

Summary. Integration of conventional medicine with holistic medicine: personalized approach, integrative concept.
In recent decades, conventional medicine has made remarkable advances in the diagnosis and treatment of acute and chronic diseases. However, a significant number of patients continue to experience residual symptoms, poor quality of life, or adverse reactions to standardized therapies. In this context, there is a growing trend toward integrating classical medicine with scientifically validated complementary approaches, within a patient-centered model tailored to individual biotypes. This article explores the scientific rationale for such integration, outlines the principles of personalized intervention, and illustrates its applicability through a documented clinical case of an oncology patient undergoing adjuvant therapy. Comparative tables of biological parameters and quality-of-life assessments are included, alongside a critical discussion of the limits and prospects of integrative medicine.
Keywords: concept, conventional medicine, holistic medicine, integrative medicine, personalized medicine.

Резюме. Интеграция традиционной медицины с холистической медициной: персонализированный подход, интегративная концепция.
За последние десятилетия традиционная медицина добилась значительного прогресса в диагностике и лечении острых и хронических заболеваний. Тем не менее, многие пациенты продолжают испытывать остаточные симптомы, снижение качества жизни или побочные эффекты от стандартных схем лечения. В этом контексте всё более актуальной становится интеграция классической медицины с научно обоснованными холистическими подходами в модели, ориентированной на пациента и учитывающей его индивидуальный биотип. В статье рассматриваются научные основы такой синергии, принципы персонализации вмешательств и их практическое применение на примере документированного клинического случая пациента с онкологией, проходящего вспомогательную терапию. Представлены сравнительные таблицы биологических показателей и оценки качества жизни, а также критическое обсуждение ограничений и перспектив интегративной медицины.
Ключевые слова: концепция, традиционная медицина, холистическая медицина, интегративная медицина, персонализированная медицина.

Introducere.

Sistemele medicale moderne, în special cele occidentale, se bazează pe medicina convențională bazată pe dovezi, ghiduri clinice și intervenții standardizate. Acest model a condus la progrese remarcabile în chirurgia de urgență, terapia intensivă și managementul bolilor infecțioase. Totuși, în fața bolilor cronice multifactoriale – precum cancerul, diabetul zaharat, sindromul metabolic, afecțiunile neurodegenerative sau autoimune – modelul exclusiv biochimic se dovedește insuficient în a susține calitatea globală a vieții pacientului.

Tot mai mulți pacienți caută soluții complementare, bazate pe nutriție personalizată, fitoterapie, intervenții

metabolice, suport emoțional și detoxifiere controlată. Medicina holistică nu exclude metodele clasice, ci le completează cu mijloace validate științific și adaptate individului. Conceptul de medicină integrativă personalizată pune accent pe sinergia dintre cele două paradigme, cu scopul de a trata nu doar boala, ci persoana în întregul ei.

În acest context, articolul de față propune o analiză științifică și aplicativă a modului în care medicina convențională și cea holistică pot coexista și colabora în favoarea pacientului. Se aduce în discuție un caz clinic documentat, în care integrarea corectă a intervențiilor complementare a dus la îmbunătățiri semnificative ale stării biologice și psihologice.

Fundamentele integrării: argumente științifice și clinic.

Integrarea medicinei convenționale cu medicina holistică nu presupune o opoziție între paradigme, ci o complementaritate rațională, susținută atât de evoluțiile recente din biologie moleculară, cât și de studiile clinice în domeniul sănătății integrative. Cercetările din ultimele două decenii au demonstrat faptul că bolile cronice au o etiologie multifactorială: stresul oxidativ, inflamația sistemică de grad scăzut, dezechilibrele nutriționale și disfuncțiile neuroendocrine contribuie la progresia patologiilor, inclusiv a celor oncologice [1].

Acest lucru impune o abordare care depășește exclusiv tratamentul simptomatic și se concentrează pe reechilibrarea globală a organismului. Studiile arată că intervențiile complementare – cum ar fi nutriția terapeutică, fitoterapia standardizată, terapia IV cu vitamine și minerale, adaptogenii și modularea microbiomului – pot reduce inflamația cronică, îmbunătăți toleranța la tratamente și crește calitatea vieții [2], [3].

1. *Biologia sistemică și modelul integrativ.* Odată cu dezvoltarea bioinformaticii și a metodelor omice (genomică, metabolomică, proteomică), medicina contemporană tinde spre o abordare sistemică, nu strict focală. Aceasta corespunde principiului holistic al tratării pacientului ca întreg (corp – minte – mediu), fundament central al medicinei tradiționale, readaptat în context științific [4].

În cadrul centrelor universitare din SUA, Germania și Elveția, medicina integrativă este deja aplicată în cadrul oncologiei, bolilor autoimune, diabetului de tip II, sindromului oboselii cronice și tulburărilor de fertilitate [5].

2. *Intervenții complementare validate științific.* Printre cele mai bine documentate intervenții complementare în literatură se numără:

- Nutriția clinică personalizată, cu reducerea carbohidraților rafinați, creșterea aportului de acizi grași esențiali și compuși antioxidanți (ex: dieta mediteraneană, antiinflamatoare) [6];
- Fitoterapia: utilizarea extractelor standardizate de *Curcuma longa*, *Boswellia serrata*, *Withania somnifera*, *Ganoderma lucidum* ș.a., care au demonstrat efecte antiinflamatoare, antioxidante și imunomodulatoare [7], [8];
- Suport metabolic IV: perfuzii cu acid alfa-lipoic, vitamina C în doze mari, glutation, coenzima Q10 și oligoelemente, utilizate ca terapie de susținere în oncologie și boli neurodegenerative [9];
- Reducerea stresului oxidativ: prin corectarea deficiențelor de zinc, seleniu, magneziu, vitaminele C, E, D3 și prin administrarea de antioxidanți naturali (baicalein, quercetină, resveratrol) [10].

3. *Eficiență clinică și siguranță*. Integrarea acestor metode s-a dovedit eficientă în: reducerea efectelor adverse ale chimioterapiei (greață, fatigabilitate, neuropatie); normalizarea markerilor biologici (ALT, GGT, CRP, HbA1c); îmbunătățirea scorurilor de calitate a vieții (QoL), scor Karnofsky și status psihologic [11].

Mai multe meta-analize confirmă faptul că terapiile complementare, atunci când sunt corect integrate și supervizate de specialiști, nu doar că nu interferează cu tratamentele alopate, ci le pot potența efectele și îmbunătăți complianța pacientului [12].

4. *Validarea integrării în centre clinice internaționale.* În ultimele două decenii, mai multe centre universitare și spitale clinice de renume au implementat medicina integrativă ca parte a practicii oficiale, în special în domeniile oncologiei, bolilor autoimune și geriatriei. Printre acestea se numără:

- MD Anderson Cancer Center (SUA) – care include în protocoalele oncologice suport nutrițional personalizat, acupunctură, intervenții de relaxare și fitoterapie supravegheată [13];
- Charité – Universitätsmedizin Berlin – centru european de referință pentru cercetarea și aplicarea fitoterapiei și terapiilor de susținere metabolică în oncologie [14];
- Memorial Sloan Kettering Cancer Center – integrează evaluări personalizate pentru pacienți aflați în terapie post-radioterapie sau chimioterapie, prin metode complementare validate [15].

În aceste structuri, intervențiile nu sunt empirice, ci sunt bazate pe screening metabolic, parametri de stres oxidativ, evaluarea inflamației sistemice și corelarea acestora cu istoria medicală și profilul genetic al pacientului.

5. *Modele de integrare în patologia complex.*

a) Oncologie

Numeroase studii arată că terapiile suportive integrative pot reduce efectele secundare ale chimioterapiei și radioterapiei, pot crește toleranța și aderența la tratament și pot îmbunătăți calitatea vieții [16], [17]. Ex: administrarea de glutation IV + acid alfa-lipoic reduce neuropatia indusă de oxaliplatin [18].

b) Diabet zaharat și sindrom metabolic

Fitoterapia personalizată (ex. cu extracte din *Berberis vulgaris*, *Momordica charantia*, *Cinnamomum zeylanicum*) în combinație cu nutriție antiinflamatoare și corecții minerale (Mg, Zn, Se) determină reducerea HbA1c, scăderea rezistenței la insulină și reducerea inflamației sistemice [19], [20].

c) Disfuncții endocrine și sexuale

Adaptogenii (ex. *Withania somnifera*, *Panax ginseng*, *Eurycoma longifolia*), în protocoale personalizate, pot regla axa HPA și nivelul de testosteron liber, fiind utilizați în cazuri de andropauză, infertilitate și disfuncții erectile, cu eficiență demonstrată clinic [21].

6. *Argumente imunologice și epigenetice*

Studiile recente demonstrează că inflamația sistemică de grad scăzut – legată de stilul de viață, stres, microbiom și expunere toxicologică – contribuie la dezvoltarea unui „teren inflamator cronic" care stă la baza multor patologii (inclusiv cancer, boli cardiovasculare și neurodegenerative) [22].

Intervențiile integrative (nutraceutice, adaptogeni, terapii IV) pot modula epigenetic expresia genelor inflamatorii și pot induce un profil imunoreglator (IL-10↑, TNF-α↓, hsCRP↓) [23], [24].

Principii ale abordării personalizate.

În centrul medicinei integrative personalizate se află pacientul ca întreg, nu doar patologia sa. Personalizarea nu înseamnă doar alegerea tratamentului „potrivit" pentru o boală, ci corelarea intervențiilor cu biologia, stilul de viață, istoricul personal, emoțional și contextul psiho-social al fiecărui individ. Acest principiu corespunde paradigmei medicinei 4P: Predictivă, Preventivă, Personalizată, Participativă [25].

1. *Biotipizarea pacientului.* Personalizarea tratamentului se bazează pe evaluarea integrată a pacientului, folosind instrumente precum: profilul metabolic (glicemie, HbA1c, lipidogramă, insulină, leptină, adiponectină, acid uric, homocisteină); profilul inflamator și oxidativ (hsCRP, IL-6, IL-10, glutation, malondialdehidă); profilul hormonal (cortizol, TSH, testosteron/estradiol, vitamina D3, prolactină); microbiom și digestie (coprocultură, disbioză intestinală, teste de malabsorbție); statusul nutrițional (albumină, zinc, seleniu, vitamina B12, folat, magneziu); psihosomatică și scoruri funcționale (QoL, scor Karnofsky, EORTC QLQ-C30, MMSE).

Datele permit construirea unui bioprofil funcțional, pe baza căruia se adaptează toate intervențiile – fitoterapie, nutriție, IV terapie, psihonutriție, etc. [26].

2. *Intervenție secvențială, adaptativă*. În medicina personalizată integrativă, intervențiile se ajustează permanent, în funcție de răspunsul pacientului, ceea ce presupune: evaluări periodice la 30/60/90 zile; adaptarea formulelor fitoterapice la noile rezultate; ajustarea regimului alimentar și a dozelor de suplimente; testări de eficacitate și tolerabilitate; implicarea activă a pacientului în procesul decizional [27].

3. *Nicio schemă nu se repetă*. Un aspect fundamental este că nu există două scheme identice, chiar dacă pacienții au același diagnostic nosologic. Un pacient cu diabet tip II cu inflamație intestinală, anxietate și disbioză va primi o schemă complet diferită față de un pacient cu același diagnostic dar cu insulinorezistență severă și oboseală cronică. Personalizarea înseamnă: selectarea extractelor și nutrienților după compatibilitatea cu biotipul pacientului; dozarea diferențiată în funcție de greutate, vârstă, scoruri funcționale; timpul de administrare și ordonarea secvențială în funcție de toleranță hepatică și interacțiuni; excluderea substanțelor nepotrivite pe baza reacțiilor adverse anterioare sau intoleranțelor.

Acest principiu este analog cu „medicina de precizie" aplicată în oncologie moleculară, dar extins la domeniul terapiei biologice, naturiste și nutriționale [28].

4. *Participarea activă a pacientului*. Pacientul este privit ca partener activ în procesul terapeutic, nu ca obiect pasiv al unui tratament impus. Acesta este: informat cu privire la mecanismele terapeutice; implicat în decizia asupra priorităților intervenției; susținut în formarea de obiceiuri noi (nutriționale, psihologice, comportamentale); monitorizat nu doar pentru rezultate clinice, ci și pentru feedback subiectiv.

Această abordare îmbunătățește semnificativ complianța, aderența terapeutică și încrederea pacientului, reducând abandonul și creând o relație terapeutică empatică, de durată [29].

Metode și strategii: intervenții convenționale și holistice.

Integrarea intervențiilor medicale convenționale cu cele holistice presupune o arhitectură terapeutică bine structurată, fundamentată pe principii științifice, evaluare biologică riguroasă și adaptabilitate. Această

sinteză nu înseamnă substituirea tratamentului clasic, ci completarea sa cu mijloace biologice și suportive, care reduc toxicitatea, accelerează recuperarea și stimulează mecanismele proprii de homeostazie.

1. *Intervenții convenționale: bazele farmacoterapiei și standardelor medicale*

Tratamentul convențional se bazează pe: farmacoterapie specifică (antidiabetice, chimioterapice, antihipertensive, substituție hormonală); intervenții chirurgicale și radioterapie; ghiduri naționale și internaționale (NICE, ESC, ESMO, ADA etc.); monitorizare standardizată prin biomarkeri și scoruri clinice.

Acest cadru asigură controlul simptomelor și al complicațiilor, dar în multe cazuri nu abordează suficient: rădăcina fiziopatologică a dezechilibrului (ex. inflamație cronică, stres oxidativ); consecințele de mediu, stil de viață și nutriție; restabilirea funcțiilor deteriorate (hepatică, mitocondrială, neuroendocrină) [30].

2. *Intervenții holistice cu validare științifică.* Abordarea holistică modernă nu este empirică, ci bazată pe evidențe clinice și fiziologie moleculară, incluzând:

a) Nutriție terapeutică personalizată: diete antiinflamatoare (ex. mediteraneană, low-AGE, hipoglucidică); protocol nutrițional oncologic: index glicemic redus, suport hepatic, densitate minerală crescută; nutriție adaptată sindromului metabolic și disbiozei [31].

b) Fitoterapie științifică: utilizarea extractelor standardizate (cu titrare exactă în principii active); exemple: *Curcuma longa* (antiinflamator), *Berberis vulgaris* (antidiabetic), *Withania somnifera* (adaptogen), *Ganoderma lucidum* (imunomodulator) [32], [33].

c) Terapie intravenoasă metabolică: glutation redus, acid alfa-lipoic, vitamina C, NADH, coenzima Q10; corecție minerală rapidă (Mg, Zn, Se), perfuzii cu aminoacizi; utilizată în oncologie, oboseală cronică, recuperare post-COVID [34].

d) Suport psihologic și psiho-emoțional: psihonutriție, consiliere motivațională, tehnici de relaxare ghidată; corelații între statusul afectiv și inflamație sistemică (axă intestin–creier) [35].

e) Protocol secvențial sinergic: inițial: detoxifiere blândă (hepatoprotectori, drenaj limfatic); faza 2: reechilibrare metabolică, adaptare hormonală; faza 3: susținere pe termen lung (neuroprotecție, anti-aging) [36].

3. *Exemple de combinații integrative reușite (Tabelul 1)*

Caz clinic documentat: pacient oncologic cu intervenție integrativă personalizată

1. Date generale pacient

● Inițiale: C.D., bărbat, 45 ani

● Diagnostic principal: leucemie mieloidă acută (LMA), post-inducție citostatică

● Comorbidități: hepatită cronică virală B, trombocitopenie severă, sindrom de oboseală cronică

● Scor Karnofsky inițial: 40%

● Scor QoL (EORTC QLQ-C30): funcție fizică 30, simptome oboseală 85, greață/vomă 45, durere 60

● Alte simptome: paloare, astenie severă, intoleranță la efort, anorexie, scădere ponderală –11 kg

2. Protocol terapeutic integrativ (Tabelul 2)

3. Evoluția biologică și funcțională (tabel comparativ) (Tabelul 3)

Discuții.

Acest caz clinic ilustrează valoarea adăugată a medicinei integrative într-un tablou clinic complex. Intervențiile holistice personalizate: nu au interferat cu tratamentul oncologic, ci au susținut funcțiile hepatice, hematologice și imune; au dus la reducerea inflamației sistemice și a markerilor biologici de stres oxidativ; au contribuit semnificativ la restabilirea statusului funcțional (Karnofsky +35%) și la creșterea calității vieții percepute.

Administrarea intravenoasă de antioxidanți (glutation, acid alfa-lipoic, vitamina C), fitoterapia

Tabelul 1.

Tipuri de combinații integrative reușite

Patologie	Tratamente convenționale	Intervenții holistice integrate
Diabet tip II	Metformin, dieta hipocalorică	Extract *Berberis*, *Gymnema sylvestre*, IV cu Mg și ALA
Oncologie (post-chimioterapie)	Taxani, fluorouracil	Glutation IV, *Ganoderma*, nutriție ketogenă ciclică
Sindrom de oboseală cronică	Suport simptomatic	*Ashwagandha*, *Rhodiola*, IV cu NAD+, coenzima Q10
Disfuncție tiroidiană autoimună	Levotiroxină	*Melissa officinalis*, vitamina D3, dietă antiinflamatoare
Intestin iritabil + disbioză	Antispastice, probiotic standard	*Curcuma*, *Boswellia*, polifenoli, test de disbioză avansată

Tabelul 2.

Protocol terapeutic integrativ

Fază	Intervenție convențională (conform protocolului)	Intervenție complementară personalizată
I. Post-inducție	Monitorizare hematologică, hepatoprotectoare alopate	Suc metabolic Breuss dimineața, IV glutation + acid alfa-lipoic (3×/săpt.), adaptogen lichid: *Panax ginseng* 100 mg
II. Consolidare	Transfuzii trombocitare, profilaxie antivirală	Extracte encapsulate: *Curcuma longa*, *Boswellia*, *Ganoderma*, vitamină D3 4000 UI, omega-3 purificat 2g/zi
III. Recuperare	Nutriție enterală adaptată, fizioterapie ușoară	Nutriție antiinflamatoare (low glycemic, zero gluten), fitonutrienți: *Baicalein*, *Silybum marianum*, IV NADH 1×/săpt.
IV. Menținere	Monitorizare oncologică la 3 luni	Complex adaptogen combinat (withania + maca), IV vitamină C 25g lunar, psihonutriție (consiliere 1×/ săpt.)

Tabelul 3.

Evoluția biologică și funcțională (tabel comparativ)

Parametru	Inițial	Ziua 30	Ziua 90	Observații
Hb (g/dL)	**9.4**	**10.8**	**12.3**	Creștere progresivă fără transfuzii recente
Trombocite (×10^9/L)	**27**	**45**	**78**	Răspuns favorabil în faza II
ALT (U/L)	**78**	**48**	**36**	Hepatoprotecție eficientă cu *Silybum*, D3, omega-3
hsCRP (mg/L)	**14.2**	**8.1**	**4.3**	Inflamație sistemică redusă
Scor Karnofsky (%)	**40**	**60**	**75**	Creștere semnificativă a independenței funcționale
QoL – oboseală (0–100)	**85**	**60**	**35**	Scădere a scorului simptomatic
Greutate (kg)	**59**	**61.5**	**64.2**	Câștig ponderal controlat

adaptogenă, nutriția strategică și sprijinul psihoemoțional au acționat sinergic. Evoluția favorabilă a permis pacientului să evite internări repetate și să revină treptat la activitate ușoară.

Concluzii clinice.

1. Intervenția integrativă nu este alternativă, ci complementară și personalizată, axată pe nevoile biologice reale.

2. Personalizarea se reflectă în rezultate măsurabile: biologice, funcționale și psihologice.

3. Modelele de terapie integrativă pot deveni parte a practicii standard, cu beneficii dovedite în oncologie, afecțiuni cronice și stări de deficit metabolic post-terapie.

Concluzii generale.

Modelul de medicină integrativă personalizată se conturează tot mai clar ca răspuns legitim și științific la limitările abordărilor standardizate. În contextul bolilor cronice, oncologice și multifactoriale, abordarea care combină medicina convențională cu intervenții complementare validate – nutriție terapeutică, fitoterapie, terapie metabolică, suport psihologic – oferă rezultate superioare în termeni de calitate a vieții, reducerea simptomelor și susținerea funcțională.

Beneficiile acestei integrări: reducerea toxicității iatrogene și îmbunătățirea tolerabilității tratamentelor; accelerarea recuperării biologice și psihice; susținerea pacientului pe termen lung, inclusiv în faze remisiune sau de menținere; dezvoltarea unui parteneriat autentic medic–pacient, în care deciziile sunt asumate, personalizate și bazate pe dovezi.

Integrarea nu înseamnă compromis științific, ci o extindere a instrumentelor terapeutice în favoarea omului. Medicii și terapeuții care își însușesc acest model contribuie activ la umanizarea medicinei și la evoluția sa către o practică mai empatică, mai exactă și mai eficientă.

Bibliografie.

1. Hunter DJ, Reddy KS. Noncommunicable diseases. In: *N Engl J Med.* 2013, 369(14), p. 1336-1343.
2. Block KI, Gyllenhaal C. Integrative therapies in cancer: Modulation of the tumor microenvironment. In: *Integr Cancer Ther.* 2015, 14(3) p. 228-240.

3. Seely D, Singh R, et al. A systematic review of integrative oncology programs. In: *Curr Oncol.* 2012, 19(3), p. e208-e222.
4. Leroy EC, Routhier F. The Systems Biology Revolution. In: *Nature Rev Mol Cell Biol.* 2018, 19(6), p. 400-414.
5. Witt CM et al. Integrative medicine in oncology: evidence, challenges and future directions. In: *Nature Rev Clin Oncol.* 2017, 14, p. 536-548.
6. Esposito K, et al. Anti-inflammatory effects of Mediterranean diet: the experience of the PREDIMED study. In: *Proc Nutr Soc.* 2010, 69(3), p. 331-336.
7. Kharat M, Du Z. Curcumin and health: a review. In: *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020, 60(2), p. 172-180.
8. Ulbricht C, et al. An evidence-based systematic review of boswellia. In: *J Diet Suppl.* 2008, 5(2), p. 193-208.
9. Yan J, et al. Intravenous high-dose vitamin C for cancer therapy: a systematic review. In: *Nutrients.* 2022, 14(2), p. 350.
10. Forman HJ, Zhang H. Targeting oxidative stress in disease. In: *Nat Rev Drug Discov.* 2021, 20(9), p. 689-709.
11. Horneber M, et al. Complementary therapies in cancer: what is evidence-based? In: *CA Cancer J Clin.* 2012, 62(3), p. 170-193.
12. Ben-Arye E, et al. Complementary medicine in the supportive care of oncology patients. In: *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2017, 52, p. 85-91.
13. Deng G, et al. Integrative medicine therapies in patients with head and neck cancer. In: *J Soc Integr Oncol.* 2008, 6(3), p. 102-109.
14. Dobos GJ, et al. Integrative oncology in Europe. In: *J Tradit Chin Med Sci.* 2021;8(3), p. 203-210.
15. Memorial Sloan Kettering Cancer Center – Integrative Medicine Service. [mskcc.org]
16. Bao T, et al. Complementary and alternative medicine in oncology. In: *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2020, 2020(55), p. 54-61.
17. Ben-Arye E, et al. Integration of complementary medicine into supportive cancer care. In: *Eur J Integr Med.* 2013, 5(1), p. 58-62.
18. Kalapatapu VR, et al. Glutathione in chemotherapy-induced neuropathy. In: *J Oncol Pharm Pract.* 2022, 28(1), p. 56-63.
19. Cicero AFG, et al. Berberine and metabolic syndrome. In: *Nutrients.* 2021, 13(9). p. 2933.
20. Sharma P, et al. Traditional antidiabetic plants. In: *J Ethnopharmacol.* 2020, 261, p. 113157.
21. Smith M, et al. Natural supplements in aging males. In: *Aging Male.* 2018, 21(3), p. 161-168.
22. Furman D, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease. In: *Nat Med.* 2019, 25(12), p. 1822-1832.
23. Zhang Y, et al. Epigenetic regulation of immune genes. In: *Front Immunol.* 2021, 12, p. 632772.
24. Spelman K, et al. Modulation of cytokines by phytotherapeutic agents. In: *J Ethnopharmacol.* 2006, 109(2), p. 199-205.
25. Hood L, Friend SH. P4 cancer medicine. In: *Nat Rev Clin Oncol.* 2011, 8(3), p. 184-187.
26. López-Lázaro M. Luteolin distribution and biological activity. In: *Mini Rev Med Chem.* 2009, 9(1), p. 31-59.
27. Horwitz RI, et al. From evidence-based to medicine-based evidence. In: *Am J Med.* 2017, 130(11), p. 1246-1250.
28. Jameson JL, Longo DL. Precision medicine. In: *N Engl J Med.* 2015, 372, p. 2229-2234.
29. Epstein RM, Street RL. Patient-centered care. In: *Ann Fam Med.* 2011, 9(2), p. 100-103.
30. Laidlaw TM, et al. Inflammation in chronic disease. In: *J Intern Med.* 2021, 289(5), p. 560-578.
31. De Mello VD, et al. Diet and inflammation. In: *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2019, 22(5), p. 385-392.
32. Aggarwal BB, et al. Curcumin: the Indian solid gold. In: *Adv Exp Med Biol.* 2007, 595, p. 1-75.
33. Ulbricht C, Basch E. Ganoderma lucidum review. In: *J Diet Suppl.* 2010, 7(4), p. 365-439.
34. Mikirova N, et al. IV vitamin C in cancer. In: *J Transl Med.* 2013, 11, p. 191.
35. Foster JA, et al. Microbiome and anxiety. In: *Trends Neurosci.* 2013, 36(5), p. 305-312.
36. Pizzorno J. Detoxification strategies. In: *Integr Med (Encinitas).* 2015, 14(1), p. 8-16.

CZU: 159.9.019.4:343.95:343.144.5
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.2-82.50

MINCIUNA ȘI DETECTAREA EI: EVALUAREA COMPORTAMENTELOR NONVERBALE ÎN ANCHETA CRIMINALISTICĂ

BERECTARI Daria, studentă, anul II, Universitatea de Studii Europene din Moldova, Chișinău, Republica Moldova (conducători științifici: prof.univ. Alexandru Arseni, prof.univ., m.c. AȘM Ion Mereuță);

Facultatea de Drept și Facultatea de Psihologie, Universitatea New York, Praga, Cehia

Rezumat.

Minciuna este o strategie comportamentală frecvent utilizată în cadrul anchetelor penale, iar identificarea ei a devenit o componentă importantă a psihologiei criminale. Acest articol explorează metodele de analiză a comportamentului nonverbal – microexpresiile faciale, incongruențele gestuale, reacțiile fiziologice și tehnica interviului cognitiv – în scopul detectării minciunii [1, 2, 3, 4]. Lucrarea evidențiază utilitatea acestor tehnici în investigațiile judiciare și limitele lor în lipsa unei interpretări profesioniste [1, 3].

Cuvinte cheie: minciună, microexpresii, interogatoriu, psihologie criminală, poligraf, comportament nonverbal.

Summary. Lie and its detection: assessing nonverbal behaviors in criminal investigation.

Lying is a common behavioral strategy used in criminal investigations, and its detection has become an essential component of criminal psychology. This article explores various methods for analyzing nonverbal behavior – facial microexpressions, gestural incongruences, physiological reactions, and the cognitive interview technique – as tools for lie detection [1, 2, 3, 4]. The paper highlights the practical usefulness of these methods in judicial investigations and emphasizes their limitations when not interpreted by trained professionals [1, 3].

Keywords: deception, microexpressions, interrogation, criminal psychology, polygraph, nonverbal behavior.

Introducere.

Minciuna – comunicarea conștientă a unei informații false – este o manifestare frecventă în cadrul cercetării penale. Detectarea acesteia nu se poate baza exclusiv pe declarațiile verbale ale suspectului, ci presupune interpretarea nuanțată a comportamentelor nonverbale [1, 3]. Psihologia criminală contribuie semnificativ la înțelegerea tiparelor de comportament asociate disimulării, oferind anchetatorilor instrumente utile pentru evaluarea veridicității [3].

Material și metode.

Articolul de față se bazează pe o analiză calitativă de tip exploratoriu, având la bază cercetarea documentară și analiza comparativă a metodelor utilizate în detectarea minciunii din perspectivă psihologică și criminalistică [1, 2, 3]. Scopul acestei cercetări este de a evidenția aplicabilitatea și limitele principalelor tehnici utilizate în anchetele judiciare pentru identificarea disimulării comportamentale.

Au fost utilizate următoarele metode de cercetare:

1. *Analiza documentară (desk research)*: Au fost studiate surse științifice primare și secundare, inclusiv articole din baze de date internaționale precum PubMed, PsycINFO, Scopus, dar și lucrări fundamentale de psihologie criminală, cum ar fi cele semnate de Paul Ekman, Aldert Vrij, Joe Navarro [1, 2, 3]. Analiza a vizat clasificarea și sistematizarea indicatorilor comportamentali ai minciunii (verbal și nonverbal).

2. *Analiza comparativă*: A fost aplicată pentru evaluarea eficienței și fiabilității diverselor tehnici: microexpresii faciale, limbaj corporal incongruent, testul poligraf și interviul cognitive [1-6]. Compararea s-a făcut pe baza studiilor empirice, meta-analizelor și a rapoartelor din practica investigativă (FBI, Scotland Yard, Europol).

3. *Modelul teoretic al validării comportamentului nonverbal*: S-a utilizat drept cadru interpretativ Sistemul FACS (Facial Action Coding System), elaborat de Ekman & Friesen, pentru clasificarea expresiilor faciale [1]. Pentru limbajul corporal, s-au utilizat modelele propuse de Navarro și Pease, care disting între gesturi de confort, incongruență și gesturi defensive [2].

4. *Triangularea surselor*: Pentru validarea concluziilor, s-au consultat ghiduri de practică profesională, cazuri documentate din instanțele

de judecată și manuale universitare din domeniul psihologiei judiciare și criminalisticii [4-6]. Au fost analizate și opinii divergente privind valoarea probatorie a comportamentului nonverbal.

Această abordare metodologică mixtă permite o viziune critică și nuanțată asupra valorii acestor metode în contextul anchetei penale, păstrând echilibrul între utilitatea practică și limitele științifice ale interpretării comportamentale.

Rezultate și discuții.

1. *Microexpresiile faciale.* Microexpresiile sunt reacții emoționale involuntare, de scurtă durată (1/25 secunde), care trădează emoții ascunse. Studiile lui Paul Ekman au demonstrat că mincinoșii pot controla expresiile vizibile, dar nu și microexpresiile care pot indica frică, furie sau dispreț [1].

2. *Limbajul corporal incongruent.* Gesturile incongruente (ex. un „da" verbal însoțit de un gest de „nu") pot semnala o contradicție între ceea ce se spune și ceea ce se gândește. De asemenea, semnele de anxietate, cum ar fi automanipulările (atingerea feței sau a gâtului), pot fi relevante [2, 3].

3. *Interviul cognitive.* Această metodă stimulează memoria prin reconstituirea mentală a contextului. Persoanele care mint tind să evite detaliile, să fie rigide și incoerente când li se cere să relateze din perspective diferite [4].

4. *Testul poligraf.* Măsoară reacții fiziologice (puls, respirație, conductivitate dermică) în fața unor întrebări relevante. Deși controversat ca probă legală, este util ca tehnică de orientare în investigație [5].

Limite și riscuri.

Comportamentele nonverbale nu sunt dovezi absolute ale minciunii. Emoții precum frica sau stresul pot fi greșit interpretate ca semne de culpabilitate [1, 6]. De aceea, analiza trebuie efectuată de psihologi instruiți, în corelație cu alte probe și contexte.

Concluzii.

Detectarea minciunii prin metode psihologice nonverbale este o componentă complementară a anchetei penale. Corelarea comportamentului nonverbal cu tehnici validate științific poate oferi indicii utile anchetatorilor, dar interpretarea acestor semnale trebuie să fie riguroasă, contextualizată și lipsită de subiectivism.

Bibliografie.

1. Ekman, P. *Telling Lies: Clues to Deceit in the Marketplace, Politics, and Marriage*. New York: W. W. Norton & Company, 2009. 416 p.

2. Navarro, J. *What Every BODY is Saying: An Ex-FBI Agent's Guide to Speed-Reading People*. New York: Harper Collins Publishers, 2013. 272 p.

3. Vrij, A. *Detecting Lies and Deceit: Pitfalls and Opportunities*. Chichester, West Sussex: John Wiley & Sons, 2008. 488 p.

4. Geiselman, R.E., Fisher, R.P. *Interviewing Witnesses and Victims*. Washington: U.S. Department of Justice, National Institute of Justice, 1997. 50 p.

5. Iacono, W.G. The Scientific Status of Research on Polygraph Techniques. In: *Psychological Science in the Public Interest*. Washington: Association for Psychological Science (APS), 2008.

5. Hartwig, M., Bond, C.F. Why do lie-catchers fail? In: *Psychological Bulletin*. 2011, 137(4), pp. 643-659.

Recomandări pentru autori!

1. Revista „Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale" este o ediţie ştiinţifică periodică, în care sunt publicate articole ştiinţifice de valoare fundamentală şi aplicativă în domeniul medicinei ale autorilor din ţară şi de peste hotare, informaţii despre cele mai recente noutăţi în ştiinţa şi practica medicală, invenţii şi brevete obţinute, teze susţinute pentru titlul de doctor şi de doctor habilitat, studii de cazuri clinice, recenzii de cărţi şi reviste, referate din literatura de specialitate, corespondenţe (opinii, sugestii, scrisori).

2. Materialele ce se trimit pentru publicare la redacţia revistei „Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale" vor include: varianta dactilografiată la două intervale cu mărimea caracterelor de 14 puncte, pe o singură faţă a foii, într-un singur exemplar (cu viza conducătorului instituţiei în care a fost elaborată lucrarea respectivă, confirmată prin ştampila rotundă) şi două recenzii la articol, versiunea electronică pe CD în format Microsoft Word 6.0-10.0.

3. Manuscrisele, însoţite de o cerere de publicare din partea autorilor, vor fi prezentate la redacţia revistei pe adresa: MD-2001, Chişinău, bd. Ştefan cel Mare 1, et. 3, biroul 330, tel.: 27-07-57.

4. Nu vor fi primite pentru publicare articole ce au apărut în alte publicaţii medicale.

5. Una şi aceeaşi 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 conţinutul lucrării;

b) numele şi prenumele complet ale autorului, titlurile profesionale şi ştiinţifice, denumirea instituţiei unde activează autorul;

c) introducere, materiale şi metode, rezultate, discuţii şi concluzii, bibliografie;

d) rezumatele în limbile română, engleză şi rusă cu titlul tradus (obligatoriu);

e) referinţele bibliografice, care vor include obligatoriu: autorii (numele şi iniţiala prenumelui), titlul articolului citat (în limba originală), revista (cu prescurtarea internaţională), anul apariţiei, 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 depăşi 11 pagini pentru un referat general, 10 pagini pentru o cercetare originală, 5 pagini pentru o prezentare de caz, 1 pagină pentru o recenzie, 1 pagină pentru un rezumat al unei lucrări publicate peste hotarele republicii. Dimensiunea unei figuri sau a unui tabel va fi de cel mult 1/2 pagină tip A4, iar numărul tabelelor şi 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 rezoluţie de 300 dpi în format TIFF).

9. Articolele ce nu corespund cerinţelor menţionate vor fi returnate autorilor pentru modificările necesare.

10. Redacţia nu poartă răspundere pentru veridicitatea materialelor publicate.

COLEGIUL DE REDACŢIE

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 (мнении, предложении, письма).

2. Материалы для публикации направляются в редакцию „Вестника Академии Наук Молдовыю 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:

а) краткое название статьи, отражающее содержание работы;

б) полное имя и фамилия автора (ов), профессиональные и ученые звания, название учреждения, где работает автор;

в) введение, материалы и методы, результаты, обсуждение и выводы, список литературы;

г) статьи должны содержать резюме на румынском, русском и английском языках вместе с переведенным названием (обязательно);

д) 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 А4, 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 ½ A4 page, and the numbers of the tables and figures from the text must be1/2 -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 Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale”

1. **Academia de Ştiinţe a Moldovei.**
   Adresa juridică: MD 2001, Chişinău, bd. Ştefan cel Mare, 1.

2. **IP Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu”.**
   Adresa juridică: MD 2004, Chişinău, bd. Ştefan cel Mare, 165.

3. **Universitatea Liberă Internaţională din Moldova.**
   Adresa juridică: MD 2012, Chişinău, str. Vlaicu Pârcălab, 52.

4. **IMSP Institutul Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”.**
   Adresa juridică: MD 2025, Chişinău, str. Nicolae Testemiţanu, 29.

5. **Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie.**
   Adresa juridică: MD 2028, Chişinău, str. Academiei, 1

6. **IMSP Institutul de Cardiologie.**
   Adresa juridică: MD 2025, Chişinău, str. Nicolae Testemiţanu, 20.

7. **IMSP Institutul Oncologic.**
   Adresa juridică: MD 2025, Chişinău, str. Nicolae Testemiţanu, 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, Chişinău, str. C. Vîrnav, 13.

10. **IMSP Institutul de Neurologie şi Neurochirurgie “Diomid Gherman”**
    Adresa juridică: MD 2028, Chişinău, str. Korolenko, 2.

11. **IMSP Institutul de Medicină Urgentă.**
    Adresa juridică: MD 2004, Chişinău, str. T. Ciorbă, 1.

DRAGI CITITORI,

„Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale" oferă spaţiu publicitar întreprinderilor de fabricare a preparatelor medicamentoase autorizate, pentru a atrage interesul public asupra producţiei lor, organizaţiilor care se ocupă cu importul şi exportul medicamentelor, instituţiilor de cercetări ştiinţifice în domeniile medicinei, în scopul popularizării activităţii lor şi a realizărilor obţinute, instituţiilor curativ-profilactice, pentru a face reclamă mijloacelor terapeutice, metodelor de tratament tradiţionale şi moderne, experienţei avansate, şi altor organizaţii.

Format 60x84/8
Coli de tipar 42,5
Tiraj 125 ex.

Tipografia "Căpățina Print" S.R.L
str. Columna, 170