ISSN 1857-0011 CATEGORIA B

BULETINUL
ACADEMIEI DE ŞTIINŢE A MOLDOVEI

ŞTIINŢE MEDICALE

ВЕСТНИК
АКАДЕМИИ НАУК МОЛДОВЫ

МЕДИЦИНА

3(83) 2025

BULLETIN
OF THE ACADEMY OF SCIENCES OF MOLDOVA

MEDICAL SCIENCES

CHIŞINĂU

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

3(83)/2025

Numărul este consacrat Primului Congres Național de Pneumologie, 14-16 Noiembrie 2025,
în contextul celebrării a 80 de ani de la fondarea IP USMF „Nicolae Testemițanu din Republica Moldova.

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 Societății de Ftiziopneumologie din Republica Moldova.

DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.3-83

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., prof., 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.cercet., dr., Institutul de Pneumologie „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

Elena TUDOR, dr. în şt. med., conf. cercet., membru-cor. al AŞMM.

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

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.cercet., dr., Institute of Pneumology "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

Elena TUDOR, MD, PhD, associate professor, member-cor. ASMM.

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, доцент., др., Институт Пульмонологии "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

Елена Тудор, доктор мед. наук, доцент, член корреспондент АМН Молдовы.

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

CUPRINS

STUDII ŞI SINTEZE

Irada Akhundova, Kenul Kerimova, Gulzar Aliyeva şi Gamar Ahmadzade. Evaluarea eficacităţii anticorpilor antituberculoză IgM şi IgG în diagnosticul primar al pacienţilor cu suspiciune de tuberculoză.

Rafiq I. Bayramov, Jeyhun M. Ismailzada, Arzu E. Irzaeva. Diagnosticul infecţiei tuberculoase latente la copii şi adolescenţi utilizând Diaskintest în Republica Azerbaidjan.

Olga Shevchenko, Lilia Todoriko, Elena Tudor, Iryna Ovcharenko, Sergiy Ovcharenko, Olga Pohorielova. Influenţa infecţiei cu HIV asupra proceselor de remodelare a ţesutului pulmonar la pacienţii cu tuberculoză în timpul tratamentului antituberculos.

Manana Sakhelashvili, Zoriana Piskur, Olga Sakhelashvili-Bili. Evoluţia tuberculozei pulmonare rezistente combinată cu infecţia cu HIV la adulţi.

Vladimir Mishin, Anastasia Mishina, Dmitry Lezhnev, Ivan Shashenkov. Tablou clinic şi diagnostic al comorbidităţii cu tuberculoză, pneumonie cu pneumocystis carinii, pneumonie herpetică şi cu citomegalovirus la pacienţi cu imunodeficienţă în stadii avansate ale infecţiei cu HIV.

Igor Ivanes. Rolul coinfecţiei HIV în severitatea şi evoluţia tuberculozei multidrog-rezistente.

SUMMARY

STUDIES AND SYNTHESIS

Irada Akhundova, Kenul Kerimova, Gulzar Aliyeva, Gamar Ahmadzade. Evaluation of the effectiveness of IgM and IgG anti-tuberculosis antibodies in the primary diagnosis of patients with suspected tuberculosis.

Rafiq I. Bayramov, Jeyhun M. Ismailzada, Arzu E. Irzaeva. Diagnostics of latent tuberculosis infection in children and adolescents using diaskintest in the Republic of Azerbaijan.

Olga Shevchenko, Lilia Todoriko, Helen Tudor, Iryna Ovcharenko, Sergiy Ovcharenko, Olga Pohorielova. The influence of HIV infection on the processes of lung tissue remodeling in tuberculosis patients during anti-TB treatment.

Manana Sakhelashvili, Zoriana Piskur, Olga Sakhelashvili-Bili. The course of resistant pulmonary tuberculosis combinated with HIV-infection among adults.

Vladimir Mishin, Anastasia Mishina, Dmitry Lezhnev, Ivan Shashenkov. Clinical presentation and diagnosis of tuberculosis comorbidity, pneumocystis carinii, herpes and cytomegalovirus pneumonia in patients with immunodeficiency in advanced stages of HIV infection.

Igor Ivanes. The role of HIV co-infection in the severity and evolution of multidrug-resistant tuberculosis.

СОДЕРЖАНИЕ

ИССЛЕДОВАНИЯ И СИНТЕЗ

Ирада Ахундова, Кенюль Керимова, Гюльзар Алиева, Гамар Ахмадзаде. Оценка эффективности противотуберкулезных антител класса IgM и IgG при первичной диагностике больных с подозрением на туберкулез. **11**

Рафик Идрис оглы Байрамов, Джейхун Мохуббат оглы Исмаилзаде, Арзу Эльдар кызы Ирзаева. Диагностика латентной туберкулезной инфекции у детей и подростков с применением диаскинтеста в Азербайджанской Республике. **15**

Ольга Шевченко, Лилия Тодорико, Елена Тудор, Ирина Овчаренко, Сергей Овчаренко, Ольга Погорелова. Влияние ВИЧ-инфекции на процессы ремоделирования легочной ткани у больных туберкулезом во время противотуберкулезной терапии. **21**

Манана Сахелашвили, Зоряна Пискур, Ольга Сахелашвили-Биль. Течение резистентного туберкулеза легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией у взрослых. **25**

Владимир Мишин, Анастасия Мишина, Дмитрий Лежнев, Иван Шашенков. Клиника и диагностика коморбидности туберкулеза, пневмоцистной, герпес- и цитомегаловирусной пневмонии у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммуцнодефицитом. **31**

Игорь Иванес. Роль ВИЧ-коинфекции в тяжести и течении множественно лекарственно устойчивого туберкулёза. **39**

Elena Tudor, Serghei Ghinda, Valentin Gudumac, Elena Privalov, Natalia Zincenco. Caracteristicile proliferării limfocitelor T în funcție de stresul oxidativ și activitatea antioxidantă la pacienții cu recidivă a tuberculozei pulmonare.	***Elena Tudor, Sergey Ghinda, Valentin Gudumac, Elena Privalov, Natalia Zincenco.*** Characteristics of T lymphocyte proliferation depending on oxidative stress and antioxidant activity in patients with relapsed pulmonary tuberculosis.	***Елена Тудор, Сергей Гинда, Валентин Гудумак., Елена Привалова, Наталья Зинченко.*** Особенности пролиферации лимфоцитов Т в зависимости от показателей оксидативного стресса и антиоксидативной активности у больных с рецидивом туберкулеза легких. **45**
Elena Tudor, Adriana Niguleanu, Lidia Rîvneac, Albina Brumaru, Constantin Iavorschii, Serghei Ghinda, Alina Malic, Tatiana Osipov, Vasile Cabac, Mihaela Manea, Aurelia Ustian. Tuberculoza cu localizări multiple – aspecte medico-sociale și clinico-instrumentale.	***Elena Tudor, Adriana Niguleanu, Lidia Rîvneac, Albina Brumaru, Constantin Iavorschii, Serghei Ghinda, Alina Malic, Tatiana Osipov, Vasile Cabac, Mihaela Manea Aurelia Ustian.*** Tuberculosis with multiple localizations – medico-social and clinical-instrumental aspects.	***Елена Тудор, Адриана Нигуляну, Лидия Рывняк, Альбина Брумару, Константин Яворский, Сергей Гинда, Алина Малик, Татьяна Осипова, Василе Кабак, Михаэла Манеа, Аурелия Устиан.*** Туберкулез с множественной локализацией – медико-социальный и клинико-инструментальный аспекты. **53**
Tatiana Osipov. Fagocitoza în tuberculoza pulmonară asociată cu infecția COVID-19.	***Tatiana Osipov.*** Phagocytosis in pulmonary tuberculosis associated with COVID-19 infection.	***Татьяна Осипов.*** Фагоцитоз при туберкулезе легких в сочетании с COVID-19. **63**
Iulia Ghelis, Constantin Iavorschi, Alina Malic, Adriana Niguleanu, Tatiana Osipov. Caracteristica evoluției clinico-radiologice și microbiologice a tuberculozei secundare la adolescenți.	***Julia Ghelis, Constantin Iavorski, Alina Malic, Adriana Niguleanu, Tatyana Osipov.*** The characteristics of the clinical, radiological and microbiological evolution of secondary tuberculosis in adolescents.	***Юлия Гелис, Константин Яворский, Алина Малик, Адриана Нигуляну, Татьяна Осипов.*** Клинико-рентгенологические и микробиологические особенности вторичного туберкулеза у подростков. **67**
Alina Malic, Adriana Niguleanu, Tatiana Osipov, Vasile Popa. Factorii de risc și manifestările clince la pacienții cu infecțiile pulmonare cauzate de micobacteriile netuberculoase.	***Alina Malic, Adriana Niguleanu, Tatiana Osipov, Vasile Popa.*** Risk factors and clinical manifestations in patients with pulmonary infections caused by nontuberculous mycobacteria.	***Алина Малик, Адриана Нигуляну, Татьяна Осипов, Василе Попа.*** Факторы риска и клинические проявления у пациентов с инфекциями, вызванными нетуберкулезными микобактериями. **71**
Doina Rusu. Pneumonia comunitară cu evoluție severă – management clinic și provocări.	***Doina Rusu.*** Severe community-acquired pneumonia – clinical management and challenges.	***Дойна Русу.*** Внебольничная пневмония с тяжелым течением – клиническое ведение и проблемы. **75**
Anna Moscovciuc, Diana Condrațchi, Irina Șincarenco, Larisa Procopișin, Iurie Simionica. Caracteristicile evolutive ale BPOC ca o afecțiune comorbidă a COVID-19.	***Anna Moscovciuc, Diana Condratchi, Irina Sincarenco, Larisa Procopisin, Iurie Simionica.*** Features of the course of COPD as a comorbid condition of COVID-19.	***Анна Московчук, Диана Кондрацки, Ирина Шинкаренко, Лариса Прокопишин, Юрий Симионикэ.*** Особенности течения ХОБЛ как коморбидного состояния КОВИД-19. **82**

Victoria Brocovschii, Veronica Costiș, Mihaela-Andreea Dreglea, Alexandru Corlăteanu. Alergia la fungi – particularități de diagnostic molecular.

Victoria Brocovschii, Veronica Costis, Mihaela-Andreea Dreglea, Alexandru Corlateanu. Fungal allergy – features of molecular diagnosis.

Виктория Броковская, Вероника Костиш, Михаела-Андрея Дрегля, Александру Корлэтяну. Аллергия на плесень – особенности молекулярной диагностики. **88**

Ilgar Mustafayev, Reyhan Gadzhieva, Nailya Makhmudova. Căsătoriile consangvine ca factor de risc pentru dezvoltarea bronșiectaziei primare.

Ilgar Mustafayev, Reyhan Gadzhieva, Nailya Makhmudova. Consanguineous marriages as a risk factor for the development of primary bronchiectasis.

Ильгар Мустафаев, Рейхан Гаджиева, Наиля Махмудова. Близкородственные браки как фактор риска формирования первичных бронхоэктазов. **93**

Irina Paladii, Liuba Strelțov, Vladimir Kusturov, Vitalie Lescov, Anna Kusturova. Abdomenul deschis – opțiuni de conduită chirurgicală în peritonită.

Irina Paladii, Liuba Streltov, Vladimir Kusturov, Vitalie Lescov, Anna Kusturova. Open abdomen – surgical treatment options for peritonitis.

Ирина Паладий, Люба Стрельцов, Владимир Кустуров, Виталий Лесков, Анна Кустурова. Открытый живот – варианты хирургического лечения перитонита. **97**

Mădălina Cebuc, Elena Costru-Tașnic, Olga Gavriliuc. Când Parkinson nu este Parkinson – Dificultăți de Diagnostic și Management al Tremorului Esențial: Serie de Cazuri din Centrul de Tulburări de Mișcare.

Mădălina Cebuc, Elena Costru-Tașnic, Olga Gavriliuc. When Parkinson is Not Parkinson – Diagnostic and Management Challenges of Essential Tremor: Case Series from the Movement Disorders Center.

Мэделина Чебук, Елена Костру-Ташник, Ольга Гаврилиук. Когда Паркинсон – Это не Паркинсон: Трудности диагностики и лечения Эссенциального Тремора (Серия случаев из Центра по нарушениям движения). **102**

Iuliana Smolenschi, Sergiu Matcovschi, Lilia Vlasov, Natalia Caproș. Edemul pulmonar acut – factor critic al mortalității la pacienții cu boală cronică de rinichi.

Iuliana Smolenschi, Sergiu Matcovschi, Lilia Vlasov, Natalia Caprosh. Acute pulmonary edema – critical mortality factor in patients with chronic kidney disease.

Юлиана Смоленски, Сергей Матковский, Лилия Власов, Наталия Капрош. Острый отек легких – критический фактор смертности у больных с хронической болезнью почек. **108**

Ana Popa, Tatiana Harghel, Natalia Caproș, Sergiu Matcovschi. Abordarea multidimensională și scorurile de stratificare a riscului de mortalitate în bronhopneumopatia obstructivă cronică.

Ana Popa, Tatiana Harghel, Natalia Caprosh, Sergiu Matcovschi. Multidimensional approach and mortality risk stratification scores in chronic obstructive pulmonary disease.

Ана Попа, Татьяна Харгель, Наталия Капрош, Сергей Матковский. Многопараметрический подход и шкалы стратификации риска смертности при хронической обструктивной болезни лёгких. **111**

Vasile Culiuc, Dumitru Casian, Evghenii Guțu, Igor Donțu. Ecogenitatea maselor trombotice la pacienții cu varice primare ale extremităților inferioare complicate cu tromboză venoasă superficială acută.

Vasile Culiuc, Dumitru Casian, Evghenii Gutu, Igor Dontu. Echogenicity of thrombotic masses in patients with varicose veins of the lower limbs complicated by acute superficial venous thrombosis.

Василий Кулюк, Дмитрий Касьян, Евгений Гуцу, Игорь Донцу. Эхогенность тромботических масс у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей, осложненной острым тромбозом поверхностных вен. **116**

Victoria Voloceai. Profilul contemporan al pacientei cu sindromul ovarelor polichistice.

Victoria Voloceai. Contemporary profile of the patient with polycystic ovary syndrome.

Виктория Волочай. Современный профиль пациентки с синдромом поликистозных яичников. **121**

Victoria Voloceai. Eficiența LOD și factorii de pronostic în tratamentul infertilității a sindromului ovarelor polichistice.

Victoria Voloceai. LOD efficiency and pronouncement factors in the treatment of polycystic ovary syndrome infertility.

Виктория Волочай. Факторы эффективности и выраженности LOD при лечении бесплодия при синдроме поликистозных яичников. **124**

Cătălina Guțu, Mirabela Maximciuc, Gabriela Nacu, Galina Zolotco, Mihaela Afanas, Oxana Grosu. Caracteristica cefaleei atribuite infecțiilor acute în Republica Moldova: studiu prospectiv multicentric.

Cătălina Guțu, Mirabela Maximciuc, Gabriela Nacu, Galina Zolotco, Mihaela Afanas, Oxana Grosu. Headache characteristics attribute to acute infections in Republic of Moldova: prospective multicentric study.

Кэтэлина Гуцу, Мирабела Максимчук, Габриэла Наку, Галина Золотко, Михаэла Афанас, Оксана Гросу, Характеристики головной боли, связанной с острыми инфекциями в Республике Молдова: проспективное многоцентровое исследование. **128**

Gabriela Nacu, Stela Odobescu, Ion Moldovanu, Galina Corcea, Adrian Lupușor, Svetlana Lozovanu, Victor Vovc, Oxana Grosu. Factorii de risc ai accidentului vascular cerebral la adulţii tineri: studiu retrospectiv de cohortă.

Gabriela Nacu, Stela Odobescu, Ion Moldovanu, Galina Corcea, Adrian Lupușor, Svetlana Lozovanu, Victor Vovc, Oxana Grosu. Risk factors of stroke in young adults: a retrospective cohort study.

Габриэла Наку, Стела Одобеску, Ион Молдовану, Галина Корча, Адриан Лупушор, Светлана Лозовану, Виктор Вовк, Оксана Гросу. Факторы риска инсульта у молодых взрослых: ретроспективное когорное исследование. **134**

REFERATE GENERALE **REVIEWS** **ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ**

Nicolai Nalivaico. Performanța software de detectare asistată de calculator în cadrul screening-ului tuberculozei pulmonare.

Nicolai Nalivaico. Performance of computer-assisted detection software in pulmonary tuberculosis screening.

Николай Наливайко. Эффективность программного обеспечения для компьютерного обнаружения при скрининге туберкулеза легких. **139**

Constantin Pisarenco, Serghei Pisarenco. Inteligența Artificială în pneumologie: perspective clinice și provocări juridice.

Constantin Pisarenco, Serghei Pisarenco. Artificial intelligence in pulmonology: clinical perspectives and legal challenges.

Константин Писаренко, Сергей Писаренко. Искусственный интеллект в пульмонологии: клинические перспективы и правовые вызовы. **145**

Nadejda Pisarenco. Diagnosticul radiologic al tuberculozei la copii: oportunități și limitări ale protocolului național.

Nadejda Pisarenco. Radiological diagnosis of tuberculosis in children: possibilities and limitations of the national protocol.

Надежда Писаренко. Рентгенодиагностика туберкулеза у детей: возможности и ограничения национального протокола. **152**

Corina Rotaru-Lungu, Larisa Procopișin, Tatiana Gorelco. Imunoterapia alergen-specifică în rinita alergică: rol, mecanisme și eficacitate clinică.

Corina Rotaru-Lungu, Larisa Procopishin, Tatiana Gorelco. Allergen-specific immunotherapy in allergic rhinitis: role, mechanisms, and clinical efficacy.

Корина Ротару-Лунгу, Лариса Прокопишин, Татьяна Горелко. Аллерген-специфическая иммунотерапия при аллергическом рините: роль, механизмы и клиническая эффективность. **161**

Serghei Pisarenco, Larisa Procopișin. Prognozarea și profilaxia complicațiilor long COVID în BPOC și astm bronșic.	***Serghei Pisarenco, Larisa Procopishin.*** Prediction and prevention of complications of long COVID in COPD and asthma.	***Сергей Писаренко, Лариса Прокопишин.*** Прогнозирование и профилактика осложнений long COVID при ХОБЛ и бронхиальной астме.	**168**
Serghei Pisarenco, Constantin Martîniuc. Tropismul cardiac negativ în pneumologie: aspecte clinice, farmacologice și patofiziologice.	***Serghei Pisarenco, Constantin Martîniuc.*** Negative cardiac tropism in Pneumology: Clinical, Pharmacological, and Pathophysiological Aspects.	***Сергей Писаренко, Константин Мартынюк.*** Негативная кардиотропность в пневмологии: клинические, фармакологические и патофизиологические аспекты.	**178**
Serghei Pisarenco. Riscuri nemedicale în managementul pacienților cu BPOC și sindrom long COVID.	***Serghei Pisarenco.*** Non-medical risks in the management of patients with COPD and long COVID syndrome.	***Сергей Писаренко.*** Немедицинские риски в менеджменте пациентов с ХОБЛ и постковидным синдромом.	**193**
Serghei Pisarenco, Constantin Pisarenco. Protocoale clinice naționale în ftiziopneumologie: evaluarea și asigurarea calității, și siguranței.	***Serghei Pisarenco, Constantin Pisarenco.*** National clinical protocols in phthisiopulmonology: evaluation and ensuring quality and safety.	***Сергей Писаренко, Константин Писаренко.*** Национальные клинические протоколы во фтизиопневмологии: оценка и обеспечение качества и безопасности.	**201**
Constantin Pisarenco, Serghei Pisarenco. Soluții de telemedicină pentru ftiziopneumologie în Republica Moldova: oportunități și limitări.	***Constantin Pisarenco, Serghei Pisarenco.*** Telemedicine in phthisiopulmonology Moldova: medical effects and legal framework.	***Константин Писаренко, Сергей Писаренко.*** Телемедицинские решения для фтизиопульмонологии в Республике Молдова: возможности и ограничения.	**210**
Olga Alexei, Galina Buta. Avansarea siguranței pacientului în sănătatea modernă: politici, strategii și practici.	***Olga Alexei, Galina Buta.*** Advancing patient safety in modern healthcare: policies, strategies, and practices.	***Ольга Алексей, Галина Бута.*** Повышение безопасности пациента в современной системе здравоохранения: политика, стратегии и практики.	**218**
Diana Calaraș, Akmal Sharaf, Alexandru Corlăteanu. Controverse diagnostice și terapeutice în pneumopatiile interstițiale asociate cu ANCA.	***Diana Calaras, Akmal Sharaf, Alexandru Corlateanu.*** Diagnostic and management controversies in ANCA-associated interstitial lung diseases.	***Диана Калараш, Акмал Шараф, Александру Корлэтеану.*** Диагностические и терапевтические особенности АНЦА-ассоциированных интерстициальных заболеваний лёгких.	**223**
Mădălina Cebuc, Lilia Rotaru, Stela Odobescu, Ion Moldovanu, Galina Corcea, Oxana Grosu. Managementul pacienților cu boli neurodegenerative în perioada post-COVID-19: lecții învățate și direcții viitoare.	***Mădălina Cebuc, Lilia Rotaru, Stela Odobescu, Ion Moldovanu, Galina Corcea, Oxana Grosu.*** Management of patients with neurodegenerative diseases in the post-COVID-19 era: lessons learned and future directions.	***Мэделина Чебук, Лилия Ротару, Стела Одобеску, Ион Молдовяну, Галина Корча, Оксана Гросу.*** Ведение пациентов с нейродегенеративными заболеваниями в постковидный период: извлечённые уроки и перспективы.	**229**

Paraschiva Postolache, Vlad-Florin Oiegar, Constantin Ghimuș. Recuperarea respiratorie în sindromul post-COVID-19.	***Paraschiva Postolache, Vlad-Florin Oiegar, Constantin Ghimus.*** Respiratory recovery in post-COVID-19 syndrome.	***Параскива Постолаке, Влад-Флорин Ойегар, Константин Гимуш.*** Респираторная реабилитация при постковидном синдроме. **237**
Elena Costru-Tașnic, Olga Gavriliuc, Adriana Arabadji, Irina Teacă, Cătălina Guțu, Ion Preguza, Alexandru Dorobeț, Oxana Grosu. Rolul biomarkerilor serici în predicția recanalizării futile și prognosticului funcțional la pacienții cu AVC ischemic supuși trombectomiei mecanice.	***Elena Costru-Tașnic, Olga Gavriliuc, Adriana Arabadji, Irina Teacă, Cătălina Guțu, Ion Preguza, Alexandru Dorobeț, Oxana Grosu.*** The role of serum biomarkers in predicting futile recanalization and functional outcome in patients with ischemic stroke undergoing mechanical thrombectomy.	***Елена Костру-Ташник, Ольга Гаврилиук, Адриана Арабаджи, Ирина Теакэ, Кэтэлина Гуцу, Ион Прегуза, Александру Доробец, Оксана Гросу***. Роль сывороточных биомаркеров в прогнозировании неэффективной реканализации и функционального исхода у пациентов с ишемическим инсультом, подвергшихся механической тромбэктомии. **245**
Cătălina Guțu, Evelina Șabanov, Oxana Grosu, Elena Manole, Olesea Odainic, Vitalie Lisnic. Evoluția managementului pacienților cu patologie infecțioasă și autoimună în perioada post-COVID.	***Cătălina Guțu, Evelina Șabanov, Oxana Grosu, Elena Manole, Olesea Odainic, Vitalie Lisnic.*** The evolution of patient management in infectious and autoimmune diseases in the post-COVID-19 era.	***Катэлина Гуцу, Эвелина Шабанов, Оксана Гросу, Елена Маноле, Олеся Одайник, Виталий Лисник.*** Эволюцыя ведения пациентов с инфекционной и аутоиммунной патологией в постковидный период. **254**
Rafik Kerimov, Rashid Guliyev. Hemotorax. Algoritmul tacticilor de tratament.	***Rafik Kerimov, Rashid Guliyev.*** Hemothorax. Algorithm of treatment tactics.	***Рафик Керимов, Рашид Гулиев.*** Гемоторакс. Алгоритм лечебной тактики. **260**
Veronica Sardari, Azamat Bairamculov, Roman Munteanu, Dan Ușurelu, Valeriana Pantea, Silvia Stratulat. Rolul micro-RNA în insuficiența cardiacă.	***Veronica Sardari, Azamat Bairamculov, Roman Munteanu, Dan Ușurelu, Valeriana Pantea, Silvia Stratulat.*** The role of micro-RNA in heart failure.	***Вероника Сардарь, Азамат Байрамкулов, Роман Мунтяну, Дан Ушурелу, Валериана Пантя, Силвия Стратулат.*** Роль микро-РНК в сердечной недостаточности. **266**
Mihaela Stoica, Alexandru Postovanu, Marcela Moraru, Diana Sasu, Oxana Sârbu, Valeriu Istrati. Corelația dintre boala de reflux gastroesofagian, sindromul de apneea obstructivă în somn și declinul cognitiv.	***Mihaela Stoica, Alexandru Postovanu, Marcela Moraru, Diana Sasu, Oxana Sârbu, Valeriu Istrati.*** Correlation between gastroesophageal reflux disease, obstructive sleep apnea syndrome and cognitive decline.	***Михаела Стоика, Александру Постовану, Марчела Морару, Диана Сасу, Оксана Сырбу, Валерий Истрати.*** Корреляция между гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, синдром обструктивного апноэ сна и когнитивным снижением. **275**
Mihaela Stoica, Ecaterina Munteanu, Oxana Sârbu, Valeriu Istrati. Rolul bronhoscopiei în diagnosticul pacienților cu boală pulmonară obstructivă cronică și boala de reflux gastroesofagian.	***Mihaela Stoica, Ecaterina Munteanu, Oxana Sârbu, Valeriu Istrati.*** The role of bronchoscopy in the diagnosis of patients with chronic obstructive pulmonary disease and gastroesophageal reflux disease.	***Михаела Стойка, Екатерина Мунтяну, Оксана Сырбу, Валериу Истрати.*** Роль бронхоскопии в диагностике пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и гастроэзофагиальной рефлюксной болезнью. **280**

Elena Pleşco, Dumitru Cazacu, Igor Mișin. Chist gastric bronhogen.

Elena Pleşco, Dumitru Cazacu, Igor Mișin. Gastric bronchogenic cyst: review of literature.

Елена Плешко, Думитру Казаку, Игорь Мишин. Бронхогенная киста желудка: литературный обзор. **285**

Elina Șor, Vadim Gheorghița, Igor Mișin. Splenoza toracică.

Elina Shor, Vadim Gheorghitsa, Igor Mishin. Thoracic splenosis.

Элина Шор, Вадим Георгица, Игорь Мишин. Торакальный спленоз. **289**

Sergiu Vetrican, Radu-Dorin Lungu. Progrese în tehnologiile implantabile utilizate în reabilitarea auditivă a pacienților cu surditate severă și profundă.

Sergiu Vetrican, Radu-Dorin Lungu. Advances in implantable technologies used in auditory rehabilitation of patients with severe and profound hearing loss.

Сергей Ветричан, Radu-Dorin Lungu. Достижения в области имплантируемых технологий, используемых для слуховой реабилитации пациентов с тяжёлой и глубокой тугоухостью. **294**

Daniela Țîbulac, Ana-Maria Budu, Daniela Cernev, Victoria Boțan, Denis Pogorevici, Vasile Cabac. Managementul epistaxisului în urgențele orl – conduită terapeutică, tactici de intervenție și particularități în epistaxisul asociat alcoolismului cronic.

Daniela Tibulac, Ana-Maria Budu, Daniela Cernev, Victoria Botan, Denis Pogorevici, Vasile Cabac. Management of Epistaxis in ENT Emergencies – Therapeutic Approach, Intervention Tactics, and Particularities in Epistaxis Associated with Chronic Alcoholism.

Цыбулак Даниела, Чернев Даниэла, Ботан Виктория, Погоревич Денис, Василе Кабак. Менеджмент носового кровотечения в неотложных ситуациях ЛОР-практики – терапевтический подход, тактика вмешательства и особенности при носовом кровотечении, связанном с хроническим алкоголизмом. **298**

Daniela Cernev, Ana-Maria Budu, Mariana Zapuhlîh Le Néal, Elena Tudor, Vasile Cabac. Stările precanceroase ale laringelui: de la screening la intervenție.

Daniela Cernev, Ana-Maria Budu, Mariana Zapuhlîh Le Néal, Elena Tudor, Vasile Cabac. Laryngeal Precancerous Lesions: From Screening to Therapeutic Intervention.

Даниэла Чернев, Ана-Мария Буду, Мариана Запухлых Ле Неаль, Елена Тудор, Василе Кабак. Предраковые поражения гортани: от скрининга к лечебному вмешательству. **304**

Victor Osman, Vitalie Osman, Viorel Nacu. Utilizarea transplantului autolog de cartilaj septal și auricular în intervențiile chirurgicale reconstructive nazale.

Victor Osman, Vitalie Osman, Viorel Nacu. The use of autologous septal and auricular cartilage transplants in nasal reconstructive surgical procedures.

Виктор Осман, Виталие Осман, Виорел Наку. Применение аутологичного септального и ушного хряща в реконструктивных хирургических вмешательствах на носу. **314**

Diana Zețu-Buciușcan, Elena Manole, Elena Costru-Tașnic, Lilia Rotaru, Stela Odobescu, Oxana Grosu. Evoluția managementului pacienților cu patologie cerebro–vasculară acută în perioada postCOVID19: analiza sistematică.

Diana Zețu-Buciușcan, Elena Manole, Elena Costru-Tașnic, Lilia Rotaru, Stela Odobescu, Oxana Grosu. The Evolution of Acute Cerebrovascular Disease Patient Management in the Post–COVID-19 Period: A Systematic Review.

Диана Зецу-Бучушкан, Елена Маноле, Елена Костру-Ташник, Лилия Ротару, Стела Одобеску, Оксана Гросу. Эволюция управления пациентами с острой цереброваскулярной патологией в период после COVID-19: систематический обзор. **318**

Fiodor Grejdean, Angela Baroncea, Victoria Voloceai, Ludmila Goma, Nina Globa, Raisa Puia. Pregătirea continuă a asistenţilor medicali o valoare primordială în acordarea calităţii servicilor medicale.

Fiodor Grejdean, Angela Baroncea, Victoria Voloceai, Ludmila Goma, Nina Globa, Raisa Puia. Continuous training of nurses is a primary value in providing quality medical services.

Фёдор Греждян, Анжела Баронча, Виктория Волочай, Людмила Гома, Нина Глоба, Раиса Пуя. Непрерывное обучение медсестер имеет первостепенное значение в предоставлении качественных медицинских услуг. **323**

Elena Raevschi, Dumitru Tintiuc, Fiodor Grejdean, Iulian Grossu, Ludmila Goma, Nina Globa, Raisa Puia, Vlad Bădan. Etapele de instruire și cercetare în cadrul catedrei medicină socială şi management sanitar „Nicolae Testemiţanu” – la 80 de ani de la fondare.

Elena Raevschi, Dumitru Tintiuc, Fiodor Grejdean, , Iulian Grossu, Ludmila Goma, Nina Globa, Raisa Puia, Vlad Badan. Stages of training and research within the «Nicolae Testemiţanu» department of social medicine and health management – 80 years after its founding.

Елена Раевски, Думитру Тинтюк, Фёдор Греждян, Юлиан Гроссу, Людмила Гома, Нина Глоба, Раиса Пуйя, Влад Бэдан. Этапы обучения и исследований на кафедре социальной медицины и управления здравоохранением «Николай Тестемицану» – 80 лет со дня основания. **326**

STUDII ŞI SINTEZE

УДК 616.98-002.5-073.75:616-097.3(479.24)
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.3-83.01

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ АНТИТЕЛ КЛАССА IGM И IGG ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ДИАГНОСТИКЕ БОЛЬНЫХ С ПОДОЗРЕНИЕМ НА ТУБЕРКУЛЕЗ

Ирада АХУНДОВА, канд. мед. наук,
Кенюль КЕРИМОВА, канд. мед. наук
Гюльзар АЛИЕВА, канд. мед. наук,
Гамар АХМАДЗАДЕ, заведующая лабораторией
НИИ Легочных Заболеваний МЗ Азербайджанской Республики,
Азербайджан, Баку
e-mail: *konul.macnun75@gmail.com*

Резюме.
Целью работы была оценка диагностической значимости серологических тестов на антитела классов IgM и IgG при первичной диагностике туберкулёза, включая внелёгочные формы. Проведено одноцентровое наблюдательное исследование: 200 человек (64 – активный ТБ; 136 – контроль), ИФА на IgM/IgG выполнялся на старте обследования в составе комплексной диагностики. IgM показал очень низкую чувствительность (4,7%) при высокой специфичности (99,3%), PPV 75,0%, NPV 68,9% (LR+≈6,38; LR−≈0,96). IgG имел чувствительность 20,3% и специфичность 86,8%, PPV 41,9%, NPV 69,8% (LR+≈1,53; LR−≈0,92). Серология не пригодна для скрининга/исключения активного ТБ и может рассматриваться лишь как вспомогательный маркер при средней/высокой предтестовой вероятности; решающее значение остаётся за микробиологической и молекулярной верификацией.

Ключевые слова: туберкулёз; серологическая диагностика; IgM; IgG; чувствительность; специфичность; PPV; NPV; отношения правдоподобия; внелёгочный туберкулёз.

Rezumat. Evaluarea eficacității anticorpilor antituberculoză IgM și IgG în diagnosticul primar al pacienților cu suspiciune de tuberculoză.
Acest studiu a evaluat valoarea diagnostică a testelor serologice pentru anticorpii IgM și IgG în investigarea inițială a tuberculozei, inclusiv tuberculozei extrapulmonare. Într-o cohortă observațională monocentrică (n=200; 64 – de pacienți cu tuberculoză activă, 136 – de controale), testarea ELISA IgM/IgG a fost efectuată la momentul inițial, ca parte a unui algoritm de diagnostic cuprinzător. IgM a demonstrat o sensibilitate foarte scăzută (4,7%) cu specificitate ridicată (99,3%); VPP 75,0%, VPN 68,9% (LR+≈6,38; LR−≈0,96). IgG a prezentat o sensibilitate de 20,3% și o specificitate de 86,8%; VPP 41,9%, VPN 69,8% (LR+≈1,53; LR−≈0,92). Serologia nu este potrivită pentru screening-ul sau excluderea tuberculozei active și ar trebui considerată doar ca adjuvant la pacienții cu probabilitate pre-test moderată/mare; diagnosticul definitiv se bazează în continuare pe confirmarea microbiologică și moleculară.

Cuvinte cheie: tuberculoză; testare serologică; IgM; IgG; sensibilitate; specificitate; PPV; NPV; raporturi de probabilitate; tuberculoză extrapulmonară.

Summary. Evaluation of the effectiveness of IgM and IgG anti-tuberculosis antibodies in the primary diagnosis of patients with suspected tuberculosis.
This study assessed the diagnostic value of serological assays for IgM and IgG antibodies in the initial work-up of tuberculosis, including extrapulmonary disease. In a single-center observational cohort (n=200; 64 – active TB, 136 – controls), ELISA IgM/IgG testing was performed at baseline as part of a comprehensive diagnostic algorithm. IgM demonstrated very low sensitivity (4.7%) with high specificity (99.3%); PPV 75.0%, NPV 68.9% (LR+≈6.38; LR−≈0.96). IgG showed sensitivity 20.3% and specificity 86.8%; PPV 41.9%, NPV 69.8% (LR+≈1.53; LR−≈0.92). Serology is unsuitable for screening or ruling out active TB and should be considered only as an adjunct in patients with moderate/high pre-test probability; definitive diagnosis still relies on microbiological and molecular confirmation.

Keywords: tuberculosis; serological testing; IgM; IgG; sensitivity; specificity; PPV; NPV; likelihood ratios; extrapulmonary TB.

Введение.

Туберкулез, оставаясь одной из древнейших и самых коварных инфекций, по-прежнему представляет собой серьезную угрозу для мирового здравоохранения. Особенно остро стоит проблема диагностики внелегочных форм заболевания, которые часто протекают скрытно и не имеют типичной клинической картины. Раннее выявление туберкулеза является критически важным для предотвращения его распространения и успешного лечения.

Сегодня благодаря молекулярно-генетической диагностике раннее выявление легочного туберкулеза значительно упростилось. Однако в случаях внелегочного туберкулеза, когда получение биологического материала для исследования затруднено, вспомогательные тесты становятся крайне необходимыми. Именно в таких ситуациях традиционные методы, как бактериологический посев или рентгенография, не всегда обеспечивают оперативность и точность, необходимые для принятия быстрых клинических решений.

В последние десятилетия медицинское сообщество активно ищет новые подходы к диагностике. В этом контексте серологические тесты, основанные на определении противотуберкулезных антител, стали предметом пристального внимания. Эти тесты привлекают своей относительной простотой, скоростью выполнения и потенциалом для использования в качестве скринингового инструмента.

Более 100 лет назад, в 1898 году, Арлоинг сообщил о первом серодиагностическом тесте на туберкулез – реакции агглютинации, всего через 16 лет после того, как Кох идентифицировал туберкулезную палочку. В течение следующих восьми десятилетий оценивались многочисленные серологические методы, но они давали плохие результаты из-за перекрестной реактивности используемых антигенов.

С появлением ИФА в 1972 году и появлением моноклональных антител, а также очищенных антигенов серологическая диагностика туберкулеза стала более многообещающей [2, 3]. Антиген 38 кДа, фосфатсвязывающий белок, был идентифицирован как иммунодоминантный антиген при туберкулезе легких с положительным мазком мокроты и потенциальный реагент для использования в скрининге на инфекционный туберкулез [1, 4].

Наша работа была направлена на детальный анализ собственного клинического опыта применения этих тестов. Мы стремимся оценить их реальную диагностическую значимость и определить их место в современном протоколе обследования пациентов с подозрением на туберкулез.

Цель.

Оценить диагностическую информативность тестов на антитела классов IgM и IgG при первичной диагностике туберкулёза и определить целесообразность их применения в клиническом алгоритме, включая случаи подозрения на внелёгочные формы.

Материалы и методы.

Одноцентровое наблюдательное исследование выполнено на клинических базах НИИ лёгочных заболеваний (Баку). Серология (IgM/IgG) методом иммуно-ферментного анализа выполнялась на первичном этапе обследования как часть комплексной диагностики. В исследование было включено 200 человек: 64 пациента с активным туберкулёзом (по совокупности клинических, рентгенологических, микробиологических и/или молекулярно-генетических данных исследований) и 136 лиц контрольной группы без признаков активного туберкулёза по клинико-лучевой оценке и наблюдению. Средний возраст пациентов составил 37 лет. Все пациенты были негативны по ВИЧ.

Наряду с серологическим анализом, проводились кожные пробы по показаниям, лучевая диагностика, бактериоскопия/посев и GenXpert. Сыворотки получали в первые дни госпитализации, преимущественно до начала противотуберкулёзной терапии; образцы хранили при −70°C; тестирование выполняли по инструкции производителя. Рассчитывали чувствительность, специфичность, положительную/отрицательную прогностические ценности (PPV/NPV – Positive Predictive Value/Negative Predictive Value) и отношения правдоподобия (LR+ / LR− (LR+ усиливает диагноз, LR−<1 помогает его исключать)).

Результаты и обсуждения.

При включении пациентов мы исходили из практической задачи первичной сортировки: на кого нужно тратить время и ресурсы для инвазивной верификации, а где вероятнее альтернативные диагнозы. Уже на уровне общей структуры выборки проявилась ключевая для последующей интерпретации особенность: доля активного туберкулёза составила 32% (64 из 200). Это означает, что любые прогностические

показатели, зависящие от распространённости (PPV/NPV), будут «смещены» в сторону более высоких PPV и более низких NPV по сравнению с амбулаторной популяцией низкого риска.

Анализ результатов по классу IgM показал, что истинно положительные результаты встречаются крайне редко: всего 3 из 64 у пациентов с активным туберкулёзом. На контрольной группе зарегистрирован лишь один ложноположительный ответ (1 из 136). Эти данные позволили сформировать характерный профиль метрик: чувствительность 4,7%, специфичность 99,3%, PPV 75,0 %, NPV 68,9%. Клинически это выглядит так: если у больного, по всем прочим данным, вероятность туберкулёза умеренная, то положительный IgM – редкая, но сильная подсказка, резко повышающая посттестовую вероятность (LR+≈6,38). В то же время отрицательный IgM ни к чему не обязывает: LR−≈0,96 практически не меняет исходной неопределённости, и опираться на отсутствие IgM как на «отрицательный предиктор» нельзя.

С антителами класса IgG результаты следующие: позитивность встречается заметно чаще, однако диагностический «вес» отдельного результата ниже. Среди пациентов с активным туберкулёзом 13 из 64 дали IgG-позитивный ответ, в контроле – 18 из 136. Что позволяет рассчитать чувствительность 20,3%, специфичность 86,8%, PPV 41,9 %, NPV 69,8% и отношения правдоподобия (LR+≈1,53, LR−≈0,92). В клинической практике это может означать, что положительный IgG лишь умеренно «подталкивает» нас к диагнозу, а отрицательный IgG не позволяет его снять. Известно, что IgG отражает в первую очередь факт иммунного контакта и анамнез пациента (включая вакцинацию BCG и латентные инфекции), а не текущую активность процесса.

Чтобы лучше почувствовать клиническое значение этих чисел, нами было смоделировано несколько типичных ситуаций. При низкой предтестовой вероятности (например, 10 % у амбулаторного пациента без чётких рентгенологических признаков) IgM+ поднимает вероятность активного туберкулёза примерно до 41%, то есть переводит пациента из «низкого» в «сомнительный/средний» диапазон и требует ускоренного поиска материала для микробиологии и более тщательного исследование материала. IgG+ в той же ситуации поднимет вероятность лишь до ≈15%, что редко меняет тактику. Напротив, при высокой предтестовой вероятности (около 50%; характерная клинико-рентгенологическая картина, эпиданамнез), IgM+ увеличивает посттестовую вероятность до ≈86 %, поддерживая решение о прицельном заборе материала или даже начале терапии по жизненным показаниям. При этом ни отрицательный IgM, ни отрицательный IgG в перечисленных сценариях не снижают вероятность достаточно, чтобы отказаться от инвазивной диагностики.

Попытки «объединить» классы антител в простые правила («IgM или IgG положителен» либо «IgM и IgG оба положительны») предсказуемо ведут к обмену чувствительности на специфичность. В наших данных первый подход повышает долю «пойманных» случаев ценой большего числа ложноположительных, а второй – почти исключает ложноположительные, но пропускает большинство больных. На уровне индивидуального пациента ни одно из этих правил не обеспечивает приемлемого баланса для самостоятельных решений.

В совокупности всё это дает нам основание полагать, что серология – это вспомогательный, а не главный метод диагностики туберкулеза, что подтверждают авторы аналогичных исследований. Редкий IgM+ способен усилить клиническую уверенность и ускорить маршрут пациента к микробиологической верификации, особенно в случаях с внелегочным туберкулезом, но отрицательные ответы (и IgM, и IgG) не дают права «снимать» туберкулёз. Возвращаясь к исходной мотивации – «поможет ли серология на первичном этапе диагностики?» – данное исследование показало, что как скрининг-инструмент в нашей когорте она не сработала; как вспомогательный маркер в сценариях средней/высокой предтестовой вероятности – умеренно полезна.

Первичная диагностика дает клиницисту предтестовую вероятность: история болезни, эпиданамнез, рентгенологические признаки, лабораторные маркёры воспаления – всё это складывается в предварительную оценку: низкая, средняя или высокая вероятность активного туберкулёза. В каждом из этих вероятностей результат серологического исследования может быть разным и следовательно, используется по-разному.

Если вероятность низкая, перед нами, как правило, пациент с неспецифическими жалобами и без убедительной рентгенологический картины. Здесь серология не должна превращаться в «ловушку ложных тревог». Рутинно назначать IgM/IgG нецелесообразно: положительный IgG в такой ситуации чаще отразит перенесённый

контакт, чем активную болезнь, а отрицательные ответы не имеют силы для исключения диагноза. Исключение – редкий IgM+: он переводит пациента в «серую зону» и заставляет ускорить дообследование (ПЦР/прицельная визуализация), но всё равно не заменяет поиска материала для микробиологии.

Если вероятность средняя, у врача уже есть зацепки – лучевые, клинические, иногда гистологические. Здесь серология может добавлять нюанс. Появление IgM+ в такой ситуации – сигнал «не терять темп»: планировать пункцию/биопсию, молекулярно-генетические тесты, обсуждать тактику на мультидисциплинарном консилиуме. IgG+ сам по себе редко меняет маршрут, но в сочетании с остальной картиной способен укрепить гипотезу и упростить аргументацию для пациента и семьи (почему нужны инвазивные процедуры, почему нельзя «просто подождать»).

Если вероятность высокая, решение фактически принимается вне зависимости от серологии: ключевая задача — получить материал и верифицировать диагноз. В этом случае отрицательные IgM/IgG не вправе замедлять клиническое мышление: они лишь напоминают, что гуморальный ответ – не надёжно отражает активность процесса. Положительный IgM, если он есть, может послужить вспомогательным инструментом для тактических решений (сроки, объём инвазивных вмешательств).

Отдельно стоит отметить сложность диагностики внелёгочных локализаций. Здесь цена диагностической ошибки особенно высока, а логистика материала сложна. Наш алгоритм предельно простой: серология не может быть фильтром на пути к инвазивной диагностике. Если клинико-лучевая картина и мультидисциплинарная оценка указывают на туберкулёз, пациенту требуется прицельный забор (узел, плевра, кость/сустав и т. п.) с посевом и ПЦР. Результат серологического анализа на IgM, как маркер острой стадии процесса с низкой долей вероятности, но все же сможет помочь правильно выбрать направление.

Полученные данные демонстрируют низкую чувствительность как IgM, так и IgG при первичной диагностике активного туберкулёза. Редкая позитивность IgM сопровождается высокой специфичностью и значимым LR+, что позволяет трактовать IgM+ как поддерживающий признак при наличии клинико-рентгенологических данных в пользу активного процесса; отрицательный IgM не снижает диагностическую неопределённость (LR−≈1). IgG определяется чаще, но характеризуется умеренной специфичностью и низким LR+, что соответствует его роли маркера перенесённого контакта/экспозиции и ограничивает ценность для установления диагноза активного туберкулёза. Как следствие, серология в одиночку непригодна для скрининга или исключения туберкулёза (NPV около 70%), а ключевая роль верификации остаётся за микробиологическими и молекулярными методами (посев/ПЦР) при прицельном заборе материала, особенно при внелёгочных локализациях.

Ограничения.

Одноцентровый дизайн; отсутствовала стратификация результатов по конкретным антигенным панелям/производителям тест-систем; не анализировалась динамика антител на фоне терапии. Расширение выборки и стандартизация антигенных панелей необходимы для более точного определения ниши серологии.

Выводы.

Тесты на антитела IgM/IgG обладают ограниченной диагностической ценностью при первичной диагностике туберкулёза: чувствительность низкая, отрицательный результат не исключает болезнь, а положительный IgG лишь умеренно повышает посттестовую вероятность. Редкие IgM-положительные результаты могут учитываться как поддерживающий признак в пользу активного процесса при средней/высокой предтестовой вероятности, однако решающей остаётся микробиологическая и молекулярная верификация с прицельным забором материала, особенно при подозрении на внелёгочные формы.

Литература.

1. Bothamley G. H. *Serological diagnosis of tuberculosis.* Eur. Respir. J.8 (Suppl. 20)1995676s-688s
2. Daniel T. M. *Immunodiagnosis of tuberculosis Tuberculosis*. Rom W. N. and Garay S. M. 1996 223 -231 Little, Brown & Co. Boston, Mass
3. Daniel T. M. and Debanne S. M. *The serodiagnosis of tuberculosis and other mycobacterial diseases by enzyme-linked immunosorbent assay*. Am. Rev. Respir. Dis.13519871137-1151
4. Wilkins E. G. L. and Ivanyi J. *Potential value of serology for diagnosis of extrapulmonary tuberculosis*. Lancet3361990641-644.

У.Д.К.:616-002.5-053.2-07(479.24)
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.3-83.02

ДИАГНОСТИКА ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ ДИАСКИНТЕСТА В АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

Рафик Идрис оглы БАЙРАМОВ, доцент,
Джейхун Мохуббат оглы ИСМАИЛЗАДЕ, доцент,
Арзу Эльдар кызы ИРЗАЕВА, ассистент кафедры

Азербайджанский Медицинский Университет, кафедра Легочных болезней,
Баку, Азербайджанская Республика,
e-mail: *rafiq-bayramov@mail.ru*

Резюме.

Целью исследования явилось определение распространённости латентной и активной туберкулёзной инфекции среди детей в возрасте до 17 лет, проживающих в городе Баку, с использованием современных методов диагностики.

Обследование проведено у 300 клинически здоровых детей. В диагностический алгоритм были включены проба Манту с 2 ТЕ PPD-Л, Диаскинтест и интерферон-ɣ-релизинг тест (QuantiFERON-TB Gold Plus). В случае положительных результатов и клинических показаний применялись рентгенография органов грудной клетки и бактериологическое исследование.

Латентная туберкулёзная инфекция выявлена у 28% обследованных, активный туберкулёз – у 2%. У 4% детей диагностированы изменения, требующие динамического наблюдения. Наибольшую диагностическую ценность в выявлении латентной инфекции показали IGRA и Диаскинтест.

Полученные результаты подтверждают высокую распространённость латентной туберкулёзной инфекции среди детского населения и обосновывают необходимость активного скрининга с использованием высокоспецифичных методов диагностики.

Ключевые слова: латентная туберкулезная инфекция, Диаскинтест, проба Манту, IGRA, диагностика, скрининг.

Summary. Diagnostics of latent tuberculosis infection in children and adolescents using diaskintest in the Republic of Azerbaijan.

Objective: To determine the prevalence of latent and active tuberculosis infection among children under 17 years of age living in Baku using modern diagnostic methods.Materials and Methods: A total of 300 clinically healthy children were examined. The diagnostic algorithm included the Mantoux test with 2 TU PPD-L, Diaskintest, and the interferon-ɣ release assay (QuantiFERON-TB Gold Plus). In cases of positive results or clinical indications chest radiography and bacteriological studies were performed.

Results: Latent tuberculosis infection was detected in 28% of the examined children, while active tuberculosis was diagnosed in 2%. In 4% of cases, changes were identified that require follow-up observation.The most diagnostically valuable methods for detecting latent infection were IGRA and Diaskintest.

Conclusion: The study confirms the high prevalence of latent tuberculosis infection among children and highlights the need for active screening using highly specific diagnostic tools.

Keywords: tuberculosis, latent tuberculosis infection, children, IGRA, Diaskintest, diagnosis.

Rezumat. Diagnosticul infecției tuberculoase latente la copii și **adolescenți utilizând Diaskintest** în **Republica Azerbaidjan**

Obiectiv: Determinarea prevalenței infecției tuberculoase latente și active în rândul copiilor sub 17 ani care locuiesc în Baku, utilizând metode moderne de diagnostic.

Materiale și metode: Au fost examinați în total 300 de copii clinic sănătoși. Algoritmul de diagnostic a inclus testul Mantoux cu 2 TU PPD-L, Diaskintest și testul de eliberare a interferonului-ɣ (QuantiFERON-TB Gold Plus). În cazurile de rezultate pozitive sau indicații clinice, s-au efectuat radiografii toracice și examene bacteriologice.

Rezultate: Infecția tuberculoasă latentă a fost detectată la 28% dintre copiii examinați, în timp ce tuberculoza activă a fost diagnosticată la 2%. În 4% din cazuri, au fost identificate modificări care necesită observație ulterioară. Cele mai valoroase metode de diagnostic pentru detectarea infecției latente au fost IGRA și Diaskintest.

Concluzie: Studiul confirmă prevalența ridicată a infecției tuberculoase latente în rândul copiilor și subliniază necesitatea unui screening activ utilizând instrumente de diagnostic extrem de specifice.

Cuvinte cheie: tuberculoză, infecție tuberculoasă latentă, copii, IGRA, Diaskintest, diagnostic.

Аннотация.

Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) представляет собой бессимптомное персистирование Micobacterium tuberculosis в организме без клинических признаков активного туберкулеза. Ранняя диагностика ЛТИ играет ключевую роль в профилактике развития заболевания, особенно среди групп риска [5]. Более 100 лет кожная туберкулиновая проба Манту считается методом выявления ЛТИ. Однако из-за низкой специфичности пробы, высокой частоты ложноположительных реакций, которые объясняются перекрестной сенсибилизацией с вакцинным штаммом БЦЖ (Micobacterium bovis BCG), возникают трудности в её интерпретации. Реакции на туберкулин не отличаются у впервые инфицированных лиц и перенесших в прошлом туберкулезную инфекцию или заболевшими локальными формами, поскольку положительная реакция Манту сохраняется долгие годы [16].

В статье рассматриваются современные методы диагностики ЛТИ, включая туберкулиновую пробу, Диаскинтест и интерферон-ɣ-тесты, а также их диагностическая ценность, чувствительность и специфичность.

Отдельное внимание уделено возможностям скрининга и особенностям диагностики в городе Баку.

Туберкулез остаётся актуальной проблемой здравоохранения в Азербайджане и во всем мире. Особое внимание уделяются выявлению ЛТИ у детей, поскольку ранняя диагностика позволяет предотвратить развитие активной формы заболевания. Недавно инфицированные лица с виражом туберкулиновой пробы подвержены повышенному риску развития заболевания. При отсутствии лечения у 2-5% лиц развивается заболевание, причём у 80% заболевших в течение 1-2 лет после инфицирования, после чего риск быстро снижается. [17]. Одним из современных методов, внедренных в клиническую практику в городе Баку стал Диаскинтест, применяемый для диагностики ЛТИ и активного туберкулеза [20,21].

Введение.

По данным ВОЗ, около четверти населения мира инфицировано Micobacterium tuberculosis, при этом большинство из них имеют ЛТИ. Своевременное выявление ЛТИ позволяет снизить риск развития активного туберкулеза, особенно среди лиц с ослабленным иммунитетом, ВИЧ-инфицированных, контактных и работников здравоохранения [18,19]. Несмотря на успехи в выявлении и лечении больных, ТБ продолжает сохранять свою актуальность.

Согласно данным, полученным за прошедшее столетие, наиболее уязвимыми (ТБ) для заболевания туберкулезом являются лица раннего детского возраста и подростки. Исследования, проведенные в начале 20 века, показали высокую заболеваемость смертельно опасными формами туберкулеза детей первых двух лет жизни [17,16]. Амбициозные планы тысячелетия по искоренению туберкулеза тормозит появление новых форм туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью / широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) возбудителя и сочетание туберкулеза с ВИЧ-инфекцией, а также обнаруживаются пределы возможности лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза [1].

По данным исследований, проведённых в Иранских провинциях, граничащих с Азербайджаном, распространенность ЛТИ среди лиц, имевших контакт с больными туберкулезом, составляет от 28% до 45% [6,7,8,15]. В Азербайджане распространенность ЛТИ не изучено официально, однако учитывая близость эпидемиологической ситуации с регионами Ирана и устойчивое течение активного туберкулеза, уровень скрытой инфекции можно оценить как высокий.

Туберкулез остаётся угрозой для здоровья населения Азербайджана. По данным ВОЗ, в последние годы наблюдается нестабильная динамика заболеваемости, в том числе рост случаев заболевания с лекарственно-устойчивыми формами [14].

Особую тревогу вызывает ЛТИ у детей. Каждый инфицированный ребёнок находится в зоне риска перехода в активную форму заболевания. В систематическом обзоре о ЛТИ указано, что у детей и подростков риск развития активного ТБ после инфицирования значительно выше: до 15% в течение 5 лет и до 30% в первый год в зависимости от возраста, бытовых и социальных условий [24]. В крупном исследовании в Лаосе отмечено, что у младенцев до 50% развивается активное заболевание в течение 3-9 месяцев, у детей 1-5 лет – до 25% после инфицирования [25].

Высокая значимость влияния социальных факторов на заболеваемость туберкулезом органов дыхания у детей и подростков подчеркивается многими современными авторами [2]. Под социальными факторами заболевания в детской фтизиатрии традиционно подразумевается неблагоприятный социальный статус семьи. В неблагоприятных семьях возможность для создания необходимых условий для воспитания

ребёнка существенно снижены вследствие низкого экономического статуса, неблагоприятного психологического климата, сниженного социокультурного уровня членов семьи. Основными социальными характеристиками семьи являются её состав, финансовое положение, жилищно-бытовые условия проживания, а также возраст и род занятий родителей [3].

Цель.

Определение распространённости латентной и активной туберкулёзной инфекции среди детей в возрасте до 17 лет, проживающих в городе Баку, с использованием современных методов диагностики.

Материалы и методы.

Исследование проводилось в 2024 году на базе учреждений первичного звена здравоохранения и специализированных фтизиатрических кабинетов г. Баку. В выборку были включены 300 детей в возрасте от 2 до 17 лет, не имеющих клинических признаков острого инфекционного заболевания на момент обследования. Все участники были предварительно вакцинированы БЦЖ согласно национальному календарю.

Результаты и обсуждение.

Проведённое обследование 300 детей в возрасте до 17 лет, проживающих в г. Баку, позволило выявить, что распространённость ЛТИ среди данной популяции составляет 28%, а активный туберкулёз диагностирован у 2% детей. Ещё у 4% выявлены изменения, требующие дополнительного наблюдения.

Диагностический алгоритм включал:

Пробу Манту с 2 ТЕ PPD-Л – внутрикожное введение и оценка диаметра инфильтрата через 72 часа;

Диаскинтест – кожная проба с рекомбинантными белками CFP10 и ESAT6, проводимая по стандартной методике;

QuantiFERON-TB Gold Plus (IGRA) – определение продукции интерферона-ɣ в ответ на специфические туберкулёзные антигены in vitro (анализ крови);

Рентгенография органов грудной клетки – у детей с подозрением на активный туберкулёз;

Микробиологические и молекулярные методы (ПЦР) – применялись в случае положительных IGRA, клинических и рентгенологических признаков, указывающих на активный туберкулёз.

Для оценки распространённости ЛТИ использовались положительные результаты IGRA и Диаскинтеста в отсутствии клинических и рентгенологических проявлений. Диагноз активного туберкулёза устанавливался на основании совокупности клинических, рентгенологических и лабораторных данных в соответствии с критериями ВОЗ.

Результаты подтверждают актуальность проблемы ЛТИ у детей даже в условиях стабильной эпидемиологической обстановки. Они подчёркивают необходимость раннего выявления инфицированных детей, особенно среди контактных групп, а также необходимость расширения применения высокоспецифичных методов таких как IGRA и Диаскинтест в клинической практике.

Таблица 1.

Распределение детей по результатам обследования на туберкулезную инфекцию(n=300)

Категория	Кол-во детей	% от всех
Всего обследованных	300	100%
Неинфицированные (отрицательные все тесты)	198	66%
Латентная туберкулёзная инфекция (ЛТИ)	84	28%
— выявлены по IGRA	62	20.7%
— выявлены по Диаскинтесту	70	23.3%
— выявлены по TST	80	26.7%
Активный туберкулёз	6	2%
— подтверждены микробиологически	3	1%
— клинически/рентгенологически	3	1%
Подозрение на активный ТБ, наблюдение	12	4%

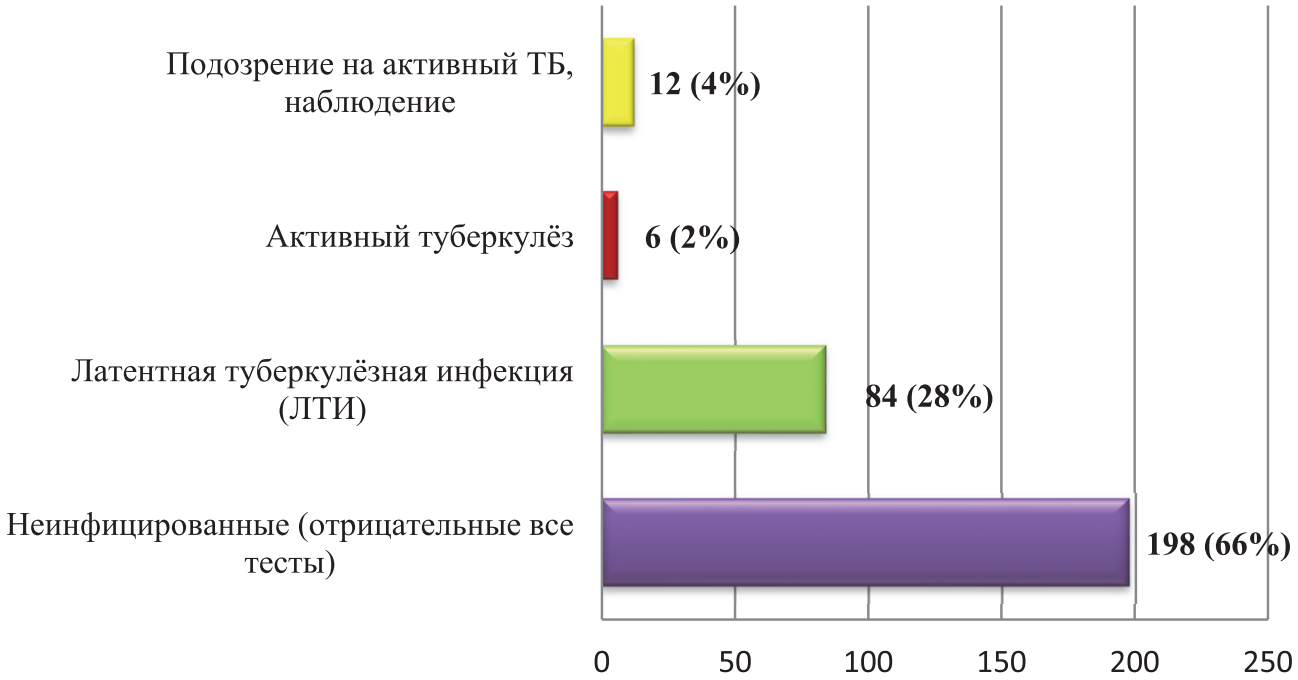


Рис.1. Распредление детей по статусу туберкулезной инфекции n=300

Полученные данные могут служить основанием для планирования профилактических мероприятий, оценки потребностей в химиопрофилактике и повышения настороженности в отношении детского туберкулёза в Азербайджане.

Методы диагностики ЛТИ.

1. Туберкулиновая проба (проба Манту) – это классический скрининговый тест, основанный на внутрикожном введении очищенного туберкулина (ППД-Л) [10].

Достоинства: доступность, простота проведения. Недостатки: низкая специфичность, ложноположительные реакции при БЦЖ-вакцинации и воздействии нетуберкулезных микобактерий.

2. Диаскинтест содержит рекомбинантные белки CFP-10 и ESAT- 6, которые отсутствуют у БЦЖ-штаммов и нетуберкулезных микобактерий [11].

Преимущества: высокая специфичность, особенно у вакцинированных. Диаскинтест обладает чувствительностью 78-89% и специфичностью более 95% [6,26,27].

3. Интерферон-гамма-релизинг тесты (IGRA) кровяные тесты (например, QuantiFERON - TB GOLD), определяющие уровень интерферона – ɣ после стимуляции Т-клеток антигенами M.tuberculosis.

Преимущества: высокая чувствительность и специфичность, отсутствие перекрестных реакций с БЦЖ.

Недостатки: высокая стоимость, необходимость специального лабораторного оборудования [22, 23].

Появление в последние годы иммунологических тестов нового поколения (Диаскинтест, QuantiFERON - TB GOLD), информативность которых в дифференциальной диагностике поствакцинальной и инфекционной аллергии, а также в диагностике туберкулеза доказана многочисленными отечественными и зарубежными авторами, позволит изменить и улучшить выявление ЛТИ [4].

В большинстве стран с недостаточными ресурсами тесты IGRA не используются в связи с дороговизной. Таким образом, кожные пробы являются наиболее перспективными с точки зрения стоимости, доступности, простоты исполнения для диагностики латентной и активной туберкулезной инфекции [28].

В 2022 году в журнале Lancet был опубликован обзор литературы с метаанализом сравнительной эффективности лабораторных тестов IGRA и кожных тестов с этими же антигенами (ESAT6, CPF10), а также туберкулиновой пробы Манту. Было показано, что чувствительность пробы с препаратом Диаскинтест составила 91,18% (95% ДИ 81,72-95,98) по сравнению с 88,24% (78,20-94,01) у пробы Манту (при размере папулы >=5мм); 89,66% (78,83-95,28) для Quant-FERON и 90,91% (79,95-96,16) для T-SPOT [29].

Актуальным остаётся поиск дополнительных критериев в оценке состояния ребёнка с ЛТИ

при назначении профилактических мероприятий. Получение таких знаний позволит улучшить раннее выявление и профилактику туберкулеза [4].

Исследования среди подростков находящихся в контакте с больными туберкулезом положительная реакция на пробу Манту выявлена у 77,9% обследованных, тогда как положительный результат Диаскинтеста зарегистрирован лишь у 5,6%, что подчеркивает более высокую специфичность последнего метода [12].

В крупном международном исследовании (2710 детей, 97,5% вакцинированных БЦЖ), Диаскинтест оказался положительным в 11,7% случаев, а Манту-в 63,1%. Каппа-коэффициент соответствия между тестами составил лишь 0,08 [13].

В Азербайджане Диаскинтест пока применяется ограниченно, несмотря на высокую диагностическую эффективность.

Преимущества применения в Баку Диаскинтеста следующие:

● Точность диагностики: снижение числа ложноположительных случаев (Манту), требующих ненужной профилактики.

● Экономическая выгода: снижение нецелевых расходов и нагрузки на систему. Удобство: амбулаторная процедура, минимальная травма, отсутствие серьёзных побочных случаев

Рекомендации:

● Увеличение широкой доступности Диаскинтеста во всех детских поликлиниках, а также противотуберкулезных диспансерах и использование его как для профилактического скрининга, так и для обследования контактных лиц с целью своевременного выявления ЛТИ.

● Повышение квалификации медперсонала по технике проведения и интерпретации.

● Информирование родителей о преимуществах точной диагностики.

● Введение долгосрочного наблюдения за детьми, выявленными с помощью Диаскинтеста, представляется важным направлением для оценки эффективностью проводимых профилактических мероприятии. Увеличение внедрения Диаскинтеста позволит успешно выявлять ЛТИ, уменьшить число необоснованных химиопрофилактик, улучшит эпидемиологический контроль.

Проблемы и особенности диагностики:

● Отсутствие «золотого стандарта» для верификации ЛТИ затрудняет интерпретацию результатов.

● У детей, пожилых и лиц с ослабленном иммунитетам возможны ложноположительные результаты.

Перспективы:

● Повышение доступности IGRA тестов

● Внедрение комбинированных алгоритмов диагностики (Манту+Диаскинтест).

● Создание региональных регистров лиц с ЛТИ.

● Разработка тестов, дифференцирующих активный и латентный туберкулез.

Заключение.

Таким образом, диагностика ЛТИ – важнейшее звено в борьбе с туберкулезом. Оптимальный подход включает сочетание клинико-эпидемиологических данных и современных диагностических методов. Расширение применения Диаскинтеста и IGRA тестов позволит повысить точность выявления инфицированных лиц и своевременно проводить превентивное лечение.

Литература.

1. World Health Orqanization. Global tuberculosis Report, Switzerland: WHO, 2021.57p.
2. Михайлова С.В., Кривохин В.Н. *Влияние социальных факторов на инфицирование МБТ у детей из семейных очагов туберкулеза* // Туберкулез и болезни легких-2015-№7-с.89
3. Золтова Н.В., Ахтямова А.А., Овсянкина Е.С., Петракова И.Ю., Хитева А.Ю. *Социальный портрет семей детей и подростков,больных туберкулезом органов дыхания.* Туберкулез и болезни легких. 2018., т.96. №10, с. 23-29.
4. Ананьев С.М. *Диагностики латентной туберкулезной инфекции у детей с применением иммунологических тестов нового поколения:* автореферат диссертации кандидата медицинских наук:14.01.16/Ананьев Семён Михайлович;[Санкт-Петербург.НИИ Фтизиопульмонологии Минздрава РФ]- Санкт-Петербург, 2017. 24с.
5. Jastin Denholm,Ann-Maria Baker,Maks Timlin. *Latent tuberculosis in the general practice context*// Volume 49, Isse 3,March 2020
6. Khalilzadeh S., Masjedi M.R., Seifi S., Tabarsi P., et al. *Prevalence of latent tuberculosis infection among household contacts of patients with active tuberculosis*. Tanaffos. 2015; 14(1): 42-47.
7. Khalilzadeh S., Hashemian S.M., Ebrahimzadeh A., et al. *Diagnosis of latent tuberculosis infection among pediatric household contacts of Iranian tuberculosis cases: Using tuberculin skin test and QuantiFERON-TB Gold Plus* //BMC Pediatrics. 2021; 21:156.
8. Riahi S.M., Riahi S.M., Yousefi M., et al. *Prevalence of latent tuberculosis infection among household contacts using the tuberculin skin test and QuantiFERON-TB Gold Plus assay* // Iranian Journal of Microbiology. 2022;14(1):59-66.
9. Беляева Т.В. *Современные подходы к диагностике латентной туберкулезной инфекции.* Проблемы туберкулеза и болезней легких-2022-№9 с.25-30.

10. Шестопалова С. Г., Чучалин А. И. *Туберкулез: руководство для врачей*// М: МИА,2019.-448с.
11. Суханов А. А., Кисилева И. В. *«Клиническое значение применения Диаскинтеста* // Проблемы туберкулеза и болезней лёгких.2021; №3; с.15-21.
12. Скакун А.В., Матвиенко Ю.А. *Интерферон-гамма тесты в диагностике ЛТИ* // Фтизиопульмонология 2021, №5, с.34-39.
13. Fritschi N., Gureva T., Eliseev P., Jackson C. *Diaqnosis of tuberculosis infection in children with a novel skin test and the traditional tuberculin skin test: An observational study*. // PLOS ONE 19(8):e 0293272, August 27,2024.
14. Министерство здравоохранения Азербайджанской Республики. Состояние заболеваемости туберкулезом в 2024 году// Баку, 2024 Электронный ресурс.
15. Ding Y., at al. *Prevalence trends of latent tuberculosis infection at the global, regional and country levels from 1990-2*019.// International Journal of Infectious Diseases//DOI:10.1016/j.ijid.2022.03.021.
16. Слогоцкая Л.В., Кочетков., Сенчихина О.Ю. Эффективность кожного теста (Диаскинтест*) при выявлении инфицированных и заболевших подростков среди контактных больных туберкулезом.* Вопросы современной педиатрии .2011;10(3):70-75.
17. Слогоцкая Л.В. *Кожные иммунологические пробы при туберкулезе – история и современность. Туберкулез и болезни легких*, 2013;№5:с.39-46.
18. WHO *consolidddated guidelines on tuberculosis.Modul 1:Prevention - tuberculosis preventive treatment* .Geneva:World Health Orqanization; 2020.
19. Русских О.Е. *Латентная туберкулезная инфекция:возможности диагностики и лечения у больных с ВИЧ-инфекцией.*/Эпидемиология и инфекционные болезни, 2019, №2, с.99-104.
20. Tuberculosis diagnostics in Eastern Europe:the role of Diaskintest in national TB proqrams//European Respiratory Journal. 2021. T.58, №5, ст. 2100167-:https://publications.ersnet.org/content/58/5/2100167
21. Генериум будет экспортировать биотехнологические препараты в Азербайджан //Сайт компании»-Генериум».-2020. https://www.generium.ru.
22. *Interferon-qamma release assay (IGRA):blood tests measuring IFN-qamma levels in T-cells stimulated with M.tuberculosis antigens ESAT-6 and CPF-10.Quanti FERON-T*B Gold//Enciclopedia;https://en.wikipedia.orq/wiki/Interferon_gamma_releasr_assay
23. Jur M. *Interferon-gamma Release Assaus for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection:an Update Review*. Ann Clin Lab.Sci.-2013;43(2):221-231.-[электронный ресурс]: https://www.annclinlabsci.org/content/43/2/221.long
24. *Managment of childhood and adolescent latent tuberculous infection(LTBI)inGermany,Austria and Switzerland//*PMC.-2021.: https://www.nebi.nlm.nih.gov/nooks/NBK 362124
25. *Risk of latent tuberculosis infection in children living in households with tuberculosis patients:a cross sectional survey in remote northern Lao People's Democratic Republic//*BMC infection. Dis.-2009.https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/-2334-9-96.
26. Слогоцкая Л.В., Литвинов В.И., Филиппов А.В. и др., *Чувствительность нового кожного теста (Диаскинтест) при туберкулезной инфекции у детей и подростков*//Проблемы туберкулеза. 2010-№1-с.10-15.
27. Литвинов В.И., Слогоцкая Л.В., Сельцовский П.П. Новый кожный тест для диагностики туберкулезной инфекции//Российский медицинский журнал-2009-№1-с.52-56
28. Слогоцкая Л.В., Богороцкая Е.М., Шамуратова Л.Ф., Севостьянов Т.А., Кудлай Д.А., Николенко Н.Ю. *Особенности проявлений туберкулезной инфекции в разных возрастных группах у детей и подростков по результатам скрининга на основе применения 2 внутрикожных тестов(с туберкулином и аллергеном туберкулезным рекомбинантным(CFP10-ESAT6))в Москве в 2023 году/Туберкулез и болезни легких*/том102,№5,2024
29. Krutikov M., Faust L., Nikolayevsjiy V., Hamada Y., Gupta K., Carillo D.,S., Mateelli A., Korobitsyn A., Derringer C.M., Bangka M.X. *The diagnostic performance of novel skin-based in -vivo test for tuberculosis infection compared with purified protein derivative tuberculin skin test and blood based in vitro-interferon-qamma release assays:a systematicreview and meta-analysis.* Lancet Infect.Dis.,2022,no.2,pp.250-264.

U.D.C.: 616.98:578.828:HIV616.24-002]-078:57.083.3
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.3-83.03

THE INFLUENCE OF HIV INFECTION ON THE PROCESSES OF LUNG TISSUE REMODELING IN TUBERCULOSIS PATIENTS DURING ANTI-TB TREATMENT

Olga SHEVCHENKO[1], doctor of medical sciences, univer. professor,
Liliia TODORIKO[2], doctor of medical sciences, univer. professor,
Helen TUDOR[3], MD, PhD, member corr. of the AMSM
Iryna OVCHARENKO[4], MD, PhD, univer. teacher,
Olga POHORIELOVA[5], PhD, doctor
Sergiy OVCHARENKO[1], PhD, univer. teacher,

[1]Kharkiv National Medical University, Ukraine
[2]Bukovynian State Medical University, Ukraine
[3]PMSI Institute of Pneumonology "Chiril Draganiuc", Chisinau, Republic of Moldova
[4]Balti Medical College, Republic of Moldova
[5]MNE of KRC "Regional Clinical Psychiatric Hospital No. 3", Kharkiv, Ukraine
e-mail: *os.shevchenko@knmu.edu.ua*

Summary.
The adaptive immune response to tuberculosis develops approximately six weeks after infection. In HIV, this process is disrupted due to delayed activation of CD4 lymphocytes. Immune cells in combination with mycobacteria stimulate the synthesis of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), which breaks down collagen. Its breakdown product (hydroxyproline) is a biomarker of lung tissue destruction. The ratio of MMP-9 to tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) (MMP-9/TIMP-1) reflects the balance between degradation and repair of lung tissue. In addition, aldosterone plays an important role, as it can activate monocytes, enhance inflammation, disrupt fibrinolysis, and stimulate collagen synthesis by fibroblasts. Its elevated level is associated with the development of pulmonary fibrosis. In patients with MDR-TB without HIV infection, the processes of pulmonary tissue remodeling were more typical: the balance between MMP-9, TIMP-1, and hydroxyproline was maintained, which contributed to the development of fibrosis and limitation of inflammation. In patients with TB/HIV coinfection, there was a marked imbalance in fibrosis factors: increased levels of MMP-9 and hydroxyproline with insufficient activation of TIMP-1, which led to a more generalized process and worse clinical outcomes. Aldosterone levels decreased during treatment in both groups, but this decrease was less pronounced in TB/HIV patients, confirming abnormalities in the fibrosis system in this group of patients.

Key words: tuberculosis, HIV infection, matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinase-1, oxyproline, aldosterone.

Rezumat. Influența infecției cu HIV asupra proceselor de remodelare a țesutului pulmonar la pacienții cu tuberculoză în timpul tratamentului antituberculos.
Răspunsul imun adaptiv la tuberculoză se dezvoltă la aproximativ șase săptămâni după infecție. În cazul HIV, acest proces este perturbat din cauza activării întârziate a limfocitelor CD4. Celulele imune, în combinație cu micobacteriile, stimulează sinteza metaloproteinazei matriceale-9 (MMP-9), care descompune colagenul. Produsul său de descompunere (hidroxiprolina) este un biomarker al distrugerii țesutului pulmonar. Raportul dintre MMP-9 și inhibitorul tisular al metaloproteinazelor-1 (TIMP-1) (MMP-9/TIMP-1) reflectă echilibrul dintre degradarea și repararea țesutului pulmonar. În plus, aldosteronul joacă un rol important, deoarece poate activa monocitele, poate accentua inflamația, poate perturba fibrinoliza și poate stimula sinteza colagenului de către fibroblaste. Nivelul său crescut este asociat cu dezvoltarea fibrozei pulmonare. La pacienții cu tuberculoză multidrogrezistentă (MDR-TB) fără infecție cu HIV, procesele de remodelare a țesutului pulmonar au fost mai tipice: echilibrul dintre MMP-9, TIMP-1 și hidroxiprolină a fost menținut, ceea ce a contribuit la dezvoltarea fibrozei și limitarea inflamației. La pacienții cu coinfecție TB/HIV, a existat un dezechilibru marcat al factorilor de fibroză: niveluri crescute de MMP-9 și hidroxiprolină cu activare insuficientă a TIMP-1, ceea ce a dus la un proces mai generalizat și la rezultate clinice mai slabe. Nivelurile de aldosteron au scăzut în timpul tratamentului în ambele grupuri, dar această scădere a fost mai puțin pronunțată la pacienții cu TB/HIV, confirmând anomalii ale sistemului de fibroză la acest grup de pacienți.

Cuvinte cheie: tuberculoză, infecție cu HIV, metaloproteinază matriceală-9, inhibitor tisular al metaloproteinazei-1, oxiprolină, aldosteron.

Introduction.

Tuberculosis (TB) and HIV infection are among the most significant medical and social problems worldwide and in Ukraine in particular [1]. Tuberculosis incidence has risen again in recent years after a long-term downward trend [1], and the incidence of HIV infection continues to grow. The military conflict in Ukraine is exacerbating the epidemic situation both in terms of each disease individually and in terms of their combination.

People living with HIV (PLHIV) have, on average, a 19-fold higher risk of developing tuberculosis compared with HIV-negative individuals, as HIV substantially modifies the clinical course of tuberculosis, while Mycobacterium tuberculosis (MTB) influences the immune response in HIV-infected patients. [2]. Characteristics of the immune response during coinfection include a lower incidence of destructive forms of TB, changes in bacterioscopy results, and differences in blood counts. A decrease in CD4 lymphocyte count suppresses an adequate immune response to MTB, accelerating infection progression. [3]. Even with a normal CD4 count, the risk of TB in PLHIV remains significantly higher [4].

The adaptive immune response in TB develops approximately six weeks after infection, accompanied by a positive tuberculin skin test. In HIV, this process is disrupted due to delayed CD4 cell activation. Macrophages also play a key role, with their functional activity altered by MBT [5].

Immune cells, in combination with mycobacteria, stimulate the synthesis of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), which breaks down collagen. Its breakdown product (hydroxyproline) is a biomarker of lung tissue destruction. TIMP-1, a tissue inhibitor of metalloproteinases, plays a key role in regulating protease activity during pathological processes. [6] Predominance of TIMP-1 leads to capillary degradation within tissues, whereas elevated levels of MMP-9 result in extracellular matrix destruction.

The ratio (MMP-9/TIMP-1) of MMP-9 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) reflects the balance between lung tissue degradation and restoration. Under physiological conditions, this ratio approaches unity. [6; 7].

Along with this, aldosterone plays an important role, being able to activate monocytes, increase inflammation, disrupt fibrinolysis and stimulate collagen synthesis by fibroblasts. [8; 9]. Its elevated levels are associated with the development of pulmonary fibrosis. [10; 11].

The purpose of the study was to compare the dynamics of MMP-9, TIMP-1, total oxyproline and aldosterone in patients with multidrug-resistant tuberculosis with HIV and patients with multidrug resistant tuberculosis without HIV.

Materials and methods.

The study included 56 patients with new cases of MTB-positive multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). The patients were divided into 2 groups: Group 1 (n=16) included patients with TB/HIV coinfection; Group 2 (n=40) included HIV-negative patients.

In patients of Group 1 HIV was diagnosed during TB examination. Antiretroviral treatment was prescribed in 2-8 weeks after start of antimycobacterial treatment according to the order of the Ministry of Health of Ukraine in force at the time of the study. TB treatment was carried out in accordance with current regulatory documents.

The groups were matched for age (39 and 37 years, respectively) and gender (male to female ratio 1:1). Examinations were performed before treatment and after 2 months and included clinical, laboratory, and instrumental methods, as well as determination of fibrosis biomarkers (total hydroxyproline, MMP-9, TIMP-1, and aldosterone).

Hydroxyproline levels were determined using the Sharaev PN method with CPK-2 photometry. MMP-9 and TIMP-1 levels were determined using an enzyme immunoassay method, and aldosterone was measured using standard ELISA test systems. Statistical analysis was performed using the nonparametric Mann-Whitney and Wilcoxon tests, as well as Spearman's correlation analysis.

Results.

At the start of treatment, MTB was detected by culture in 100% of patients in both groups. Sputum microscopy was positive in 50% of patients with HIV/TB and in 90% of patients without HIV.

After two months of treatment, the number of patients with bacterial excretion in Group I decreased: by 2-fold by microscopy and by 4-fold by culture. In Group II, the number of positive results decreased almost twofold (42% by microscopy and 47% by culture).

Chest X-ray showed destructive lung changes in 50% of patients in Group I and 95% of patients in Group II. After four months, positive dynamics (resorption and consolidation) were recorded in 25% of patients with TB/HIV and 50% of patients without HIV.

Table 1 shows that in Group 1, the MMP-9 level was 11% lower, but after 2 months it significantly increased by 18.4%. No changes were observed in Group 2. The TIMP-1 level at the beginning of treatment was 17.3% higher in patients with TB/

Table 1.

Levels of fibrosis markers in patients at the start of antimycobacterial treatment and in 2 months (Me)

		MMP-9 (ng/ml)	TIMP-1 (ng/ml)	MMP-9/ TIMP-1	Total oxyproline (mg/l)	Aldosterone (pg/ml)
Group	**Test**	**Me**	**Me**	**Me**	**Me**	**Me**
1	Treatment onset	326.5	154.6	2.11	3.95	92
	In 2 months	386.4	174	2.22	5.2	54.2
2	Treatment onset	361.4	127.8	2.83	3.33	91.4
	In 2 months	363.2	160.2	2.27	3.15	64.9

HIV, and increased in 2 months in both groups (by 12.5% and 25%, respectively). The MMP-9/TIMP-1 ratio was initially higher in HIV-negative patients (by 25.5%). During treatment, it decreased by 19.8% in Group 2. In Group I, it increased by 5.2%.

Total oxyproline was higher in Group 1 at the beginning of treatment and increased by 31.6% during the observation period. In Group 2, it remained virtually unchanged (a decrease of 5%).

The aldosterone level at the start of treatment did not differ significantly, but decreased over 2 months by 29% in Group 2 and by 40% in Group 1.

Discussion.

Normally, MMP-9 activity is regulated by TIMP-1, and lung cells do not express it in the absence of pathology. [12]. During inflammation, the synthesis of MMP-9 increases [13]. In TB patients, the enzyme level can be 3 times higher than normal.

In our study, HIV-negative patients maintained a relative balance due to elevated TIMP-1, as evidenced by the increasing correlation between these parameters. A decrease in the MMP-9/TIMP-1 ratio was accompanied by positive clinical dynamics (sputum conversion, decreased destruction of lung tissue).

Patients with TB/HIV showed unstable dynamics: an increase in MMP-9 with an insufficient increase in TIMP-1, high hydroxyproline levels, and a delayed decline in aldosterone. This reflected an imbalance in proteolysis and collagen synthesis, which was accompanied by a more severe clinical course, less positive X-ray dynamics, and signs of generalization.

Conclusions.

In MDR-TB patients without HIV infection, lung tissue remodeling processes were more typical: a balance between MMP-9, TIMP-1, and hydroxyproline was maintained, promoting fibrosis and limiting inflammation. Patients with TB/HIV co-infection demonstrated a pronounced imbalance of fibrosis factors: increased MMP-9 and hydroxyproline with insufficient TIMP-1 activation, leading to a more generalized process and worse clinical outcomes. Aldosterone levels decreased during treatment in both groups, but the decrease was less pronounced in TB/HIV patients, confirming disruptions in the fibrosis-forming system in this group of patients.

References.

1. Global tuberculosis report 2024. Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. HIV-Associated Tuberculosis. Available online: https://www.who.int/tb/areas-of-work/tb-hiv/tbhiv_factsheet.pdf
3. Sakai S, Mayer-Barber KD, Barber DL. *Defining Features of Protective CD4 T cell responses to Mycobacterium tuberculosis*. Current Opinion in Immunology. 2015;0:137-142.
4. Tornheim JA, Dooley KE. *Tuberculosis Associated with HIV Infection.* Microbiology Spectrum. 2017;5(1).
5. Auld SC, Staitieh BS. *HIV and the tuberculosis "set point": how HIV impairs alveolar macrophage responses to tuberculosis and sets the stage for progressive disease.* Retrovirology. 2020;32(17).
6. Kubler A, Luna B, Larsson C, Ammerman NC, Andrade BB, Orandle M, Bishai WR. *Mycobacterium tuberculosis dysregulates MMP/TIMP balance to drive rapid cavitation and unrestrained bacterial proliferation*. Journal of Pathology. 2015;235(3):431-444.
7. Shevchenko O.S, Todoriko L.D, Ovcharenko I.A, Pohorielova O.O, Shvets O.M. *Analysis of changes in matrix metalloproteinases-9 and tissue inhibitors-1 levels in newly diagnosed pulmonary tb with different profile of drug-resistance*. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection. 2022;3:5-10.
8. Shieh FK, Kotlyar E, Sam F. *Aldosterone and cardiovascular remodelling: focus on myocardial failure.* Journal of the Renin Angiotensin Aldosterone System. 2004;5(1):3-13.
9. Shevchenko OS, Todoriko LD, Ovcharenko IA, Radzishevska YB, Shvets OM, Ovcharenko SS, Semianiv IO, Vivsyannuk VV. *Dynamics of aldosterone, connective tissue reorganization and glucose level as markers for tuberculosis treatment*

effectiveness. Archives of the Balkan Medical Union. 2019;54(2):274–280.
10. Hung C-S, Chou C-H, Liao C-W, Lan Y-T, Wu X-M, Chang Y-Y, et al. *TAIPAI Study Group. Aldosterone Induces Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-1 Expression and Further Contributes to Collagen Accumulation: From Clinical to Bench Studies.* Hypertension. 2016;67(6):1309-1320.
11. Shevchenko OS, Ovcharenko IA, Todoriko LD. *Pathophysiological mechanisms destruction of the lung connective tissue in tuberculosis*. Infusion & Chamotherapy. 2019;2(2):14-20.
12. Amalinei C, Caruntu ID, Giusca SE, Bălan RA. *Matrix metalloproteinases involvement in pathologic conditions.* Romanian Journal of Morphology and Embryology. 2010;51(2):215-228.
13. Sabir N, Hussain T, Mangi MH, Zhao D, Zhou X. *Matrix metalloproteinases: Expression, regulation and role in the immunopathology of tuberculosis*. Cell Proliferation. 2019;52(4):e12649.

U.D.C.: 616.24-002.5:616.98:578.828HIV
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.3-83.04

THE COURSE OF RESISTANT PULMONARY TUBERCULOSIS COMBINATED WITH HIV-INFECTION AMONG ADULTS

Manana SAKHELASHVILI, Dr. Med. Science, Prof.
Zoriana PISKUR, PhD, associate of prof.
Olga SAKHELASHVILI-BIL, PhD, assistant of department
Danylo Halytsky Lviv National Medical University
e-mail: *sakhelashvilimanana@gmail.com*

Summary.
The researched group was 1.5 times dominated by male patients (42: 68.8%), over female (19: 31.2%), while the majority of people were aged 31 to 50 years. 9.8% (6) of patients with chemoresistant pulmonary TB were hospitalized in serious condition. The average number of bed-days in hospital was (61.7 ± 4.5). 16 (26.2%) patients with chemoresistant TB died in the hospital.

Our research shows that among patients with CR-PTB/HIV, rifampicin (R) resistance was 2 times more common than resistance to combination HRZE and Pre-XDR (32.8% vs. 16.4%, P < 0.05). Resistance to combination HRZ was the least common (1.4%). In some cases, they showed resistance to new anti-TB drugs (Bdg and Dlm). Disseminated PTB was 2.4 times more often diagnosed than miliary TB, and infiltrative PTB was 4.0 times more likely among CR-PTB/HIV.

Keywords: HIV/AIDS/TB, chemoresistant pulmonary tuberculosis.

Rezumat. Evoluția tuberculozei pulmonare rezistente combinată cu infecția cu HIV la adulți.
Lotul de studiu a fost dominat de 1,5 ori de pacienții de sex masculin (42: 68,8%), față de feminin (19: 31,2%), în timp ce majoritatea persoanelor aveau vârsta cuprinsă între 31 și 50 de ani. Dintre pacienții cu tuberculoză pulmonară chimiorezistentă 9,8% (6) au fost spitalizați în stare gravă. Numărul mediu de zile-pat în spital a fost de (61,7 ± 4,5). 16 (26,2%) pacienți cu tuberculoză chimiorezistentă au decedat în spital. Cercetarea noastră demonstrează că, printre pacienții cu CR-PTB/HIV, rezistența la rifampicină (R) a fost de 2 ori mai frecventă decât rezistența la combinația HRZE și Pre-XDR (32,8% vs. 16,4%, P < 0,05). Rezistența la combinația HRZ a fost cea mai puțin frecventă (1,4%). În unele cazuri, aceștia au prezentat rezistență la noile medicamente antituberculoase (Bdg și Dlm). PTB diseminată a fost diagnosticată de 2,4 ori mai des decât tuberculoza miliară, iar PTB infiltrativă a fost de 4,0 ori mai probabilă în rândul PTB-CR/HIV.

Cuvinte cheie: HIV/SIDA/TB, tuberculoză pulmonară chimiorezistentă.

Резюме. Течение резистентного туберкулеза легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией у взрослых.
В исследуемой группе больных мужчин было в 1,5 раза больше (42:68,8%), чем женщин (19:31,2%), при этом большинство людей были в возрасте от 31 до 50 лет. 9,8% (6) больных химиорезистентным туберкулезом (ХР-ТБ) легких были госпитализированы в тяжелом состоянии. Среднее количество койко-дней в стационаре составило (61,7 ± 4,5). В стационаре умерло 16 (26,2%) больных химиорезистентным туберкулезом.

Среди пациентов с ХР-ТВ/HIV резистентность к рифампицину (R) встречалась в 2 раза чаще, чем резистентность к комбинации HRZE и Pre-XDR (32,8% против 16,4%, P <0,05). Наименее распространенной оказалась резистентность к комбинированному HRZ (1,4%). В некоторых случаях они показали резистентность к новым противотуберкулезным препаратам (Bdg и Dlm). Диссеминированный ТБ диагностировался в 2,4 раза чаще, чем милиарный ТВ, а инфильтративный ТБ был в 4,0 раза чаще среди больных ХР-ТБ/HIV.

Ключевые слова: ВИЧ/СПИД/ТБ, химиорезистентный туберкулез легких.

Introduction.

Tuberculosis (TB) remains one of the leading causes of ill health and mortality in the World, and the current rate of decline in the epidemiological burden of TB is not fast enough, despite progress in treatment and prevention.

According to the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) [4, 10-12, 14-16] Ukraine is one of the TB problem countries in the European Region and one of the nine countries in the World with a high burden of rifampicin-resistant TB (Rif-TB) or multi-drug-resistant TB (MDR-TB) [3].

Starting from 2020 there is a tendency to increase the incidence of chemoresistant (CR) TB in Ukraine. In recent years, the clinical structure of MDR-TB has increased the frequency of disseminated and fibrous-cavernous TB. Almost all patients show destruction with bacterial excretion. A significant role in the deterioration of the epidemiological situation in Ukraine was influenced by the Coronavirus disease

(COVID-19) and the terrible war that is taking place in our time [2, 14 -16].

Due to the pathomorphosis of CR-TB over the past 13 years, a clear upward trend in primary resistance to fluoroquinolones (in particular, extended resistance) from the minimum frequency in 2006 is determined among adult patients (0%) to almost 30.0% in 2019, with a decrease in MDR-TB without resistance to fluoroquinolones (from 60.0% to 40.0%). An unfavorable trend has been observed since 2017, when the number of patients with MDR-TB and TB with extended resistance (XDR-TB) is almost equal. 1.3 TB deaths were reported despite continuous improvement in diagnosis and treatment of the specific process in 2021. The COVID-19 epidemic played a significant role [2, 3, 6].

The terrible consequences for Ukraine are the war unleashed by Russia. In regions covered by active hostilities, people suffer from food shortages, chronic stress, do not have access to basic medical services. People are forced to stay in temporary shelters that are overcrowded and poorly ventilated. A significant number of TB patients are unable to continue treatment due to difficulties in visiting a medical institution, change of location or restrictions in the work of the anti-TB service. Interruption of treatment in these patients leads to disease progression and restoration of their contagiousness. Difficulties in obtaining medical care in all regions of Ukraine are due to the lack of medical workers due to their mobilization or departure, overload of the health care system in places of mass stay, interruptions in the provision of health care facilities with medicines and medical supplies, general deterioration of the health of the population [4].

TB has now become the most common opportunistic disease (OD) in HIV/AIDS and the leading cause of death in patients with human immunodeficiency virus (HIV) [9]. The spread of the TB/HIV epidemic is an objective threat on a national scale and continues to negatively affect the working and reproductive potentials of the population of many countries of the World. The studies of Matsegora N.A. et al. [7] confirm that only 10-15% of HIV-negative persons fall ill after contact with the bacterioexcretor, and 40-50% of HIV-positive persons fall ill. It is also known that the combination of TB and HIV-infection is a risk factor for chemoresistant forms: only 27.3% of patients with isolated TB have resistant forms, and among patients with co-infection TB/HIV/AIDS 60.0%.

In patients with deep immunodeficiency, extrapulmonary localization of the tuberculous process, in particular in combination with lung damage, is likely to be detected more often than pulmonary (70.1% vs. 62.9%). Among the researched patients with co-infection HIV/AIDS/TB, 30% had isolated pulmonary TB, 33% – combined pulmonary/extrapulmonary TB, and the largest proportion was extrapulmonary TB without lung damage [8].

The emergence of strains of Mycobacterium tuberculosis (MBT) with multi-resistant and extended resistance, double co-infection TB/HIV, inferiority of medical care, which is associated with the introduction of strict quarantine restrictions on the spread of COVID-19, led to an increase in the mortality rate from TB. According to estimates, every year 10 million people suffer from TB, which is the most common opportunistic infection in HIV-positive patients, and in the later stages of HIV-infection, TB has a progressive course, which leads to the generalization of infection with the development of extrapulmonary forms. It was established that 75% of TB patients with MDR-TB do not receive proper treatment. Several main risk factors for worsening the course and results of TB treatment have been established, in particular, the resistance of MBT, concomitant conditions – human immunodeficiency virus (HIV), diabetes mellitus, coronavirus disease (COVID-19), war, etc. [2, 4, 5].

One of the reasons for the low effectiveness of treatment in patients with MDR-TB is its untimely diagnosis due to the duration of cultural methods for isolating the TB pathogen and obtaining the results of the drug sensitivity test (DST). It is established that the delay in the diagnosis of new cases of MDR-TB on the background of HIV-infection reduces the effectiveness of treatment by 29,2–37,5% [6,8].

A special problem in connection with the difficulties of timely diagnosis is TB of extrapulmonary localization, which today in AIDS patients in 90-95% of cases is detected only at autopsy. This is due to the fact that with the deepening of immunosuppression, traditional methods of TB diagnosis, such as fluoro- and radiography, sputum microscopy on MBT become uninformative due to the peculiarities of inflammation pathomorphology, frequent extrapulmonary localization of the tuberculous process in HIV-infected [8].

Thus, in modern languages the problem of timely diagnosis and treatment of opportunistic infection (HIV/AIDS/TB) remains relevant according to the analysis of medical literature.

Objective.

To study the course of resistant pulmonary tuberculosis combined with HIV/AIDS infection among adults.

Materials and methods.

61 medical records files of patients with co-infection HIV/AIDS/CR-TB were analyzed for the period 2020-2024. All patients were treated in the departments of the Lviv Regional Phthisiopulmonological Clinical and Diagnostic Center (Pulmonary Health Center). In the examined patients, resistant strains of MBT to antimycobacterial drugs (AMBDs) were found. All of them were assigned to the group of patients who had chemoresistant pulmonary TB (CR-PTB/HIV).

Microbiological study included: detection of MBT in sputum by smear microscopy, inoculation of material on Levenstein-Jensen medium, typing of isolated mycobacteria on BACTEC MGIT 960, determination of DST of MBT strains to first and second-line AMBDs, as well as molecular genetic sputum study, in particular by GeneXpert MBT/RIF and linear probe analysis, which included determining the sensitivity of MBT to AMBDs of the 1st line (to isoniazid and rifampicin) using GenoType MBTDRplus mutation kits. Sensitivity/resistance to II- line drugs (fluoroquinolones and aminoglycosides) was determined using the GenoType MBTDRsl mutation kit [1]. All patients were screened for HIV-infection with an express test and a polymerase chain reaction (PCR).

Results and discussion.

In the researched group 1.5 times (42: 68.8%), over female (19: 31.2%), while the majority of people were aged 31 to 50 years (88.5%). Up to 30 years was not at all (Fig. 1).

The changes in the lungs in the majority (81.3%) of patients were detected when contacting a family doctor. At the same time, the condition was of moderate severity in 38 (62.3%) and severe – in 21 (34.4%), and one patient was extremely severe during hospitalization. Most often, the diagnosis was established in 2-3 months (52.5%) after the appearance of manifestations of the disease, but there were patients whose diagnosis was established in six months and a year (47,5%). The specific process in most patients developed gradually (44: 72.1%), and acutely – in 17 (27,9%) patients with CR-PTB/HIV. In 16 (26,2%) patients, the disease ended in mortality.

Figure 2 shows the duration of stay of patients with TB combined with HIV-infection.

All patients with CR-PTB received urgent inpatient treatment. Most of them were in hospital for more than 10 days (83.6%). The average hospital stay was (61.7 ± 4.5) days.

Fig. 3 shows the structure of resistance of pathogen strains in patients with pulmonary TB. Our studies suggest that patients with CR-PTB/HIV were 2 times more likely to show rifampicin (R) resistance than those with combination resistance HRZE and pre- extended resistance (Pre-XDR-TB) (39.3% vs. 16.5%, $P < 0.05$). Resistance of strains to HRZ combination (1.4%) was least noted. It should be noted that in some cases they showed resistance to bedaquiline (BDQ – 3.3%) and to delamanide (Dlm - 3.3%). Thus, 2 (3.3%) patients showed extended resistance (XDR-TB) to new anti-TB drugs.

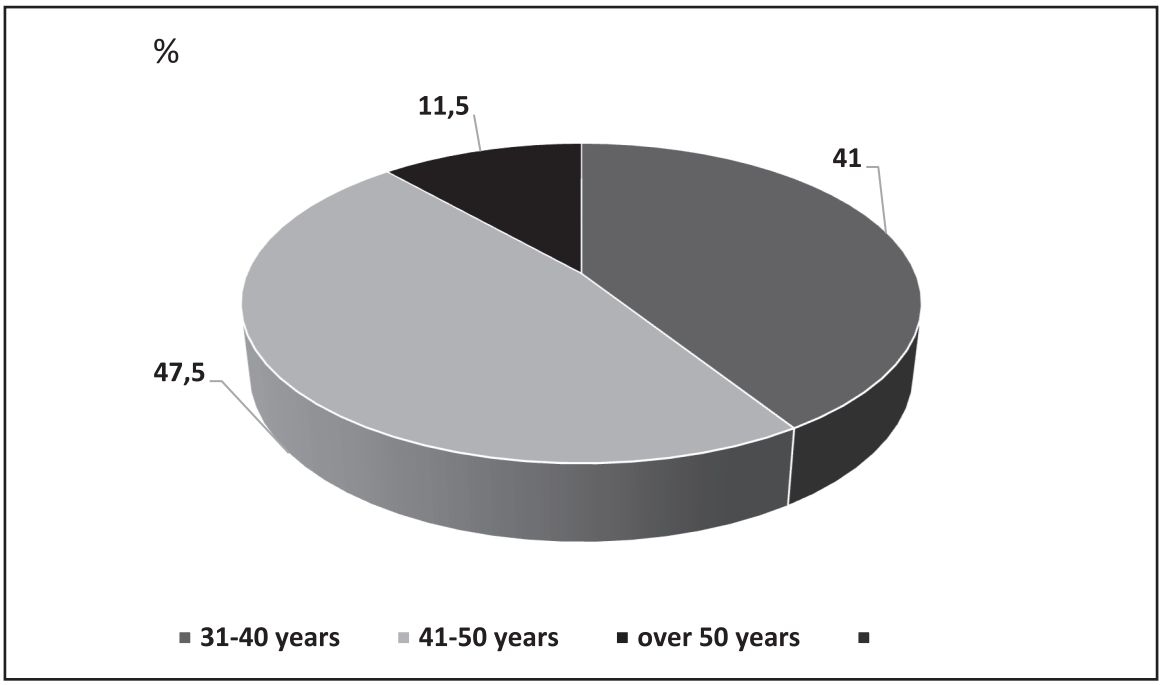


Figura 1. Age structure of CR-PTB patients combined with HIV/AIDS-infection (%).

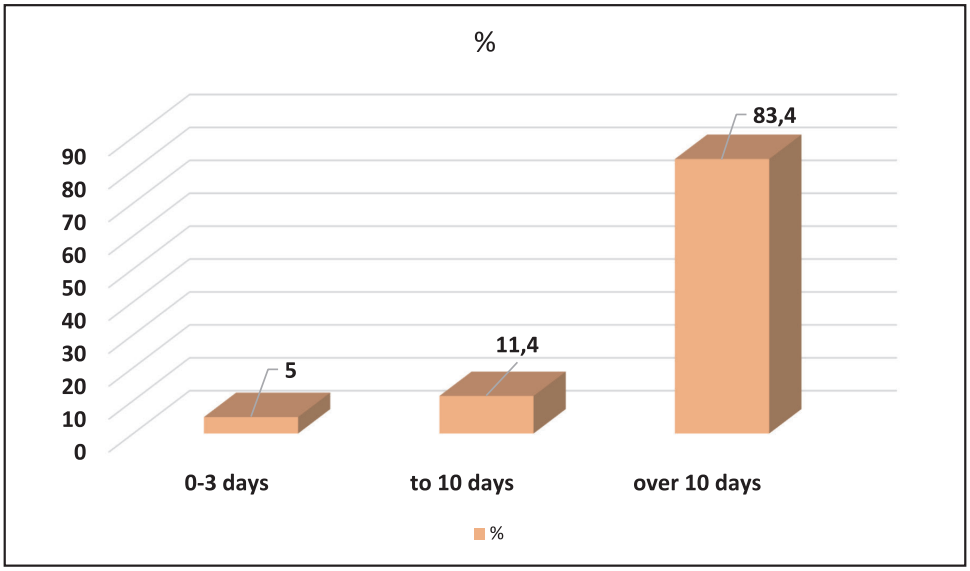


Figura 2. Duration of stay of patients with TB combined with HIV-infection in hospital, %

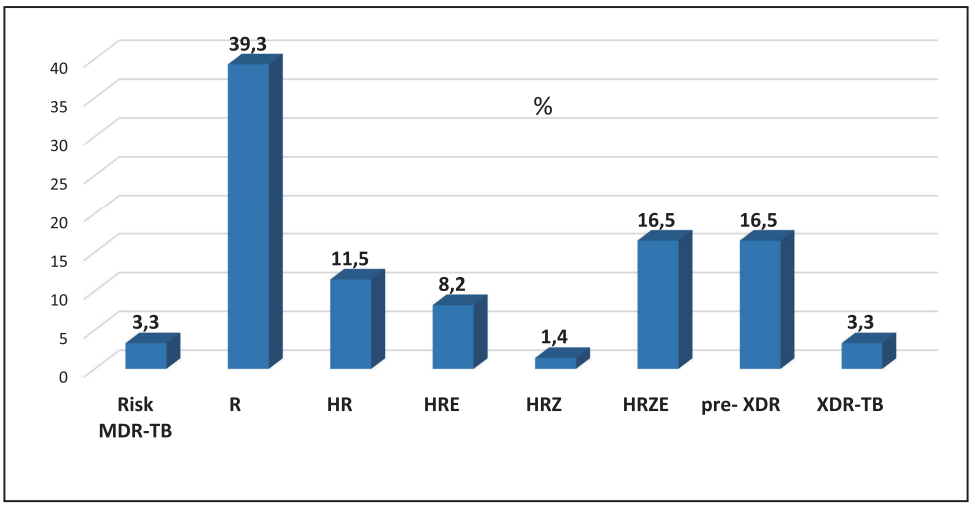


Figura 3. Structure of resistance of MBT strains to AMBDs in patients with CR-PTB/HIV, %

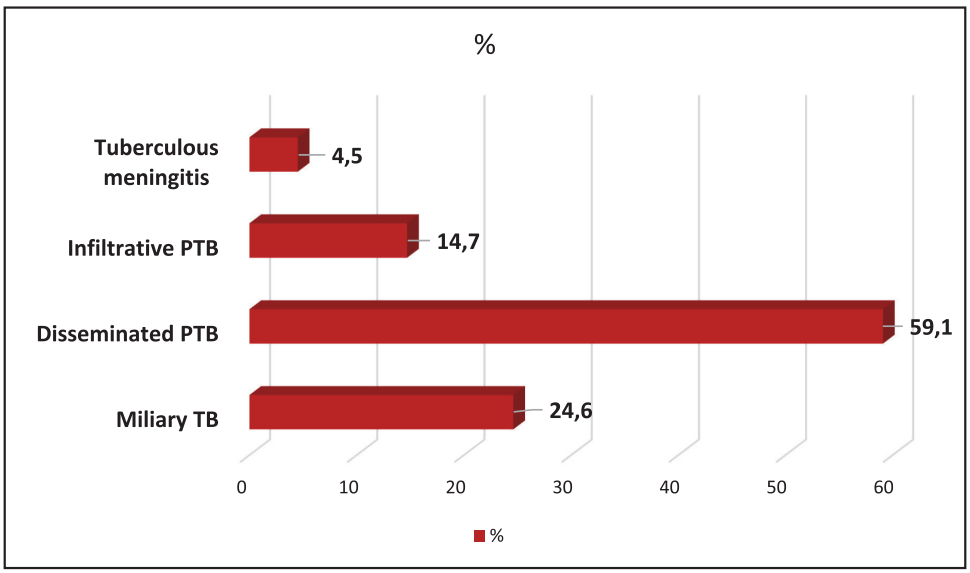


Figura 4. Frequency of clinical forms of HIV-associated CR-PTB, %

Patients with CR-PTB with HIV-infection were most often diagnosed with disseminated PTB (36: 59.1%), as well as miliary TB (15: 24.6%), but infiltrative PTB was noted in 9 (14.7%) and tuberculous meningitis was much less common (1: 1.6%).

In the future, we analyzed the frequency of damage to individual organs and systems in patients with CR-PTB/HIV. Our researches indicate that the majority of patients with severe intoxication and cachexia (54.1%) had iron deficiency anemia (55.7%), pleurisy (8.2%), and hemoptysis (8.2%), as well as spontaneous pneumothorax (16.4%). Sepsis (6.5%) and pericarditis (4.9%) were diagnosed with almost the same frequency. So, in patients with CR-PTB/HIV on the background of HIV-infection, probably more often developed severe intoxication and cachexia than other complications.

Research have shown that nonspecific lesions of the respiratory system were detected on average in (67.3 ± 2.5%) patients with CR-PTB/HIV. In particular, the following complications were noted: respiratory failure (90.2%), pneumonia (19.7%), chronic obstructive bronchitis (44.3%).

The general condition of the patient significantly worsened due to liver damage in the form of chronic hepatitis C (48.3%), cirrhosis (34.4%), ascites (18.1%) and toxic liver damage (21.3%) and chronic hepatitis B (21.3%). In this case, liver damage and its consequences were observed on average in (28.7 ± 2.8%) patients with CR-PTB/HIV.

We have analyzed the frequency of nervous system damage in patients with CR-TB/HIV. It is proved that in patients with CR-PTB/HIV, the nervous system is often affected, spastic paraplegia (29.6%), spastic tetraplegia (16.4%) and encephalopathy (23.0%) were observed. On average, damage to the nervous system was ascertained in (34.5 ± 2.3%) cases [9].

In patients with CR-TB on the background of HIV-infection, visual lesions were observed, which was manifested by background retinopathy (13.1%), retinal lesions (11.4%), astigmatism (9.8%). On average, the pathology of the organs of vision was noted in (17.2 ± 2.7) % of patients with HR-TB/HIV.

Patients with HR-PTB/HIV were more likely to be diagnosed with oral candidiasis (96.7%) than cerebral cryptococcosis (32.8%), toxoplasmosis (29.5%). On average, fungal-parasitic diseases were observed in almost (79.5 ± 4.3) % of patients.

Conclusion: in patients with chemoresistant tuberculosis combined with HIV infection, a multi-organ lesion is observed in the form of pathology of the respiratory system (67.3%), nervous system (34.5%), liver (28.7%), visual organ (17.2%) and fungal-parasitic lesions, which in total contributes to the development of severe intoxication and cachexia (79.5%). At the same time, due to the progression of tuberculosis and HIV/AIDS-infection, the process ended in mortality in 16 (26.2%) patients.

REFERENCES.

1. Barbova, A.I. *Modern approaches to the diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis.* Ukraine pulmonol. journal 2016; 2: 29-32.
2. Valetsky Yu.M., Nychiporuk V.O., Valetska R.O. *Modern features of the epidemiological situation of tuberculosis in Ukraine (review)*. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція, 2024; 1(56): 102-8. DOI: https://doi.org/10.30978/TB2024-1-102
3. Valetsky Y.M., Nychyporuk V.O., Valetska R.O. *Current features of the epidemiological situation of tuberculosis in Ukraine.* Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція, 2024; 1: 103-8. DOI: http/ doi.org/10.30978/TB2024-1-103.
4. .Dotsenko Ya.I, Shekhter I.E., Sivachenko O.E. *Features of the dynamics of tuberculosis incidence in children in Ukraine.* Infusion & chemotherapy 2024; 3: 14- 20. DOI: 10.32902/2663-0338-2024-3-14-0.
5. Liskina I.V., Zagaba L.M., Melnyk O.O. *Secondary diseases of the thoracic cavity and VID-infected patients with a phthisiopulmonological profile: a 5-year observation period (according to the data of a highly specialized institution).* Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція, 2021; 1 (44): 34-2. DOI: https://doi.org/10.30978/TB2021-1-34.
6. Litvinenko N.A., Feshchenko Y.I., Pogrebna M.V. et al. *Pathomorphosis of chemoresistant tuberculosis.* Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція, 2020; 3: 48-6. DOI: http://doi.org/10.30978/TB2020-3-48.
7. Matsegora N.A., Polyakova S.O., Eliseidis M.N. *Pathomorphological features of changes in digestive organs and kidneys in isolated CRTB and CH-TB/HIV/ AIDS co-infection*. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція, 2018; 1(32): 21-7.
8. Piskur Z.I. et all. *Extrapulmonary tuberculosis in children: age characteristics and drug resistance of the pathogen.* / Piskur Z.I., Kostyk O.P., Sakhelashvili M.I.et. all. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція, 2022; 4(51): 22-9. https://doi.org/10.30978/ TB2022-4-22.
9. Pratsyuk R. G. *Tuberculosis in combination with HIV infection*. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2020; 3(42): 92- 2.
10. Petrenko V.I et.all. *Risk factors for the outcome in tuberculosis-associated syndrome of recovery of the immune system with tuberculosis damage to the central nervous system (in English).* / Petrenko V.I., Stropolysnsky O.V., Bondarenko Ya. V. et.all. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція, 2021; 2 (45): 15-9. DOI: https://doi.org/10.30978/ TB2021-2-15.

11. *Tuberculosis in Ukraine (analytical and statistical guide)*. Center for Public Health of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/tuberkuloz/statistika-z-tb/analitichno-statistichni-materiali-z-tb.
12. *Ukrainian database of medical and statistical information* / Public Health Service "Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine" [Internet]. http://medstat.gov.ua/ukr /news.html
13. Feshchenko Yu.I. *The pathomorphosis of tuberculosis - the realities of today, chemoresistance as a sign of progression.* / Yu.I. Feshchenko, L.D. Todoriko, M.M. Kuzhko, M.I. Humenyuk. *Укр. пульмонолог. журн.,* 2018; 2: 6- 0. DOI: 10.31215/2306-4927-2018-100-2-6-109.
14. European Centre for Disease Prevention and Control. *Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2022- 2020 data. Available at: http://www.ecdc.europa.eu/en/* publications-data/tuberculosis-surveillance-and-monitoringeu rope-2022-2020-data.
15. Public Health Center of Ukraine Ministry of Health. *National recommendations on strengthening measures for the prevention, detection and management of tuberculosis cases among internally displaced persons in the context of the humanitarian crisis caused by Russia's armed aggression in Ukraine. Available at*: https:// phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/Rekomendaciji_VPO_ TB_2022.pdf.
16. *World Health Organisation Global tuberculosis report*; 2024.

УДК.: 616.9:614.44.:616-002.5.:616.98:578.828.6]-084
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.3-83.05

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА КОМОРБИДНОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗА, ПНЕВМОЦИСТНОЙ, ГЕРПЕС- И ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ПНЕВМОНИИ У БОЛЬНЫХ НА ПОЗДНИХ СТАДИЯХ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ С ИММУЦНОДЕФИЦИТОМ

Владимир МИШИН[1], др. мед. наук, профессор,
Анастасия МИШИНА[2,3], канд. мед. наук, доцент,
Дмитрий ЛЕЖНЕВ[2], др. мед. наук, профессор,
Иван ШАШЕНКОВ[2], ассистент

[1] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний Минздрава России», Москва, Россия
[2,3] ФГБОУ ВО «Российский университет медицины Минздрава России», Москва, Россия,
[3] ГБУЗ «Туберкулезная клиническая больница № 3 им. профессора Г.А.Захарьина Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия
e-mail: *mishin.vy@mail.ru*

Резюме.
Изучены особенности клинических проявлений при коморбидности туберкулеза, пневмоцистной и герпесвирусной пневмонии у 25 больных и при коморбидности туберкулеза, пневмоцистной и цитомегаловирусной пневмонии у 21 больного (1а и 2а основные группы) в сравнении с аналогичными 25 и 21 больными без пневмоцистной пневмонии (1б и 2б контрольные группы), 4В и 5 стадией ВИЧ-инфекции, в фазе прогрессирования и при отсутствии антиретровирусной терапии. Все пациенты страдали наркозависимостью, употребляли алкогольные напитки и курили табачные изделия, а также имели вторичные заболевания: вирусный гепатит В или С и хроническая обструктивная болезнь легких (у 66,3%). Установлено, что данная коморбидность характеризуется выраженным иммунодефицитом при количестве CD4+ лимфоцитов менее 50 кл./мкл крови и вирусной нагрузке более 500 000 РНК ВИЧ копий/мл крови и генерализацией туберкулеза с множественными внелегочными поражениями. Клиническая картина характеризовалась синдромом интоксикации, общими воспалительными и респираторными проявлениями, а на КТ органов грудной клетки визуализировался комплекс одновременного сочетания четырех патологических синдромов: диссеминации, патологии плевры, усиления легочного рисунка и аденопатии, а площадь поражения легких у всех больных составляла 80-100%. Это определяет сходство клинических проявлений и визуализацию КТ-изменений данной коморбидности, что затрудняет их различие ввиду одновременного наслоения сразу нескольких патологий с однотипными клиническими проявлениями и требует комплексной этиологической диагностики конкретных болезней для назначения своевременного комплексного лечения и снижение летальности данного тяжелого контингента больных.

Ключевые слова: коморбидность, туберкулез, пневмоцистная пневмония, герпесвирусная пневмония, цитомегаловирусная пневмония ВИЧ-инфекция, иммунодефицит, микробиологическая диагностика, молекулярно-генетическая диагностика, лучевая диагностика.

Summary. Clinical presentation and diagnosis of tuberculosis comorbidity, pneumocystis carinii, herpes and cytomegalovirus pneumonia in patients with immunodeficiency in advanced stages of HIV infection.
The features of clinical manifestations in comorbidity of tuberculosis, pneumocystis carinii and herpesvirus pneumonia in 25 patients and in comorbidity of tuberculosis, pneumocystis carinii pneumonia and cytomegalovirus pneumonia in 21 patients (1a and 2a main groups) were studied in comparison with the same 25 and 21 patients without pneumocystis pneumonia (control groups 1b and 2b), stage 4B and 5 of HIV infection, in the progression phase and in the absence of antiretroviral therapy. All patients suffered from drug addiction, consumed alcoholic beverages and smoked tobacco products, and also had secondary diseases: viral hepatitis B or C and chronic obstructive pulmonary disease (in 66.3%). It has been established that this comorbidity is characterized by pronounced immunodeficiency with a CD4+ lymphocyte count of less than 50 cells/μl of blood and a viral load of more than 500,000 RNA copies of HIV/ml of blood and generalization of tuberculosis with multiple extrapulmonary lesions. The clinical picture was characterized by a syndrome of intoxication, general inflammatory and respiratory manifestations, and CT of the chest organs visualized a complex of a simultaneous combination of four pathological syndromes: dissemination, pleural pathology, increased pulmonary pattern and adenopathy, and the area of lung damage in all patients was 80-100%. This determines the similarity of clinical manifestations and visualization of CT changes in this comorbidity, which makes it difficult to distinguish them due to the simultaneous layering of several pathologies with the same type of clinical manifestations and requires a comprehensive

etiological diagnosis of specific diseases to prescribe timely comprehensive treatment and reduce the mortality rate of this severe contingent of patients.

Key words: comorbidity, tuberculosis, pneumocystis pneumonia, herpesvirus pneumonia, cytomegalovirus pneumonia, HIV infection, immunodeficiency, microbiological diagnostics, molecular genetic diagnostics, radiation diagnostics.

Rezumat. Tablou clinic și diagnostic al comorbidității cu tuberculoză, pneumonie cu pneumocystis carinii, pneumonie herpetică și cu citomegalovirus la pacienți cu imunodeficiență în stadii avansate ale infecției cu HIV.

Caracteristicile manifestărilor clinice în comorbiditatea cu tuberculoză, pneumonie cu pneumocystis carinii și pneumonie herpetică la 25 de pacienți și în comorbiditatea cu tuberculoză, pneumonie cu pneumocystis carinii și pneumonie cu citomegalovirus la 21 de pacienți (grupurile principale 1a și 2a) au fost studiate în comparație cu aceiași 25 și 21 de pacienți fără pneumonie cu pneumocystis (grupurile de control 1b și 2b), stadiul 4B și 5 al infecției cu HIV, în faza de progresie și în absența terapiei antiretrovirale. Toți pacienții sufereau de dependență de droguri, consumau băuturi alcoolice și fumau produse din tutun și aveau, de asemenea, boli secundare: hepatită virală B sau C și boală pulmonară obstructivă cronică (la 66,3%). S-a stabilit că această comorbiditate este caracterizată printr-o imunodeficiență pronunțată, cu un număr de limfocite CD4+ mai mic de 50 celule/μl de sânge și o încărcătură virală mai mare de 500.000 de copii ARN HIV/ml de sânge și generalizare a tuberculozei cu leziuni extrapulmonare multiple. Tabloul clinic a fost caracterizat printr-un sindrom de intoxicație, manifestări inflamatorii și respiratorii generale, iar tomografia computerizată a organelor toracice a vizualizat un complex al unei combinații simultane a patru sindroame patologice: diseminare, patologie pleurală, model pulmonar crescut și adenopatie, iar aria de afectare pulmonară la toți pacienții a fost de 80-100%. Acest lucru determină similaritatea manifestărilor clinice și vizualizarea modificărilor tomografice în această comorbiditate, ceea ce face dificilă distingerea lor din cauza stratificării simultane a mai multor patologii cu același tip de manifestări clinice și necesită un diagnostic etiologic complet al bolilor specifice pentru a prescrie un tratament complet la timp și a reduce rata mortalității acestui contingent sever de pacienți.

Cuvinte cheie: comorbiditate, tuberculoză, pneumonie cu pneumocystis, pneumonie cu herpesvirus, pneumonie cu citomegalovirus, infecție cu HIV, imunodeficiență, diagnostic microbiologic, diagnostic genetic molecular, diagnostic prin radiații.

Введение.

Инфекционное поражение легких различной этиологии является одной из основных причин развития пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией, особенно на поздних стадиях с иммунодефицитом [1-7]. При этом важную роль у данной категории больных играет туберкулез**,** который сочетается с другими оппортунистическими инфекциями легких (ОИЛ), среди которых важное имеют пневмоцистная пневмония (ПЦП), вызываемая *Pneumocystis jiroveci* (*P. jiroveci*), герпесвирусная пневмония (ГВП), этиологически связанная с *Herpesvirus Simplex 1 muna* (HVS-1) и цитомегаловирусная пневмония (ЦМВП), этиологически связанная с *Cytomegalovirus Human* (CMVH), которые существенно влияют на тяжесть клинических проявлений с нарастающей респираторной симптоматикой и развитием двусторонних полисегментарных патологических изменений легочной ткани и интерстициальных изменений по типу «матового стекла», что существенно затрудняет диагностику коморбидного заболевания и является одной из основных причин госпитализации больных ВИЧ-инфекцией и наиболее частой причиной их летальности [8-17].

Однако наибольшие проблемы возникают при коморбидности туберкулеза органов дыхания (ТОД), ПЦП, ГВП и ЦМВП у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом в плане особенности клинико-рентгенологических проявлений и своевременной диагностики для назначения адекватного этиологического лечения и противоэпидемических мероприятий. Ведение данной категории пациентов требует новых знаний по особенностям клинико-рентгенологических проявлений и диагностики, а также мер индивидуальной и коллективной защиты, при этом подобные публикации в зарубежной и отечественной литературе отсутствуют.

Цель исследования.

Изучить особенности социального статуса, клиники и диагностики коморбидности ТОД, ПЦП, ГВП и ЦМВП у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом.

Материалы и методы.

Проведено проспективное когортное исследование 92 впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания (ТОД) с выделением *Mycobacterium tuberculosis* (МВТ), 4В и 5 стадией ВИЧ-инфекции, в фазе прогрессирования и при отсутствии антиретровирусной терапии (АРВТ), в возрасте 26-52 лет. Мужчин было 59 (64,1±5,0%), женщин

– 33 (35,9±5,0%). Больные разделены на 1а и 2а (основные) и 1б и 2б (контрольные) группы.

1а основная группа сформирована из 25 больных, у которых была диагностирована коморбидность ТОД, ПЦП и ГВП и 2а основная группа – из 21 пациента с диагностированной коморбидностью ТОД, ПЦП и ЦМВП 1б и 2б группу сравнения составили, соответственно: 25 и 21 больной, у которых не была диагностирована ПЦП, отобранные по принципу «копия-пара» по отношению к пациентам 1а и 2а основной группы, которые были практически идентичные по социальным, возрастным, половым, клиническим параметрам, стадии ВИЧ-инфекции, выраженности иммунодефицита и отсутствии других оппортунистических инфекций легких (ОИЛ).

Для этиологической диагностики ТОД производился посев диагностического материала респираторного тракта (мокрота, бронхоальвеолярный лаваж, биопсийный материал, полученный при бронхоскопии и пункциях внутригрудных лимфатических узлов) и других органов (кровь, моча, кал и пункциях периферических лимфатических узлов) на плотную среду Левенштейна-Йенсена и в автоматизированной системе BACTEC MGIT 960 с определением лекарственной устойчивости полученной культуры МВТ к противотуберкулезным препаратам методом абсолютных концентраций [18].

Для обнаружения *P. jirovecii*, возбудителя ПЦП, в мазках из ротоглотки и в бронхоальвеолярном лаваже использовались микроскопическое исследование при окраске по Романовскому-Гимзе и по Гомори и реакция иммунофлюоресценции (РИФ) с моно- и поликлональными антителами и определением уровня иммуноглобулинов класса G и M, а также учитывались высокий уровень суммарной активности ЛДГ и снижение показателя сатурации кислорода в крови. [19].

Для этиологической диагностики ГВП и ЦМВП применялась ПЦР выявления ДНК HVS-1 и CMVH и ИФА выявления вирусных антигенов и антител и в диагностическом материале респираторного тракта [19].

Для исключения других возбудителей ОИЛ, таких как бактериальная пневмония, вызванная *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), атипичной пневмонией – *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydophilapneumoniae*,микобактериозалегких, вызываемый *Mycobacterium nontuberculosis*, и кандидозной пневмонией – *Candida albicans* применялись микробиологические, вирусологические, иммунологические методы и ПЦР диагностического материала из респираторного тракта, крови, мочи и спинномозговой жидкости [19].

Всем пациентам проводилось комплексное клиническое, лабораторное, иммунологическое (определение количества CD4+ лимфоцитов методом проточной цитофлюориметрии и вирусной нагрузки по количеству копий РНК ВИЧ в периферической крови) и лучевое исследование, включавшее компьютерную томографию (КТ), магниторезонансную томографию (МРТ) и ультразвуковое исследование (УЗИ) органов грудной клетки и внутренних органов.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Microsoft Office Excel 2019 с вычислением среднего показателя в группе и стандартной ошибки среднего, доверительного интервала (CI). Критерий достоверности P определялся по таблице Стьюдента. Различия между средними арифметическими показателями считались достоверными при значении $p<0,05$.

Результаты.

У всех 92 больных в выделенных группах ВИЧ-инфекция была первым заболеванием, а ТОД был выявлен через 5-8 лет. Все они состояли на учете СПИД-центра, который практически не посещали ввиду социальной дезадаптации и отсутствия приверженности к обследованию и лечению, не работали и не имели семьи. Все пациенты страдали наркозависимостью, употребляли алкогольные напитки и курили табачные изделия. У всех больных диагностированы вторичные заболевания: вирусный гепатит В или С и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – у 61 (66,3±4,9%).

ТОД у всех 92 больных был выявлен при обращении с симптомами острого воспалительного респираторного заболевания в лечебные учреждения первичной медико-санитарной помощи и подтвержден при комплексном обследовании в противотуберкулезном диспансере (ПТД), где при микробиологическом исследовании диагностического материала респираторного тракта выявлены МВТ и при КТ исследования органов грудной клетки установлены двухсторонние изменения характерные для воспалительного поражения легких, и они были госпитализированы в туберкулезную больницу в специализированное отделение для больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, где в приемном

отделении у 25 пациентов 1а группы были диагностирован ПЦП и ГВП, а у 21 пациента 2а группы – ПЦП и ЦМВП. В то же время у 25 больных 1б группы диагностирована ГВП и у 21 больных 2б – ЦМВП, но не была установлена ПЦП.

Распределение больных в наблюдаемых группах по количеству CD4+ лимфоцитов в 1 мкл крови представлено в табл. 1.

Как показано в табл. 1, в 1а, 1б, 2а и 2б группах показатели количества CD4+ лимфоцитов в 1 мкл крови практически не различались.

В 1а группе у 20,0% больных количество CD4+ лимфоцитов было в диапазоне 50-30 кл./мкл крови, у 28% – 20-29, у 40% – 19-10 и у 12% – менее 9, а в 1б группе, соответственно: у 24%, у 28%, у 32% и у 16 (p>0,05). В 2а группе у 23,8% больных количество CD4+ лимфоцитов было в диапазоне 50-30 кл./мкл крови, у 23,8% – 20-29, у 38,1% – 19-10 и у 14,3% – менее 9, а во 2б группе, соответственно: у 19,0%, у 28,6%, у 33,3% и у 19,0 (p>0,05).

Среднее количество CD4+ лимфоцитов в 1 мкл крови также было сходным и составляло у больных 1а группы 24,7±0,29 кл./мкл крови и в 1б группе – 29,4±0,44, а у пациентов во 2а и 2б группах, соответственно: 20,3±0,45 и 28,3±0,33 (p>0,05). При этом вирусная нагрузка у больных в наблюдаемых группах была более 500 000 РНК ВИЧ копий/мл крови.

Таким образом, у больных с коморбидностью ТОД, ПЦП и ГВП или ТОД, ПЦП и ЦМВП и без ПЦП, 4В и 5 стадией ВИЧ-инфекции, в фазе прогрессирования и отсутствии АРВТ, имеется значительное снижение количества CD4+ лимфоцитов в крови (от 50 клеток и ниже в 1 мкл крови) и со средним количеством CD4+ клеток не превышающем 30 кл./мкл крови. Это свидетельствует о выраженном иммунодефиците, что, по-видимому, определяет однотипность низкого иммунного ответа на различные по этиологии возбудители и определяет сходство распространенности патологических поражений и клинико-рентгенологических проявлений коморбидного заболевания.

У больных в наблюдаемых группах ТОД сочетался с генерализацией туберкулеза с множественными внелегочными специфическими поражениями различных органов, подтвержденными выделением МВТ в диагностическом материале из различных органов. У пациентов 1а группы два органа были поражены у 11 пациентов, три – у 6, четыре – 2 и пять – у 2, а во 2а, соответственно: два органа – у 10 и три – 8 и, четыре – 1 и пять – 1. Аналогичная частота внелегочных поражений была и в 1б и в 2б группы, где два органа были поражены у 12 и у 8 больных, три – у 5 и 6, четыре – 2 и 5, пять 2 и 1. Наиболее частыми внелегочными локализациями у больных в наблюдаемых группах были кишечник, брыжеечные лимфатические узлы и периферические лимфатические узлы, ЦНС и мочеполовой системы. Несколько реже встречались поражения селезенки, костей и суставов, а поражения щитовидной железы, надпочечников, перикарда, внутреннего уха, встречались у единичных пациентов.

Следовательно, у больных с коморбидностью ТОД, ПЦП и ГВП или ТОД, ПЦП и ЦМВП и без ПЦП, 4В стадией ВИЧ-инфекции, в фазе прогрессирования и отсутствии АРВТ тяжесть клинических проявлений и течения коморбидного заболевания, в значительной степени, определяется генерализованным характером туберкулеза на фоне выраженного иммунодефицита, что определяет сходство клинических проявлений и затрудняет их различие ввиду одновременного наслоения сразу нескольких вирусных патологий, требующая комплексной этиологической диагностики конкретных болезней.

Таблица 1.

Распределение больных в наблюдаемых группах по количеству CD4+ лимфоцитов в 1 мкл крови (M±m)

Количество CD4+ лимфоцитов в 1 мкл крови		1а группа (n = 25)	1б группа (n = 21)	2а группа (n = 25)	2б группа (n = 21)	p
50-30	Абс. %	5 20,0±8,0	6 24,0±8,5	5 23,8±9,3	4 19,0±8,5	>0,05
29-20	Абс. %	7 28,0±9,0	7 28,0±9,0	5 23,8±9,3	6 28,6±9,9	>0,05
19-10	Абс. %	10 40,0±9,8	8 32,0±9,3	8 38,1±10,5	7 33,3±10,2	>0,05
<9	Абс. %	3 12,0±6,5	3 12,0±6,5	3 14,3±7,6	4 19,0±8,5	>0,05

Клиническая картина болезни у больных в наблюдаемых группах практически не различалась и характеризовалась выраженным синдромом интоксикации и общими воспалительными изменениями с потерей массы тела, адинамией, головной болью, миалгией, невропатией, энцефалопатией, сердцебиением, бледностью кожного покрова, лихорадкой, ознобом, показателями воспаления в лабораторных анализах, снижением сатурированного кислорода и нарастающей легочно-сердечной недостаточности. В лабораторных анализах определялись показатели воспаления, характерные для септического состояния: в анализе крови – высокий лейкоцитоз >15 х 10^9/л, лимфопения <1,2 х 10^9/л и резко ускоренное СОЭ >40 мм/ч, а при биохимическом исследовании высокие показатели СРБ <100 мг/л, что определяет инфекционно-токсический шок при коморбидной патологии. Все это сочеталось также с симптомами поражения других органов и систем. У всех больных 1а и 1б группы с ГВП на слизистых оболочках (губ, рта, глаз и гениталий) или на различных участках кожи были характерные высыпания сгруппированных везикулярных пузырьков. У 2а и 2б с ЦМВП на слизистых и на кожи были высыпания, представленными петехиальной или везикуло-буллезной сыпью, и у 12 пациентов выявлено поражение ЦНС в виде менингоэнцефалита. Клиническая картина воспалительных изменений респираторной системы у больных также существенно не различалась и характеризовалась одышкой, кашлем, бронхоспазмом выделением слизисто-гнойной мокроты и наличием разнокалиберных хрипов в легких.

Таким образом, у больных с коморбидностью ТОД, ПЦП и ГВП или ТОД, ПЦП и ЦПМП и без ПЦП, 4В и 5 стадией ВИЧ-инфекции с ИД, в фазе прогрессирования и отсутствии АРВТ клиническая картина, характеризующаяся синдромом интоксикации, общими воспалительными и респираторными проявлениями, практически одинакова и неспецифична, а особенности клинического течения коморбидного заболевания возможно только при выявлении конкретного возбудителя.

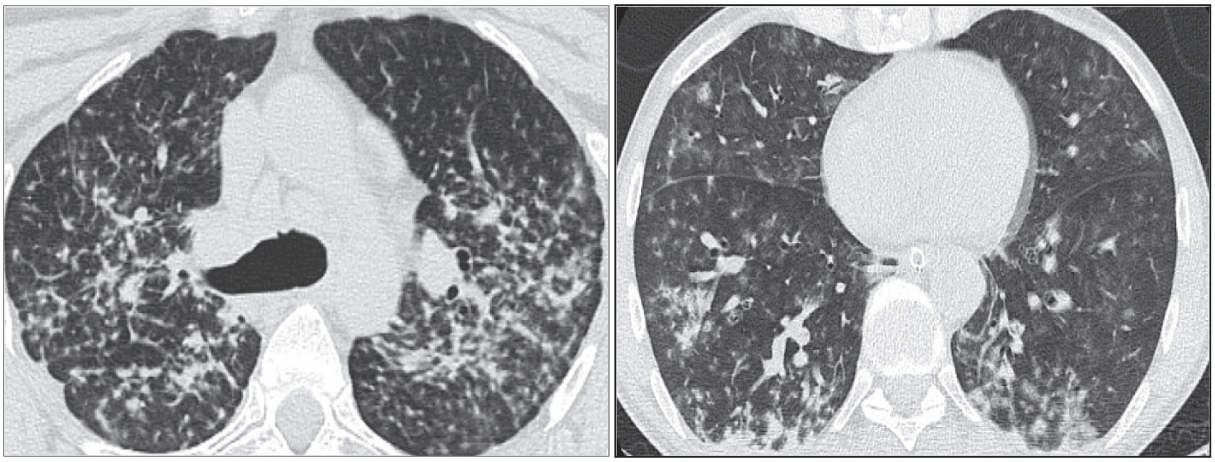
На КТ органов грудной клетки у больных в наблюдаемых группах визуализируется комплекс одновременного сочетания четырех патологических синдромов: диссеминации, патологии плевры, усиления легочного рисунка и аденопатии. Синдром диссеминации, представленный очагами различных размеров (от мелких до крупных) и интенсивности (от низкой до высокой) с тенденцией к слиянию и образованию инфильтратов негомогенного характера с деструкцией легочной ткани и бронхогенным обсеменением Синдром поражения плевры был и проявлялся уплотнением междолевой и париетальной плевры, а более чем у половины пациентов с развитием экссудативного плеврита или эмпиемы плевры. Синдром усиления и деформации легочного рисунка, который имел «сетчатый» характер вследствие развития интерстициальной пневмонии при лимфогематогенной диссеминации с диффузным понижением прозрачности легочной ткани, развитием кистозно-дистрофических изменений и участками консолидации по типу «матового стекла». Синдром аденопатии представлен двусторонним увеличением внутригрудных лимфатических узлов с инфильтративными изменениями по периферии.

У больных в наблюдаемых группах не последнюю роль, играло наслоение одновременно нескольких патологий и изменений, развивающихся в легких на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом, в том числе связанных непосредственно с самой ВИЧ-инфекцией в виде лимфоидной интерстициальной пневмонии, неспецифической интерстициальной пневмонией, первичной легочной гипертонией и высокой частой ХОБЛ ведущей к развитию эмфиземы и кистозно-дистрофических изменений и при этом не исключается развитие подобных изменений, связанных с проявлениями отдельных ВП [4, 12].

При этом площадь поражения легких у всех больных составляла 80-100% и была практически сопоставимой. Дифференцировать данные изменения, визуализирующихся на КТ органах грудной клетки, по конкретным патологиям не представляется возможным в виду сходства КТ-признаков, при этом диагностика возможна только при микробиологическом, вирусологическом и молекулярно-генетическом установлении этиологии конкретных возбудителей.

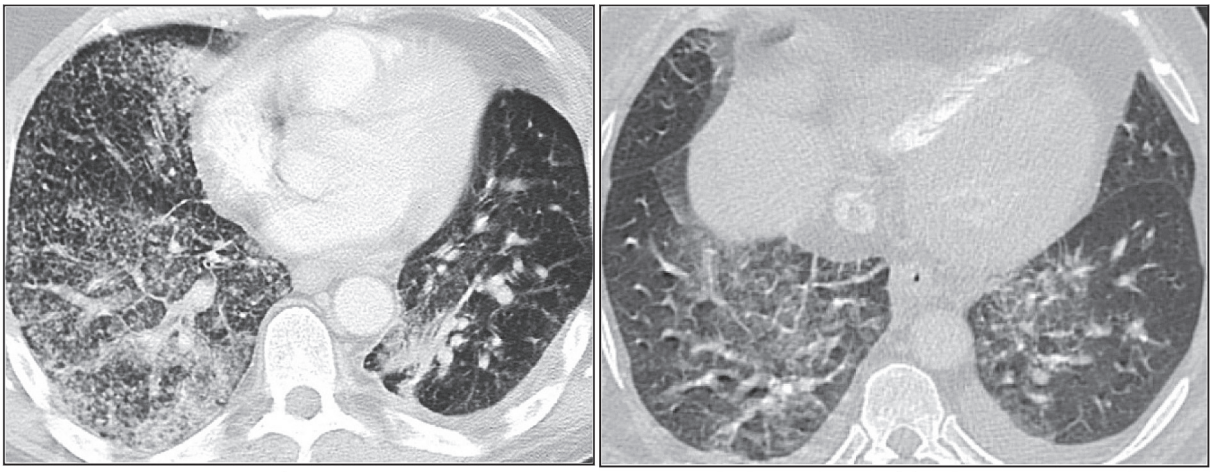
В качестве примеров приводим КТ органов грудной клетки у больных 4В стадией ВИЧ-инфекции с ИД, в фазе прогрессирования и отсутствии АРВТ, иллюстрирующие сходство визуализации патологических изменений в 1а и 1б группе (Рис. 1А и 1Б) и во 2а и 2б группе (Рис. 2А и 2Б).

Как видно на рис. 1 и 2 на КТ органов грудной клетки визуализируется однотипные четыре синдрома: диссеминации, патологии плевры усиления и деформации легочного рисунка с участками «матового стекла» и аденопатии.



А ***Б***

Рисунок 1. КТ органов грудной клетки. Аксиальная проекция, режим легочного окна.
А – пациент, возраст 32 лет, с I4Б стадией ВИЧ-инфекции с ИД, в фазе прогрессирования, без АРВТ и верифицированной коморбидностью ПЦП, ТОД и ГВП.
Б – пациент, возраст 29 лет, с IVБ стадией ВИЧ-инфекции с ИД, в фазе прогрессирования, без АРВТ и верифицированной коморбидностью ТОД и ГВП.



А ***Б***

Рисунок 2. КТ органов грудной клетки. Аксиальная проекция, режим легочного окна.
А – пациент, возраст 26 лет, с 4Б стадией ВИЧ-инфекции с ИД, в фазе прогрессирования, без АРВТ и верифицированной коморбидностью ПЦП, ТОД и ЦМВП.
Б – пациент, возраст 28 лет, с IVБ стадией ВИЧ-инфекции с ИД, в фазе прогрессирования, без АРВТ и верифицированной коморбидностью ТОД и ЦМВП.

Таким образом, на КТ органов грудной клетки у больных с коморбидностью ТОД, ПЦП и ГВП или ТОД, ПЦП и ПЦП и без ПЦП, 4В и 5 стадией ВИЧ-инфекции, в фазе прогрессирования и отсутствии АРВТ с иммунодефицитом визуализируется однотипные синдромы наслоения нескольких патологий. Дифференцировать которые не представляется возможным, что требует своевременной диагностики с использованием микробиологических, молекулярно-генетических и иммунологических исследований для выявления МВТ, *P. jirovecii* HVS-1, м CMVH, что необходимо для адекватного своевременного этиологического лечения.

Обсуждение.

Коморбидность ТОД, ПЦП, ГВП, ЦМВП у больных у больных на поздней стадии ВИЧ-инфекцией, в фазе прогрессирования и при отсутствии АРВТ диагностировалась у больных через 5-8 лет после установления ВИЧ-инфекции, страдающих наркозависимостью, употребляющих алкогольные напитки и куривших табачные изделия и с сопутствующей патологией вирусным гепатитом В или С и ХОБЛ в 66,3% случаев. При этом заболевание характеризовалось выраженным иммунодефицитом и генерализацией туберкулеза с множественными внелегочными поражениями.

Это определяет сходство клинических проявлений и визуализацию КТ-изменений данной коморбидности, что затрудняет их различие ввиду одновременного наслоения сразу нескольких патологий с однотипными клиническими проявлениями и требует комплексной этиологической диагностики конкретных болезней для назначения своевременного комплексного лечения и снижение летальности данного тяжелого контингента больных. В то же время дифференцировать заболевания респираторной системы по клиническим и лучевым методам исследования не представляется возможным, что требует разработки новых подходов в комплексной диагностики коморбидности ТОД ПЦП и ВП, различной этиологии, в кабинетах противотуберкулезной помощи ВИЧ-инфицированным ПТД.

Выводы.

1. У больных с коморбидностью ТОД, ПЦП и ГВП или ТОД, ПЦП и ЦМВП и без ПЦП, 4В и 5 стадией ВИЧ-инфекции, в фазе прогрессирования и отсутствии АРВТ, имеется значительное снижение количества CD4+ лимфоцитов в крови (от 50 клеток и ниже в 1 мкл крови) и со средним количеством CD4+ клеток не превышающем 30 кл./мкл крови.

2. У больных с коморбидностью ТОД, ПЦП и ГВП или ТОД, ПЦП и ЦМВП и без ПЦП, ТОД сочетался с генерализацией туберкулеза с множественными внелегочными специфическими поражениями различных органов, подтвержденными выделением МВТ в диагностическом материале из различных органов.

3. У больных с коморбидностью ТОД, ПЦП и ГВП или ТОД, ПЦП и ЦПМП и без ПЦП, клиническая картина характеризуется синдромом интоксикации, общими воспалительными и респираторными проявлениями, а на КТ органов грудной клетки визуализируется комплекс одновременного сочетания четырех патологических синдромов: диссеминации, патологии плевры, усиления легочного рисунка и аденопатии, а площадь поражения легких у всех больных составляла 80-100%

4. У больных с коморбидностью ТОД, ПЦП и ГВП или ТОД, ПЦП и ЦПМП и без ПЦП, дифференцировать заболевания респираторной системы по клиническим и лучевым методам исследования не представляется возможным, что требует комплексной **с**воевременной диагностики с использованием микробиологических, вирусологических, молекулярно-генетических и иммунологических исследований для адекватного своевременного этиологического лечения.

Библиография.

1. Cilloniz C, Torres A, Polverino E, Gabarrus A, Amaro R, Moreno E, Villegas S, Ortega M, Mensa J, Marcos M, Moreno A, Miro J. *Community-acquired lung respiratory infections in HIV-infected patients: microbial aetiology and outcome.* European Respiratory Journal, 2014;43(6):1698–1708.
2. Figueiredo-Mello C, Naucler P, Negra M, Levin A. *Prospective etiological investigation of community-acquired pulmonary infections in hospitalized people living with HIV*. Medicine (Baltimore), 2017; 96(4):57-78.
3. *Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America.* Chapter «Bacterial Respiratory Disease», 2018;109 p.
4. Беляков Н.А., Рассохин В.В. *ВИЧ-инфекция и коморбидные состояния: монография*; СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2020;680 с.
5. Фазылов В.Х., Манапова Э.Р., Акифьев В.О. *Клинико-эпидемиологическая характеристика вторичных заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов в условиях оказания стационарной помощи.* Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020;9(4):81-87.
6. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents with HIV. Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, 2021;479 p.
7. Азовцева О.В. *Особенности течения герпетической инфекции на фоне ВИЧ-инфекции.* ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия, 2010;2(3):37-41.
8. Скляр Л.Ф., Маркелова Е.В., Боровская Н.А., Зима Л.Г., Гапоненко Е.К. *Клинико-иммунологические особенности герпесвирусных заболеваний при ВИЧ-инфекции*. Тихоокеанский медицинский журнал, 2010:3;62–64.
9. Anaedobe CG, Ajani TA. *Co-infection of Herpes Simplex Virus Type 2 and HIV Infections among Pregnant Women in Ibadan, Nigeria*. J Glob Infect Dis, 2019 Jan-Mar;11(1);19-24.
10. Mendelson F, Griesel R, Tiffin N, Rangaka M, Boulle A, Mendelson M, Maartens G. *C-reactive protein and procalcitonin to discriminate between tuberculosis, Pneumocystis jirovecii pneumonia, and bacterial pneumonia in HIV-infected inpatients meeting WHO*

criteria for seriously ill: a prospective cohort study. BioMed Central, 2018; (18):388-399.
11. Bartlett G., Redfield R., Pham P. Bartlett's *Medical Management of HIV Infection.* Oxford Univercity Press, 2019;864 p.
12. Шахгильдян В.И., Ядрихинская М.С., Орловский А. А., Шипулина О.Ю., Домонова Э.А., Тишкевич О.А. Ермак Т.Н., Яровая Е.Б. *Концентрация ДНК ЦМВ в биологических материалах – ключ к диагностике цитомегаловирусной пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией*. Журнал инфектологии (S1), 2019;11(3):109-117.
13. Шахгильдян В.И., Ядрихинская М.С., Орловский А.А., Домонова Э.А., Шипулина О.Ю., Тишкевич О.А., Ермак Т.Н., Яровая Е.Б. *Вирусная, но не ковидная пневмония у больных ВИЧ-инфекцией*. Эпидемиология и инфекционные болезни, 2021;11.8(3);69-77.
14. Пузырева Л.В., Ситникова С.В., Толох И.М., Кузовкин А.Н., Заблоцкая Е.А., Иовова Н.И., Балабохина М.В., Мусин М.А. *Изолированный и сочетанный пневмоцистоз лёгких у больных ВИЧинфекцией по результатам патоморфологического исследования.* Иммунопатология, аллергология, инфектология, 2024;(1):69-78.
15. Дегтярева С.Ю., Зимина В.Н., Белобородова Е.Н., Рождественская К.В., Перегудова А.Б., Каминский Г.Д. *Пневмоцистная и цитомегаловирусная пневмония как проявление синдрома восстановления иммунной системы*. Трудный пациент, 2019;17(11-12):32-35.
16. Лавренюк В.В., Бениова С.Н., Симакова А.И., Горелова И.С., А.О. Михайлов А.О., Нагорная А.В., Кондрашова Ю.Л. *ВИЧ-ассоциированные пневмонии: бактериальные, грибковые, вирусные*. Тихоокеанский медицинский журнал, 2024;(1):29-34.
17. *Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией*. М. – Тверь: Издательство «Триада», 2014;56 с.
18. *Клинические рекомендации. ВИЧ-инфекция у взрослых.* Национальная ассоциация специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции, 2020;230 с.

CZU: 616.24-002.5+616.98:578.828(478)
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.3-83.06

ROLUL COINFECȚIEI HIV ÎN SEVERITATEA ȘI EVOLUȚIA TUBERCULOZEI MULTIDROG-REZISTENTE

Igor IVANES, doctorand
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu",
Chișinău, Republica Moldova
e-mail*: ivanesigor@gmail.com*

Rezumat.
Tuberculoza multidrog-rezistentă (TB-MDR) asociată infecției HIV rămâne o problemă majoră de sănătate publică în Republica Moldova, unde suprapunerea epidemiilor complică semnificativ diagnosticul și tratamentul.

Scopul studiului. Descrierea particularităților epidemiologice, clinice și terapeutice la pacienții cu coinfecție TB/HIV și tuberculoză rezistentă la medicamente în anul 2021.

Materiale și metode. Studiu retrospectiv descriptiv realizat pe 160 pacienți cu TB/HIV, dintre care 57 diagnosticați cu forme rezistente la medicamente. Datele au fost colectate din baza națională SIMETB și din fișele medicale spitalicești.

Rezultate. TB-MDR a fost confirmată la 82,5% dintre pacienții cu rezistență. Majoritatea erau bărbați tineri, vulnerabili social și șomeri, cu factori de risc comportamentali frecvenți (consum de alcool, fumat, droguri injectabile). Boala a fost depistată preponderent pasiv, în stadii avansate, iar 49,1% prezentau imunodepresie severă (CD4 <200 celule/mm³). Rata de succes terapeutic a fost 59,6%, iar mortalitatea a atins 40,4%.

Concluzii. Coinfecția TB/HIV cu forme MDR în Republica Moldova se caracterizează prin diagnostic tardiv, imunodepresie avansată și prognostic rezervat. Consolidarea depistării active, integrarea serviciilor TB/HIV și sprijinul pentru aderența la tratament sunt esențiale pentru reducerea mortalității și îmbunătățirea rezultatelor clinice.

Cuvinte-cheie: coinfecție TB/HIV, Republica Moldova, rezultate terapeutice, sănătate publică, tuberculoză multidrog-rezistentă

Summary. The role of HIV co-infection in the severity and evolution of multidrug-resistant tuberculosis.
Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) combined with HIV infection remains a critical public health challenge in the Republic of Moldova, where overlapping epidemics significantly complicate diagnosis and treatment.

Aim of the study. To describe the epidemiological, clinical, and therapeutic characteristics of patients with TB/HIV co-infection and drug-resistant TB during 2021.

Materials and Methods. A retrospective descriptive study was conducted on 160 TB/HIV patients, of whom 57 had drug-resistant TB. Data were extracted from the national SIMETB database and hospital medical records.

Results. MDR-TB was confirmed in 82.5% of drug-resistant cases. The majority were young men, socially vulnerable, and unemployed, with frequent behavioral risk factors such as alcohol consumption, smoking, and injection drug use. Most cases were diagnosed passively, at advanced stages, with 49.1% presenting severe immunosuppression (CD4 <200 cells/mm³). Treatment success was achieved in 59.6% of patients, while mortality reached 40.4%.

Conclusions. MDR-TB in HIV-positive individuals in Moldova is marked by late diagnosis, severe immunosuppression, and poor outcomes. Strengthening active case-finding, integrating TB/HIV services, and improving adherence support are essential to reduce mortality and improve prognosis.

Keywords: hiv coinfection, moldova, multidrug-resistant tuberculosis, public health, treatment outcomes.

Резюме. Роль ВИЧ-коинфекции в тяжести и течении множественно лекарственно устойчивого туберкулёза.
Множественная лекарственная устойчивость туберкулёза (МЛУ-ТБ) в сочетании с ВИЧ-инфекцией остаётся серьёзной проблемой общественного здравоохранения в Республике Молдова, где наложение этих эпидемий существенно осложняет диагностику и лечение.

Цель исследования. Описание эпидемиологических, клинических и терапевтических особенностей у пациентов с коинфекцией ТБ/ВИЧ и лекарственно-устойчивыми формами туберкулёза в 2021 году.

Материал и методы. Ретроспективное описательное исследование проведено среди 160 пациентов с ТБ/ВИЧ, из которых 57 имели лекарственно-устойчивый туберкулёз. Данные были собраны из национальной базы SIMETB и из стационарных медицинских карт.

Результаты. МЛУ-ТБ подтверждён у 82,5% пациентов с лекарственной устойчивостью. Большинство составили молодые мужчины, социально уязвимые и безработные, с частыми поведенческими факторами риска (употребление алкоголя, курение, инъекционные наркотики). Заболевание чаще выявлялось пассивно, на поздних

стадиях; у 49,1% пациентов наблюдалась выраженная иммуносупрессия (CD4 <200 клеток/мм³). Успех лечения составил 59,6%, смертность достигла 40,4%.

Выводы. Коинфекция ТБ/ВИЧ с формами МЛУ в Молдове характеризуется поздней диагностикой, тяжёлой иммуносупрессией и неблагоприятным прогнозом. Усиление активного выявления, интеграция услуг ТБ/ВИЧ и поддержка приверженности лечению являются ключевыми мерами для снижения смертности и улучшения клинических результатов.

Ключевые слова: коинфекция туберкулёз/ВИЧ, Республика Молдова, исходы лечения, общественное здоровье, множественная лекарственная устойчивость.

Introducere.

Tuberculoza (TB) rămâne una dintre cele mai severe boli infecțioase la nivel global, reprezentând un factor major al mortalității mondiale. În anul 2023, au fost raportate aproximativ 10,8 milioane de cazuri noi de TB, iar numărul de decese atribuite bolii a fost estimat la 1,25 milioane, la care se adaugă circa 161.000 de decese în rândul persoanelor coinfectate cu TB și HIV [1,2]. Deși s-au înregistrat progrese importante în controlul TB în ultimele decenii, două fenomene concomitente amenință atingerea obiectivelor de eliminare: tuberculoza multidrog-rezistentă (TB-MDR) și coinfecția TB/HIV [3].

Coinfecția TB/HIV reprezintă o „dublă povară" pentru sistemele de sănătate, întrucât infecția HIV crește exponențial riscul de reactivare a TB și de evoluție severă a bolii. Persoanele care trăiesc cu HIV (PTH) au un risc de aproximativ 19 ori mai mare de a dezvolta TB comparativ cu populația generală [4]. În același timp, TB rămâne principala cauză de deces în rândul persoanelor HIV-pozitive, fiind responsabilă pentru aproape 30% dintre decesele asociate HIV la nivel global [5,6]. În 2023, s-a estimat că 6,1% din cazurile noi de TB la nivel mondial au fost diagnosticate la pacienți HIV-pozitivi [1], corespunzând la circa 662.000 de coinfecții TB/HIV. Dacă majoritatea acestor cazuri se concentrează în regiunea africană – unde povara epidemică HIV este cea mai mare – situația din Europa de Est devine, de asemenea, tot mai îngrijorătoare. În regiunea europeană a OMS, aproximativ 12% dintre pacienții cu TB sunt și HIV-pozitivi [7], reflectând suprapunerea epidemiilor de TB și HIV. Această asociere complică semnificativ managementul clinic, fiind asociată cu rate crescute de eșec terapeutic și mortalitate, ceea ce impune intervenții integrate TB și terapie antiretrovirală [8].

În paralel, tuberculoza multidrog-rezistentă agravează semnificativ perspectivele de control al bolii. Rezistența concomitentă la izoniazidă și rifampicină (definitorie pentru TB-MDR) face ca tratamentul să fie mult mai lung, costisitor și cu rate reduse de succes. La nivel global, în 2023 au fost raportate circa 400.000 de cazuri de tuberculoză rifampicin-rezistentă (RR/MDR-TB), cu aproximativ 150.000 de decese atribuite TB-MDR în același an [1,9,10]. Deși aceste valori reprezintă doar o fracțiune din totalul cazurilor de TB, ele indică persistența unui nucleu epidemic greu de eradicat. Regiunea europeană OMS deține cea mai mare proporție de cazuri de TB-MDR la nivel global, în mare parte datorită focarelor din Europa de Est. Țări precum Rusia, Ucraina, Belarus și Republica Moldova raportează rate alarmante de TB-MDR. Studiile indică faptul că până la o treime din cazurile noi și peste jumătate din cazurile de retratament sunt rezistente la medicamente [11]. Această realitate epidemiologică subminează obiectivele strategiei End TB, întrucât pacienții cu TB-MDR au rate de vindecare semnificativ mai reduse, iar transmiterea tulpinilor rezistente perpetuează un rezervor de infecție greu de controlat.

Republica Moldova se aliniază pe deplin acestui profil regional, fiind clasificată de OMS drept țară cu povară înaltă pentru TB rezistentă la medicamente [1]. În ultimele două decenii, indicatorii TB din Moldova au prezentat tendințe mixte: incidența și mortalitatea au scăzut considerabil față de începutul anilor 2000, dar nivelurile actuale rămân peste media europeană. Conform datelor oficiale, incidența TB în Moldova a scăzut de la aproximativ 180 la 100.000 locuitori în anul 2000 la circa 76 la 100.000 în 2023 [12], iar decesele anuale prin TB au scăzut de la 815 (în 2004) la sub 285 în 2022 [13]. Totuși, în 2022 s-au raportat peste 2.000 de cazuri noi și de recidivă de tuberculoză la nivel național [14], indicând persistența unui caracter endemic. Mai îngrijorător este faptul că o proporție semnificativă dintre pacienți sunt infectați cu tulpini rezistente: estimările recente arată că aproximativ 31% din cazurile noi și 56% din cazurile de retratament din Moldova sunt cauzate de bacili multidrog-rezistenți [11]. Aceste cifre plasează Moldova printre țările cu cele mai dificile profiluri de rezistență din lume. În 2021, 10,6% (214 cazuri) dintre pacienții TB erau coinfectați cu HIV, în scădere ușoară față de 12,4% în 2020. Datele locale recente arată că pacienții cu coinfecție TB/HIV din Moldova sunt preponderent tineri, cu afectare pulmonară extinsă, iar aproape o treime prezintă TB-MDR la momentul diagnosticului [15]. Astfel, TB-MDR și TB/HIV nu reprezintă fenomene izolate – ele se

suprapun frecvent, generând cazuri clinice complexe, cu un management terapeutic deosebit de dificil.

Raționamentul prezentului studiu derivă natural din acest context epidemiologic. Combinația dintre rezistența la medicamente și imunodeficiența indusă de HIV generează provocări clinice și de sănătate publică ce depășesc capacitățile schemelor tradiționale de tratament și control. În pofida atenției internaționale crescute (ex. prin strategia End TB și reuniunile la nivel înalt ONU dedicate TB), există încă lacune la nivel național privind evoluția recentă a acestor indicatori și eficiența intervențiilor implementate. În acest cadru, studiul de față își propune să ofere o perspectivă actualizată asupra tuberculozei multidrog-rezistente și a coinfecției TB/HIV în Republica Moldova, integrând datele epidemiologice globale și regionale cu particularitățile naționale.

Scopul studiului.

Evaluarea particularităților epidemiologice, clinice și terapeutice la pacienții cu coinfecție TB/HIV și tuberculoză multidrog-rezistentă în Republica Moldova, pe baza datelor din anul 2021.

Materiale și metode.

Studiul a fost realizat pe un lot de 160 pacienți cu coinfecție TB/HIV, primari depistați, înregistrați în Republica Moldova în anul 2021. Din acest lot, au fost selectați pentru analiză 57 de pacienți diagnosticați cu tuberculoză rezistentă la medicamente.

Datele au fost colectate retrospectiv prin examinarea fișelor medicale din spitale și din Sistemul Național de Monitorizare și Evaluare a Tuberculozei (SIMETB). Evaluarea pacienților a inclus anamneză, examen clinic și investigații paraclinice.

Analiza datelor a fost realizată descriptiv, evidențiind caracteristicile sociodemografice, clinice și paraclinice ale pacienților, distribuția tipurilor de rezistență la medicamente, precum și rezultatele tratamentului anti-TB.

Rezultate.

Din totalul de 160 pacienți cu coinfecție TB/HIV înregistrați în Republica Moldova în 2021, 57 pacienți (35,6%) au fost diagnosticați cu tuberculoză rezistentă la medicamente. Dintre aceștia, 41 (71,9%) erau bărbați și 16 (28,1%) femei. Distribuția pe grupe de vârstă a fost următoarea: 25–34 ani – 25 pacienți (43,9%), 35–44 ani – 22 pacienți (38,6%), 45–54 ani – 8 pacienți (14,0%) și peste 65 ani – 2 pacienți (3,5%).În ceea ce privește statutul marital, majoritatea pacienților (68,4%) erau necăsătoriți, divorțați sau văduvi, iar 31,6% se aflau într-o relație stabilă. Situația ocupațională a fost marcată de vulnerabilitate socială: 75,4% erau șomeri, doar 15,8% angajați, iar ceilalți pensionari sau persoane cu dizabilități; 10,5% dintre pacienți nu aveau domiciliu stabil.

În ceea ce privește statutul marital, 39 pacienți (68,4%) erau necăsătoriți, divorțați sau văduvi, iar 18 (31,6%) se aflau într-o relație (căsătoriți sau concubinaj). Situația ocupațională a evidențiat că 43 pacienți (75,4%) erau șomeri, 9 (15,8%) angajați, 2 (3,5%) pensionari și 3 (5,3%) persoane cu dizabilități; 6 pacienți (10,5%) nu aveau domiciliu stabil.

Un contact epidemiologic cu TB a fost identificat în 16 cazuri (28,1%). Depistarea bolii a fost pasivă la 45 pacienți (78,9%) și activă, prin screening, la 12 pacienți (21,1%). Diagnosticul a fost stabilit de medicii de familie în 18 cazuri (40,0%), de medici generaliști în 6 cazuri (13,3%), de specialiști în boli infecțioase în 8 cazuri (17,8%), de serviciul de urgență în 6 cazuri (13,3%) și în sistemul penitenciar la 7 pacienți (15,6%). Antecedente de migrație au fost raportate în 15 cazuri (26,3%), iar de detenție în 11 cazuri (19,3%).

Factorii de risc comportamentali au fost frecvent întâlniți: consumul de alcool la 25 pacienți (43,9%), fumatul la 34 pacienți (59,6%) și consumul de droguri injectabile la 5 pacienți (8,8%).

Din punct de vedere clinic, forma pulmonară infiltrativă a fost diagnosticată la 29 pacienți (50,9%), forma generalizată la 20 pacienți (35,1%), forma diseminată la 5 pacienți (8,8%) și forma miliară la 3 pacienți (5,2%) (Fig.1). Afectarea extinsă a plămânilor a fost prezentă la 46 pacienți (80,7%), iar afectarea localizată la 11 pacienți (19,3%). Distrucții pulmonare au fost constatate la 22 pacienți (38,6%). Manifestări clinice atipice („măști”) au fost identificate la 18 pacienți (31,7%), incluzând pneumonie în 10 cazuri (55,6%), COVID-19 în 5 cazuri (27,8%) și alte afecțiuni în 3 cazuri (16,6%).

Sindromul de intoxicație a fost pronunțat la 41 pacienți (71,9%), moderat la 11 pacienți (19,3%) și absent la 5 pacienți (8,8%). Sindromul bronhopulmonar a fost sever la 41 pacienți (71,9%), moderat la 12 (21,1%) și absent la 4 (7,0%).

Complicațiile cele mai frecvente au inclus cașexia la 12 pacienți (21,1%) și pleurezia la 10 pacienți (17,5%), în timp ce insuficiența respiratorie și pneumotoraxul spontan au fost raportate fiecare la câte 2 pacienți (3,5%), iar hemoptizia la 1 pacient (1,8%).

Comorbiditățile au fost prezente la 47 pacienți (82,5%), cele mai frecvente fiind hepatitele virale/toxice (18 pacienți – 31,6%), COVID-19 (8 pacienți – 14,0%), polineuropatia (5 pacienți – 8,8%) și sifilisul (4 pacienți – 7,0%). Anemia a fost identificată la 4 pacienți (7,0%), ciroza hepatică și pancreatita cronică la câte 3 pacienți (5,3%), iar epilepsia la 2

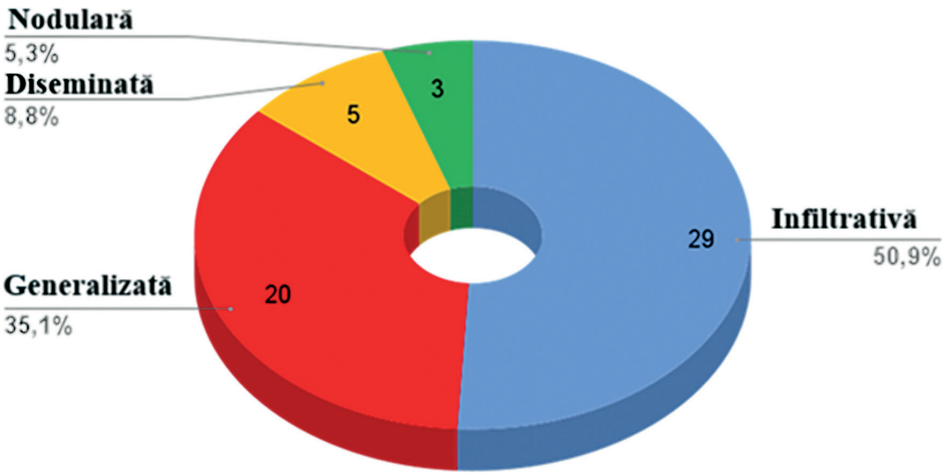


Figura 1. Distribuția formelor clinice de tuberculoză la pacienții cu TB rezistentă la medicamente și coinfecție HIV

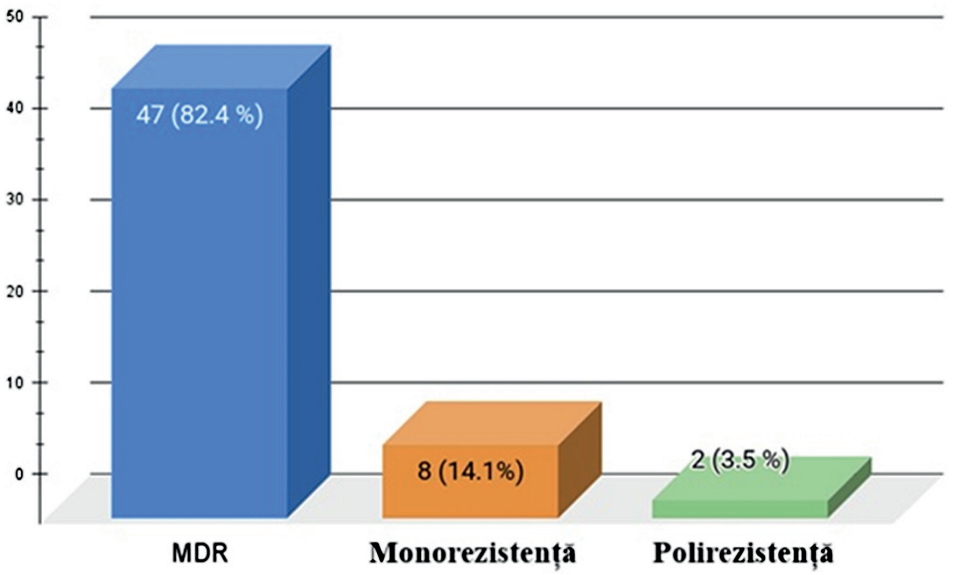


Figura 2. Distribuția tipurilor de rezistență la medicamente în rândul pacienților cu coinfecție TB/HIV.

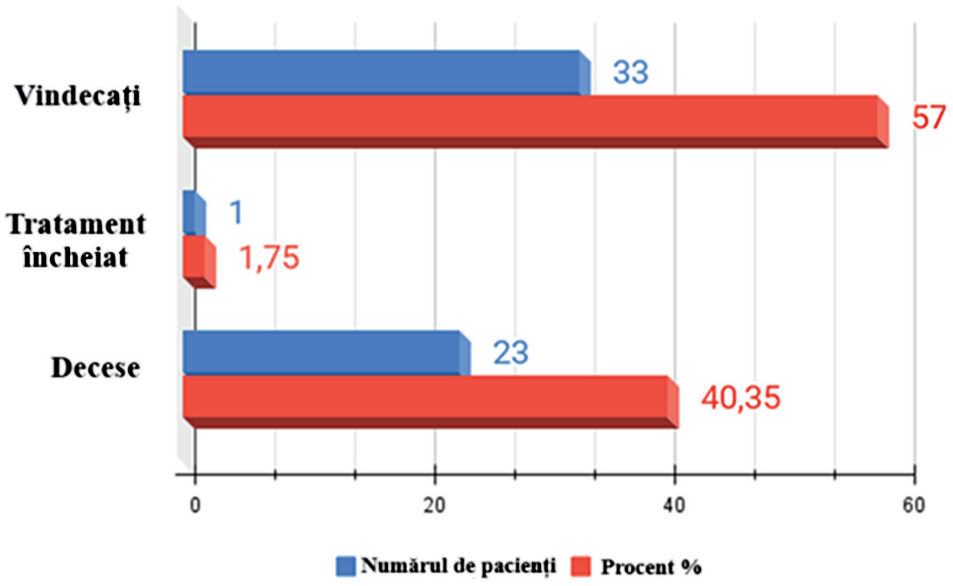


Figura 3. Rezultatele tratamentului la pacienții cu coinfecție TB/HIV și tuberculoză multidrog-rezistentă.

pacienți (3,5%). Doar 10 pacienți (17,5%) nu au prezentat comorbidități.Alte comorbidități raportate au fost anemia, ciroza hepatică, pancreatita cronică și epilepsia. Doar 17,5% nu au avut patologii asociate.

La 30 pacienți (52,6%) diagnosticul HIV a precedat diagnosticul TB, iar la 27 pacienți (47,4%) cele două diagnostice au fost stabilite concomitent. Imunosupresia avansată a fost evidentă, 28 pacienți (49,1%) având valori ale CD4 <200 celule/mm³ la momentul diagnosticului TB. Spitalizarea a fost realizată de urgență la 30 pacienți (52,6%) și programată la 27 (47,4%).

Distribuția tipurilor de rezistență a evidențiat o predominanță a TB-MDR la 47 pacienți (82,5%), urmată de monorezistență la 8 pacienți (14,0%) și polirezistență la 2 pacienți (3,5%). (Fig. 2)

Rezultatele terapeutice au arătat o rată de succes de 59,6% (cazuri vindecate – 33 pacienți, 57,9%; tratament finalizat – 1 pacient, 1,7%). Mortalitatea a fost de 23 cazuri (40,4%), dintre care 16 decese (69,6%) atribuite direct tuberculozei și 7 (30,4%) altor cauze (Fig. 3).

Discuții.

Acest studiu evidențiază multiple aspecte epidemiologice, clinice și terapeutice ale tuberculozei rezistente la medicamente în contextul coinfecției TB/HIV în Republica Moldova. Proporția de TB primar rezistentă la medicamente în rândul pacienților HIV-pozitivi (29,4%) este comparabilă cu datele raportate în regiunea Europei de Est, unde prevalența TB-MDR depășește adesea 30% în cazurile noi și 50% în cazurile cu retratament. Distribuția după sex și vârstă confirmă impactul predominant asupra bărbaților tineri și de vârstă mijlocie (25–44 ani), în concordanță cu alte studii regionale, unde aceste grupuri sunt cel mai frecvent expuse riscului de transmitere a TB și HIV [16]. Factorii sociali agravanți – precum statutul marital solitar (necăsătoriți, divorțați sau văduvi), șomajul și condițiile socio-economice precare (lipsa locuinței stabile, dizabilități, pensionare) – au fost prevalente în acest lot. Aceste vulnerabilități contribuie la diagnostice întârzâiate și la aderență scăzută la tratament. Proporția înaltă de pacienți fără contact epidemiologic cunoscut (71,9%) sugerează transmiterea nesupravegheată în comunitate, inclusiv a formelor rezistente. Majoritatea cazurilor au fost depistate pasiv, ca urmare a adresării tardive la serviciile medicale, fapt ce subliniază necesitatea stringentă de consolidare a depistării active, în special în grupurile cu risc înalt.

Trimiterile la tratament au provenit preponderent de la medicii de familie, dar și din serviciile penitenciare și unitățile de urgență, reflectând starea clinică avansată a pacienților la momentul diagnosticului. Factorii de risc comportamentali – consumul de alcool, fumatul și utilizarea de droguri injectabile – au fost frecvent întâlniți și reflectă tendințele descrise și în alte studii din regiune [16]. Acești factori sunt recunoscuți drept contributori majori la progresia TB și la apariția complicațiilor în context HIV.

Din punct de vedere clinic, formele pulmonare infiltrative au predominat, urmate de forme generalizate și diseminate, cu o frecvență mare a afectării extinse. Acest profil este tipic pacienților imunocompromiși cu boală avansată.

Majoritatea pacienților s-au prezentat cu sindroame de intoxicație și bronhopulmonare severe, ceea ce indică diagnosticul tardiv. În circa o treime dintre cazuri, diagnosticul a fost întârziat din cauza prezentărilor clinice atipice („măști”), în special în timpul pandemiei COVID-19, care a complicat diagnosticul diferențial prin suprapunerea simptomelor.

Peste 80% dintre pacienți au prezentat comorbidități, în special hepatite virale/toxice, COVID-19, tulburări hepatice și neurologice, ceea ce subliniază complexitatea managementului clinic și necesitatea unor abordări multidisciplinare.

Diagnosticul HIV a precedat diagnosticul TB la peste jumătate dintre pacienți (52,6%), ceea ce indică o acoperire relativ bună a testării HIV. Totuși, faptul că aproape jumătate dintre pacienți aveau CD4 <200 celule/mm³ la momentul diagnosticului TB confirmă stadiul avansat al imunodepresiei și vulnerabilitatea crescută la progresia bolii.

Distribuția tipurilor de rezistență a demonstrat o predominanță a TB-MDR (82,5%), peste mediile globale și regionale OMS, ceea ce evidențiază gravitatea situației epidemiologice din Moldova.

Succesul terapeutic a fost înregistrat la 59,6% dintre cazuri, iar mortalitatea a atins 40,4%. Aproximativ două treimi dintre decese au fost atribuite direct TB. Aceste valori rămân alarmant de ridicate, reflectând atât agresivitatea clinică a TB la pacienții coinfectați, cât și complexitatea gestionării formelor rezistente la medicamente în condiții de imunodepresie.

Studiul confirmă că tuberculoza rezistentă la medicamente continuă să reprezinte o amenințare majoră pentru populația HIV-pozitivă din Republica Moldova. Sunt necesare intervenții integrate, precum consolidarea screeningului activ, sprijinul pentru aderența la tratamentele anti-TB și ARV, precum și detectarea precoce a cazurilor rezistente, concomitent cu dezvoltarea infrastructurii pentru diagnostic și tratament rapid.

Concluzii.

Rezultatele studiului subliniază impactul semnificativ al tuberculozei rezistente la medicamente în contextul coinfecției HIV, atât prin incidența crescută a formelor MDR, cât și prin severitatea clinică și evoluția rapidă a bolii.

Pacienții afectați provin predominant din categorii vulnerabile, ceea ce evidențiază necesitatea unei abordări integrate, care să includă intervenții medicale și sociale.

Coinfecția TB/HIV rămâne strâns asociată cu imunodepresia profundă, comorbidități multiple și mortalitate înaltă, în ciuda eforturilor terapeutice. Rata relativ scăzută de vindecare și proporția ridicată de decese indică urgența intensificării strategiilor terapeutice și a monitorizării eficiente, în special în cazurile cu rezistență la medicamente.

Consolidarea integrării serviciilor TB și HIV, cu accent pe depistarea precoce și asigurarea continuității tratamentului, poate contribui la îmbunătățirea prognosticului pacienților și la atingerea obiectivelor strategiei globale „End TB".

Bibliografie.

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2024. Geneva: WHO; 2024.

2. Sultana ZZ, Hoque FU, Beyene J, et al. *HIV infection and multidrug-resistant tubercu-losis: a systematic review and meta-analysis*. BMC Infect Dis. 2021;21:51.

3. Wilson JW, Nilsen DM, Marks SM. *Multidrug-resistant tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus: Management considerations within high-resourced set-tings.* Ann Am Thorac Soc. 2020;17(1):16–23.

4. Ivanes I. *Characteristics of patients with TB/HIV coinfection.* Moldovan Medical Jour-nal of Health Sciences. 2022;29(3), annex 1:231. ISSN 2345-1467.

5. de Vries G, van de Berg S, van Dam A, Hasanova S, Pareek M, van der Werf MJ, Po-dlekareva DN. *Collaborative tuberculosis/HIV activities in the European Region.* ERJ Open Res. 2021;7(1):00721-2020.

6. World Health Organization. *Companion handbook to the WHO guidelines for the pro-grammatic management of drug-resistant tuberculosis*. Geneva: WHO; 2014.

7. Ivanes I. *TB and HIV: a double burden in public health.* Bulletin of the Academy of Sciences of Moldova. Medical Sciences. 2024;80(3):160–165.

8. Hailu BK, Demessie Y, Gessese AT, Dagnaw GG, Dejene H. *Multidrug-resistant tuber-culosis in the context of co-infection in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis.* J Epidemiol Glob Health. 2025;15(1):19.

9. Kamara RF, Saunders MJ, Sahr F, Losa-Garcia JE, Foray L, Davies G, Wingfield T. *Social and health factors associated with adverse treatment outcomes among people with multidrug-resistant tuberculosis in Sierra Leone: a national, retrospective cohort study.* Lancet Glob Health. 2022;10(4):e543–e554.

10. Le X, Qian X, Liu L, Sun J, Song W, Qi T, et al. *Trends in and risk factors for drug re-sistance in Mycobacterium tuberculosis in HIV-infected patients.* Viruses. 2024;16(4):627.

11. Lan Y, Crudu V, Ciobanu N, Codreanu A, Chitwood MH, Sobkowiak B, Warren JL, Cohen T. *Identifying local foci of tuberculosis transmission in Moldova using a spatial multinomial logistic regression model.* Lancet Reg Health Eur. 2024;39:100120.

12. World Health Organization. Tuberculosis incidence (per 100 000 population). Geneva: WHO; 2024. https://data.who.int/indicators/i/13B4226/C288D13

13. Burnet Institute, National Tuberculosis Response Program, Global Fund. *Evaluating cost-effective investments to reduce the burden of drug-resistant tuberculosis (TB) in Moldova: Findings from an Optima TB analysis*. Melbourne: Burnet Institute; 2024.

14. Statista. New tuberculosis cases and relapses in Moldova from 2012 to 2022. 2023 . Available from: https://www.statista.com/statistics/918451/new-tuberculosis-cases-and-relapses-in-moldova

15. Ivanes I, Ustian A, Iavorschi C, Popa V, Paladi C. *Characteristics of new pulmonary tuberculosis cases among people living with HIV*. In: Proceedings of the 5th Congress of Family Physicians of the Republic of Moldova; 2024 May 17–18; Chișinău. Chișinău: CEP Medicina; 2024. p. 158–165.

16. Bisson GP, Bastos M, Campbell JR, Bang D, Brust JCM, Isaakidis P, et al. *Mortality in adults with multidrug-resistant tuberculosis and HIV by antiretroviral therapy and tu-berculosis drug use: an individual patient data meta-analysis*. Lancet. 2020;396(10248):402–11.

C.Z.U.: 616.155.32:616-002.5-036.65
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.3-83.07

CARACTERISTICI ALE PROLIFERĂRII LIMFOCITELOR T ÎN FUNCȚIE DE STRESUL OXIDATIV ȘI ACTIVITATEA ANTIOXIDANTĂ LA PACIENȚII CU RECIDIVĂ A TUBERCULOZEI PULMONARE

Elena TUDOR[1], dr. în șt. med., conf. cercet., membru-coresp. AȘMM,
Serghei GHINDA[1]**.,** dr. hab. în șt. med., prof. cercet.,
Valentin GUDUMAC[2]**,** dr. hab. în șt. med., prof. univer.
Elena PRIVALOV[1], dr. în șt. biol., conf. cercet.
Natalia ZINCENCO[1]**,** cercet. șt. stagiar

[1]IMSP Institutul de Pneumologie „Chiril Draganiuc", Chișinău, Republica Moldova
[2]IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova
e-mail: *elenatudor.ifp@gmail.com*

Rezumat.

Studiul a inclus 130 de pacienți, care au cuprins: a) grupul de bază – 65 de pacienți cu recidivă a tuberculozei pulmonare și b) un grup de control - 65 de pacienți cu tuberculoză pulmonară. Au fost determinate formula leucocitară a pacienților, proliferarea limfocitelor în reacția de transformare a blastelor limfocitare cu fitohemaglutinină, starea reacțiilor de stres oxidativ și activitatea antioxidantă. Studiul a arătat că la pacienții cu recidivă a tuberculozei pulmonare: proliferarea limfocitelor în ambele grupuri de pacienți a fost semnificativ mai mică decât la grupul de control sănătos, iar la pacienții cu recidivă a tuberculozei pulmonare, conținutul de limfocite transformate a fost chiar mai mic decât la pacienții fără recidivă; La pacienții cu recidivă a tuberculozei pulmonare, gradul de deteriorare oxidativă a proteinelor și predispoziția lipoproteinelor la oxidare cresc semnificativ conform markerului AOPP și indicatorului de stres oxidativ malondialdehidă (MDA), ceea ce indică severitatea reacțiilor de stres oxidativ la acești pacienți comparativ cu pacienții cu tuberculoză pulmonară; Pacienții cu recidivă a tuberculozei pulmonare au avut o activitate antioxidantă totală semnificativ mai mică, determinată prin metoda ABTS și metoda CUPRAC, ceea ce reflectă suprimarea activității antioxidante totale; pacienții cu recidivă a tuberculozei pulmonare au avut o activitate semnificativ mai mică a enzimei superoxid dismutază, ceea ce reflectă suprimarea activității legăturii enzimatice de protecție antioxidantă; la pacienții cu recidivă a tuberculozei pulmonare, s-a observat o creștere mai pronunțată și mai sigură a activității proteinelor haptoglobinei și ceruloplasminei în comparație cu pacienții cu tuberculoză pulmonară; La pacienții cu recidivă a tuberculozei pulmonare, malondialdehida (MDA) și activitatea enzimei superoxid dismutază și catalază pot fi potențiali biomarkeri ai indicilor de proliferare limfocitară suprimați datorită unei corelații puternice.

Cuvinte cheie: recidivă a tuberculozei pulmonare, recidivă, imunologie, biochimie, stres oxidativ, activitate antioxidantă.

Summary. Characteristics of T lymphocyte proliferation depending on oxidative stress and antioxidant activity in patients with relapsed pulmonary tuberculosis.

The study included 130 patients, which comprised: a) an main group - 65 patients with relapsed pulmonary tuberculosis and b) a control group - 65 patients with pulmonary tuberculosis. The patients' leukocyte formula, lymphocyte proliferation in the lymphocyte blast transformation reaction with phytohemagglutinin, the state of oxidative stress reactions and antioxidant activity were determined. The study showed that in patients with relapsed pulmonary tuberculosis: lymphocyte proliferation in both groups of patients was significantly lower than in healthy controls, and in patients with relapsed pulmonary tuberculosis, the content of transformed lymphocytes was even lower than in patients without relapse; In patients with relapse of pulmonary tuberculosis, the degree of oxidative damage to proteins and the predisposition of lipoproteins to oxidation significantly increase according to the AOPP marker and the oxidative stress indicator malondialdehyde (MDA), which indicates the severity of oxidative stress reactions in these patients compared to patients with pulmonary tuberculosis; patients with relapse of pulmonary tuberculosis had significantly lower total antioxidant activity, determined by the ABTS method and the CUPRAC method, which reflects the suppression of total antioxidant activity; patients with relapse of pulmonary tuberculosis had significantly lower activity of the superoxide dismutase enzyme, which reflects the suppression of the activity of the enzymatic link of antioxidant protection; in patients with relapse of pulmonary tuberculosis, a more pronounced and reliable increase in the activity of haptoglobin and ceruloplasmin proteins was noted compared to patients with pulmonary tuberculosis; In patients with relapsed tuberculosis, malondialdehyde (MDA) and superoxide dismutase and catalase enzyme activity may be potential biomarkers of suppressed lymphocyte proliferation indices due to a strong correlation.

Keywords: pulmonary tuberculosis, relapse, immunology, biochemistry, oxidative stress, antioxidant activity.

Резюме. Особенности пролиферации лимфоцитов Т в зависимости от показателей оксидативного стресса и антиоксидативной активности у больных с рецидивом туберкулеза легких.

В исследование включены 130 больных, которые составили: а) основную группу – 65 пациентов с рецидивом туберкулеза легких и б) контрольную группу - 65 пациентов с туберкулезом легких. У больных определяли лейкоформулу, пролиферацию лимфоцитов в реакции бласттрансформации лимфоцитов с фитогемагглютинином, состояние реакций оксидативного стресса и антиоксидативной активности. Проведенное исследование показало, что у больных с рецидивом туберкулеза легких: пролиферация лимфоцитов в обеих группах больных было достоверно меньше, чем у здоровых, причем у больных с рецидивом туберкулеза легких содержание трансформированных лимфоцитов было еще меньше, чем у больных без рецидива; у больных с рецидивом туберкулеза легких достоверно увеличивается степень окислительного повреждения белков и предрасположенность липопротеинов к окислению по данным маркера АОРР и показателем оксидативного стресса малонового диальдегида (МДА), что свидетельствует о выраженности у этих больных реакций оксидативного стресса по сравнению с больными туберкулезом легких; у больных с рецидивом туберкулеза легких была достоверно более низкая общая антиоксидантная активность, определяемая методом ABTS и методом CUPRAC, что отражает подавление общей антиоксидантной активности; у больных с рецидивом туберкулеза легких была достоверно более низкая активность фермента супероксиддисмутазы, что отражает подавление активности ферментного звена антиоксидантной защиты; у больных с рецидивом туберкулеза легких отмечено более выраженное и достоверное повышение активности белков гаптоглобина и церулоплазмина в сравнении с больными туберкулезом легких; у больных с рецидивом туберкулеза малоновый диальдегид (МДА) и активность фермента супероксиддисмутазы и каталазы могут быть потенциальными биомаркерами подавленных показателей пролиферации лимфоцитов из-за сильной корреляционной связи.

Ключевые слова: туберкулез легких, рецидив, иммунология, биохимия, оксидативный стресс, антиоксидативная активность.

Introducere.

Două variabile sunt considerate corelate dacă o modificare a uneia provoacă modificare corespunzătoare celeilalte. Corelația, ca metodă de determinare a relației dintre două variabile, este valoroasă pentru prezicerea modului în care o variabilă se va modifica sub influența alteia, pentru a identifica potențiali biomarkeri ai fenomenului studiat, deoarece predicțiile bazate pe corelație sunt probabil mai fiabile și mai apropiate de realitate.

În ciuda coevoluției a M. tuberculosis (MTB) și a oamenilor de-a lungul secolelor și a studiilor intensive de-a lungul deceniilor, parametrii imuni și corelația lor cu alți indicatori de protecție împotriva M. tuberculosis încă rămân să fie pe deplin determinați. Cu cât înțelegem mai bine compoziția de bază, amploarea, momentul apariției și distribuția răspunsurilor imune împotriva M. tuberculosis, cu atât ne vom apropia mai mult de reducerea poverii formelor grave și a impactului asupra sănătății umane cauzat de tuberculoză la nivel mondial [10].

Un test funcțional care caracterizează activitatea componentei celulare a imunității este evaluarea activității proliferative a limfocitelor ca răspuns la mitogeni și antigene specifice [11].

Activarea limfocitelor sub influența fitohemaglutininei i-a permis cercetătorului Knight S. (1960) să dezvolte reacția de transformare a blastelor limfocitare în 1960 specifice [21]. Evaluarea răspunsului proliferativ al limfocitelor utilizând reacția de transformare a blastelor limfocitare (LBTR) cu fitohemaglutinină este indicată pentru o caracterizare completă a stării sistemului imunitar al pacienților, pentru a diagnostica supresia sau hiperactivarea răspunsului imun în perioada acută a infecțiilor, în diagnosticarea cauzelor stărilor de imunodeficiență secundară, precum și pentru a evalua adecvarea răspunsului clonelor limfocitare specifice la un exoantigen [17, 6].

Limfocitele mici care circulă în sângele periferic răspund la un stimul antigenic specific cu o proliferare intensă. Limfocitele T mature migrează din timus prin fluxul sanguin către organele limfoide secundare, unde are loc faza dependentă de antigen a diferențierii celulelor T. Aici, ca răspuns la stimulul antigenic, limfocitele T sunt activate și proliferează, cu expansiunea preferențială a clonei de celule care posedă receptori pentru antigenul invadator. Acest lucru duce la o creștere bruscă a clonei specifice de limfocite T în zilele 4-5 (răspuns imun primar) sau 3-4 (răspuns imun secundar) după introducerea unui antigen străin în organism [17, 19].

Până în prezent, testul RBTL este utilizat în examinarea pacienților cu patologie imunologică în diverse domenii ale medicinei pentru a detecta sensibilizarea la antigeni (alergeni) - inclusiv tiziologie, reumatologie, imunologie și alergologie - pentru a evalua componenta celulară a imunității și activitatea funcțională a limfocitelor. Reacția este cea mai precisă la pacienții suspectați de hipersensibilitate de tip întârziat [20].

Dezvoltarea infecției depinde de rezistența imună, precum și de capacitatea organismului de a combate stresul oxidativ cauzat de medicamentele antituberculoase și exotoxinele MBT utilizând mecanisme antioxidante. Stresul oxidativ este cauzat de un dezechilibru între producția de radicali liberi și capacitatea sistemului biologic de a detoxifia peroxizii și radicalii liberi. Stresul oxidativ și peroxidarea proteinelor provoacă tulburări metabolice cronice cu fibroză extinsă din cauza acumulării de colagen în țesuturi, ducând la insuficiență multiplă de organe [4].

Patogeneza tuberculozei implică activarea celulelor mieloide, ceea ce promovează formarea de radicali liberi [12]. Cu toate acestea, datorită varietății largi de manifestări clinice, rezultatele infecției cu tuberculoză pot varia de la infecție asimptomatică – infecție tuberculoasă latentă - până la boală pulmonară progresivă severă cu distrugere extinsă a țesutului pulmonar [1, 15]. Atât studiile clinice, cât și cele experimentale pe animale privind tuberculoza au descris leziuni oxidative excesive ale celulelor și țesuturilor, ducând la peroxidarea lipidelor și moartea celulară [13, 2]. Mediul inflamator intens din tuberculoza activă este caracterizat prin acumularea de specii reactive de oxigen, care sunt stimulate în mare măsură de mitocondrii prin intermediul NADPH oxidazei [29, 14].

Tuberculoza fiind o problemă gravă de sănătate globală, metodele actuale de diagnostic necesită optimizate comtinuu. Metabolomica este din ce în ce mai utilizată în studiul bolilor infecțioase. Cho Y. și colab. (2020) au efectuat profiluri metabolomice pentru a identifica potențiali biomarkeri la pacienții cu tuberculoză active [5]. Noii biomarkeri serici, cum ar fi glutamatul, sulfoximetionina, aspartatul, glutamina, metionina și asparagina, s-au dovedit a fi potențial utili pentru diagnosticarea suplimentară, rapidă și neinvazivă a tuberculozei pulmonare.

S-a constatat, că pacienții cu recidiva tuberculozei pulmonare au prezentat un dezechilibru între peroxidarea lipidică crescută și capacitatea de apărare antioxidantă. Echilibrul sistemului inhibitor de proteinaze a fost perturbat. Nivelul total de haptoglobulină a crescut, în timp ce numărul de persoane cu fenotip homozigot 2:2 haptoglobulină a crescut, iar numărul de persoane cu fenotip heterozigot 2:1 a scăzut. Normalizarea parametrilor biochimici la pacienții cu recidive a fost tardive [22].

Markerul PPOA (produse proteice de oxidare avansată) reflectă deteriorarea oxidativă a proteinelor observată la pacienții cu stres oxidativ. Produsele proteice de oxidare avansată (AOPP) sunt toxine uremice care apar în urma interacțiunii oxidanților clorurați (cloramine și acid hipocloros) cu proteinele plasmatice [16].

Pentru a evalua starea sistemului antioxidant, se determină activitatea antioxidantă totală. Aceasta permite identificarea persoanelor cu risc crescut de a dezvolta diverse boli, monitorizarea progresiei bolii și a eficacității terapiei și justificarea utilizării antioxidanților în tratamentul complex al pacientului. Nivelurile de antioxidanți și asigurarea unei protecții adecvate din partea sistemelor antioxidante sunt esențiale pentru prevenirea stresului oxidativ. Sistemul antioxidant și enzimele sale antioxidante specifice (superoxid dismutaza, catalază), proteinele antioxidante (haptoglobina, ceruloplasmina) inhibă reacțiile de formare a radicalilor liberi.

Scopul studiului.

Studierea caracteristicilor proliferării limfocitelor T sub influența fitohemaglutininei în funcție de indicatorii stresului oxidativ și ai activității antioxidante și legăturile de corelație dintre acești indicatori la pacienții cu recidivă a tuberculozei pulmonare și fără recidivă, în scopul identificării potențialilor biomarkeri ai activității de proliferare a limfocitelor T.

Material și metode.

Studiul a inclus 130 de pacienți, printre care: a) un grup de studiu – 65 de pacienți cu recidivă a tuberculozei pulmonare (TPR) și b) un grup de control – 65 de pacienți cu tuberculoză pulmonară (TB) fără recidivă. Pacienții au fost asociați între ei folosind metoda perechilor. Studiul a inclus, de asemenea, persoane sănătoase de același gen și vârstă ca și cele din grupurile de studiu. Pacienții au fost examinați înainte de tratament pentru următorii parametri imunologici și biochimici: 1) leucogramă; 2) reacția de transformare blastică a limfocitelor cu fitohemaglutinină. (Ghinda S.S., 1982) [18].; 3) intensitatea stresului oxidativ a fost analizată prin determininarea concentraţiei producătoarelor proteice de oxidare avansată (AOPP) conform procedeului descris de Witko-Sarsat V. [16].); 4) dozarea dialdehidei malonice (DAM), dozarea superoxide dismutazei (SOD), dozarea catalazei, dozarea ceruloplas-minei a fost efectuată conform procedeului descris de Cudumac V. et al., (2010) [7]; 5) dozarea activității antioxidante totale (tAOA) s-a efectuat prin metoda bazată pe degradarea radicalului 2,2-azinobis (3-etilbenzotiazolină 6 sulfonat (ABTS) la interacțiunea cu compușii serici cu proprietăți antioxidante și măsurarea descreșterii absorbanței la 734 nm [8]. 6) prin metoda CUPRAC (Cupric Ion Reducing Antioxidant Capacity), bazată pe capacitatea de reducere a ionului de Cu prin captarea radicalului hidroxil [3].

Datele obținute au fost procesate prin testul t-Student, variație alternativă, corelație și prezentate în tabele.

Rezultate și discuții.

În fiecare grup au fost examinați a câte 65 de pacienți, din care 16 femei și 45 de bărbați. 54 de pacienți cu tuberculoză pulmonară infiltrativă și 5 pacienți cu tuberculoză pulmonară diseminată, 3 pacienți cu tuberculoză pulmonară fibro-cavitară și 3 pacienți cu tuberculoză pulmonară nodulară. Pacienții nu au prezentat diferențe de vârstă, vârsta medie a pacienților cu recidivă a tuberculozei a fost de 42,7±1,63 ani, iar la pacienții cu tuberculoză pulmonară – 44,3±1,83. Durata medie a spitalizării la pacienții cu recidivă a tuberculozei a fost de 95,4±7,45 zile-pat, iar la pacienții cu tuberculoză pulmonară – 65,8±3,80 zile-pat ($p<0,01$). Durata medie a eliminării de *M. tuberculosis* la pacienții cu recidivă a tuberculozei a fost de 72,0±7,73 zile, în timp ce la pacienții cu tuberculoză pulmonară a fost de 48,7±3,26 zile ($p<0,05$). Prin urmare, pacienții cu recidivă a tuberculozei au avut o perioadă de eliminare a M. tuberculosis mai lungă decât pacienții cu tuberculoză pulmonară fără recidivă.

Numărul de leucocite (tab. 1) la ambele grupuri de pacienți a fost semnificativ mai mare decât la persoanele sănătoase ($p<0,001$ în ambele cazuri), iar numărul de leucocite a fost mai mare la pacienții cu recidivă a tuberculozei pulmonare comparativ cu grupul de pacienți fără recidivă ($p<0,05$). Numărul de neutrofile segmentate a fost semnificativ mai mic la pacienții cu tuberculoză pulmonară decât la persoanele sănătoase ($p<0,001$) și la pacienții cu recidivă a tuberculozei pulmonare ($p<0,05$). Numărul de neutrofile segmentate a fost semnificativ mai mare la pacienții cu recidivă a tuberculozei pulmonare decât la persoanele sănătoase ($p<0,01$) și nu s-a constatat diferență semnificativă între grupuri. Numărul de limfocite la pacienții cu recidivă de tuberculoză a fost semnificativ mai mic decât la persoanele sănătoase ($p<0,05$) și nu s-a constatat diferență semnificativă între grupuri. Astfel, pacienții cu recidivă a tuberculozei pulmonare se caracterizează printr-o scădere marcată a limfocitelor și o deplasare spre stânga a formulei leucocitare.

Proliferarea limfocitelor (tab. 2) la ambele grupuri de pacienți a fost semnificativ mai mare decât la subiecții sănătoși ($p<0,001$ în ambele cazuri), iar conținutul de limfocite transformate a fost mai înalt la pacienții cu recidivă a tuberculozei pulmonare decât la pacienții fără recidivă ($p<0,05$). Markerul AOPP (advanced oxidation protein products) reflectă deteriorarea oxidativă a proteinelor observată la pacienții cu stres oxidative. Gradul de deteriorare oxidativă a proteinelor (AOPP) la pacienții cu recidivă a tuberculozei pulmonare a fost semnificativ mai mare

Tabelul 1.

Unii indicatori ai formulei leucocitare la examinați

Indicii studiați		Sănătoși (n-100)	TBR (n-65)	TB (n-65)
Leucocite	($x10^9$/l)	6,0±0,12	9,6±0,62□	7,9±0,28□●
N. segmentate	(%)	65,3±0,33	63,4±1,70	56,6±1,25●
N. nesegmentate	(%)	1,8±0,11	2,3±0,41□	1,8±0,38●
Limfocite	(%)	25,6±0,39	22,1±1,21□	26,9±1,08●

Nota: *□ – diferenţă semnificativă între sănătoşi şi bolnavi; ● - diferenţă semnificativă între grupurile de bolnavi*

Tabelul 2.

Indicii de proliferare a limfocitelor în funcție de producția de AOPP, DAM

Indicii studiați		Sănătoși (n-100)	TBR (n-65)	TB (n-65)
RBTL	(%)	78,4±0,72	55,4±1,32□	64,4±0,71□●
AOPP	(μM/L)	25,6±0,39	45,0±2,86□	26,1±1,08●
Corelația - RBTL↔ AOPP	(u.c.)		0,65	0,62
DAM	(μM/L)	12,8±0,57	23,7±1,39□	12,1±0,63●
Corelația - RBTL↔ DAM	(u.c.)		0,86	0,62

Nota: *□ – diferenţă semnificativă între sănătoşi şi bolnavi; ● - diferenţă semnificativă între grupurile de bolnavi.*

Coeficientul de corelație Pearson a fost determinat pentru a determina puterea corelației dintre indicatorii studiați. Interpretarea puterii corelației: r 0,1–0,29 indică o corelație foarte slabă; r 0,3–0,49 indică o corelație slabă; r 0,5–0,69 indică o corelație moderată; iar r 0,7 și peste indică o corelație puternică.

decât la subiecții sănătoși (p<0,001). În consecință, cu cât gradul de deteriorare oxidativă a proteinelor este mai mare, cu atât indicele de proliferare a limfocitelor este mai mic. S-a stabilit o corelație moderată (r = 0,65) între indicii (RBTL↔ AOPP) de proliferare a limfocitelor și deteriorare oxidativă a proteinelor la pacienții cu recidivă a tuberculozei pulmonare. La pacienții cu tuberculoză pulmonară, s-a stabilit, de asemenea, o corelație moderată între indicatorii de proliferare a limfocitelor și deteriorare oxidativă a proteinelor (r = 0,62).

Cel mai informativ indicator al stresului oxidativ este dialdehida malonică (DAM), care reflectă susceptibilitatea lipoproteinelor la oxidare. Gradul de susceptibilitate a lipoproteinelor la oxidare la pacienții cu recidiva tuberculozei pulmonare a fost semnificativ mai mare în comparație cu sănătoșii (p<0,001), în timp ce la pacienții cu tuberculoză pulmonară nu a diferențiat semnificativ de indicatorul sănătoșilor. În consecință, cu cât susceptibilitatea lipoproteinelor la oxidare este mai mare, cu atât indicele de proliferare a limfocitelor este mai mic. S-a stabilit o corelație puternică (r = 0,86) între indicatorii (RBTL↔DAM) de proliferare a limfocitelor și gradul de susceptibilitate a lipoproteinelor la oxidare la pacienții cu recidiva tuberculozei pulmonare, în timp ce o corelație moderată (r = 0,61) a fost stabilită la pacienții cu tuberculoză pulmonară.

În consecință, la pacienții cu recidivă a tuberculozei pulmonare, o predispoziție semnificativ mai mare a lipoproteinelor la oxidare și un grad moderat de deteriorare oxidativă a proteinelor, ceea ce reflectă un grad ridicat de stres oxidativ și este confirmat, în funcție de puterea corelației. Aici putem concluziona că dialdehida malonică (DAM) poate fi un potențial biomarker al indicatorilor suprimați ai proliferării limfocitelor.

Sistemul antioxidant (AOS) și enzimele sale antioxidante specifice (superoxide dismutaza, catalază), proteine antioxidante (haptoglobină, ceruloplasmină) inhibă formarea radicalilor liberi. Proliferarea limfocitelor (tab. 3) la ambele grupuri de pacienți a fost semnificativ mai mare decât la grupul sănătos (p<0,001 în ambele cazuri), iar pacienții cu recidivă a tuberculozei pulmonarăe au fost mai mari decât la pacienții fără recidivă (p <0,05).

Activitatea antioxidantă totală, determinată de metoda ABTS la pacienții din ambele grupuri, a fost semnificativ mai mare (tab. 3) decât la cei sănătoși (p<0.05) și nu au existat diferențe semnificative între grupurile de pacienți. Între indicatorii de proliferare a limforcitelor și activității antioxidante totale (RBTL↔ABTS) la pacienții cu recidivă a tuberculozei pulmonare, s-a stabilit corelație moderată (r = 0,66), iar la pacienții cu tuberculoză pulmonară a fost stabilită corelație slabă (r = 0,48).

Activitatea antioxidantă totală, determinate prin metoda CUPRAC la pacienții cu tuberculoză pulmonară a fost semnificativ mai înaltă în comparație cu sănătoțoo (p<0.001), la pacienții cu recidivă a tuberculozei pulmonare, s-a determinat o creștere semnificativă a activitîții antioxidante totale (p<0.001), în comarație cu sănătoșii și cu pacienții cu tuberculoză pulmonară (p<0.01). Între indicatorii de proliferare a limfelor și a activității antioxidante totale (RBTL↔CUPRAC) la pacienții cu recidivă a tuberculozei pulmonare, a fost stabilită o corelație moderată (r = 0,61), și la pacienții cu tuberculoză pulmonară a fost, de asemenea, o corelație moderată (r = 0,64).

Prin urmare, pacienții cu recidivă a tuberculozei pulmonare au prezentat o activitate antioxidantă totală semnificativ mai scăzută, determinată prin metodele ABTS și CUPRAC, reflectând suprimarea activității

Tabelul 3.

Indicatori ai proliferării limfocitelor în funcție de indicatorii activității generale antioxidante (metoda ABTS, metoda CUPRAC)

Indicii studiați		Sănătoși (n-100)	TBR (n-65)	TB (n-65)
RBTL	(%)	78,4±0,72	55,4±1,32□	64,4±0,71□●
Metoda ABTS	(mmol/L)	0,47±0,02	0,57±0,030□●	0,55±0,023□
Corelația - RBTL↔ ABTS	(u.c.)		0,66	0,48
Metoda CUPRAC	(mmol/L)	1,17±0,037	1,39±0,124●	2,65±0,180□
Corelația- RBTL↔ CUPRAC	(u.c.)		0,61	0,64

***Nota**: □ – diferenţă semnificativă între sănătoşi şi bolnavi; ● - diferenţă semnificativă între grupurile de bolnavi.*

Coeficientul de corelație Pearson a fost determinat pentru a determina puterea corelației dintre indicatorii studiați. Interpretarea puterii corelației: r 0,1–0,29 indică o corelație foarte slabă; r 0,3–0,49 indică o corelație slabă; r 0,5–0,69 indică o corelație moderată; iar r 0,7 și peste indică o corelație puternică.

antioxidante totale și confirmată de intensitatea corelației. Se poate concluziona, că activitatea antioxidantă totală, determinată prin metodele CUPRAC și ABTS, nu poate fi un biomarker potențial al proliferării limfocitelor suprimate la acești pacienți, din cauza intensității scăzute a corelației.

Proliferarea limfocitelor (Tabelul 4) la ambele grupuri de pacienți a fost semnificativ mai mare decât la grupul de control sănătos (p<0,001 în ambele cazuri), iar conținutul de limfocite transformate a fost mai mare la pacienții cu tuberculoză pulmonară recidivată decât la pacienții fără recidivă (p<0,05).

Activitatea enzimei antioxidante superoxid dismutaza (SOD) la pacienții din ambele grupuri (tab. 4) a fost semnificativ mai joasă decât la subiecții sănătoși (p<0,001), iar la pacienții cu recidivă a tuberculozei pulmonare s-a observat o scădere mai pronunțată și mai sigură a activității enzimei superoxid dismutază (p<0,01) în comparație cu pacienții cu tuberculoză. O corelație puternică (r = 0,86) a fost stabilită între indicii de proliferare limfocitară și activitatea antioxidantă a enzimei superoxid dismutază (RBTL↔SOD) la pacienții cu recidivă de tuberculoză pulmonară și o corelație moderată (r = 0,63) a fost stabilită la pacienții cu tuberculoză pulmonară.

Activitatea enzimei antioxidante catalaze la pacienții din ambele grupuri (tab. 4) nu a diferit semnificativ de cea a subiecților sănătoși. S-a observat o diferență semnificativă între parametrii din grupul de bază de pacienți și din grupul de control. S-a constatat o corelație puternică (r = 0,89) între parametrii proliferării limfocitelor și activitatea antioxidantă a enzimei catalaze (RBTL ↔ CAT) la pacienții cu recidivă a tuberculozei pulmonare, în timp ce la pacienții cu tuberculoză pulmonară s-a constatat o corelație slabă (r = 0,42).

În consecință, pacienții cu cu recidivă a tuberculozei pulmonare au avut o activitate semnificativ mai scăzută a superoxid dismutazei, reflectând suprimarea activității antioxidante a enzimei și confirmată de puterea corelației (0,86). Astfel, activitatea antioxidantă a superoxid dismutazei poate fi un potențial biomarker al parametrilor suprimați ai proliferării limfocitelor la acești pacienți, datorită puterii mari a corelației.

Tabelul 4.

Indicii de proliferare a limfocitelor în funcție de indicii de activitate ai enzimelor antioxidante (superoxiddismutază – SOD și catalază – CAT) și corelația între indici

Indicii studiați		Sănătoși (n-100)	TBR (n-65)	TB (n-65)
RBTL	(%)	78,4±0,72	55,4±1,32□	64,4±0,71□●
Superoxiddismutază		779,4±76,62	382,8±30,6●□	586,3±33,8□
Corelația - RBTL↔SOD	(u.c.)		0,86	0,63
Catalaza	(μM/L)	10,3±0,34	11,4±0,59●□	10,0±0,31
Corelația - RBTL↔CAT	(u.c.)		0,89	0,42

Nota: *□ – diferenţă semnificativă între sănătoşi şi bolnavi; ● - diferenţă semnificativă între grupurile de bolnavi.*

Coeficientul de corelație Pearson a fost determinat pentru a identifica puterea corelației dintre indicatorii studiați. Interpretarea puterii corelației: la r 0,1-0,29 – corelație foarte slabă, la r 0,3-0,49 – corelație slabă; la r 0,5-0,69 – corelație moderată; la r 0,7 și peste – corelație puternică.

Tabelul 5.

Indicii de proliferare a limfocitelor în funcție de indicii de activitate ai proteinelor antioxidante (haptoglobină – HPT și ceruloplasmină – CER)

Indicii studiați		Sănătoși (n-100)	TBR (n-65)	TB (n-65)
RBTL	(%)	78,4±0,72	55,4±1,32□	64,4±0,71□●
Haptoglobină	(g/L)	1,08±0,056	1,76±0,063□	1,18±0,044●
Corelația - RBTL↔HPT	(u.c.)		0,60	0,40
Ceruloplasmină	(g/L)	0,36±0,021	0,93±0,037□	0,50±0,033□●
Corelația - RBTL↔CER	(u.c.)		0,56	0,35

Notă: *□ – diferenţă semnificativă între sănătoşi şi bolnavi; ● - diferenţă semnificativă între grupurile de bolnavi.*

Coeficientul de corelație Pearson a fost determinat pentru a determina puterea corelației dintre indicatorii studiați. Interpretarea puterii corelației: r 0,1–0,29 indică o corelație foarte slabă; r 0,3–0,49 indică o corelație slabă; r 0,5–0,69 indică o corelație moderată; iar r 0,7 și peste indică o corelație puternică.

Activitatea proteinei antioxidante haptoglobină (HPT) la pacienții din ambele grupuri (tab. 5) a fost semnificativ mai mare decât la subiecții sănătoși ($p<0,001$), iar la pacienții cu recidivă a tuberculozei pulmonare s-a observat o creștere mai pronunțată și mai sigură a activității proteinei haptoglobină ($p<0,01$) în comparație cu pacienții cu tuberculoză pulmonară. O corelație moderată ($r = 0,60$) a fost stabilită între indicii de proliferare a limfocitelor și activitatea antioxidantă a proteinei haptoglobină (RBTL↔ HPT) la pacienții cu recidivă a tuberculozei pulmonare, în timp ce o corelație slabă ($r = 0,40$) a fost stabilită la pacienții cu tuberculoză pulmonară. Activitatea proteinei antioxidante ceruloplasmină (CER) la pacienții din ambele grupuri (tab. 5) a fost semnificativ mai mare decât la subiecții sănătoși ($p<0,01$), iar la pacienții cu recidivă a tuberculozei pulmonare s-a observat o creștere mai pronunțată și mai sigură a activității proteinei ceruloplasmină ($p<0,05$) în comparație cu pacienții cu tuberculoză pulmonară. O corelație moderată ($r = 0,56$) a fost stabilită între indicii proliferării limfocitare și activitatea antioxidantă a proteinei ceruloplasmină (RBTL↔CER) la pacienții cu recidivă a tuberculozei pulmonare, iar o corelație slabă ($r = 0,35$) a fost stabilită la pacienții cu tuberculoză pulmonară.

Așadar, activitatea antioxidantă a haptoglobinei și ceruloplasminei nu poate fi un biomarker potențial al indicilor de proliferare limfocitară suprimați la astfel de pacienți, din cauza intensității slabe a corelației.

Concluzii.

1. Proliferarea limfocitelor la ambele grupuri de pacienți a fost semnificativ mai mică decât la grupul de control sănătos ($p<0,001$ în ambele cazuri), iar nivelul limfocitelor transformate la pacienții cu recidivă a tuberculozei pulmonare a fost chiar mai mic decât la pacienții fără recidivă ($p<0,05$).

2. La pacienții cu recidivă a tuberculozei pulmonare, gradul de deteriorare oxidativă a proteinelor și susceptibilitatea lipoproteinelor la oxidare, măsurate prin markerul AOPP și indicatorul de stres oxidativ malondialdehidă (DAM), cresc semnificativ. Acest lucru indică faptul că acești pacienți prezintă reacții de stres oxidativ mai severe decât pacienții cu tuberculoză pulmonară.

3. Activitatea antioxidantă totală, determinată prin metodele ABTS și CUPRAC, a fost semnificativ mai mică la cazurile cu recidivă a tuberculozei pulmonare, reflectând suprimarea activității antioxidante totale.

4. Aactivitatea superoxid dismutazei (SOD) a fost semnificativ mai mică la pacienții cu recidivă a tuberculozei pulmonare, reflectând suprimarea activității antioxidante. Pacienții cu tuberculoză pulmonară recidivată au prezentat o creștere mai pronunțată și mai sigură a activității haptoglobinei și ceruloplasminei în comparație cu pacienții cu tuberculoză pulmonară.

5. Malondialdehida (DAM) și activitatea enzimatică a superoxid dismutazei și catalazei pot fi potențiali biomarkeri ai proliferării limfocitelor suprimate datorită unei corelații puternice.

Bibliografie.

1. Amaral E.P., Conceicao E.L., Costa D.L., Rocha M.S., Marinho J.M. Cordeiro-Santos M, et al. *N-acetyl-cysteine exhibits potent anti-mycobacterial activity in addition to its known anti-oxidative functions*. BMC Microbiol (2016) 16(1):251.
2. Amaral E.P., Lasunskaia E.B., D'Imperio-Lima M.R. *Innate immunity in tuberculosis: how the sensing of mycobacteria and tissue damage modulates macrophage death*. Microbes Infect (2016-a) 18(1):11–20.
3. Apak R., Güçlü K., Özyürek M. et al. *Total antioxidant capacity assay of human serum using copper (II)-neocuproine as chromogenic oxidant: the CUPRAC method.* Free Radical Res., 2005; 39 (9): 949-961.
4. Birben E., Sahiner U., Sackesen C. et al. *Oxidative stress and antioxidant defense.* World Allergy Organ J., 2012; 5 (1): 9-19.
5. Cho Y., Park Y., Sim B. et al. *Identification of serum biomarkers for active pulmonary tuberculosis using a targeted metabolomics approach.* Sci Rep 10, 3825 (2020).
6. Di Rosa F., Cossarizza A., Hayday A.C. To Ki or Not to Ki: *Re-Evaluating the Use and Potentials of Ki-67 for T Cell Analysis*. Front. Immunol. 2021; 12:653974.
7. Cudumac V., Tagadiuc O., Rîvneac V., Sardari V., Pantea V., Andronache L., Știrba O. Investigații biochimice. Chișinău, 2010, - *Dozarea dialdehidei malonice (DAM) - Dozarea superoxiddismutazei (SOD) - Dozarea catalazei - Dozarea ceruloplazminei - Dozarea proteinelor totale* (după Lowry)., (2010), 97 p.
8. Gudumac V., Rîvneac V., Tagadiuc O. et al. *Metode de cercetare a metabolismului hepatic.* Elaborare metodică USMF „Nicolae Testemițanu". Tipografia „Tehnica-Info". Chișinău, 2012; 162 p.
9. Lambeth JD. *NOX enzymes and the biology of reactive oxygen*. Nat Rev Immunol (2004) 4(3):181–9.
10. Larsen S.E., Williams B.D., Rais M., Coler R.N., Baldwin S.L. (2022) *It Takes a Village: The Multifaceted Immune Response to Mycobacterium tuberculosis Infection and Vaccine-Induced Immunity.* Front. Immunol. 13:840225.
11. Marits P., Wikström A.C., Popadic D., et al. *Evaluation of T and B lymphocyte function in clinical practice using a flow cytometry based proliferation assay*. Clin. Immunol. 2014; 153(2): 332-342.
12. Orme I.M., Robinson R.T., Cooper A.M. *The balance between protective and pathogenic immune responses in the TB-infected lung*. Nat Immunol (2015) 16(1):57–63.

13. Palanisamy G.S., Kirk N.M., Ackart D.F., Shanley C.A., Orme I.M., Basaraba R.J. *Evidence for oxidative stress and defective antioxidant response in guinea pigs with tuberculosis.* PLoS One (2011) 6(10):e26254.
14. Rockwood N., Costa D.L., Amaral E.P., Du Bruyn E., Kubler A., Gil-Santana L., Fukutani K.F., Scanga C.A., Flynn J.L., Jackson S.H., Wilkinson K.A., Bishai W.R., Sher A., Wilkinson R.J. and Andrade B.B. *Mycobacterium tuberculosis Induction of Heme Oxygenase-1 Expression Is Dependent on Oxidative Stress and Reflects Treatment Outcomes.* Front. Immunol.. 2017, 8:542.
15. Salgame P., Geadas C., Collins L., Jones-Lopez E., Ellner J.J. *Latent tuberculosis infection – revisiting and revising concepts.* Tuberculosis (Edinb) (2015) 95(4):373–84.
16. Witko-Sarsat V., Friedlander M., Capeillère-Blandin C. et al. *Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia*. Kidney Int., 1996; 49 (5): 1304-1313.
17. Бычкова Н.В. *Проточная цитометрия в оценке функциональной активности клеток иммунной системы в норме и при иммунозависимых заболеваниях (клинико-экспериментальное исследование)*. Дисс. д.б.н., Санкт-Путербург, 2022,287 с.
18. Гинда С.С. *Модификация микрометода реакции бласттрансформации лимфоцитов.* Лабораторное дело. – 1982. – № 8. – С. 23–25.
19. Лебедев К.А. *Иммунология в клинической практике.* 1996, 397 с. Издательство «Электронная медицинская книга»).
20. Манина И.В., Сергеев В.Ю., Голубцова Н.В., Сергеев А.Ю. *Модификация реакции бласттрансформации лимфоцитов для применения в аллергологической практике.* Российский биотерапевтическиий журнал. 2`2018, том 17. С. 88-92. DOI: 10.17650/1726-9784-2018-17-2-88-92
21. Найт С. *Анализ пролиферации лимфоцитов* / Лимфоциты. Методы: Пер. с англ. / Под. ред. Дж. Клауса. – М.: Мир, 1960, стр. 286-310.
22. Характер Ж.З., Мажак К.Д., Павленко А. В., Скорая Р.И., Плато И.Л. *Изменения биохимических показателей у пациентов с рецидивом туберкулеза легких*. Врач Дело.1990, Май;(5):71-2.

C.Z.U.: 616.24-002.5(07)
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.3-83.08

TUBERCULOZA CU LOCALIZĂRI MULTIPLE - ASPECTE MEDICO-SOCIALE ȘI CLINICO-INSTRUMENTALE

Elena TUDOR[1], dr. în șt. med., conf. cercet., membru-cor. al AȘMM,
Adriana NIGULEANU[2], dr. în șt. med., asist. univer.,
Lidia RÎVNEAC[1], dr. în șt. med., conf. cercet.,
Albina BRUMARU[1], dr. în șt. med., conf. cercet.,
Constantin IAVORSCHI[1], dr. hab. în șt. med., prof. cercet., acad. al AȘMM,
Serghei GHINDA[1], dr. hab. în șt. med., prof. cercet
Alina MALIC[2], dr. în șt. med., conf. univer.,
Tatiana OSIPOV[2], asist. univer.,
Vasile CABAC[2], dr. în șt. med., conf. univer.,
Mihaela MANEA[1], mmsp,
Aurelia USTIAN[2], dr. în șt. med., prof. univer.

[1]IMSP Institutul de Pneumologie "Chiril Draganiuc", Chișinău, Republica Moldova
[2]IP Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu", Chișinău, Republica Moldova
e-mail: *elenatudor.ifp@gmail.com*

Rezumat.

Tuberculoza (TB) cu localizări multiple (TBLM) pune viața în pericol, în special când diagnosticul și tratamentul sunt întârziate. Diagnosticul TBLM este dificil, deoarece simptome și semne sunt variabile, evoluând sub diferite "măști" ale altor boli, iar metodele de diagnostic au o semnificație redusă, preponderent în rândul persoanelor imunocompromise.

Scopul studiului a fost evaluarea aspectelor medico-sociale, caracteristicilor demografice și clinico-instrumentale la pacienții cu TBLM.

Material și metode. A fost efectuat un studiu observațional descriptiv care a inclus 120 pacienți cu TBLM internați în IMSP Institutul de Pneumologie „Chiril Draganiuc" în perioada anilor 2022-2024.

Rezultate. TBLM a afectat preponderent bărbații cu vârstă aptă de muncă din mediul rural. Diverse factori medico-sociali au fost implicați în dezvoltarea TBLM. Au predominat cazuri noi, cu afectare pulmonară extinsă bilaterală, leziuni polimorfe, multiple elemente distructive, cu debut subacut, lent progresiv. Concomitent cu TB pulmonară a predominat afectarea a unui organ cu următoarea localizare extrapulmonară: intestinul, aparatul urinar, laringele, ganglionii limfatici și alte. Diagnosticul TBLM a fost bazat pe evaluarea complexă, predominarea examinărilor clinice în asociere cu testele molecular-genetice.

Concluzii. Un șir de factori medico-sociali au fost asociați cu TBLM. Majoritatea cazurilor TBLM au fost depistate prin examenul simptomaticilor, cu afectarea pulmonară extinsă bilaterală, cu leziuni tisulare polimorfe. Abordarea complexă, clinico-instrumentală și de laborator a confirmat diagnosticul TBLM.

Cuvinte cheie: Tuberculoza cu localizări multiple, factori medico-sociali, aspecte clinico-instrumentale, diagnostic.

Summary. Tuberculosis with multiple localizations - medico-social and clinical-instrumental aspects.

Tuberculosis (TB) with multiple localizations (TBML) is life-threatening, especially when diagnosis and treatment are delayed. The diagnosis of TBLM is difficult, because of variable symptoms and signs, evolving under the "masks" of other diseases, and diagnostic methods have limited significance, particularly among immunocompromised individuals.

The aim of the study was to evaluate the medico-social aspects, demographic and clinical-instrumental characteristics in patients with TBML.

Material and methods. A descriptive observational study that included 120 patients with TBLM hospitalized in IMSP Institute of Pneumology "Chiril Draganiuc" during the years 2022-2024 was conducted.

Results. TBML predominantly affected men of working age from rural areas. Various medico-social factors were involved in development of TBML. New cases predominated, with bilateral extensive pulmonary involvement, polymorphic lesions, multiple destructive elements, with a subacute, slowly progressive onset. Simultaneously with pulmonary TB, the involvement of one organ with the following extrapulmonary localization predominated: intestine, urinary tract, larynx and lymph nodes. Diagnosis of TBML was based on complex evaluation and predominant clinical examinations in association with molecular genetic tests.

Conclusions. A number of medical and social factors were associated with TBML. Most of the cases of TBML were identified by examination of symptomatic persons with bilateral extensive lung involvement, polymorphic lesions and multiple destructive elements. The complexity approach, clinical, instrumental and laboratory examinations confirmed diagnosis of TBML.

Keywords: Tuberculosis with multiple locations, medico-social factors, clinical-instrumental aspects, diagnostic.

Резюме. Туберкулез с множественной локализацией – медико-социальные и клинико-инструментальные аспекты.

Туберкулез (ТБ) с множественными локализациями (ТБМЛ) опасен для жизни, особенно при поздней диагностике и лечении. Диагностика ТБМЛ затруднена, поскольку клиническая картина включает вариабельные симптомы и признаки, развивающиеся под «масками» других заболеваний, а диагностические методы имеют ограниченное значение, особенно среди лиц с иммунодефицитом.

Целью исследования была оценка медико-социальных аспектов, демографических и клинико-инструментальных характеристик у пациентов с ТБМЛ.

Материалы и методы. Было проведено описательное наблюдательное исследование, включающее 120 пациентов с ТБМЛ, госпитализированных в Институт пульмонологии ИМСП «Кирилл Драганюк» в 2022-2024 годах.

Результаты. ТБМЛ преимущественно поражает мужчин трудоспособного возраста из сельской местности. Различные медико-социальные факторы были вовлечены в развитие ТБМЛ. Преобладали новые случаи, распространенное двустороннее поражение легких с полиморфными поражениями, множественными деструктивными элементами, с подострым, медленно прогрессирующим началом заболевания. Одновременно с ТБ легких преобладало поражение одного органа с внелегочной локализацией: кишечник, мочевыводящие пути, гортань и лимфатические узлы и др. Диагноз ТБМЛ был основан на комплексном обследовании, преимущественно клинических методов в сочетании с молекулярно-генетическими исследованиями.

Выводы. Развитие ТБМЛ обусловлено рядом медицинских и социальных факторов. Большинство случаев ТБМЛ были выявлены при обследовании симптоматических пациентов, с двусторонним распространенным поражением легких, с полиморфными поражениями и множественными деструктивными элементами. Комплексный подход, клинико-инструментальные и лабораторные обследования подтвердили диагноз ТБМЛ.

Ключевые слова: Туберкулез с множественной локализацией, медико-социальные факторы, клинико-инструментальные аспекты, диагностика.

Introducere.

Tuberculoza (TB) rămâne o povară uriașă fiind cauza importantă de morbiditate și mortalitate în pofida efortului global concertat și a progreselor înregistrate în combaterea TB [1, 2, 3].

În 2023 în lume s-au îmbolnăvit de TB 10,8 milioane de persoane. Rata incidenței TB a demonstrat o creștere lentă comparativ cu anii 2021-2023, reflectând o asociere directă cu perturbările în managementul TB din perioada pandemiei COVID-19, când numărul de persoane nou diagnosticate cu TB a scăzut dramatic. OMS a constatat că reducerea incidenței TB din 2015 până în 2023 a fost de 8,3%, departe de obiectivul Strategiei „End TB", care prevede o reducere de 50% până în 2025. Începând cu anul 2023 TB își recapătă statutul de cauza principală de deces provocată de un singur agent infecțios [11].

Concomitent cu afectarea pulmonară, TB poate altera și alte organe și sisteme [4, 5]. Tuberculoza cu localizări multiple (TBLM) pune viața în pericol atunci când diagnosticul și tratamentul prompt sunt întârziate [6, 7]. Diagnosticul al TBLM este dificil, deoarece tabloul clinic include simptome și semne variabile, care pun în evidență patologia nespecifică a organului implicat, sau TBLM evoluează sub "măști" ale altor boli, iar metodele convenționale de diagnostic (microscopia optică simplă, cultura clasică LJ, Bactec (MGIT)) au o semnificație redusă, în special în rândul persoanelor imunocompromise [8]. Astfel, diagnosticul al TBLM necesită o vigilență clinică sporită privind TB activă în alte organe decât plămânii și o abordare complexă bazată pe rezultatele examinărilor moderne repetate [5, 8, 9, 12].

Scopul studiului a fost evaluarea aspectelor medico-sociale, caracteristicilor demografice și clinico-instrumentale la pacienții cu tuberculoză cu localizări multiple (TBLM).

Material și metode.

A fost efectuat un studiu observațional descriptiv asupra 120 pacienți cu TBLM, diagnosticați și internați în secțiile clinice ale IMSP Institutul de Pneumologie „Chiril Draganiuc" în perioada anilor 2022-2024. Toți pacienții selectați în studiu au corespuns criteriilor de includere: vârsta ≥ 18 ani, acordul informat al pacientului semnat, diagnosticul de TBLM, toate tipurile de înregistrare a cazului TB. Criteriile de excludere: vârsta < 18 ani, cazurile de TB cu afectarea a unui singur organ. Managementul pacienților a fost efectuat conform protocolului clinic național „Tuberculoza la adult" PCN-123 (2020, 2024). Pentru analiza statistică au fost aplicate metode parametrice și neparametrice. Semnificația statistică a fost confirmată în cazurile când valoarea lui P a fost mai mica de nivelul conventional ($p<0,05$).

Rezultatele studiului.

1. *Caracteristicile demografice*

Distribuirea pacienților *în funcție de gender* a conststat o predominanță statistic semnificativă a bărbaților comparativ cu femeile: 98 (81,7%) cazuri și 22 (18,3%) cazuri, respectiv (p<0,05), raportul bărbați-femei a fost de 4,45/1 (fig. 1).

Repartizarea *pe grupele de vârstă* a pacienților înrolați în studiu a demonstrat următoarea reparizare: 35 (29,2%) pacienți au fost incluși în grupa de vârstă 35-44 ani; urmați de 28 (23,3%) pacienți din grupa de vârstă 45-54 ani, urmați de 27 (22,5%) pacienți din grupa de vârstă 55-64 ani și urmați de 23 (19,2%) pacienți din grupa de vârstă 25-34 ani (diferențele între grupe nu au fost statistic semnificative, p>0,05); cu vârsta de peste 65 ani au fost doar 5 (4,2%) pacienți și 2 (1,7%) pacienți au avut vârsta cuprinsă între 18-24 (adulți tineri). În studiu au predominat semnificativ pacienții cu vârstă cuprinsă între 25 și 64 de ani, comparativ cu pacienții din grupa de vârstă 18-24 ani și cu vârsta peste 65 ani (p<0,05) care au înregistrat cea mai mică pondere (fig. 1). Majoritatea pacienților au avut vârsta aptă de muncă. Vârsta medie a pacienților a constituit 45±0,15 ani, vârsta medie a bărbaților a fost 46±1,19 ani și a femeilor - 44±2,66 ani.

Repartizarea pacienților în *funcție de zona rezidențială* a constatat predominarea persoanelor din mediul rural, 90 (75%, 95% CI 66,56-81,89) bolnavi, (p<0,05). În mediul urban a trăit o tremie dintre cazuri, 30 (25%, 95% CI 18,11-33,44) bolnavi (fig. 2).

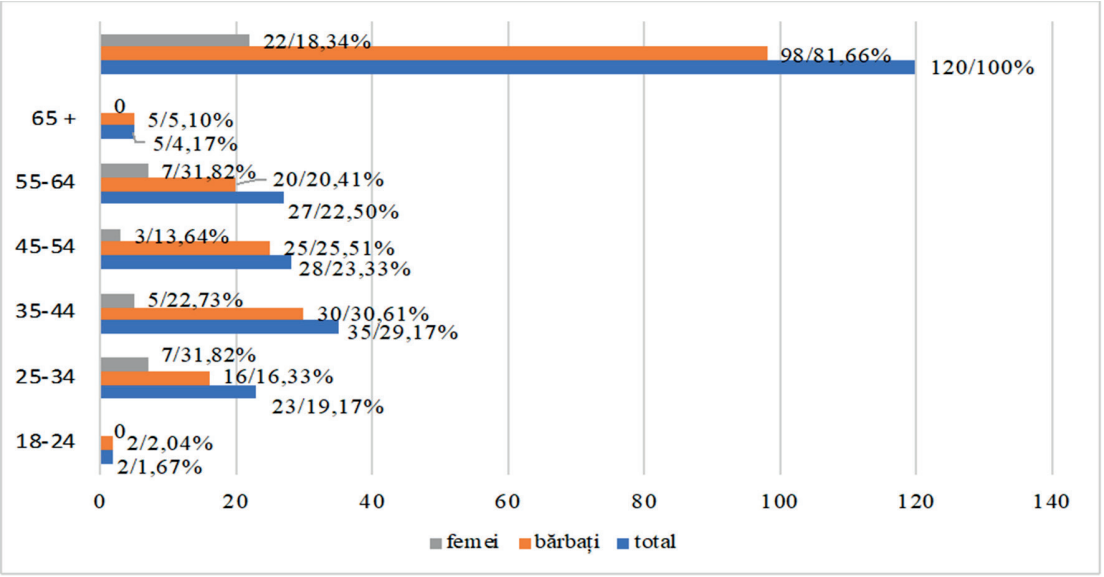


Figura 1. Distribuirea bolnavilor în funcție de gen și vârstă

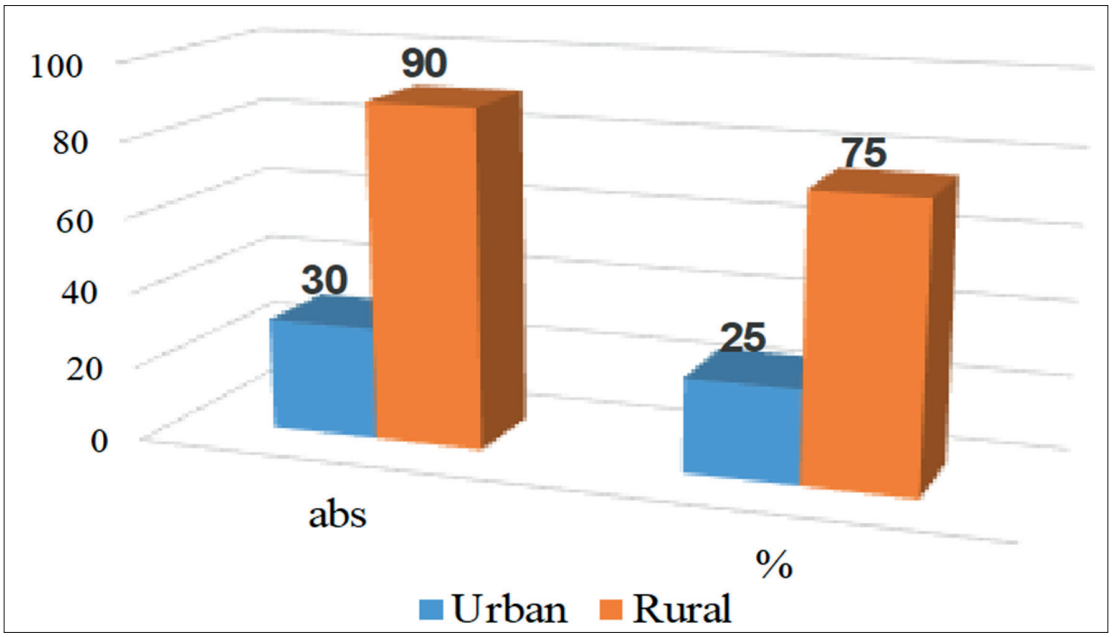


Figura 2. Distribuțiea pacienților în funcție de zonă rezidențială

Analiza *stării familiare* a depistat că 46 (38,3%) bolnavi au locuit împreună cu membrii familiei, 35 (29,2%) pacienți – la rudele apropiate, 32 (26,7%) bolnavi au locuit singuri și 7 (5,8%) pacienți au fost fără loc de trai. Analiza statistică a depistat predominarea semnificativă a persoanelor care au locuit împreună cu familia comparativ cu alte grupe de bolnavi (p<0,05), prezentând un risc epidemiologic major pentru persoanele apropiate. De asemenea, a fost constatată predominarea semnificativă a pacienților care au locuit cu rude și celor care au locuit singuri comparativ cu persoanele fără loc de trai (p<0,05) (tab. 1).

Tabelul 1.

Repartizarea pacienților în funcție de stărea familiară

Variabilă	abs	%	95% CI
Locuiește cu familia	46	38,33	30,12-47,27
Locuiește cu rude	35	29,17	21,78-37,84
Locuieste singur	32	26,67	19,57-35,21
Fără loc de trai	7	5,83	2,85-11,55

2. *Factorii agravanți de risc*

Analiza poziției sociale și economice (*statutul socioeconomic*) bazată pe datele despre tipul ocupației și sursa principală de venit a depistat următoarea repartizare: agrarieni au fost 4 (3,3%) pacienți, muncitori – 9 (7,5%) bolnavi, slujbași – 4 (3,3%), pensionari – 11 (9,17%), studenți – 2 (1,67%), persoane cu dizabilități – 13 (10,8%) pacienți. Astfel, în sudiu au predominat statistic semnificativ pacienții neangajați în câmpul muncii și fără sursă de venit stabil, 77 (64,2%) cazuri, comparativ cu bolnavii cu venit material permanent (p<0,05) (tab. 2).

Tabelul 2.

Repartizarea pacienților conform sursei de venit

Variabilă	abs	%	95% CI
Agrarian	4	3,33	1,3-8,26
Muncitor	9	7,50	4-13,64
Slujbas	4	3,33	1,3-8,26
Student	2	1,67	0,46-5,87
Pensionar	11	9,17	5,2-15,67
Persoană cu dizabilități	13	10,83	6,44-17,66
Neangajat	77	64,2	55,27-72,18

Datele din tabelul 3 reflectă repartizarea bolnavilor de TBLM în funcție de prezența *asigurării medicale*: 56 (46,7%) bolnavi au fost asigurați și 64 (57,3%) pacienți – neasigurați. Diferența între acestea categorii de pacienți nu a atins o semnificație statistică (p>0,05).

Tabelul 3.

Repartizarea conform prezenței asigurării medicale la pacienți

Variabilă	abs	%	
Asigurat	56	46,67	p=0,245
Neasigurat	64	53,33	

Analiza datelor anamnestice și a factorilor agravanți de risc a identificat *contactul cu bolnavul de TB activă* (*factor de risc crescut de infecție TB* sau *epidemiologic*) în 41 (34,2%) cazuri și prezența următorilor factorilor de risc crescut de progresare a infecției TB spre TB activă: statutul socio-vulnerabil *(factor social)* – la 40 (33,3%) pacienți, dintre care 7 (5,8%) persoane au fost fără loc de trai; istoric de migrație (în țările din Uniunea Europeană, Federația Rusă) în ultimii doi ani au avut 16 (13,3%) cazuri și de detenție – un (0,83%) caz (tab. 4).

Deprinderi dăunătoare au avut toți pacienții examinați: fumatul de tutun – 78 (65%) bolnavi, consumul excesiv de alcool – 55 (37,5%) pacienți. *Factorii medicali* și *biologici* identificați au unclus: boli asociate – 105 (87,5%) pacienți, perioada de sarcină – 2 (1,7%) cazuri, administrarea tratamentului imunosupresor cu corticosteroizi și chimiopreparate – un (0,83%) caz. Au suferit anterior și au urmat terapie fiind diagnosticați cu afecțiune patologică a organului care ulterior a fost afectat de TB 17 (14,17%) pacienți (tab. 4).

Analizând *statutul comorbid* au fost constate următoarele boli asociate: alcoolismul – 37 (30,8%) cazuri, boli ale sistemului nervos central (SNC) – 27 (22,5%) cazuri, infecția HIV – 25 (20,8%) cazuri, afecțiuni hepatice – 23 (19,2) cazuri, boli ale tractului gastrointestinal și a duodenului – 18 (15%) cazuri, boli cardiovasculare cronice – 17 (14,2%) cazuri, afecțiuni renale și urinare cronice – 12 (10%) cazuri, diabetul zaharat – 11 (9,2%) cazuri, neoplasme – 7 (5,8%) cazuri, boli cronice nespecifice ale aparatului respirator (BNAR) – 9 (7,5%) cazuri, alte afecțiuni cu incidența mai mică au inclus: sifilisul, afecțiuni otorinolaringologice, infecție COVID-19, patologie osteoarticulară, patologie vasculară – 28 (23,3%) cazuri (tab. 5).

În 71 (67,62% 95% CI 58,18-75,81) de cazuri s-au remarcat 2 și mai multe patologii concomitente.

3. *Metodele de depistare a TB active*

Distribuirea conform metodelor de depistare a TB în cadrul screening-ului TB a constatat că majoritatea pacienților au fost identificați prin *depistare pasivă, prin screening-ul simptomaticilor*: 86 (71,7%, 95% CI 63,03-78,96) pacienți cu acuze din partea sistemului respirator au fost identificați de

Tabelul 4.

Repartizarea conform factorilor agravanți

Variabilă	Abs	%	95% CI
Factori de risc de infecție TB (factori epidemiologici)			
Contact TB	41	34,17	26,29-43,03
Factori de risc crescut de progresare a infecției TB spre TB activă			
Statut socio-vulnerabil, inclusiv persoana:	40	33,33	25,53-42,17
- fără loc de trai	7	5,83	2,85-11,55
- cu istoric de detenție	1	0,83	0,15-4,57
Migrant	16	13,33	8,38-20,56
Fumatul de tutun	78	65,00	56,12-72,95
Abuz de alcool	55	45,83	37,19-54,74
Sarcină	2	1,67	0,46-5,87
Tratamementul corticoid/chimioterapie	1	0,83	0,15-4,57
Boli asociate	105	87,50	80,4-92,28
Alte	3	2,50	0,85-7,09

Tabelul 5.

Distribuirea în funcție de prezența bolilor asociate

Variabilă	abs	%	95% CI
Cardiovasculare	17	14,17	9,04-21,52
Renale și urinare	12	10,00	5,81-16,67
SNC	27	22,50	15,95-30,76
Diabet zaharat	11	9,17	5,2-15,67
Infecția HIV	25	20,83	14,53-28,95
Neoplasme	7	5,83	2,85-11,55
Alcoolism	37	30,83	23,27-39,58
BNAR	9	7,50	4-13,64
Gastroduodenale	18	15,00	9,7-22,47
Hepatice	23	19,17	13,13-27,12
Alte	28	23,33	16,67-31,66

Tabelul 6.

Căile de depistare a TB în alte organe și sisteme

Variabilă	abs	%	95% CI
Adresare la medicul de familie	4	3,33	1,3-8,26
Tratament staționar	106	88,33	81,37-92,92
Adresare la alți specialiști	10	8,33	4,59-14,66

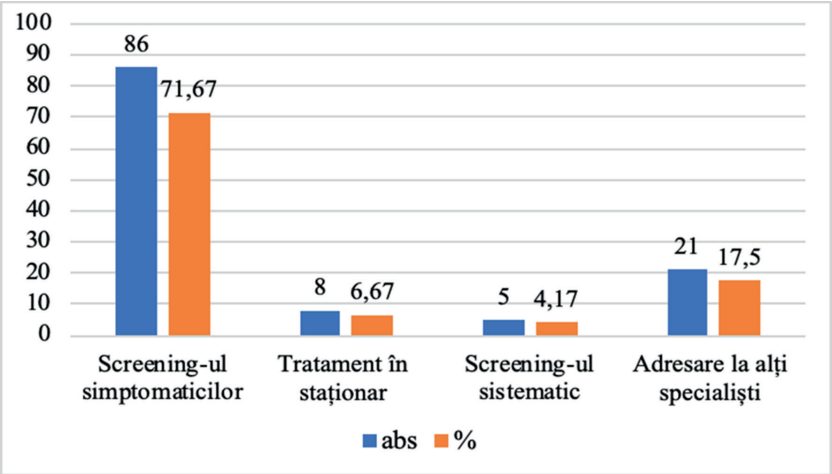


Figura 3. Metoda de depistare a TB pulmonare

Tabelul 7.

Repartizarea în funcție de tipul de înregistrare a cazului TB

Variabilă	abs	%	95% CI
Caz nou	96	80,00	71,96-86,18
Recidivă	13	10,83	6,44-17,66
Eșec terapeutic	4	3,33	1,3-8,26
Pierdut din supraveghere	7	5,83	2,85-11,55

Tabelul 8.

Repartizarea cazurilor cu TBLM conform debutului bolii

Variabilă	abs	%	95% CI
Acut	7	5,83	2,85-11,55
Subacut	54	45,00	36,39-53,92
Lent progresiv	56	46,67	37,98-55,56
Asimptomatic	3	2,50	0,85-7,09

Tabelul 9.

Repartizarea cazurilor conform formelor TB pulmonare

Variabilă	abs	%	95% CI
În focar (nodulară)	3	2,50	0,85-7,09
Infiltrativă	85	70,83	62,18-78,22
Diseminată	23	19,17	13,13-27,12
Fibro-cavitară	9	7,50	4-13,64

Tabelul 10.

Distribuirea cazurilor în funcție de localizare și extindere a TB pulmonare

Variabilă	abs	%	95% CI
Unilateral limitat	5	4,17	1,79-9,38
Unilateral extins	14	11,67	7,08-18.63
Bilateral limitat	16	13,33	8,38-20,56
Bilateral extins	85	70,83	62,18-78,22

serviciul de medicină primară (medicul de familie, pneumolog), 8 (6,7%95% CI 3,42-12,61) pacienţi au fost depistaţi fiind spitalizaţi şi trataţi cu diagnosticul de boli nespecifice ale aparatului respirator (fig. 3).

Doar 5 (4,17%, 95% CI 1,79-9,38) pacienţi au fost depistaţi prin *screening-ul sistematic* (*depistare activă a TB*) într-un grup-ţintă de persoane prin metodele imagistice de examinare şi 21 (17,5%, 95% CI 11,74-25,28) cazuri - de aţi specialişti. Astfel, rata cazurilor de TB depistate activ, 26 (21,7%, 95% CI 15,24-29,85) pacienţi, a fost statistic semnificativ mai mică comparativ cu cea a cazurilor depistate pasiv (p<0,05), (fig. 3). TB extrapulmonară asociată a fost diagnosticată la majoritatea pacienţilor în secţiile specializate de ftiziopneumologie într-un termen scurt după, şi/sau concomitent cu diagnosticarea TB pulmonară, 106 (88,3%) cazuri (p<0,05), prin examenul simptomaticilor de către medicul de familie în 4 (3,3%) cazuri, şi de către alţi specialişti – în 10 (8,3%) cazuri (tab. 6).

4. ***Tipul de înregistrare a cazului TB***

Repartizarea bolnavilor conform *tipului de înregistrare a cazului TB* a evidenţiat predominarea statistic semnificativă a cazurilor noi – 96 (80%) pacienţi (p <0,05), comparativ cu alte tipuri care au fost înregistrate cu o rata redusă: recidivă – 13 (10,8%) cazuri, pierdut din supraveghere – 7 (5,8%) cazuri, eşec terapeutic – 4 (3,3%) cazuri (tab. 7).

5. ***Debutul bolii***

Analiza *debutului bolii* la pacienţii cu TBLM a constatat predominarea statistic semnificativă a cazurilor cu debut lent progresiv, 56 (46,7%) pacienţi, şi a cazurilor cu debut subacut, 54 (45%) pacienţi (fără diferenţe semnificative între acestea grupuri de bolnavi, p>0,05) comparativ cu pacienţii cu debut acut – 7 (5,8 %) cazuri şi cei cu debut inapercept şi asimptomatic - 3 (2,5%) cazuri (p<0,05) (tab. 8).

6. ***Rezultatele examenului imagistic ale organelor cutiei toracice***

Concomitent cu alte organe şi sisteme la toţi bolnavii incluşi în studiu examenul imagistic a evidenţiat afectarea pulmonară TB. TB pulmonară de focar (nodulară) a fost depistată în 3 (2,5%) cazuri, TB pulmonară infiltrativă – în 85 (70,8%) cazuri care a predominat statistic semnificativ (p<0,05), TB pulmonară diseminată – în 23 (19,2%) cazuri, TB pulmonară fibro-cavitară – în 9 (7,5%) cazuri (tab. 9).

Analiza *modificărilor patologice imagistice* a constatat predominarea semnificativă a pacienţilor cu prezenţa leziunilor pulmonare extinse, 99 (82,5%) cazuri (p<0,05), dintre care 16 (11,7%) cazuri – cu afectare unilaterală şi 85 (70,8%) cazuri – cu bilaterală. Procesul TB pulmonar cu modificări patologice limitate a fost identificat în 21 (17,5%) cazuri, dintre care 5 (4,3%) cazuri – cu leziuni unilaterale şi 16 (13,3%) cazuri – cu leziuni bilaterale (tab.10).

Analiza caracteristicilor leziunilor pulmonare conform datelor imagistice a evidenţiat: predominarea leziunilor polimorfe (noduli, infiltrat nebulos, periscezurită, lobită, distrucţie, diseminare) la 112 (93%, 95% CI 87,39-96,58) pacienţi, infiltrat rotund – în 4 (3,3%, 95% CI 1,3-8,26), pneumonie cazeoasă – în 4 (3,3%, 95% CI 1,3-8,26) cazuri.

Distrucţia tisulară pulmonară a fost depistată la majoritatea pacienţilor – în 84 (70%) cazuri, dintre care cu localizare unilaterală a distrucţiei – 36 (30%) cazuri şi bilaterală – 48 (40 %) cazuri, un element de distrucţie a fost evidenţiat în 22 (18,3%) cazuri, 2 elemente distructive – în 14 (11,8%) cazuri şi multiple elemente distructive – în 48 (40 %) cazuri (tab. 11).

7. ***Organele şi sistemele afectate la pacienţii cu TBLM***

La pacienţii studiaţi a fost depiatată următoarea *localizare a TB extrapulmonară*: comparativ cu alte organe statistic semnificativ a predominat TB intestinului – 71 (59,2%) cazuri (p<0,05), urmată de TB aparatului urinar – 30 (25%) cazuri (p<0,05), urmată de TB laringelui 24 (20% cazuri) (p<0,05). Într-o proporţie mai mică au fost depistate cazurile cu afectarea următoarelor organe: ganglionii limfatici 12 (10%) cazuri, articulaţiile şi oaselle – 9 (7,5%) cazuri, meningele – 6 (5%) cazuri, organele genitale - 7 (5,8%) cazuri, ficatul şi splina – 2 (1,7%) cazuri, iar pericardul, peritoneul şi pielea – a câte un caz (0,8%) fiecare (tab. 12).

Analiza organelor afectate şi a *numărului de localizări* a procesului TB concomitent cu TB pulmonară la un pacient a identificat afectarea semnificativă a unui organ – 83 (69,2%) cazuri (p<0,05), urmată de TB extrapulmonară cu două localizări – 27 (2,5%) cazuri (diferenţele statistic semnificative comparativ cu cazuri cu trei şi patru localizări, p<0,05), şi cu 3 localizări – în 8 (6,7%) cazuri (diferenţele statistic semnificative comparativ cu cazuri cu patru localizări, p<0,05) şi cu 4 localizări– în 2 (1,7%) cazuri (tab.13).

8. ***Investigaţiile aplicate în diagnosticul pacienţilor cu TBLM***

Analiza metodelor de examinare aplicate a evidenţiat următoarele: examenul clinic a depistat prezenţa semnelor şi simptomelor clinice sugestive pentru TB în 87 (72,5%) cazuri, metodele imagistice au evidenţiat modificările patologice caracteristice pentru TB în 18 (15%) cazuri (tab. 14).

Tabelul 11.

Caracteristica modificărilor distructive pulmonare

Leziune/Infiltrat	abs	%	95% CI
Distrucție unilaterală	36	30,00	32,82-53,52
Distrucție bilaterală	48	40,00	37,28-58,17
Un element de distrucție	22	18,33	17,98-36,48
2 elemente de distrucție	14	11,67	10,2-26,05
Multiple elemente de distrucție	48	40,00	46,48-67,18

Tabelul 12.

Organele și sisteme afectate la pacienții cu TBLM

Organul/Sistemul	abs	%	95% CI
Meningele	6	5,00	2,31-10,48
Laringele	24	20,00	13,82-28,04
Aparatul urinar	30	25,00	18,11-33,44
Organele genitale	7	5,83	2,85-11,55
Intestinul	71	59,17	50,22-67,54
Osteoarticular	9	7,50	4-13,64
Pericardium	1	0,83	0,15-4,57
Ganglion limfatic	12	10,00	5,81-16,67
Pielea	1	0,83	0,15-4,57
Ficatul/Splina	2	1,67	0,46-5,87
Peritoneul	1	0,83	0,15-4,57

Tabelul 13.

Numărul de localizări extrapulmonare TB asociate la un pacient

Variabilă	abs	%	95% CI
o localizare	83	69,17	60,42-76,73
2 localizări	27	22,50	15,95-30,76
3 localizări	8	6,67	3,42-12,61
4 localizări	2	1,67	0,46-5,87

Tabelul 14.

Metodele aplicate în diagnosticul TB altor organe decât plămânii

Variabilă	abs	%	95% CI
Imagistică	18	15,00	9,7-22,47
Clinică	87	72,50	63,91-79,7
Microscopică	68	56,67	47,73-65,19
Molecular genetică/Xpert	88	73,33	64,79-80,43
Bacteriologică	59	49,17	40,39-58
Citologică și histopatologică	19	15,83	10,38-23,41

Examenul microscopic al specimentelor a identificat prezența BAAR în 68 (56,7%) cazuri, testul molecular genetic Xpert a fost pozitiv în 88 (73,3%) cazuri, examinările bacteriologice (examenul cultural BACTEC MGIT, LJ) au identificat MBT în 59 (49,2%) cazuri, procesul specific TB a fost confirmat în cadrul examinărilor citologice și histopatologice în 19 (15,8%) cazuri. Astfel, pentru confirmarea diagnosticului TBLM microscopia optică simplă și examenul bacteriologic au fost aplicate semnificativ mai rar ($p<0,05$) comparativ cu examinările clinice în asociere cu testul molecular genetic Xpert, și tot odată semnificativ mai des comparativ cu metodele imagistică, citologică și histopatologică (biopsie) ($p<0,05$) (tab. 14).

Discuții.

Datele privind impactul TB în lume confirmă afectarea predominantă a adulților (90%) de gen masculin [6, 8]. În cazurile cu TBLM, de asemenea, am constatat predominarea semnificativă a bărbaților cu vârstă cuprinsă între 25-64 de ani. Majoritatea studiilor raportează, că TB frecvent apare în populația urbană [1, 10], însă în cazurile cu TBLM a predominat semnificativ populația rurală ($p<0,05$), posibil, din cauza condițiilor social-vulnirabile și accesul dificil la serviciile medicale. WHO și studiile clinice subliniază impactul negativ al deteminanților TB în evoluția infecției TB spre TB activă [3, 5, 6, 8, 9, 11]. În cazurile cu TBLM a fost confirmată prezența factorilor de risc (des în asociere): contactul TB (1/3 cazuri), statutul socio-vulnirabil (1/3 cazuri), istoric de migranție (fiecare al 10-a bolnav), neangajarea în câmpul muncii (2/3 cazuri), lipsa asigurării medicale (1/2 cazuri), deprinderi nocive (100% cazuri), factori medicali (comorbidități) în majoritatea cazurilor (88%), care au contribuit la deprimarea reactivității organismului și a sistemului imun, în special al celui celular. Majoritatea bolnavilor de TBLM, cazuri noi, au fost depistati prin screening-ul simptomaticilor ($p<0,05$), care a determinat diagnosticul TB tardiv cu formele avansate, leziuni parenchimatoase extinse (70,83%), afectarea bilaterală (84,16% cazuri), prezența cavităților bilaterale (40% cazuri) sau cu o formă TB extrapulmonară severă (meningita TB, TB osteoarticulară, TB a pericardului). În majoritatea cazurilor cu TBLM diagnosticul a fost bazat pe asocierea vigilenței clinice, examinărilor clinice și testelor molecular genetice, care au fost aplicate semnificativ mai frecvent comparativ cu alte metode ($p<0,05$). La nivel global, de asemenea, în diagnosticul TB accentul se pune pe utilizarea testelor rapide, molecular genetice (de exemplu, PCR), datorită sensibilității înalte comparativ cu microscopia caracterizată pintr-o sensibilitate scăzută și variabilă dependent de organul afectat, și cu cultura, care reprezintă „standardul de aur" în diagnosticul TB, însă care necesită timp și este mai puțin sensibilă în cazurile cu TB extrapulmonară [5]. Rezultatele studiului demonstrează persistența dificultăților în managementul TB și argumentează necesitatea fortificării măsurelor și metodelor de depistare în cadrul screening-ului sistematic al TB. La nivel mondial Organizațiile competente, de asemenea, confirmă importanța înlăturării barierelor economice și tehnice, și implementarea acțiunilor startegice pentru a atinge obiectivele Startegiei „End TB" [3, 8, 11].

Concluzii.

1. Caracteristicile demografice la bolnavii de TBLM au evidențiat predominarea semnificativă a persoanelor de gen masculin, adulți cu vârstă aptă de muncă, cuprinsă între 25-64 ani, din mediul rural, care au locuit împreună cu familia, prezentând un risc epidemiologic major.

2. Aspectele medico-sociale au inclus: vulnirabilitatea socioeconomică, contactul TB, antecedente de migrație, deprinderi nocive, boli asociate, care au determinat scăderea rezistenței generale și supresia răspunsului imun.

3. Au predominat semnificativ cazuri noi, depistate tardiv prin screening-ul simptomaticilor, în asociere cu TB pulmonară infiltrativă, cu afectarea extinsă bilaterală, leziuni polimorfe, multiple elemente distructive, cu debut subacut, lent progresiv al bolii.

4. La pacienții cu TBLM, concometent cu TB pulmonară, a predominat semnificativ afectarea a unui organ cu următoare localizare extrapulmonară (în ordine descrescătoare): intestinul, aparatul urinar, laringele, ganglionii limfatici, și alte.

5. Diagnosticul TBLM a fost confirmat prin abordarea complexă și examinarea clinico-instrumentală și de laborator, în special în asociere cu testele molecular genetice.

Bibliografie.

1. Ayala, A., Ncogo, P., Eyene, J. *et al. Rural–Urban Inequities in Tuberculosis-Related Practices in Equatorial Guinea.* J Epidemiol Glob Health 13, 886–894 (2023).
2. Baquero-Artigao F, Del Rosal T, et al. *Update on the diagnosis and treatment of tuberculosis.* An Pediatr (Engl Ed). 2023 Jun;98(6):460-469.
3. Goletti D, Meintjes G, Andrade BB, Zumla A, Shan Lee S. *Insights from the 2024 WHO Global Tuberculosis Report - More Comprehensive Action, Innovation, and Investments required for achieving WHO End TB goals.* Int J Infect Dis. 2025 Jan;150:107325.

4. Hu, M., *A Case of Multi-Organ Tuberculosis Misdiagnosed as Lung Cancer and a Literature Review.* Cancer Manag Res, 2023; 15: 1395-1400.
5. Khan, F.Y. *Review of literature on disseminated tuberculosis with emphasis on the focused diagnostic workup.* J Family Community Med, 2019; 26(2): p. 83-91.
6. Long R., Divangahi M., Schwartzman K. *Chapter 2: Transmission and pathogenesis of tuberculosis.* Can. J. of Res. Crit. Care, and Sleep Med., 2022; 6(sup1): 22-32
7. Sharma, S.K., Mohan, A. Sharma, A. *Miliary tuberculosis: A new look at an old foe.* J Clin Tuberc Other Mycobact Dis, 2016; **3**: p. 13-27.
8. Swinkels, HM, Jilani, TN, Tobin, EH. *Tuberculosis Prevention, Control, and Elimination*. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan.
9. Tobin EH, Tristram D. *Tuberculosis Overview*. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
10. Wang Y, Liu X, Li Y, Liu M, et al. *Association of urbanization-related factors with tuberculosis incidence among 1992 counties in China from 2005 to 2019: a nationwide observational study.* Infect Dis Poverty. 2025 Apr 25;14(1):30.
11. World Health Organization. *Global tuberculosis report 2024.* Geneva: World Health Organization; 2024.
12. Zhan, Y., Baopeng, Li., Huo,Y., et al., *A case of multiple organ tuberculosis.* Radiology of Infectious Diseases, 2018; 5(1): 50-54.

CZU: [616.233-007.64-022.7:579.873.21]
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.3-83.09

FAGOCITOZA ÎN TUBERCULOZA PULMONARĂ ASOCIATĂ CU INFECȚIA COVID-19

Tatiana OSIPOV[1,2], asistent universitar, doctorandă
[1]Disciplina de pneumologie și alergologie,
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"
[2]IMSP Institutul de Pneumologie "Chiril Draganiuc",Chișinău, Republica Moldova

Rezumat.
În contextul persistenței pandemiei cauzate infecție cu SARS-CoV-2, devine esențial studiul impactului infecției COVID-19 asupra evoluției tuberculozei (TB) pulmonare atunci când cele două patologii coexistă. Scopul cercetării a fost studierea caracteristicilor indicilor ai fagocitozei și ai activității microbicide a fagocitelor la pacienții cu TB pulmonară asociată cu COVID-19. În studiu au fost incluși 42 de pacienți: a) lotul de studiu (LS) – 21 de pacienți cu TB pulmonară și COVID-19, b) lotul de referință (LR) – 21 de pacienți cu TB pulmonară. Au fost evaluate: activitatea funcțională a neutrofilelor (AFN) prin testul NBT, indicele fagocitar (IF) și numărul fagocitar (NF), precum și activitatea fosfatazei acide și alcaline. Modificările activității funcțional-metabolice a granulocitelor neutrofile la pacienții cu TB pulmonară asociată cu COVID-19 se datorează reducerii activității fosfatazei acide și alcaline, a parametrilor testului NBT, a NF și a IF. Diminuarea acestor parametri în neutrofilele segmentate poate constitui un marker al suprainfecției virale, precum infecția cu COVID-19.
Cuvinte cheie: tuberculoză pulmonară, COVID-19, imunologie, fagocitoză, fosfatază acidă și alcalină.

Summary. Phagocytosis in pulmonary tuberculosis associated with COVID-19 infection.
In the context of the persistence of the pandemic caused by the new coronavirus infection, it becomes essential to study the impact of COVID-19 infection on the evolution of pulmonary tuberculosis (TB) when the two pathologies coexist. The aim of the research was to study the characteristics of indises of phagocytosis and microbicidal activity of phagocytes in patients with COVID-19-associated pulmonary TB. The study included 42 patients: a) research group – 21 patients with pulmonary TB and COVID-19, b) control group – 21 patients with pulmonary TB. In these patients, the functional activity of neutrophils used NBT test, phagocytic index (PI) and phagocytic number (PN), as well as the activity of acid and alkaline phosphatase were evaluated. Changes in the functional-metabolic activity of neutrophil granulocytes in patients with COVID-19associated pulmonary TB were due to reduced acid and alkaline phosphatase activity, NBT test parameters, PN and PI. The reduction of these parameters in segmented neutrophils may be a marker of viral superinfection, such as COVID-19 infection.
Keywords: pulmonary tuberculosis, COVID-19, immunology, phagocytosis, acid and alkaline phosphatase.

Резюме. Фагоцитоз при туберкулезе легких в сочетании с COVID-19.
В связи с продолжающейся вспышкой новой коронавирусной инфекции приобретает большое значение исследование влияния инфекции COVID-19 на течение ТБ легких при совместном их сочетании. Цель исследования изучить характеристики показателей фагоцитоза и микробицидной активности фагоцитов при туберкулезе легких в сочетании с COVID-19. В исследование включены 42 больных, которые составили: а) опытную группу – 21 пациент с туберкулезом легких в сочетании с COVID-19, и б) контрольную группу – 21 пациент с туберкулезом легких. У больных исследовали функциональную активность нейтрофилов в НСТ-тесте, фагоцитарное число и фагоцитарный индекс, активность кислой и щелочной фосфатазы. В основе сдвигов функционально-метаболической активности нейтрофильных гранулоцитов у больных туберкулёзом лёгких в сочетании с COVID-19 лежат угнетение активности кислой и щелочной фосфатазы, показателей НСТ-теста, фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса. Снижение активности щелочной и кислой фосфатазы, и показателей НСТ-теста, фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса в сегментоядерных нейтрофилах крови при туберкулезе легких может быть признаком присоединившихся вирусных инфекций, таких как COVID-19.
Ключевые слова: туберкулез легких, COVID-19, иммунология, фагоцитоз, кислая и щелочная фосфатаза.

Introducere.

La sfârșitul anului 2019, un nou tip de virus a fost detectat în China, care poate provoca un focar de pneumonie virală. Apariția unui nou coronavirus confirmă faptul că bolile cauzate de acest grup de virusuri reprezintă o amenințare la adresa sănătății globale, datorită căreea necesită o monitorizare atentă [1,5,11]. SARS-CoV-2 afectează, la fel ca și TB practic toate organele și țesuturile, deoarece receptorii ACE2 de pe suprafața celulelor sunt amplasate în aproape toate tipurile de țesuturi. Infecția COVID-19 contribuie la o scădere a numărului de limfocite, deși mecanismul acestei reduceri nu a fost încă stabilit. A fost raportată, de asemenea, și o creștere a numărului de leucocite. Stările imunodeficienței secundare, un factor contribuitiv pentru dezvoltarea TB, au o relevanță semnificativă datorită creșterii accentuate a numărului de pacienți cu COVID-19. Imunopatogenia TB are multe în comun cu astfel de infecții virale, inclusive COVID-19. Prin urmare, cursul imunodeficienței secundare la pacienții cu TB pe fundal al infecțiilor virale poate fi semnificativ agravat. Imunodeficiențele secundare pot fi declanșate prin acțiunea următorilor factori: fizici, chimici, biologici (viruși, microorganisme) și psiho-sociali (stress, etc.). În prezent, pentru a trata în mod eficient pacientul, stabilirea în timp util a tipului de imunodeficiență secundară și a gradului de severitate este necesră. Infecția cu SARS-CoV-2 declanșează un răspuns imun local cu implicarea macrofagelor și monocitelor, care răspund la infecție, eliberând citokine și favorizând răspunsurile imune primare adaptive ale celulelor T și B. În unele cazuri apare un răspuns imun disfuncțional care poate provoca patologii pulmonare sau chiar sistemice severe [7]. La pacienții cu evoluție severă de COVID-19 a fost identificat un nivel semnificativ crescut de monocite periferice CD14+ și CD16+ comparativ cu bolnavii cu evoluție ușoară. Aceste celule secretă citokine inflamatorii, inclusiv MCP1, IP-10 și MIP1α, care contribuie la dezvoltarea unui răspuns numit „furtună de citokine" [8]. În prezent, informația despre răspunsul imun înnăscut la pacienții cu COVID-19 este limitată. Se presupune că manifestarea cheie a activării imune înnăscute în COVID-19 este rezultatul creșterii numărului total de neutrofile, IL-6 și a proteinei C reactive (CRP) în sânge. Nivelul crescut de neutrofile în sângele periferic este asociate cu un prognostic nefavorabil pentru pacienții cu COVID-19. Activitatea neutrofilelor se caracterizează printr-o rată rapidă de fagocitoză, o intensitate sporită de generare a metaboliților activi care conțin oxigen. Neutrofilele eliberează o gamă destul de largă de enzime în spațiul extracelular care pot provoca distrugerea țesuturilor [2,6,9]. Celulele imune (fagocitele) în procesul de fagocitoză, recunosc organismele patologice, determină caracteristicile antigenului, înglobează și digeră micobacteriile sau alți agenți patogeni. După intrarea în fagocitosum a *M. tuberculosis* are loc procesul de digestie cu ajutorul unui număr de enzime prezente în fagocit. Există două tipuri de granule în granulocitele neutrofile: cele primare care conțin fosfatază acidă și cele secundare care conțin fosfatază alcalină. Granulele secundare (specifice) fuzionează mai repede cu fagozomii. Fosfataza neutrofilă alcalină joacă un rol semnificativ în funcția antimicrobiană a neutrofilelor, facilitând migrarea și formarea formelor de oxigen active (specii reactive de oxygen), și accelerarea apoptozei în neutrofile. Datele publicate privind studierea stării sistemului fagocitar la bolnavii cu TB pulmonară în asociere cu infecțiile virale sunt limitate, în abordarea acestei problemă și reprezintă o premiză pentru studii detaliate în acest domeniu.

Scopul cercetării.

Studierea caracteristicilor indicilor ai fagocitozei și activității microbicide a fagocitelor la pacienții cu TB pulmonară asociată cu COVID-19.

Material și metode.

A fost realizat un studiu care a inclus 42 de pacienți: lotul de studiu (LS) – 21 de pacienți cu TB pulmonară în asociere cu COVID-19 și lotul de referință (LR) – 21 de pacienți cu TB pulmonară. În calitate de obiect al cercetărilor au fost utilizate limfocitele, neutrofilele şi serul pacienţilor. LR a fost constituit din persoane practic sănătoase de gen și vârstă diferite. Pacienţii au fost examinaţi înainte de faza itensiva a tratamentului pe baza următoarelor teste: 1) pentru aprecierea activităţii funcţionale a neutrofilelor (AFN), în testul cu tetrazoliu–nitro–blue (NBT) s–a utilizat metoda propusă şi modificată de B.H. Park [4]; 2) determinarea capacităţii de fagocitare a neutrofilelor s-au utilizat indicile fagocite (IF), nmărul fagocitar (NF) [12]; 3) evaluarea enzimelor - fosfataza acidă (FAC) și alcalină (FAL) definită de A. I. Bodansk. Datele obținute au fost prelucrate utilizând programul Statistica (Criteriul Student, variația alternativă) și prezentate sub formă textuală și tabelară.

Rezultate și discuții.

În fiecare grup al studiului au fost incluși 21 pacienți, raportul bărbați:femei 1,1:1 printre care 10 femei şi 11 bărbaţi, 11 pacienţi au fost diagnosticati cu TB pulmonară infiltrată, 5 pacienţi cu TB pulmonară diseminată. Vârsta medie a pacienților în LR a fost 41,0±2,95 ani, în LS - 39,9±2,83 ani. Durata medie a bolii în LR a fost 0,7±0,63 ani, iar în LS – 2,7±0,80 ani.

În LR au predominat cazurile noi de TB – 20 bolnavi, *în* LS – 9 pacienți caz nou. Numpărul de leucocite la pacienții din ambele loturi a fost semnificativ crescut comparativ cu cei sănătoși (p<0,001). Nivelul de neutrofile nucleare a fost semnificativ scăzut la pacienții din LR, comparativ cu cei sănătoși *și* din LS (p<0,05). Nivelul de neutrofile nesegmentate la pacienții din LR a fost redus semnificativ comparativ cu cei sănătoși (tabelul 1)

Nivelul de eozinofile la pacienții din LR a fost semnificativ mai mare comparativ cu cei sănătoși (p<0,05). Nivelul de limfocite la pacienții din LS a fost *în* mod fiabil redus semnificativ comparativ cu cei sănătoși *și* cei din LR (p<0,05) Nivelul de monocite la pacienții din LR a fost crescut semnificativ comparativ cu cei sănătoși (p<0,01) *și* la pacienții din LS (p<0,05) (tabelul 1). Astfel, pentru pacienții cu co-infecția TB/COVID-19, a fost confirmată o scădere pronunțată a nivelului de limfocitelor *și* o deviere pronunțată a formulei leucocitare spre stânga. Datele obținute sunt în concordanță cu rezultatele altor studii [5,7], care de asemenea au raportat că manifestarea cheie a activării imunității înnăscute în COVID-19 reprezintă o creștere a neutrofilelor totale, iar o evoluție severa a infecției este condiționată de limfocitopenie. Activitatea funcțională a neutrofilelor în testul NBT la pacienții din LS a fost semnificativ mai mică (p<0,01) decât la sănătoși și în mod fiabil mai mică decât la pacienții din LR (p<0,01). Numărul de neutrofile la pacienții din LS a fost semnificativ mai mic (p<0,001) decât la sănătoși și semnificativ mai mic decât LR (p<0,01). IF al neutrofilelor la pacienții din LS a fost în semnificativ mai mic (p<0,001) decât la sănătoși și semnificativ mai mic decât la pacienții din LR (p<0,01). La pacienții cu co-infecția TB/COVID-19 există o scădere pronunțată a activității funcționale a neutrofilelor și a capacității de fagocitoză (tabelul 2).

Rata FAC la pacienții cu co-infecția TB/COVID-19 a fost de 41,8±1,30 mcg/ml/oră, fiind semnificativ mai mică (p<0,05) comparativ cu cei sănătoși. Rata FAC la pacienții din LR a fost mai mare – 47,6±1,59 mcg/ml/oră și nu a fost diferită de cei sănătoși. Rata FAL la pacienții cu co-infecția TB/COVID-19 a fost de 31,6±0,66 mcg/ml/oră, este în mod semnificativ mai mic (p<0,05) decât la sănătoși. La pacienții cu TB, rata FAL a fost mai mare – 36,1±1,23 mcg/ml/oră și nu diferă mult de rata la persoanele sănătoase. Investigarea conținutului componentelor sistemului microbicid, cum sunt FAC și FAL *și activitatea funcțională și* metabolică a neutrofilelor (testul NBT) la pacienții cu co-infecția TB/COVID-19 permite o evaluare a stării de rezistență nespecifică a organismului la diferite grupuri de pacienți.

Tabelul 1.

Formula leucocitară la pacienții examinați.

		Sănătoși (n-100)	LR (n-21)	LS (n-21)
Leucocite	(x10^9/l)	6,0±0,12	8,3±0,56□	9,0±0,92□
N.segmentate	(%)	65,3±0,33	569±2,68□	67,6±3,11●
N.nesegmentate	(%)	1,8±0,11	1,1±0,30□	4,1±1,19●
Eozinofile	(%)	1,8±0,10	3,9±0,71□	2,1±0,65□
Limfocite	(%)	25,6±0,39	27,3±2,35	19,4±2,83□●
Monocite	(%)	5,4±0,23	10,1±1,02□	6,5±1,13●

Nota: *□ – diferenţă semnificativă între sănătoşi şi bolnavi*
● - diferenţă semnificativă între grupurile de bolnavi

Tabelul 2.

Caracteristicile fagocitozei neutrofilelor la pacienţii examinaţi.

		Sănătoși (n-50)	TB (n-21)	TB+COVID-19 (n-21)
NBT test	(u. c.)	0,14±0,006	0,13±0,006	0.10±0,007●□
Numărul fagocitar (NF)	(%)	76,9±0,86	73,9±1,80	61,1±2,63●□
Indicele fagocitar (IF)	(u. c.)	4,61±0,17	5,3±0,56	3,2±0,27●□
FAC	(mcg/ml/ora)	48,5±3,24	47,6±1,59	41,8±1,30●
FAL	(mcg/ml/ora)	35,2±2,86	36,1±1,23	31,6±0,66●

Nota: *□ – diferenţă semnificativă între sănătoşi şi bolnavi*
● - diferenţă semnificativă între grupurile de bolnavi

Concluzii.

1. La baza modificărilor activității funcționale și metabolice a granulocitelor neutrofile la pacienții cu co-infecția TB/COVID-19 se află suprimarea activității fosfatazei acide și alkaline, indicatorilor testului NBT, a NF și a IF.

2. Scăderea activității FAL, FAC *și* indicatorilor testului NBT, NF și IF a neutrofilelor din sânge periferic în TB pulmonară pot servi drept markeri ai infecțiilor virale asociate, de exemplu, SARS-CoV-2.

Bibliografie.

1. Cui J., Li F., Shi Z. *Origin and evolution of pathogenic coronaviruses*. Nature Reviews Microbiology. 2019;17:181–92.
2. Genschmer K.R., Russell D.W. et al. *Activated PMN Exosomes: Pathogenic Entities Causing Matrix Destruction and Disease in the Lung.* Cell. 2019;176(1-2):113–126.
3. Ghinda S., Şincariova T., etc. *Micrometoda de determinare a activității catalitice a aldolazei în celule imune.* 1997. cnaa.md
4. Park B.H. et al. *Infection and Nitroblue–tetrazolium Reduction by Neutrophils.* The Lancet, 1968;11:532–534.
5. Song Z., Xu Y., Bao L., et al. *From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight.* Viruses. 2019;11(1):59.
6. Liu Y., Yang Y., Zhang C., et al. *Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury*. Sci China Life Sci. 2020;63(3):364–374.
7. Tay M.Z., Poh C.M., Rénia L., et al. *The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention*. Nat Rev Immunol. 2020;20(6):363-374.
8. Zhou Y., et al. *Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients*. Natl Sci. Rev. 2020;7(6):998–1002.
9. Абатуров О.Є., Агафонова О. *Патогенез COVID-19. Здоров'я дитини,* 2020;15(2):133-144.
10. Вознесенский В.Л. *Первичная обработка экспериментальных данных.* Наука,1968;84.
11. Горенков Д.В. и др. *Вспышка нового инфекционного заболевания COVID-19: β-коронавирусы как угроза глобальному здравоохранению.* Профилактика, диагностика, лечение.2020;20(1):6–20
12. Павлович С.А. *Основы иммунологии.* Минск. Вышейшая школа.1998: 114

C.Z.U.: 616.24-053.6:614.4
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.3-83.10

CARACTERISTICA EVOLUȚIEI CLINICO-RADIOLOGICE ȘI MICROBIOLOGICE A TUBERCULOZEI SECUNDARE LA ADOLESCENȚI

Iulia GHELIS[1], doctorandă,
Constantin IAVORSCHI[2,3], dr. hab. în șt. med., prof. cercet., acad. al AȘMM,
Alina MALIC[2], dr. în șt. med., conf. univer.,
Adriana NIGULEANU[2], dr. în șt. med.,
Tatiana OSIPOV[2], asis.univer., doctorandă

[1]IMSP Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopneumologie, Chișinău, Republica Moldova
[2]Disciplina de pneumologie și alergologie, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova
[3]IMSP Institutul de Pneumologie "Chiril Draganiuc", Chișinău, Republica Moldova
e-mail: *iulia.ghelis@gmail.com*

Rezumat.
Conform datelor literaturii, în condițiile epidemiologice actuale alarmante, în grupul pediatric se atestă forme de tuberculoză caracteristice adulților. A fost efectuată o cercetare asupra unui eșantion de 121 pacienți adolescenți aflați în Secția Pneumoftiziologie Pediatrică a IMSP SCMF, mun. Chișinău 2023- 2024. Vârsta adolescenților incluși în studiu a fost 11-18 ani. Contactul intradomiciliar a predominat statistic semnificativ față de contactul apropiat: 72 (59,5 ± 3,92%) cazuri comparativ cu 17 (14 ± 3,0%) cazuri ($p < 0,05$). Chimioprofilaxia antituberculoasă au urmat doar 22 (18,2 ± 3,4%) pacienți. Analiza rezultatelor microscopiei sputei a constatat predominarea semnificativă a bolnavilor cu rezultatul „negativ" al microscopiei sputei 81 (66,9 ± 4,16%) cazuri. Infiltratele pulmonare limitate au fost descrise la 30 (31,3 ± 4,6%) bolnavi, infiltrate cu extindere medie – la 34 (35,4 ± 4,8%) pacienți și infiltrate extinse s-au apreciat la 32 (33,3 ± 4,71 %). În structura formelor clinice a tuberculozei secundare la copii a predominat tuberculoza pulmonară infiltrativă, urmată de pleurezia tuberculoasă.

Cuvinte cheie: tuberculoză, formele secundare, adolescenți.

Summary. The characteristics of the clinical, radiological and microbiological evolution of secondary tuberculosis in adolescents.
According to literature data, in the current alarming epidemiological conditions, in the pediatric group, forms of tuberculosis characteristic of adults are attested. A study was conducted on a group of 121 adolescent patients in the Pediatric Pneumophthisiology Department of CMHP, Chisinau mun. 2023- 2024. The age of adolescents included in the study was 11-18 years. Household contact statistically significantly predominated over close contact: 72 (59.5 ± 3.92%) cases compared to 17 (14 ± 3.0%) cases ($p < 0.05$). Antituberculosis chemoprophylaxis was followed by only 22 (18.2 ± 3.4%) patients. Sputum smear results found a significant predominance of patients with a "negative" sputum microscopy result 81 (66.9 ± 4.16%) cases. Limited pulmonary infiltrates were described in 30 (31.3 ± 4.6%) patients, medium-extended infiltrates – in 34 (35.4 ± 4.8%) patients and extensive infiltrates were assessed in 32 (33.3 ± 4.71%). In the structure of clinical forms of secondary tuberculosis in children, infiltrative pulmonary tuberculosis predominated, followed by tuberculous pleurisy.

Keywords: tuberculosis, secondary forms, adolescents.

Резюме. Клинико-рентгенологические и микробиологические особенности вторичного туберкулеза у подростков.
Согласно литературным данным, в современных тревожных эпидемиологических условиях в детской группе регистрируются формы туберкулеза, характерные для взрослых. Исследование проводилось на выборке из 121 пациента подросткового возраста в детском фтизиатрическом отделении ЛПСУ МКБФ, мун. Кишинэу в 2023-2024 гг. Возраст подростков составлял 11-18 лет. Внутрисемейный контакт статистически значимо преобладал над близким контактом: 72 (59,5 ± 3,92%) случая по сравнению с 17 (14 ± 3,0%) случаями ($p < 0,05$). Противотуберкулезную химиопрофилактику получили только 22 (18,2 ± 3,4%) пациента. Анализ результатов микроскопии мокроты выявил значительное преобладание больных с «отрицательным» результатом микроскопии мокроты – 81 (66,9 ± 4,16%) случай. Ограниченные легочные инфильтраты описаны у 30 (31,3 ± 4,6%) больных, среднераспространенные – у 34 (35,4 ± 4,8%) больных и обширные инфильтраты - у 32 (33,3 ± 4,71%) больных. В структуре клинических форм вторичного туберкулеза у детей преобладал инфильтративный туберкулез легких, на втором месте – туберкулезный плеврит.

Ключевые слова: туберкулез, вторичные формы, подростки.

Introducere.

În pofida eforturilor depuse de Organizația Mondială a Sănătății (OMS), strategiilor și programelor contemporane de management şi control a tuberculozei, aceasta continuă să rămână una din problemele majore ale sănătății publice. În Republica Moldova situația epidemiologică a tuberculozei de asemenea este caracterizată de indicii majorați ai incidenței și mortalității. În structura formelor clinice de tuberculoză în populația adultă frecvent sunt înregistrate procese extinse, complicate, cu o evoluție progresivă, cu risc înalt de deces în scurt timp după depistare [5,7,12]. În țările cu nivel economic înalt incidența tuberculozei este mai mare în rîndul persoanelor vârstnice, însă în ţările cu nivel economic scăzut tuberculoza mai frecvent afectează disproporționat persoanele care fac parte din grupurile economic productive, în special persoanele tinere [1, 8].

Situația epidemiologică complicată contribuie la creșterea incidenței tuberculozei în rândul copiilor. Conform datelor OMS cele mai multe cazuri de tuberculoză la copii sunt înregistrate în țările în care tuberculoza este endemică [3, 6]. Povara reală a TB asupra populației pediatrice nu este cunoscută. Conform datelor literaturii, în condițiile epidemiologice actuale alarmante, în grupul pediatric se atestă forme de tuberculoză caracteristice adulților, extinse, complicate cu distrucţii parenchimatoase extinse şi diseminaţie bronhocanaliculară și limfohematogenă, agravată de prezenţa rezistenței medicamentoase la preparatele antituberculoase [8, 14].

Totodată în literatura de specialitate nu există studii bine controlate, care abordează problema cauzantă a creșterii continue a incidenței tuberculozei la copii, inclusiv și a formelor tuberculozei secundare, caracteristice adulților, ceea ce crează premize pentru studierea aprofundată a caracteristicilor tuberculozei secundare la copii, aprecierea factorilor de risc, aspectelor clinice și a rezultatelor aplicării regimurilor terapeutice precum și depistarea posibilităților consolidării infrastructurii serviciului pneumoftiziologic și îmbunătățirii rezultatelor programului de control al tuberculozei, inclusiv a măsurilor profilactice în prevenirea dezvoltării tuberculozei la copii [7].

Scopul cercetării a fost studierea particularităților clinice, de laborator și imagistice la adolescenți, care suferă de tuberculoză secundară.

Materiale și metode.

A fost efectuată o cercetare științifică retrospectivă, descriptivă realizată asupra unui eșantion de 121 pacienți adolescenți, diagnosticați, investigați și tratați în subdiviziunea clinică Secția Pneumoftiziologie Pediatrică a IMSP Spitalul Municipal de Ftiziopneumologie, mun. Chișinău în perioada anilor 2023- 2024. Vârsta adolescenților incluși în studiu a fost 11-18 ani. Prelucrarea statistică a materialului obținut a fost prin aplicarea criteriului t – Student, datele au fost constate statistic veridice cînd $p < 0,005$.

Rezultate.

În cohorta de cercetare s-a constat că fetele au predominat nesemnificativ comparativ cu baieții: 62 (51,2 ± 4,43%) față de 59 (48,8 ± 4,43%) avînd un $p > 0,05$. Raportul între băieți /fete a constituit 1,05.

Starea materială precară a familiei, condițiile nesatisfăcătoare de trai și alimentația insuficientă au prevalat la majoritatea copiilor – 88 (72,7 ± 3,92%) comparativ cu 33 (27,3 ± 3,92 %) de cazuri cu condiții satisfăcătoare ($p < 0,001$).

Analiza factorilor de risc epidemiologici a demonstrat că fiecare al doilea copil a fost în contact cu un bolnav de tuberculoză. Contactul intradomiciliar a predominat statistic semnificativ față de contactul apropiat: 72 (59,5 ± 3,92%) cazuri comparativ

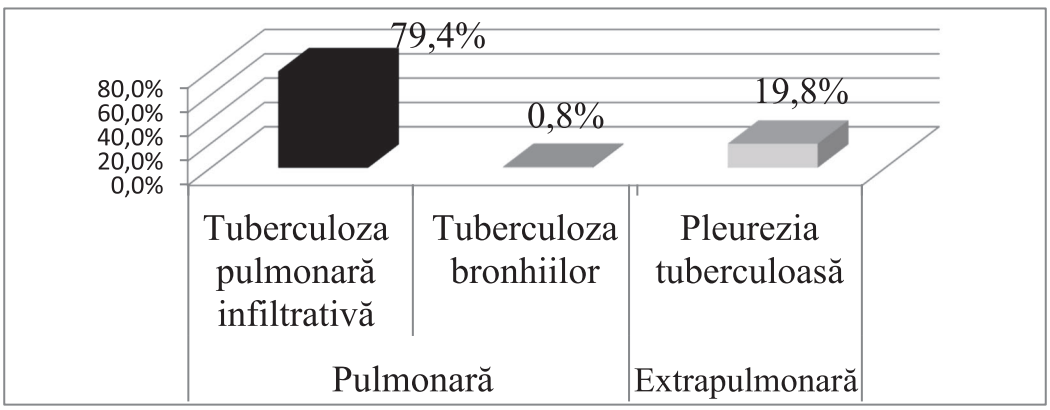


Figura 1. Repartizarea pacienților conform formelor clinice a tuberculozei

cu 17 (14 ± 3,0%) cazuri (p < 0,05). Anamneza epidemiologică a constat, că chimioprofilaxia antituberculoasă au urmat doar 22 (18,2 ± 3,4%) pacienți, în pofida ratei înalte a contactului tuberculos identificat la eșantionul investigat.

Fiecare al 2lea adolescent cu forma secundră a tuberculozei a fost depistat prin cale activă – 68 (56,2 ± 4,39%) cazuri. Pe cale pasivă, prin examenul simptomaticilor, de către medicul de familie au fost depistați 53 (43,8 ± 4,39%) pacienți. Forma clinico-radiologică predominantă a tuberculozei a fost: tuberculoza pulmonară infiltrativă – 96 (79,3 ± 3,54%) cazuri și 1 (0,8%) caz de tuberculoza bronhiei, pleurezia tuberculoasă – 24 (19,8%) cazuri, figura 1.

Examenul clinic la momentul spitalizării a constatat o stare generală satisfăcătoare la 57 cazuri (47,1 ± 4,43%), starea generală de gravitate medie la 47 (38,8 ± 4,32%) cazuri, iar bolnavii în stare gravă au constituit 17 (14,1 ± 2,99%) cazuri. Cicatriciu post BCG mai mic de 4 mm au fost identificat în 6 (4,9 ± 1,7%) cazuri, iar la 10 (8,3 ± 2,29 %) bolnavi cicatriciu nu a fost apreciat. Rezultatele probei IDR Mantoux cu 2 UT PPD a apreciat reacție locală pozitivă la 99 (81,8 ± 4,39%) cazuri. Analiza rezultatelor microscopiei sputei prin colorația Ziehl-Neelsen a constatat predominarea semnificativă a bolnavilor cu rezultatul „negativ" al microscopiei sputei 81 (66,9 ± 4,16%) cazuri comparativ cu rezultatul „pozitiv" identificat la 40 (33,1 ± 4,16%) cazuri (p < 0,001). Examenul bacteriologic prin cultură de mediul convențional Lowenstein-Jensen a conformat culturile de *M. tuberculosis* la 48 (39,7 ± 4,33 %) bolnavi. Analiza datelor imagistice a identificat: localizarea unilaterală la 63 (65,6 ± 4,74%) cazuri, comparativ cu cea bilaterală la 33 (34,4 ± 4,74 %) cazuri (p < 0,001). Infiltratele pulmonare limitate au fost descrise la 30 (31,3 ± 4,6%) bolnavi, infiltrate cu extindere medie – la 34 (35,4 ± 4,8%) pacienți și infiltrate extinse s-au apreciat la 32 (33,3 ± 4,71 %). Procese tuberculoase complicate cu diseminare bronhogenă și cu distrucție tisulară au fost identificate la 53 (55,2 ± 5,0%) pacienți cu TB pulmonară infiltrativă.

Discuții.

Situația epidemiologică complicată contibuie la creșterea incidenței tuberculozei în rîndul copiilor. Conform datelor OMS cele mai multe cazuri de tuberculoză la copii sunt înregistrate în țările în care tuberculoza este endemică [11]. Povara reală a TB asupra populației pediatrice nu este cunoscută. Conform datelor literaturii, în condițiile epidemiologice actuale alarmante, în grupul pediatric se atestă forme de tuberculoză caracteristice adulților, extinse, complicate cu distrucţii parenchimatoase extinse şi diseminaţie bronhocanaliculară și limfohematogenă, agravată de prezenţa rezistenței medicamentoase la preparatele antituberculoase [8,10]. Totodată în literatura de specialitate nu există studii bine controlate, care abordează problema cauzantă a creșterii continue a incidenței tuberculozei la copii, inclusiv și a formelor tuberculozei secundare, caracteristice adulților, ceea ce crează premize pentru studierea aprofundată a caracteristicilor tuberculozei secundare la copii, aprecierea factorilor de risc, aspectelor clinice și a rezultatelor aplicării regimurilor terapeutice precum și depistarea posibilităților consolidării infrastructurii serviciului pneumoftiziologic și îmbunătățirii rezultatelor programului de control al tuberculozei, inclusiv a măsurilor profilactice în prevenirea dezvoltării tuberculozei la copii [4,6].

Concluzii.

Printre factorii de risc favorizanți ai tuberculozei secundare la copii se enumără: contactul tuberculos, preponderent intradomiciliar, nivelul de trai precar, comorbiditățile, absența chimioprofilaxiei specifice și a vaccinării BCG sau vaccinare inefectivă.

Prin măsurile de screening activ orientate contacților și grupurilor cu risc sporit de îmbolnăvire, în pofida ratei înalte a celor cu contact infecțios, a fost depistat fiecare al doilea pacient.

În structura formelor clinice a tuberculozei secundare la copii a predominat tuberculoza pulmonară infiltrativă, urmată de pleurezia tuberculoasă. starea relativ satisfăcătoare și de gravitate medie a pacienților. Pentru cazurile de tuberculoză pulmonară infiltrativă a fost caracteristică prezența distrucției și diseminației bronhogene la fiecare al treilea bolnav.

Bibliografie.

1. Ghelis I. *Impactul tuberculozei la adolescenți în contextul actual al sănătății publice.* Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale. 2024, pp. 206-209.
2. Iavorschi C., Saghin T., Niguleanu A., Malic A., Lesnic E. *Factorii de risc și determinanții socio-demografici ai recidivei tuberculozei în populația pediatrică.* Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale. 2022. 74(3), 34-38.
3. Kulciţchi S., Iavorschi C., Malic A., Selevestru R., Rotaru-Lungu C., Bounegru A. *Tuberculoza pediatrică în raport cu sistemul imun.* Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale. 2022. *74*(3), 29-33.
4. Lesnic E., Malic, A., Osipov T. *Impactul factorilor de risc asupra incidenței tuberculozei* în *municipiul Chișinău.* Arta Medica. Chisinau, 2021, 4(81), 11-17.
5. Lesnic E., Ustian A., Niguleanu A., et al. *Social features of patients with pulmonary tuebrculosis.* In: *Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекция.* Киев, Украина, 2016, 12(25), с. 36-40. ISSN 2220-5071.

6. Ministerul Sănătății. Protocol Clinic Național. Tuberculoza la adult. Chișinău, 2024. https://old.ms.gov.md/files
7. Niguleanu A., Lesnic E., Malic A., OsipovT., Ustian A., Ceban R. *Pleurezia tuberculoasă-particularitățile clinice, evolutive și rezultate terapeutice.* Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță. 2024.
8. Vatavu N., Niguleanu A., Lesnic E., Malic A., Osipov T., Ustian A. *Pleurezia tuberculoasă particularitățile clinice, evolutive și rezultate terapeutice.* Revista de Științe ale Sănătății din Moldova, Moldovan Journal of Health Sciences. 2024
9. World Health Organization. Global tuberculosis report. 2022. https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131

CZU: [616.233-007.64-022.7:579.873.21]
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.3-83.11

FACTORII DE RISC ȘI MANIFESTĂRILE CLINCE LA PACIENȚII CU INFECȚIILE PULMONARE CAUZATE DE MICOBACTERIILE NETUBERCULOASE

Alina MALIC[1], dr. în șt. med.,
Adriana NIGULEANU[1], dr. în șt. med.,
Tatiana OSIPOV[1], asis. univ.,
Vasile POPA[2], dr. în șt. med.

[1]Disciplina de pneumologie și alergologie, IP Universitatea de Stata de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"
[2]IMSP Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopneumologie

e-mail: *alina.malic@usmf.md*

Rezumat.

Incidența infecțiilor pulmonare produse de MNT crește odată cu vârsta și variază semnificativ între țări. MNT sunt agenți patogeni oportuniști care provoca boli, în special la pacienții imunocompromiși sau cu boli pulmonare preexistente. În 2021-2024 în SCMF au fost internați 22 pacienți cu micobacterioze pulmonare. Majoritatea pacienților au fost bărbați, a predominat MAC, urmat de *M. kansasii.* Factorii de risc au inclus cei medico-biologici, infecția HIV, afecțiunile sistemului respirator, deprinderi nocive și tuberculoză (TB) în anamneză. Vârsta peste 51 de ani au avut 50% pacienți. O tremie de cazuri a suferit de TB în anamneză. Printre patologiile asociate au predomiat bolile sistemului respirator (86,4%): BPOC, bronțiectazii, procesele neoplazice, etc. Dagnosticul a fost confirmat în timp de până la 2 săptămâni de la internare în 68,8% cazuri. Manifestările clinice au fost prezentate de sindromul bronho-pulmonar și toxico-infecțios.

Cuvinte cheie: micobacteriozele, MAC, *M. kansasii*, BPOC.

Summary. Risk factors and clinical manifestations in patients with pulmonary infections caused by nontuberculous mycobacteria.

The incidence of pulmonary infection with NTM increases with age and varies significantly between countries. NTMs are opportunistic pathogens that cause disease, especially in immunocompromised patients or with pre-existing lung disease. In 2021-2024, 22 patients with pulmonary mycobacteriosis were admitted to the MCHP. The majority of patients were men, MAC predominated, followed by *M. kansasii*. Risk factors included the medical-biological, HIV-infection, respiratory system pathology, harmful habits, hystory of tuberculosis (TB). Age over 51 years old had 50% of the patients. History of TB had 1/3 of the patients. Among the associated diseases the respiratory system diseases predominated (86,4%): COPD, bronchiectasis, neoplastic processes, othres. Diagnosis was estableshed in the period up 2 weeeks from hospitalisation in 68,8% cases. Clinical picture were presented by bronchopulmonary, toxico-infection syndromes.

Keywords: mycobacteriosis, MAC, *M. kansasii*, COPD.

Резюме. Факторы риска и клинические проявления у пациентов с инфекциями, вызванными нетуберкулезными микобактериями.

Частота НТМ легочной инфекции увеличивается с возрастом и существенно различается между странами. НТМ являются условно-патогенными микроорганизмами, которые вызывают заболевание, в особенности, у пациентов с иммунодефицитом или с уже имеющимися заболеваниями легких. В 2021-2024 гг. в МКБФ поступило 22 пациента с микобактериозом легких. Большинство пациентов мужчины, преобладал МАК, на втором месте – *M. kansasii.* Факторы риска включали медико-биологические, ВИЧ-инфекцию и патологию органов дыхания, вредные привычки и туберкулез (ТБ) в анамнезе. Возраст старше 51 года был у 50% пациентов. ТБ в анамнезе был выявлен в 1/3 случаев. Среди сопутствующих заболеваний преобладала патология органов дыхания (86,4%): (ХОБЛ, бронхоэктазы, новообразования, др.). Диагноз был подтвержден в течение до 2 недель с момента госпитализации у 68,8%. Клиническая картина была выражена бронхолегочным и токсико-инфекционным синдромом.

Ключевые слова: микобактериоз, МАК, *M. kansasii,* ХОБЛ.

Introducere.

Infecțiile pulmonare produse de micobacteriile netuberculoase (MNT) reprezintă o problemă de sănătate cu o prevalență în creștere la nivel global [1, 2, 4, 3, 5]. Incidența bolilor pulmonare produse de MNT la om variază semnificativ în dependență de regiuni geografice [5] și crește odată cu vârsta, în asociere cu polimorbiditate și imunosupresie (inclusiv infecția HIV) [2]. În țările europene prevalența bolilor pulmonare produse de MNT constituie aproximativ 6,5 la 100000 populație [3]. În Regatul Unit în ultima decadă predomină speciile MAC din toate MNT [2]. Izolatele predominante raportate în China sunt speciile MAC și *M. chelonae/M. abscessus* [5].

MNT reprezintă un grup mare de micobacterii separate de complexul *Mycobacterium (M.) tuberculosis (M. bovis, M. africanum, M. microti, M. canetti, M. caprae, M. pinnipedii, M. suricatta*, *M. mungi)* și de micobacterii care dezvoltă lepra (*M. leprae, M. lepromatosis*) [2]. Pinners a isolat pentru prima dată MNT în 1931. În prezent sunt identificate peste 200 de specii de MNT [5, 7]. Majoritatea din MNT nu sunt patogene pentru om și se comport ca agenți oportuniști, fiind inhalate prin aerosoli, praf din aer sau transmise pe cale orală sau transdermică. MNT trăiesc într-o mare varietate de medii naturale și artificiale, de exemplu, instalațiile sanitare menajere, sistemele de distribuție a apei potabile, solul, etc. MNT sunt microorganisme aerobe, rezistente la temperaturile mediului ambiant, antibiotice și dezinfectante [3]. Unele specii a MNT se caracterizează printr-o creștere lentă (*M. avium* complex, *M. kansasii, M. xenopi)*, altele – prin creștere rapidă (*M. abscessus). M. avium*, *M. intracellulare, M. chimaera* sunt cele mai importante specii din complexul *M. avium-intracellulare* (MAC) care reprezintă cea mai frecventă cauză a infecțiilor pulmonare produse de MNT [2]. Speciile din complexul *M. abscessus* (MABC) de asemenea sunt responsabile pentru afectarea pulmonară într-o proporție de 50%, însă pot provoca și infecții extrapulmonare, inclusiv cele ale țesuturilor moi și oculare, și se pot prezenta sub formă de infecții diseminate și bacteriemie la gazdele immunocompromise [6]. Printe altele MNT frecvent izolate clinic de la om se enumeră *M. xenopi, M. fortuitum*, *M. kansasii* [3]. Împreună cu MNT din complexul *M. chelonae-abscessus* speciile din MAC sunt frecvent identificate cu rezistență la medicamente [5].

MNT sunt agenții patogeni oportuniști care pot provoca afecțiuni, în special la pacienții cu imunitatea compromisă, cu factorii de risc și/sau boli pulmonare preexistente cu leziuni cavitare și fibrotice, cum ar fi TB pulmonară și alte boli granulomatoase, fibroza chistică, boala pulmonară obstructivă cronică, bronșiectazii, fibroza pulmonară, deficitul de α-1 antitripsină și emfizemul, mutații genetice și boli ereditare, boli endocrinologice, acalazia, leziunile pulmonare cauzate de iradiere și altele [6].

Diagnosticul infecțiilor pulmonare se bazează pe analiza manifestărilor clinice, leziunilor pulmonare evidențiate la examenul imagistic și a rezultatelor examinărilor microbiologice, inclusiv ale testelor de sensibilitate la medicamente și frecvent necesită o abordare multidisciplinară. Tratamentul infecțiilor pulmonare produse de MNT este de lungă durată și necesită o abordarea complexă și asociată a chimiopreparatelor și antibioticilor, managmentul comorbidităților și a evenimentelor adverse [2]. Managementul infecțiilor sau bolilor pulmonare produse de MNT se confruntă cu dificultăți importante legate de diagnostic și tratament. La nivel național controlul acestor infecții este agravat prin lipsa unui protocol de conduită corespunzător.

Scopul.

Studierea factorilor de risc și manifestărilor clinice în infecțiile pulmonare provocate de micobacteriile netuberculoase.

Materiale și metode.

A fost efectuat un studiu retrospectiv, descriptiv și selectiv, realizat pe un eșantion de 22 de pacienți cu diagnosticul de infecție pulmonară produsă de micobacteriile netuberculoase (micobacterioză pulmonară). Toți bolnavii au fost internați în IMSP Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopneumologie din municipiul Chișinău în perioada 01.01.2021-01.01.2024. Materialul primar a fost extras din documentația medicală (fișele de observație clinică) și inclus în fișa individuală a subiectului studiului. A fost efectuată o analiză minuțioasă a rezultatelor examinărilor clinic și de laborator - microscopia sputei la BAAR, cultura sputei la *Micobacterium Tuberculosis,* testul Genotype *Mycobacterium* CM (Hain). Analiza statistică a datelor obținute în studiu s-a efectuat computerizat utilizând aplicațiile programelor Microsoft Excel XP, folosind indicătorul neparametric.

Rezultate.

Conform examenului molecular genetic și bacteriologic indentificatea MNT a fost următoarea: MAC – 13 (59,1%) cazuri (9 bărbați și 4 femei), *M. kansasii* – 6 (27,3%) cazuri (5 bărbați și 1 femeie), *M. szulgai* – 2 (9,1%) cazuri (barbați) și *M. chelonae* – un caz (4,5%), o femeie. Repartizarea pacienților cu micobacteriozele pulmonare incluși în studiu după gender a demonstrat predominarea persoanelor de gen masculin – 16 (72,7%) comparative cu persoanele de

gen feminine – 6 (27,3%) cazuri, raportul barbați/ femei fiind 2,6/1. Distribuția conform vârstei a evidențiat că majoritatea pacienților, 6 (27,3%) cazuri, au avut vârsta peste 61 de ani, urmată de grupul de vârsta de 51 – 60 de ani – 5 (22,7%) cazuri, pacienți din grupul de vârstă cuprinsă între 41 – 50 de ani au fost 3 (13,6%) cazuri, bolnavi cu vârsta de 31 – 40 ani – 3 (13,6%) cazuri, pacienți din grupul de vârsta 21 –30 de ani - 3 (13,6%) cazuri și doar 2 (9,1%) pacienți au avut vârsta până la 20 de ani. La majoritatea bolnavilor din studiu au predominat condițiile de trai satisfăcătoare – 17 (77,3%) cazuri și doar 5 (22,7%) pacienți au avut condițiile nesatisfăcătoare de trăi. Istoricul de migrație peste hotare în scop de lucru în ultimii 5 ani a fost depistat la 7 (31,8%) pacienți.

Contactul cu bolnavul de tuberculoză activă în anamneza a fost identificat la 6 (27,3%) pacienți, dintre care contact intradomicilial sau familial au avut 3 (13,6%) bolnavi, contactat cu rude a fost înregistrat într-un caz (4,5%), contact la locul de lucru a avut o (5%) persoană și contact în timpul aflării în penitenciar – un (4,5%) pacient. Majoritatea pacienților au suferit de tuberculoză în anamneză – 15 (68,2%) cazuri. La peste jumătate de bolnavi (68,8%) diagnosticul a fost confirmat într-o perioda până la 2 săptămâni de la internare. La pacienții examinați au fost depistate următarele deprinderi nocive: tabagismul – 22 (100%) cazuri, consum abuziv de alcool – 11 (50%), narcomanie (utilizarea drogurilor intravenous) – 2 (9,1%) cazuri.

Analiza statutului comorbid la bolnavii din studiu a constatat următoarele boli coexistente, cu prezența polimorbidității la majoritatea (16 (72,7%) cazuri) bolnavilor: anemia – 15 (68,2%), bronhopneumopatie obstructivă cronică – 7 (31,8%), HIV-infecția – 4 (18,2%), bronșita cronică – 4 (18,2%), bronțiectazii – 3 (13,6%), pneumofibroză și cavități – 2 (9,1%), cancer pulmonar – 3 (13,6%) cazuri, cancer orofaringean – 1 caz, ciroza hepatică – 3 (13,6%), HTA – 7 (31,8%), limfogranulomatoza – 1 caz, ictus – 1 caz, pielonefrita cronică – 3 (13,6%), hepatita cronică – 14 (63,6%) cazuri. Starea generală satisfăcătoare a fost constatată la 6 (28%) pacienți, starea generală de gravitate medie – la 8 (36%) pacienți și starea generală gravă au avut 8 (36%) bolnavi. Semnele sindromului toxico-infecțios și bronhopulmonar a fost prezente la majoritatea pacienților. Manifestările clinice au inclus: temperatura subfebrilă – 12 (54,5%) cazuri, febră – 10 (45,5%), transpirații nocturne – 21 (95,4%), pierderea ponderală – 22 (100%), fatigabilitatea – 13 (59,1%), tusea cronică cu expectorații de spută muco-purulentă – 22 (100%), dispneea – 20 (90,1%) cazuri, dureri toracice – 21 (95,5%) cazuri, altele – 2 (9,1%) cazuri.

Discuții.

Datele obținute și analiza statistică au fost limitate de eșantionul mic de bolnavi. În studiul au predominat pacienții de gen masculin, cu vârsta peste de 51 ani, cu infecțiile pulmonare produse de speciile MNT de din MAC și *M. Kansasii.* Alte studii de asemenea denotă dominanța acestor specii *MNT* [2, 3, 6] și grupă de vârstă la pacienți cu micobacterioze [5]. Din factorii de risc au predominat: TB în anamneză și comorbidități multiple în asociere – anemia, boli pulmonare cronice (bronșita cronică, bronțiectazii, BPOC), afecțiuni imunosupresive (infecția HIV, cancer pulmonar, emfizemul pulmonar) precum și prezența deprinderilor nocive - tabagismul, consumul abuziv de alcool. Datele de literatură confirmă importanța factorilor de risc, influența maladiilor preexistente, a statutului sistemului imunitar și a statutului socio-economic în dezvoltarea infecțiilor pulmonare prin MNT [2]. Manifestările clinice nu a evidențiat semne și simptome specifice pentru micobacteriozele pulmonare. Astfel, diagnosticul infecțiilor pulmonare produse prin MNT necesită o abordare multidisciplinare bazată pe analiza complexă a rezultatelor examenului clinic, imagistic, microbiologic și molecular genetic, inclusiv prin secvențiere a genomului microbacterian [2].

Concluzii.

1. Printre factorii de risc favorizanți ai micobacteriozelor pulmonare au predominat factori medico-biologici - vârsta înaintată, comorbidități cu predominarea afecțiunilor istemului respirator, urmați de deprinderi nocive – tabagismul și consumul excesiv de alcool și factori epidemiolgici – TB în anamneză și contactul cu bolnavul de tuberculoză activă.

2. Printre MNT care au cauzat dezvoltarea micobacteriozelor pulmonare au predominat speciile din MAC, urmate de *M. Kansasii.*

3. Majoritatea pacienților au prezentat starea generală de gravitate medie și gravă, fără manifestări clinice specifice care au fost mascate de sindromul bronhopulmonar și toxico-infecțios.

Bibliografie.

1. Babalik A, Koç EN, Sekerbey HG, et al. *Nontuberculous mycobacteria isolation from sputum specimens: A retrospective analysis of 1061 cases.* Int J Mycobacteriol. 2023;12(1):55-65.
2. Dhasmana DJ, Whitaker P, et al. *A practical guide to the diagnosis and management of suspected Non-tuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease (NTM-PD) in the United Kingdom.* NPJ Prim Care Respir Med. 2024 21;34(1):45.

3. Ratnatunga CN, Lutzky VP, Kupz A, et al. *The Rise of Non-Tuberculosis Mycobacterial Lung Disease.* Front Immunol. 2020, 3;11:303.
4. Thornton, C. S., Mellett, M., Jarand, et al. *The respiratory microbiome and nontuberculous mycobacteria: an emerging concern in human health.* Eur. Respir. Rev. 2020, 30 (160), 200299.
5. Wang DM, Liu H, et al. *Epidemiology of Nontuberculous Mycobacteria in Tuberculosis suspects, Southwest of China, 2017-2022*. Front Cell Infect Microbiol. 2023, 31;13:1282902.
6. Weng YW, Huang CK, Sy CL, et al. *Treatment for Mycobacterium abscessus complex-lung disease.* J Formos Med Assoc. 2020;119 Suppl 1:S58-S66.
7. Zhou, L., Xu, D., et al. *Trends in the prevalence and antibiotic resistance of non-tuberculous mycobacteria in mainland China, 2000-2019: systematic review and meta-analysis.* Front. Public Health. 2020, 8: 295.

C.Z.U: 616.24-002-036.17
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.3-83.12

PNEUMONIE COMUNITARĂ CU EVOLUȚIE SEVERĂ – MANAGEMENT CLINIC ȘI PROVOCĂRI

Doina RUSU, dr. în șt. med., conf. univ
IMSP Institutul de Pneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, Republica Moldova
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova
e-mail: *doina.rusu.ifp@gmail.com*

Rezumat.
Pneumoniile comunitare cu evoluție severă sunt asociate cheltuieli sporite ale resurselor medicale și cu un risc sporit de mortalitate. Au fost analizate aspectele clinice, evolutive și provocările în management clinic prin evaluarea a 1379 de pacienți cu pneumonii comunitare, spitalizați în perioada prepandemică (anii 2013-2019) în IMSP Institutul de Pneumologie „Chiril Draganiuc”. Indicele letalității în lotul studiat a fost intre 6,8%-8,1% în anii prepandemici. Actualmente încă există un șir de controverse referitor la scorurile de severitate, etiologia bolii și aspectele de conduită medicală, predictorii evoluției nefavorabile.
Cuvinte cheie: pneumonie comunitară cu evoluție severă, etiologie, scoruri prognostice, letalitate.

Summary. Severe community-acquired pneumonia - clinical management and challenges.
Severe community-acquired pneumonia is associated with increased medical cost and risk of mortality. Clinical, prognostic aspects and challenges in clinical management were analyzed by evaluating 1379 patients with community-acquired pneumonia, hospitalized in the pre-pandemic period (2013-2019) in the “Chiril Draganiuc” Pneumological Institute. Currently, there are still a series of controversies regarding severity scores, etiology and management aspects, predictors of unfavorable evolution.
Key words: severe community-acquired pneumonia, etiology, prognostic scores, lethality.

Резюме. Внебольничная пневмония с тяжелым течением – клиническое ведение и проблемы.
Тяжелая внебольничная пневмония связана с повышенными медицинскими расходами и высоким риском смертности. Клинические, прогностические и лечебные аспекты были проанализированы путем обследования 1379 пациентов с ВП, госпитализированных в предпандемический период (2013–2019 гг.) в Институт пульмонологии им. Кирилла Драганюка. В настоящее время еще существует ряд противоречий относительно показателей тяжести, этиологии и аспектов лечения, предикторов неблагоприятного развития событий.
Ключевые слова: Тяжелая внебольничная пневмония, этиология, прогностические шкалы, смертность.

Introducere.

Pneumonia descrisă ca și „căpetenia morților” de Sir William Osler, încă în secolul XIX, a fost cauză majoră a morbidității și mortalității în era pre-antibiotică [29]. Deși odată cu implementarea antibioticelor, progreselor înregistrate în managementul clinic ale infecțiilor respiratorii inferioare, situația epidemiologică s-a îmbunătățit pneumonia comunitară (PC) rămâne o cauză importantă de cheltuieli ale resurselor medicale. Circa 40% dintre pacienții cu PC necesită spitalizare, iar 5-15% dintre ei în serviciile de terapie intensivă (ATI) [30, 37].

Conform datelor rezultate din diverse studii, în ultimele decenii numărul pacienților cu PC care necesită tratament în secțiile ATI a crescut. Acest fapt este determinat în special de creșterea ponderii populației în vârstă cu multiple comorbidități, a imunocompromișilor [18]. În studiul populațional realizat de Jain S. și col. circa 21% dintre pacienții spitalizați cu PC au prezentat criterii de internare în unitățile de ATI, 26% dintre aceștia necesitând ventilație mecanică [14].

În ultimele decenii letalitatea din PC a scăzut, însă în formele severe este încă ridicată, variind de la studiu la studiu între 25% și peste 50% [3, 6, 9, 27]. Deși ghidurile dedicate managementului clinic al PC au fost elaborate cu peste 30 ani în urmă și sunt actualizate cu periodicitate, încă sunt un șir de provocări legate de managementul clinic al PC cu evoluție severă (PCs). Există multiple controverse referitor la criteriile de identificare a PCs, etiologia bolii, tratamentul empiric eficient, durata și regimurile antibioterapice [37].

Scopul studiului a fost evaluarea aspectelor clinico-evolutive, imagistice, bacteriologice și de management clinic al pneumoniilor comunitare cu evoluție severă în perioada pre-pandemică.

Material și metode.

În studiu au fost incluși 1379 pacienți cu pneumonii comunitare spitalizați pe parcursul anilor 2013-2019 în IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” (actual IMSP Institutul de Pneumologie „Chiril Draganiuc”). Criteriile de diagnostic și investigațiile paraclinice au fost în concordanță cu recomandările Protocolului clinic național „Pneumonia comunitară la adult” [2].

Au fost analizate datele clinice, imagistice, bacteriologice și factorii predictivi. Datele au fost prelucrate în programul SPSS versiunea 22.

Rezultate și discuții.

Lotul general de studiu a fost reprezentat de 775 bărbați și 604 femei. Vârsta medie a pacienților a variat pe parcursul acestor ani de la 55,10 ± 17,49 până la 58,02 ±16,79 ani (fig. 1).

Evaluarea severității este o componentă esențială în managementul pacienților cu PC [38]. Pneumonia este considerată severă dacă necesită spitalizare în ATI. Însă criteriile de admitere în ATI utilizate de diferite spitale și în diferite țări se pot deosebi, fiind determinate de un șir de factori, de protocoalele utilizate și, nu în ultimul rând, de numărul de paturi de ATI disponibile. Criterii indiscutabile care impun admiterea în ATI sunt necesitatea de ventilație mecanică (VM) și/sau șocul septic [9]. În același timp sunt și alte criterii clinice de severitate sau predictori ai unei evoluții nefavorabile a PC.

Și în lotul de studiu ponderea pacienților spitalizați direct în secția ATI a variat între 11,5% și 26,5% (fig. 2).

Este recunoscut de cercetători și medicii practicieni că agravarea stării pacienților și apariția de indicații pentru transferul în secțiile ATI este mai des semnalată în primele 72 ore de spitalizare. În studiul CAPNETZ a fost evidențiat că mortalitatea a fost mai înaltă printre persoanele care nu au prezentat din start criterii majore de spitalizare în ATI (șoc și/sau necesitate de VM), dar care s-au agravat în următoarele zile. Astfel PCs la internare a fost constatată la 17% dintre pacienți, iar la ziua a 4-7-a de spitalizare la 48% dintre pacienți [16].

Actualmente, deși există o multitudine de ghiduri și sisteme de scorare a riscurilor și a severității bolii, până în prezent, nu există un consens cu privire la instrumentul ideal de evaluare a severității pneumoniei. Cele mai utilizate instrumente de evaluare a severității pneumoniei rămân indicele de severitate a pneumoniei (PSI) și scorul CURB-65. Ele au demonstrat performanțe bune în prezicerea mortalității la 30 de zile, dar nu sunt la fel de utile în identificarea PCs, care necesită internare la ATI [4]. Acest lucru reflectă influența puternică a vârstei asupra ambelor sisteme de scorare, în schimb insuficiența respiratorie și disfuncțiia multiplă de organe, care sunt adesea un factor determinant al internării la ATI, rămân subevaluate. În viața reală, internarea în ATI este de asemenea influiențată de

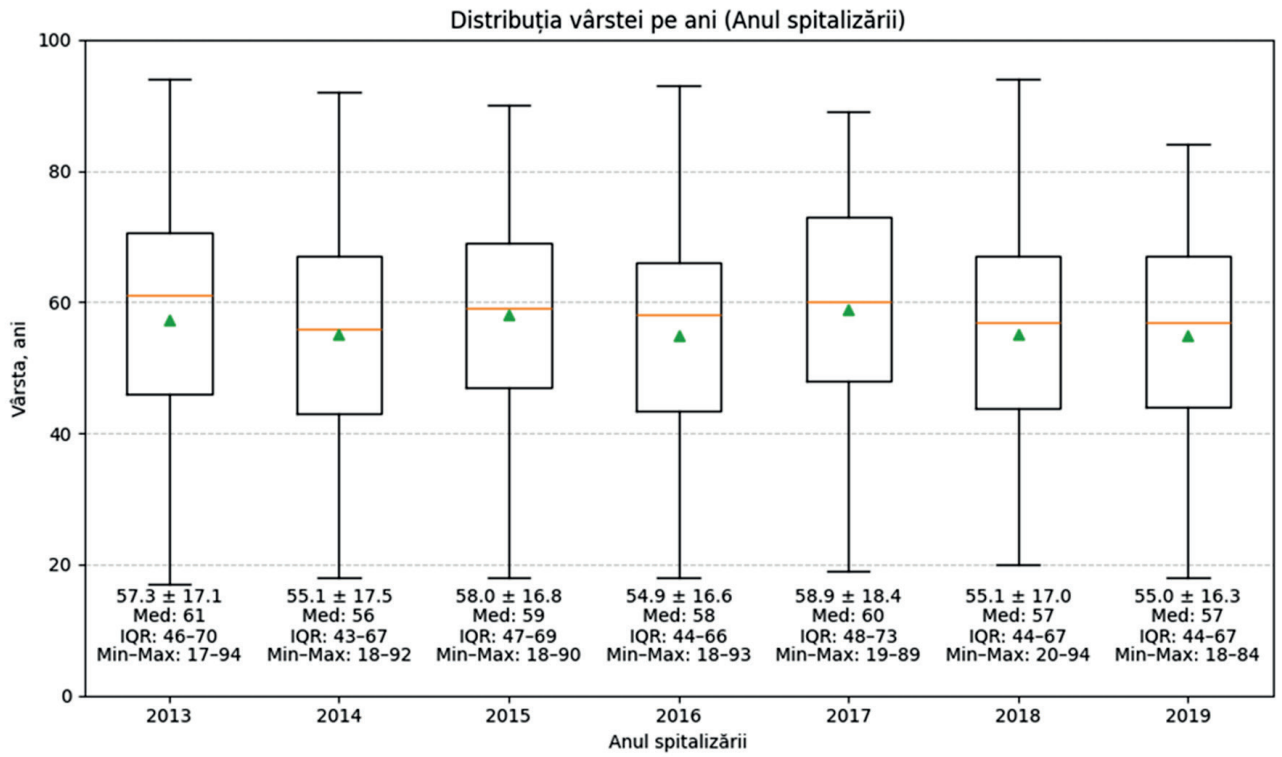


Figura 1. Distribuția pacienților pe vârste și anul spitalizării.

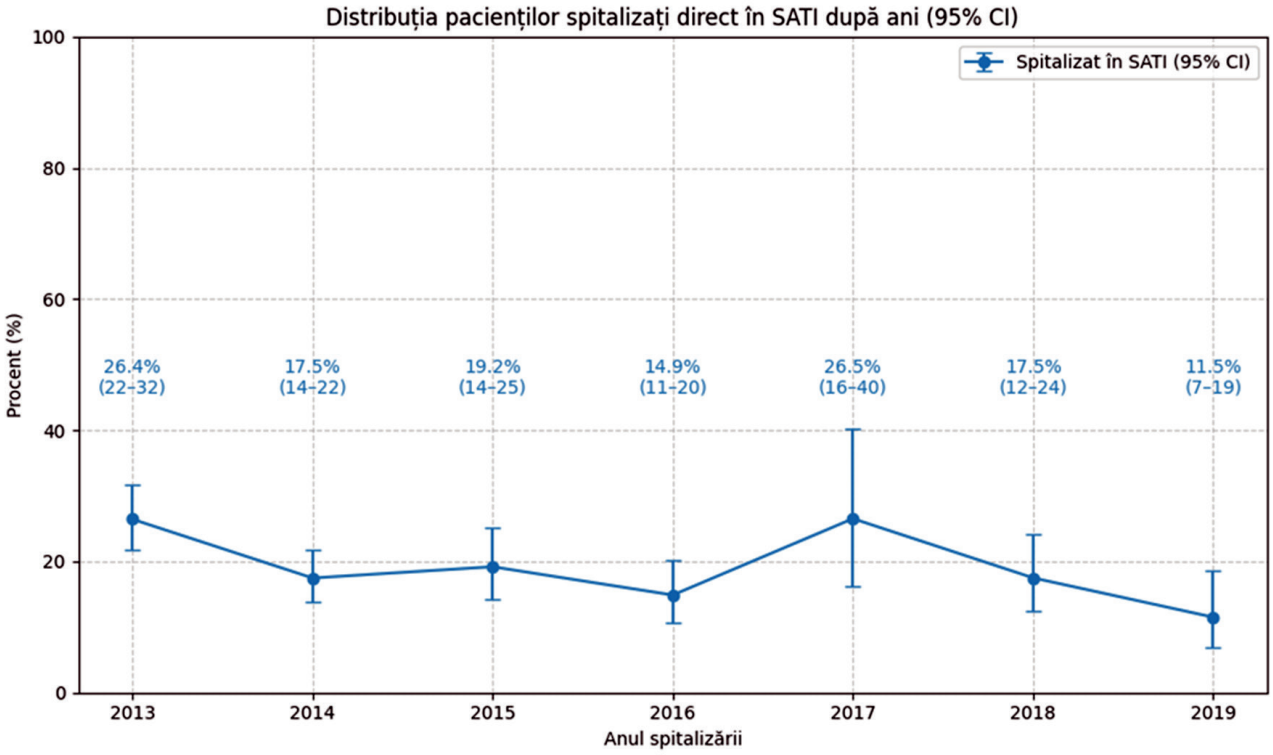


Figura 2. Ponderea pacienților spitalizați direct în secția ATI (distribuție pe anii spitalizării)

numărul de paturi disponibile, din care reies cel mai des și criterile „locale" de admitere la ATI, dar și unele situații legate de dorința pacientului de a nu fi resuscitat spre exemplu [4,39,43]. Uneori transferul în ATI este dictat de agravarea comorbidităților, cum ar fi sindromul coronarian, diabetul necontrolat, insuficiența cardiacă acută, *etc*.

In prezent, criteriile IDSA/ATS 2007 sunt considerate cele mai robuste și pragmatice pentru identificarea pacientului ce necesită spitalizare în ATI, sunt bune în prezicerea atât a mortalității, cât și necesitățile viitoare pentru ventilație mecanică și suport vasopresor [35]. În studiul realizat de Lim și colab. [20] implementarea în practică a criteriilor IDSA/ATS 2007 pentru triajul pacienților cu PC a avut un impact pozitiv semnificativ, prin reducerea mortalității de la 23,8% la 5,7%, prin reducerea internărilor întârziate la ATI, dar și la o utilizare crescută a resurselor ATI, prin admiterea a 52,9% dintre toți pacienții spitalizați, la ATI, comparativ cu 38,6% anterior aplicării criteriilor respective. Astfel, criteriile majore IDSA/ATS 2007 identifică pacienții care necesită îngrijire imediată în ATI, în timp ce criteriile minore identifică pacienții cu o probabilitate mai mare de a necesita îngrijiri în ATI și care vor beneficia de o terapie mai agresivă sau de o monitorizare mai atentă [4, 20, 35].

În Republica Moldova ca și criterii de evoluție severă sunt criteriile de spitalizare în secțiile ATI din Protocolul clinic national [2]. Conform criteriilor de evaluare a severității circa 1/3 dintre toți pacienții spitalizați au fost diagnosticați cu PCs (fig.3).

PCs este o infecție cu un potential risc de deces. Complicațiile PCs sunt diverse, PC fiind cauza cea mai frecventă de SDRA. Șocul septic la rândul său fiind cea mai letală complicație a PCs. Astfel mortalitatea este cu peste 20% mai mare la pacienții cu șoc și/sau necesitate de VM [7]. În lotul de studiu indicele letalității a variat de la 6,8%-8,1% în anii 2013-2015 până la 1,8% în anul 2019. Predictorii mortalității sporite sunt variați, de la factorii de teren (gazdă), factorii legați de particularitățile și virulența microorganismelor, până la factorii legați de managementul bolii.

Un rol primordial în prognosticul bolii este promptitudinea spitalizării și inițierii antibioterapiei (ABT). Greșelile de management clinic și neaderența la protocoale și ghiduri „concurează" la agravarea prognosticului cu factorii de teren, imunocompromiterea și virulența microorganismului. Printre predictorii mortalității sporite recunoscut de cercetători este spitalizarea întârziată în ATI [42].

În lotul studiat doar mai puțin de 1/3 de pacienți au fost internți în primele 5 zile de boală, în majoritatea cazurilor fiind inițiată ABT cu întârziere (fig. 4).

Elaborarea și evaluarea multiplelor scoruri pentru identificarea promptă a pacienților care necesită tratament în ATI, a instrumentelor pentru ghidarea

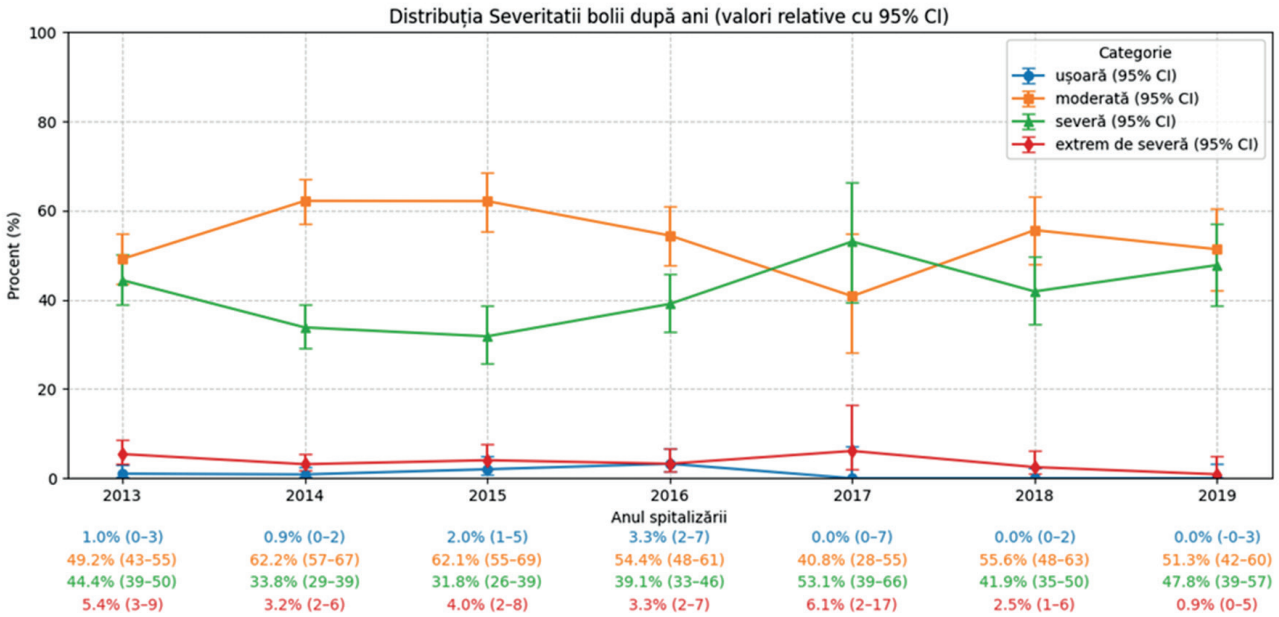


Figura 3. Distribuția pacienților din studiu în funcție de severitatea bolii pe anii de spitalizare

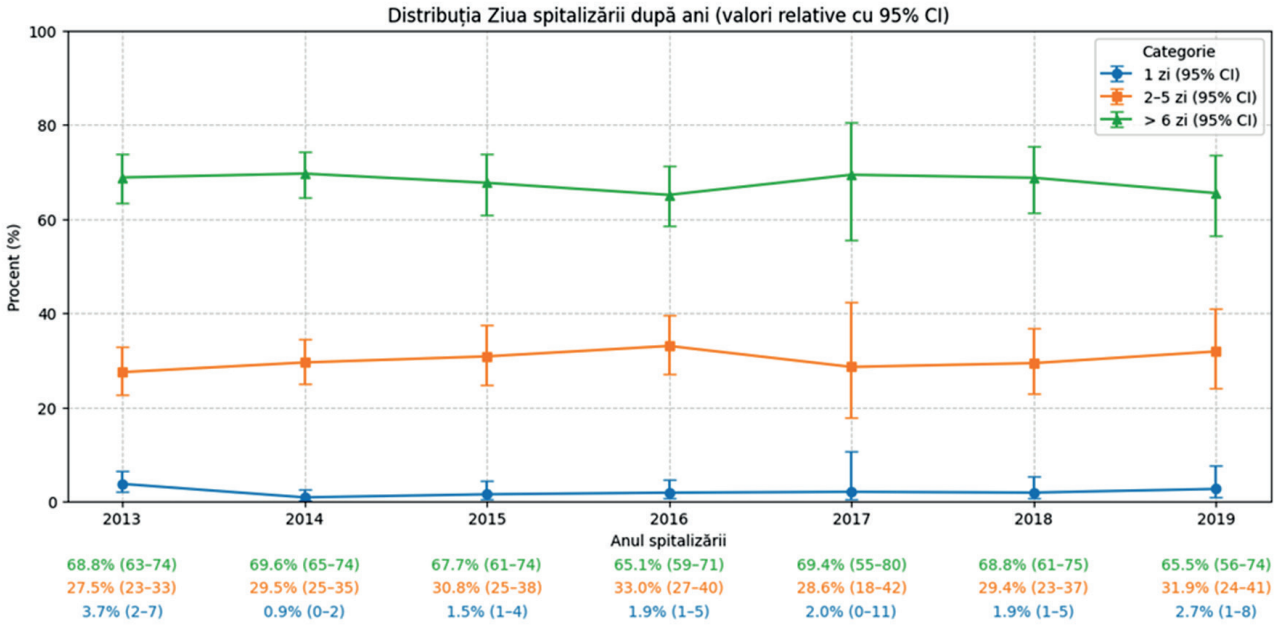


Figura 4. Ziua de spitalizare a pacienților cu PC, distribuție pe ani

antibioterapiei empirice rămân prioritățile de cercetare a multiplelor studii [33, 37].

O soluție în identificarea prognosticului pneumoniei ar fi un biomarker „ideal". Astfel biomarkeri precum proteina C reactivă, proadrenomedulina, procalcitonina în diferite studii au fost sugerați ca instrumente suplimentare care să ofere informații despre prognosticul PC [8, 26]. Însă până în prezent nici un marker de laborator nu este validat definitiv ca predictor al mortalității și/sau necesității spitalizării în ATI.

Printre principalele provocări recunoscute legate de diagnosticarea PCs sunt și cele relaționate cu etiologia. Diagnosticarea etiologiei pneumoniei cu utilizarea metodelor microbiologice „clasice", de rutină, cu antibiogramă vin cu un răspuns după 48-72 ore. Acest interval de timp se asociază cu riscul unei ABT neadecvate (în deosebi la pacienții cu etiologie „non-core") și complicații, costuri excesive [15, 40].

Streptococcus pneumoniae rămâne principalul agent patogen responsabil de PC, indiferent de vârstă și comorbidități [37]. Etiologia PCs ultimul deceniu a suferit schimbări esențiale. În studiul ralizat de Ferer (anul 2019) *Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus*, virusurile și *Legionella* spp. Au fost cei mai frecvenți agenți patogeni ai

PCs [9]. Pe lângă aceste microorganisme „core" ai etiologiei PCs sunt raportate și alți patogeni „non-core" cum ar fi, PES (*Pseudomonas aeruginosa, Enterobacteriaceae* producătoare de beta-lactamaze cu spectru extins și *S. aureus* rezistent la meticilină - *MRSA*), *Acinetobacter* spp. Desigur incidența acestor patogeni este influiențată de un șir de factori de risc și adesea variază în funcție de geografie și caracteristicile pacientului. Mai mulți factorii de risc pentru agenții patogeni PES au fost identificați, deși majoritatea studiilor nu sunt realizate doar pe pacienți din ATI. Factori de risc specifici recunoscuți mai des sunt terapie antibiotică anterioară, spitalizarea recentă, infecție sau colonizare recentă cu *P. aeruginosa* sau *MRSA*, stare funcțională precară și imunosupresie. Atunci când pacienții au cel puțin 2 factori de risc, frecvența agenților patogeni PES poate depăși 25%, necesitând astfel terapie empirică împotriva acestor agenți patogeni [24,36]. Prin urmare importanța utilizării „de rutină" a metodelor invazive de prelevare de probe respiratorii și aplicarea mai largă a testelor diagnostice molecular-genetice la pacienții din ATI, cu PCs, încă necesită a fi studiată. Rămâne actuală elaborarea scorurilor „precise" pentru identificarea pacienților cu risc crescut de etiologie PES și să justifice ABT empirică.

Etiologia virală a PCs mult timp a fost subestimată. Înainte de apariția pandemiilor de gripă, virusurile respiratorii erau diagnosticate mai rar, în principal la pacienții cu comorbidități [23]. Utilizarea tot mai largă a testelor molecular-genetice a permis identificarea frecventă a etiologiei virale – virusurile gripei, RSV, rinovirusul (RV), SARS-CoV-2 [14,34]. De fapt, virusul gripal A este cel mai frecvent virus respirator identicat. RSV este recunoscut ca o problemă semnificativă la vârstnici, persoanele cu boli cardiopulmonare și gazdele imunocompromise [31]. Infecțiile virale la rândul său favorizează asocierea bacteriilor – streptococi, stafilococi în 20-30%.

Printre avantajele utilizării testelor de identificare a virusurilor sunt discontinuarea ABT la pacienții cu rezultate pozitive. Rezultatele negative pentru etiologia bacteriană cât și virală ar fi un argument precăutarea unui test microbiologic pentru etiologia atipică și/sau utilizarea macrolidelor în ABT. Deși specifice, testele PCR la rândul său sunt costisitoare. Este recunoscut avantajul rapidității și specificității diferitor paneluri multiplex PCR, însă costul consumabilelor pot depăși cheltuielile în cazurile tratate empiric. Avantajul recunoscut al utilizării panelurilor este obținerea rezultatelor către medicul curant în interval de până la 24 ore.

Etiologia polimicrobiană este des raportată la pacienții ventilați mecanic, în circa 24% dintre cazuri vs 14% la cei fără VM. Circa 6% dintre PC sunt cauzate de agenți patogeni rezistenți la antibiotice [4]. ABT excesivă, cu spectru larg, la rândul său vine cu riscuri potențiale legate de toxicitatea medicamentului, promovarea antibiorezistenței, suprainfecții, infecția cu *Clostridium difficile*.

Administrarea timpurie și adecvată a antibioticelor este crucială în tratamentul PCS [11]. Cu toate acestea, strategia optimă încă nu este definitiv stabilită. Terapia antimicrobiană inițială lipsită de activitate împotriva agenților patogeni este asociată cu o mortalitate mai mare [30]. Studiul randomizat controlat (RCT) realizat de Postma și colegii [32] a arătat aceeași eficacitate a monoterapiei cu beta-lactamice comparat cu beta-lactamice plus macrolid sau fluorchinolonă. Dezbaterea constantă privind superioritatea ABT combinate, β-lactamic cu macrolid, comparat cu β-lactamic plus fluorochinolonă în PCS este încă deschisă [19]. Totuși ghidul dedicat PCs recomandă utilizarea macrolidelor preferențial în locul fluorchinolonelor, pe o durată de 3-5 zile. Beneficiile pe care le invocă studiile ar fi reducerea mortalității și a necesității suportului ventilator. Astfel mortalitatea în lotul tratat cu macrolide asociate la betalactam a fost de 19,4% comparat cu 26,8% la cei tratați cu fluorchinolone asociate la betalactam. Un alt trial multicentric, însă realizat cu peste 25 ani în urmă [10], care a comparat eficacitatea penicilinei plus ofloxacină versus AMO/AC plus eritromicină nu a evidențiat diferențe în mortalitate. De asemenea alte 2 studii observaționale nu au evidențiat diferențe ale mortalității la 30 zile [28, 41]. Studiul prospectiv, observational, multicentric, realizat de … în 27 unități de ATI din 9 țări din Europa a demonstrat mortalitatea redusă în ATI [23].

Printre diversele complicațiile ale PCs șocul septic rămâne cea mai „letală ". Deși controversele utilizării corticosteroizilor în PCs sunt încă actuale, corticosteroizii sunt recomandați în șocul septic refractar [37].

Concluzii.

PCs este o infecție cu un potential risc de deces, indicele letalității în lotul studiat variind intre 6,8%-8,1% în anii prepandemici. Predictorii mortalității sporite sunt variați: factorii gazdei, factorii legați de managementul clinic al bolii, particularitățile microorganismelor. Șocul septic este cea mai letală complicație a PCs. Actualmente încă există un șir de controverse referitor la scorurile de severitate, etiologia bolii și aspectele de conduită medicală.

Bibliografie.

1. Bauer TT, Welte T, Ernen C et al. *Cost analyses of community-acquired pneumonia from the hospital perspective*. Chest, 2005;128(4):2238-46.
2. Botnaru V, Rusu D. *Protocolul clinic național „Pneumonia comunitară la adult”.* Chișinău, 2008, ediția III anul 2022.
3. Cavallazzi R, Furmanek S, Arnold FW, Beavin LA, Wunderink RG, Niederman MS, Ramirez JA. *The Burden of Community-Acquired Pneumonia Requiring Admission to ICU in the United States.* Chest. 2020 Sep;158(3):1008-1016.
4. Chalmers JD, Mandal P, Singanayagam A, et al. *Severity assessment tools to guide ICU admission in community-acquired pneumonia: systematic review and meta-analysis.* Intensive Care Med, 2011;37:1409–1420.
5. Charles PG, Wolfe R, Whitby M, et al. *SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia*. Clin Infect Dis, 2008;47:375–384.
6. Cilloniz C, Dominedo C, Garcia-Vidal C, Torres A. *Community-acquired pneumonia as an emergency condition*. Curr Opin Crit Care, 2018;24:531–539.
7. Cilloniz C, Ferrer M, Liapikou A, et al. *Acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients with community-acquired pneumonia*. Eur Respir J 2018; 51: 1702215.
8. Ebrahimi F, Giaglis S, Hahn S, et al. *Markers of neutrophil extracellular traps predict adverse outcome in community-acquired pneumonia: secondary analysis of a randomised controlled trial.* Eur Respir J, 2018; 51:1701389.
9. Ferrer M, Travierso C, Cilloniz C, et al. *Severe community-acquired pneumonia: characteristics and prognostic factors in ventilated and non-ventilated patients*. PLoS One, 2018; 13: e0191721.
10. Gaillat J, Bru JP, Sedallian A. *Penicillin G/ofloxacin versus erythromycin/amoxicillin-clavulanate in the treatment of severe community-acquired pneumonia*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1994; 13: 639–644.
11. Garnacho-Montero J, Barrero-Garcia I, Gomez-Prieto MG, et al. *Severe community-acquired pneumonia: current management and future therapeutic alternatives*. Expert Rev Anti Infect Ther, 2018;16:667–677.
12. Gattarello S, Borgatta B, Solé-Violán J et al. *Decrease in mortality in severe community-acquired pneumococcal pneumonia: impact of improving antibiotic strategies (2000–2013).* Chest, 2014;146(1):22-31.
13. Gonçalves-Pereira J[1], Pereira J M, Ribeiro O, et al. *Impact of infection on admission and of the process of care on mortality of patients admitted to the Intensive Care Unit: the INFAUCI study.* Clin Microbiol Infect, 2014;20(12):1308-15.
14. Jain S, Self WH, Wunderink RG, et al. *Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. adults*. N Engl J Med, 2015;373: 415–427.
15. Jones BE, Ying J, Stevens V, et al. *Empirical anti-MRSA vs standard antibiotic therapy and risk of 30-day mortality in patients hospitalized for pneumonia*. JAMA Intern Med, 2020; 180: 552–560.
16. Kolditz M, Ewig S, Klapdor B, et al. *Community-acquired pneumonia as medical emergency: predictors of early deterioration*. Thorax 2015; 70: 551–558.
17. Kumar A, Ellis P., Arabi Y et al. *Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock.* Chest, 2009;136(5):1237-1248.
18. Laporte L, Hermetet C, Jouan Y, et al. *Ten-year trends in intensive care admissions for respiratory infections in the elderly.* Ann Intensive Care, 2018;8:84.
19. Lee JH, Kim HJ, Kim YH. *Is beta-lactam plus macrolide more effective than beta-lactam plus fluoroquinolone among patients with severe community-acquired pneumonia: a systemic review and meta-analysis.* J Korean Med Sci, 2017;32:77–84.
20. Lim HF, Phua J, Mukhopadhyay A, et al. *IDSA/ATS minor criteria aid pre-intensive care unit resuscitation in severe community-acquired pneumonia*. Eur Respir J, 2014;43:852–862.
21. Martin-Loeches I, Lisboa T, Rodriguez A, et al. *Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia.* Intensive Care Med 2010; 36: 612–620.
22. Martin-Loeches I, Schultz MJ, Vincent JL, et al. *Increased incidence of co-infection in critically ill patients with influenza.* Intensive Care Med, 2017;43:48–58.
23. Martin-Loeches I, Torres A, Nagavci B, et al. *ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia*. Eur Respir J, 2023; 61.
24. Maruyama T, Fujisawa T, Ishida T, et al *A therapeutic strategy for all pneumonia patients: a 3-year prospective multicenter-cohort study using risk factors for multidrug resistant pathogens to select initial empiric therapy.* Clin Infect Dis, 2018; 19;68(7):1080-1088.
25. Meduri GU, Shih M-C, Bridges L, et al. *Low-dose methylprednisolone treatment in critically ill patients with severe community-acquired pneumonia.* Intensive Care Med, 2022; 48: 1009–1023.
26. Mendez R, Menendez R, Cilloniz C, et al. *Initial inflammatory profile in community-acquired pneumonia depends on time since onset of symptoms.* Am J Respir Crit Care Med, 2018;198:370–378.
27. Montull B, Menendez R, Torres A, et al. *Predictors of severe sepsis among patients hospitalized for community-acquired pneumonia.* PLoS ONE, 2016; 1:e0145929.
28. Mortensen EM, Restrepo MI, Anzueto A, et al. *The impact of empiric antimicrobial therapy with a β-lactam and fluoroquinolone on mortality for patients hospitalized with severe pneumonia*. J Crit Care, 2005; 10: R8.

29. Osler W. *The principles and practice of medicine. Designed for the use of practitioners and students of medicine*, 1892.
30. Pereira JM, Goncalves-Pereira J, Ribeiro O, et al *Impact of antibiotic therapy in severe community-acquired pneumonia: data from the Infauci study.* J Crit Care, 2018;43:183–189.
31. Piralla A, Rovida F, Girello A, et al. *Frequency of respiratory virus infections and next-generation analysis of influenza A/H1N1pdm dynamics in the lower respiratory tract of patients admitted to the ICU*. PLoS ONE, 2017;12:e0178926.
32. Postma DF, van Werkhoven CH, van Elden LJ, et al. *Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults.* N Engl J Med, 2015;372:1312–1323.
33. Ranzani OT, Prina E, Menendez R, et al. *New sepsis definition (sepsis-3) and community-acquired pneumonia mortality. A validation and clinical decision-making study.* Am J Respir Crit Care Med, 2017;196:1287–1297.
34. Rouzé A, Martin-Loeches I, Povoa P, et al. *Relationship between SARS-CoV-2 infection and the incidence of ventilator-associated lower respiratory tract infections: a European multicenter cohort study.* Intensive Care Med, 2021; 47: 188–198.
35. Salih W, Schembri S, Chalmers JD. *Simplification of the IDSA/ATScriteria for severe CAP using meta-analysis and observational data*. Eur Respir J, 2014;43:842–851.
36. Shindo Y, Ito R, Kobayashi D. *Risk factors for drug-resistant pathogens in community-acquired and healthcare-associated pneumonia*. Am J Respir Crit Care Med, 2013;188:985–995.
37. Torres A, Chalmers JD., Dela Cruz CS. et al. *Challenges in severe community-acquired pneumonia: a point-of-view review*. Intensive Care Med, 2019; 45:159–171.
38. Waterer G. *Severity scores and community-acquired pneumonia. Time to move forward.* Am J Respir Crit Care Med, 2017; 196:1236–1238.
39. Waterer GW, Self WH, Courtney DM, et al. *In-hospital deaths among adults with community-acquired pneumonia.* Chest, 2018; 154:628–635.
40. Webb BJ, Sorensen J, Mecham I, et al. *Antibiotic use and outcomes after implementation of the drug resistance in pneumonia score in ED patients with community-onset pneumonia.* Chest, 2019; 156: 843–851.
41. Wilson BZ, Anzueto A, Restrepo MI, et al. *Comparison of two guideline-concordant antimicrobial combinations in elderly patients hospitalized with severe community-acquired pneumonia.* Crit Care Med, 2012; 40: 2310–2314.
42. Woodhead M, Welch CA, Harrison DA, et al. *Community-acquired pneumonia on the intensive care unit: secondary analysis of 17,869 cases in the ICNARC Case Mix Programme Database.* Crit Care, 2006; 10 (Suppl 2):S1.
43. Wunsch H, Angus DC, Harrison Daet al. *Comparison of medical admissions to intensive care units in the United States and United Kingdom.* Am J Respir Crit Care Med, 2011;183:1666–1673.

CZU: 616.24-002.153:616.98:578.1COVID-19
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.3-83.13

CARACTERISTICILE EVOLUTIVE ALE BPOC CA O AFECȚIUNE COMORBIDĂ A COVID-19

Anna MOSCOVCIUC[1], dr. în șt. med., conf. cercet.,
Diana CONDRAȚCHI[1], dr. în șt. med.,
Irina ȘINCARENCO[2], dr. în șt. biol., conf. univer.,
Larisa PROCOPIȘIN[1], dr. în șt. med., conf. cercet.,
Iurie SIMIONICA[1], dr. în șt. med., conf. cercet.,

[1]IMSP Institutul de Pneumologie „Chiril Draganiuc", Chișinau, Republica Moldova
[2]IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova, Chișinau
e-mail: *anamoscovciuc@yandex.com*

Rezumat.

Introducere. BPOC este o comorbiditate frecventă la pacienții cu COVID-19, asociată cu risc crescut de forme severe și mortalitate.

Metodă. Studiul a inclus pacienți cu BPOC și infecție SARS-CoV-2, divizați în trei grupuri: ambulator, consultație fără internare și spitalizați. Au fost analizați parametrii clinici, funcția respiratorie, scorul Charlson și statusul vaccinal.

Rezultate. Pacienții spitalizați au avut vârste mai mari, funcție respiratorie mai redusă și comorbidități mai numeroase. Proporția vaccinaților a fost semnificativ mai mică în acest grup (33%) față de pacienții tratați ambulator (63%), ceea ce sugerează rolul protector al vaccinării.

Concluzii. Evoluția pacienților cu BPOC și COVID-19 este determinată de vârstă, severitatea bolii pulmonare și comorbidități. Vaccinarea reduce riscul formelor severe și al spitalizării, subliniind importanța prevenției și a abordării integrate la această categorie vulnerabilă.

Cuvinte cheie: COVID-19, BPOC, comorbiditate, SARS-CoV-2.

Summary. Features of the course of COPD as a comorbid condition of COVID-19.

Introduction. COPD is a common comorbidity in patients with COVID-19, associated with an increased risk of severe forms and mortality.

Method. The study included patients with COPD and SARS-CoV-2 infection, divided into three groups: outpatient, outpatient consultation and hospitalized. Clinical parameters, respiratory function, Charlson score and vaccination status were analyzed.

Results. Hospitalized patients were older, had lower respiratory function and more comorbidities. The proportion of vaccinated patients was significantly lower in this group (33%) compared to outpatient patients (63%), suggesting the protective role of vaccination.

Conclusions. The evolution of patients with COPD and COVID-19 is determined by age, severity of lung disease and comorbidities. Vaccination reduces the risk of severe forms and hospitalization, highlighting the importance of prevention and an integrated approach to this vulnerable category.

Keywords: COVID-19, COPD, comorbidity, SARS-CoV-2.

Резюме. Особенности течения ХОБЛ как коморбидного состояния КОВИД-19.

Введение. ХОБЛ является распространенным сопутствующим заболеванием у пациентов с COVID-19, ассоциированным с повышенным риском тяжелых форм и смертности.

Метод. В исследование были включены пациенты с ХОБЛ и инфекцией SARS-CoV-2, разделенные на три группы: амбулаторные, амбулаторно-консультированные и госпитализированные. Анализировались клинические параметры, функция внешнего дыхания, индекс Чарлсона и статус вакцинации.

Результаты. Госпитализированные пациенты были старше, имели более низкую функцию внешнего дыхания и большее количество сопутствующих заболеваний. Доля вакцинированных пациентов была значительно ниже в этой группе (33%) по сравнению с амбулаторными пациентами (63%), что свидетельствует о защитной роли вакцинации.

Выводы. Динамика течения ХОБЛ и COVID-19 определяется возрастом, тяжестью заболевания легких и сопутствующими заболеваниями. Вакцинация снижает риск тяжелых форм и госпитализации, что подчеркивает важность профилактики и комплексного подхода к этой уязвимой категории пациентов.

Ключевые слова: КОВИД-19, ХОБЛ, коморбидность, SARS-CoV-2.

Introducere.

Bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC) este o boală bronhopulmonară de top în rândul populației generale, reprezentând 178,6 cazuri la 10.000 de adulți din Republica Moldova. Această maladie are un impact semnificativ asupra sănătății publice din cauza invalidității temporare și permanente. Din cauza vârstei și a prezenței comorbidităților, pacienții cu BPOC au o rată ridicată de mortalitate în Republica Moldova, reprezentând 17,8 cazuri la 100.000 de adulți. Infecțiile respiratorii virale sunt unul dintre factorii declanșatori ai exacerbării și agravării BPOC [1].

O nouă infecție respiratorie acută cauzată de coronavirus din genul Betacoronavirus – SARS-COV-2, a fost identificată în 2019. Coronavirusurile provoacă o gamă largă de procese patologice, principalele simptome ale infecției cu coronavirus fiind afectarea sistemului respirator. În prezent, cele mai periculoase pentru oameni sunt trei tulpini, provocând sindrom respirator sever:

– SARS-COV, care a provocat o epidemie de sindrom respirator acut în 2002;

– MERS-COV, care a provocat o infecție respiratorie severă în 2012 și

– SARS-COV-2, care a provocat pneumonie interstițială și sindrom de detresă respiratorie acută [2].

Coronavirusul SARS-COV-2 pătrunzînd într-o celulă, se leagă de receptorii enzimei de conversie a angiotensinei 2 (ACE2), apoi este transportat pe epiteliul membranelor mucoase ale căilor respiratorii și ale altor organe, permițând virusului să pătrundă în celulă. Proteazele celulare, cum ar fi serin proteaza transmembranară de tip 2 (TMPRSS2) și furina, facilitează infecția. Aceste proteaze internalizează domeniul RBD al proteinei Spike și îi sporesc capacitatea de a se lega de ACE2 [3].

Receptorii ACE2 s-au dovedit a fi prezenți în cantități mari în membranele mucoase ale tractului respirator superior, plămânilor, inimii și rinichilor [4]. Infecție COVID-19 de evoluție severă este diagnosticată la persoanele cu expresie tisulară mai mare a ACE2 [5]. COVID-19 sever și complicațiile sale sunt mai frecvente la persoanele cu asociere de BPOC. Potrivit mai multor autori, pacienții cu BPOC au o probabilitate de 5 ori mai mare de a contracara COVID-19 sever comparativ cu pacienții fără BPOC [6].

În contextul infecției cu SARS-CoV-2, pacienții cu BPOC prezintă un risc semnificativ mai mare de evoluție severă, spitalizare prelungită, necesar de terapie intensivă și mortalitate comparativ cu pacienții fără boli pulmonare cronice [7, 8]. Aceste riscuri sunt explicate prin factori patofiziologici comuni, precum inflamația sistemică, dezechilibrul răspunsului imun, stresul oxidativ, alterarea clearance-ului mucociliar și expresia crescută a receptorilor ACE2 în epiteliul respirator al pacienților cu BPOC, ceea ce facilitează pătrunderea virală [5].

Conform datelor GOLD, 2023, prevalența BPOC în rândul pacienților cu COVID-19 rămâne scăzută, dar riscul de evoluție severă în cazul asocierii COVID-19 crește. Rezultatele studiului au arătat că, odată cu comorbiditatea BPOC și COVID-19, rata spitalizărilor crește de patru ori, internările în unitatea de terapie intensivă de 1,35 ori, iar rata mortalității de 2,47 ori [7].

Factorii principali care cresc riscul de progresie severă a bolii și de rezultate adverse asociate cu BPOC și COVID-19 sunt:

– modificări morfologice ale plămânilor (emfizem pulmonar, fibroză peribronșică);

– prezența comorbidităților cardiovasculare asociate cu BPOC;

– hipoxie;

– afectarea funcției de drenaj pulmonar;

– sindrom bronhoobstructiv cu colonizarea microorganismelor patogene și dezvoltarea inflamației cronice;

– stres oxidativ [9].

Astfel, BPOC, deși nu este o comorbiditate frecventă în COVID-19, agravează evoluția bolii și crește riscul de spitalizare și mortalitate. La rândul său, viceversa, COVID-19 agravează starea pacienților cu BPOC. Pe lângă impactul acut, studiile recente atrag atenția asupra consecințelor pe termen lung ale COVID-19 la pacienții cu BPOC, inclusiv risc crescut de exacerbări, declin accelerat al funcției pulmonare și recuperare funcțională incompletă, ceea ce agravează povara bolii și necesită strategii integrate de management [10].

Relevanța acestui subiect se explică prin faptul că prezența concomitentă a BPOC și a infecției cu COVID-19 amplifică vulnerabilitatea pacienților, fiind asociată cu forme clinice mai grave și cu apariția frecventă a complicațiilor. Studierea acestei comorbidități este necesară pentru a înțelege mai bine implicațiile practice în ceea ce privește diagnosticul, conduita terapeutică și măsurile de prevenție, cu scopul de a optimiza îngrijirea bolnavilor și de a reduce impactul social și medical al bolii. În același timp, actualitatea temei este subliniată de faptul că atât COVID-19, cât și BPOC, constituie probleme majore de sănătate publică, iar interacțiunea dintre ele reprezintă un domeniu încă insuficient explorat.

Evoluția pacienților cu BPOC infectați cu SARS-CoV-2 rămâne parțial elucidată, mai ales în ceea ce privește mecanismele ce duc la agravarea insuficienței respiratorii, creșterea riscului de complicații și consecințele asupra funcției pulmonare pe termen lung. Din aceste considerente, investigarea acestei problematici aduce un aport important la îmbogățirea bazei de date științifice și oferă orientări utile pentru practica clinică și pentru politicile de sănătate publică.

Scopul studiului: studierea caracteristicilor clinice ale BPOC asociate cu noul coronavirus – COVID-19 (SARS-COV-2).

Material și metode.

Studiul a implicat 24 pacienți cu diagnostic confirmat de BPOC și antecedente de COVID-19. Studiul a fost realizat la Institutul de Pneumologie "Chiril Draganiuc", Republica Moldova. Datele au fost extrase din fișele medicale ale pacienților. Pentru analiza datelor obținute s-au folosit următoarele teste statistice: variabilele continue au fost prezentate ca și valori medii însoțite de deviația standard (± SD); testul Student (t): pentru eșantioane independente pentru a compara grupurile pentru variabilele continue; semnificația statistică a fost considerată la valoarile p <0,05.

Eșantionul studiului

Populație-țintă: pacienți adulți (≥18 ani) cu diagnostic confirmat de BPOC conform criteriilor GOLD și istoric de infecție confirmată SARS-CoV-2.

Criterii de includere:

1. Diagnosticul stabilit de BPOC documentat prin spirometrie (FEV1/FVC < 0.70 post-bronhodilatator);
2. Confirmare suportării infecției cu SARS-CoV-2 prin test PCR sau test antigen rapid, conform protocoalelor naționale;
3. Disponibilitatea datelor clinice esențiale (antecedente, comorbidități, tratamente, date imagistice și paraclinice);
4. Consimțământ informat.

Criterii de excludere:

5. Pacienți cu boli pulmonare interstițiale, cancer pulmonar sau alte afecțiuni respiratorii majore care pot confunda evaluarea funcțională;
6. Lipsa documentației medicale;
7. Pacienți aflați sub tratamente imunosupresoare în momentul infectării (care afectează semnificativ răspunsul la infecție).

Considerații etice

Studiul a fost aprobat de Comisia de Bioetică al Institutului de Pneumologie "Chiril Draganiuc". Pentru studiu s-a obținut consimțământul informat scris, confidențialitatea pacienților a fost protejată conform legislației naționale, datele au fost codificate.

Rezultate și discuții

Principala provocare la un pacient cu BPOC care solicită asistență medicală a fost diferențierea între o exacerbare a BPOC și COVID-19 cu debut recent, deoarece acestea prezintă simptome clinice similare: intoxicație, dificultăți de respirație și tuse cu expectorații. O exacerbare a BPOC este definită ca un eveniment acut caracterizat prin agravarea simptomelor respiratorii care depășesc limitele normale ale activității zilnice și duc la o modificare a schemei de tratament actuale [11].

Actual a fost propusă o nouă clasificare a severității exacerbărilor BPOC (propunerea de la Roma) [9]. Conform acestei clasificări, o exacerbare este definită ca eveniment caracterizat prin sporirea dificultăților de respirație și a tusei cu producere de spută, agravându-se pe o perioadă de ≤ 14 zile.

Clasificarea severității exacerbărilor BPOC se bazează pe nivelul de îngrijire medicală acordată. Se disting trei niveluri de severitate a exacerbărilor:

– Ușoară – pacientul poate crește volumul terapiei individual (Grup 1)

– Moderată – creșterea volumului terapiei necesită consultarea unui medic în condiții de ambulator (Grup 2)

– Severă – deteriorarea rapidă a stării pacientului necesită spitalizare (Grup 3) [12].

Studiu nostru a cuprins 24 pacienți cu BPOC și istoric de infecție confirmată SARS-CoV-2, care au fost repartizați după gen astfel: 17 bărbați (70,8%) și 7 femei (29,2%). Vârsta medie a pacienților din grupul 1 a constituit 62 ± 8 ani, în grupul 2 – 65 ± 9 ani, respectiv în grupul 3 - 70 ± 10 ani (p <0.001), (Tabel 1). Repartizarea după gradul de severitate a exacerbării pe fondal de infecție confirmată SARS-CoV-2 a constituit: Grup 1 – 7 pacienți (29,2%), pacienți care s-au tratat ambulator; Grup 2 – 6 pacienți (25%) – care au necesitat consultație medicală în condiții de ambulator; Grup 3 – 11 pacienți (45,8%) pacienți spitalizați.

Evaluarea indicelui pachete / ani printre pacienții înrolați în studiu a raportat istoric semnificativ de fumat. Indicele pachete / ani a fost mai > 25 în toate 3 grupe, ce reprezintă risc enorm de a contracara BPOC și / sau cancer pulmonar. Diferențe statistic semnificative vizavi de repartizarea pacienților funcție de IF nu s-au identificat.

În cele trei grupuri, numărul și procentul pacienților vaccinați complet au fost: 4 (57,1%), 3 (50%) și 3 (27,3%). Se observă o scădere statistic semnificativă a proporției pacienților vaccinați în grupurile cu forme mai severe ale bolii (p < 0,01).

Tabelul 1.

Repartizarea pacienților cu BPOC din trei grupuri conform caracteristicelor clinice

	Grup 1: Ambulator (n= 7)	Grup 2: Consultați fără internare (n=6)	Grup 3: Spitalizați (n=11)	p -value
Date demografice				
Vârsta, ani, M ± m	62 ± 8	65 ± 9	70 ± 10	<0.001
Gen masculin, n (%)	4 (23.5%)	5 (29.4%)	8 (47%)	0.72
IMC, kg/m², M ± m	27.5 ± 3.2	28.1 ± 3.5	26.8 ± 4.0	0.18
Factori de risc				
Fumători curenți, n (%)	4 (16.6%)	3 (12.5%)	7 (29.2%)	0.78
Ex-fumători, n (%)	2 (8.3%)	1 (4.2%)	0	0.87
Nefumători, n (%)	3 (12.5%)	1 (4.2%)	3 (12.5%)	0.49
Indice pachete–ani, mediană	30 (20–40)	32 (22–42)	35 (25–45)	0.12
Vaccinare anti-COVID completă, n (%)	4 (57,1%)	3 (50%)	3 (27,3%)	<0.01
Severitate BPOC				
GOLD 1–2, n (%)	5 (71%)	4 (66,6%)	5 (45,4%)	0.003
GOLD 3–4, n (%)	2 (28,6%)	3 (50%)	6 (54,5%)	
VEMS, %, M ± m	62 ± 10	55 ± 12	45 ± 15	<0.001
Exacerbări BPOC în ultimul an, mediană	1 (0–2)	1 (0–3)	2 (1–4)	0.02
Oxigenoterapie de lungă durată, n (%)	0	1 (16,6%)	4 (36,3%)	<0.001
Comorbidități				
Hipertensiune arterială, n (%)	3 (42,8%)	3 (50%)	7 (63,6%)	0.01
Diabet zaharat, n (%)	1 (14,3%)	1 (16,7%)	4 (36,4%)	0.08
Boli cardiovasculare, n (%)	2 (28,6%)	2 (33,3%)	5 (45,4%)	0.02
Boli renale cronice, n (%)	0	1 (16,6%)	2 (18,1%)	0.03
Scor Charlson, mediană	2 (1–3)	3 (2–4)	4 (3–5)	<0.001
Parametri clinici				
SaO_2 (%) la aer atmosferic	95 (93–97)	93 (90–95)	88 (85–92)	<0.001
Frecvență respiratorie (resp/min)	18 (16–20)	20 (18–22)	24 (20–28)	<0.001
PCR, mg/L, mediană	8 (4–12)	20 (12–35)	55 (35–90)	<0.001

Vizavi de severitatea pacienților din grupele analizate putem menționa că pe măsură ce severitatea BPOC crește, proporția pacienților cu forme severe (GOLD 3–4) a crescut de la 28,6% la 54,5%, VEMS a scăzut de la 62% la 45%, numărul de exacerbări în ultimul an a crescut de la 1 la 2, iar necesitatea oxigenoterapiei de lungă durată a crescut de la 0% la 36,3% (toate diferențele fiind semnificative statistic, $p \leq 0,02$), (tabel 1).

Majoritatea subiecților recrutați în studiu au manifestat cel puțin o comorbiditate. Merită menționată rata crescută a comorbidităților cardiovasculare, care s-au înregistrat practic la ⅓ din pacienții din grupul 2 (2 (33,3%)) și 5 (45,4%) pacienți din grupul 3 ($p = 0.02$). Hipertensiunea arterială s-a înregistrat mai frecvent: la 3 (42,8%) pacienți din grupul 1, la jumatate – 3 (50%) pacienți din grupul 2 și 7 (63,6%) pacienți din grupul 3 ($p = 0.01$). Ponderea diabetului zaharat a crescut exponențial cu avansarea severității comorbidității BPOC-COVID-19 (tabel 1), însă diferențe statistic semnificative vizavi de repartizarea pacienților funcție de diabet zaharat nu s-au identificat.

Vizavi de scorul Charlson observăm o creștere progresivă a scorului de la primul la al treilea grup, diferențele fiind semnificative din punct de vedere statistic ($p < 0,001$). Aceasta reflectă o creștere treptată a numărului și severității comorbidităților între grupuri.

Cu privire la parametrii respiratori ai pacienților: saturația oxigenului (SaO_2) și frecvența respiratorie (FR) – saturația oxigenului la aer atmosferic a scăzut progresiv de la 95% la 88%, în timp ce frecvența respiratorie a crescut de la 18 la 24 respirații/min între grupuri, diferențele fiind semnificative statistic ($p < 0,001$), reflectând o deteriorare progresivă a funcției respiratorii și a efortului respirator.

Nivelul proteinei C reactive (PCR) a crescut progresiv de la 8 la 55 mg/L între grupuri, diferențele fiind semnificative statistic ($p < 0,001$), reflectând intensificarea răspunsului inflamator odată cu agravarea stării pacienților.

Discuții.

Studiul nostru oferă o analiză detaliată a pacienților cu BPOC infectați cu SARS-CoV-2, evidențiind modul în care severitatea bolii, comorbiditățile și nivelul de îngrijire influențează evoluția clinic. Repartizarea pacienților în trei grupuri – ambulator, consultație fără internare și spitalizați – a permis identificarea unor diferențe semnificative în caracteristicile clinice de bază.

Pacienții spitalizați (Grup 3) au fost mai în vârstă (70 ± 10 ani), cu VEMS, % mai redus (45 ± 15%) și scor Charlson mai ridicat (mediană 4 [3–5]), comparativ cu pacienții ambulatori (62 ± 8 ani, VEMS,% – 62 ± 10%, scor Charlson 2 [1–3]) și cei cu consultație fără internare (65 ± 9 ani, VEMS,% – 55 ± 12%, scor Charlson 3 [2–4]). Aceste date confirmă faptul că vârsta, severitatea BPOC și comorbiditățile sunt factori critici în evoluția COVID-19, în conformitate cu datele publicate în literatura internațională [13-15]. Proporția pacienților vaccinați anti-COVID a fost semnificativ mai mică în grupul spitalizat (33%), comparativ cu cei ambulatori (63%), sugerând un efect protector al vaccinării asupra severității bolii [16, 17].

Concluzii.

Evoluția clinică a pacienților cu BPOC infectați cu SARS-CoV-2 este influențată în principal de vârstă, severitatea bolii pulmonare și prezența comorbidităților, factori asociați cu un risc mai mare de spitalizare și decompensare.

Analiza comparativă a grupurilor evidențiază că pacienții spitalizați prezintă un profil clinic mai sever, cu funcție pulmonară redusă și scor de comorbidități mai ridicat.

Rezultatele obținute confirmă datele din literatura internațională și subliniază rolul critic al evaluării multidimensionale a pacienților cu BPOC în contextul COVID-19.

Vaccinarea anti-COVID-19 s-a asociat cu o formă mai ușoară de boală și cu un risc mai scăzut de spitalizare, ceea ce confirmă importanța implementării programelor de imunizare în rândul pacienților cronici.

Studiul nostru evidențiază necesitatea unei abordări integrate, personalizate, care să ia în considerare atât caracteristicile respiratorii, cât și comorbiditățile și statusul vaccinal, pentru a reduce morbiditatea și mortalitatea la această categorie vulnerabilă de pacienți.

Bibliografie.

1. Papi A., Bellettato C.M., Braccioni F., et al. *Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations.* American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2006; 173: 1114-1121.
2. Zhang X.Y., Huang H.J., Zhuang D.L., et al. *Biological, clinical and epidemiological features of COVID-19, SARS and MERS and AutoDock simulation of ACE2.* Infect Dis Poverty. 2020. 9(1). p.99.
3. Samuel R.M., Majd H., Richter M.N. et al. *Androgen regulates SARS-CoV-2 receptor levels and is associated with severe COVID-19 symptoms in men.* Cell Stem Cell. 2020; 27 (6): 876–889. e12. DOI: 10.1016/j.stem.2020.11.009.
4. Li M.Y., Li L., Zhang Y., Wang X.S. *Expression of the SARSCoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues.* Infect. Dis. Poverty. 2020; 9(1): 45.
5. Leung J.M., Yang C.X., Tam A. et al. *ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19.* Eur. Respir. J. 2020; 55 (5): 2000688.
6. Lippi G., Henry B.M. *Chronic obstructive pulmonary disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19).* Respir. Med. 2020; 167: 105941.
7. Alqahtani J.S., Oyelade T., Aldhahir A.M. et al. *Prevalence, severity and mortality associated with COPD and smoking in patients with COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis.* PLoS One. 2020; 15 (5): e0233147.
8. Gerayeli F.V., Milne S., Cheung C., Li X., Yang C.W., et al. *COPD and the risk of poor outcomes in COVID-19: A systematic review and meta-analysis.* EClinicalMedicine. 2021 Mar; 33: 100789. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100789. Epub 2021 Mar 18.
9. Celli B.R., Fabbri L.M., Aaron S.D. et al. *An updated definition and severity classification of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: The Rome proposal.* Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2021; 204 (11): 1251–1258.
10. Halpin D.M. et al. *Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection?* The Lancet Respiratory Medicine, Vol. 8, Issue 5, 436 – 438.
11. *"Федеральные клинические рекомендации МЗ РФ"*, 2018. (In Russ.). https://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendaciy_hobl.pdf
12. Rodriguez, R.R. *Toward a consensus definition for COPD exacerbation.* Chest 2000; 117: 398S–401S.

13. Alqahtani J. S., et al. *COPD and COVID-19: a systematic review*. Respir Med. 2021;176:106–110.
14. Halpin D. M., et al. *Risk factors for severe COVID-19 in patients with COPD*. Eur Respir J. 2020;56: 2002322.
15. Lippi G., Henry B. M. *Chronic obstructive pulmonary disease and COVID-19 severity*. Pulm Med. 2020;2020: 123–129.
16. Tenforde M. W., et al. *Effectiveness of COVID-19 vaccines in patients with chronic respiratory diseases*. N Engl J Med. 2021; 385:1332–1343.
17. Fiolet T., et al. *Impact of vaccination on severe COVID-19 outcomes*. Lancet Respir Med. 2021;9: 1055–1064.

CZU: [616-022.8:582.28]-074
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.3-83.14

ALERGIA LA FUNGI – PARTICULARITĂȚI DE DIAGNOSTIC MOLECULAR

Victoria BROCOVSCHII[1,2], dr. în șt. med., conf. univer.
Veronica COSTIȘ[1], medic rezident
Mihaela-Andreea DREGLEA[1], student
Alexandru CORLĂTEANU[1], dr. hab. în șt. med., prof. univ.
[1]Disciplina de pneumologie și alergologie, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
[2]IMSP Institutul de Pneumologie ”Chiril Draganiuc”, Chișinău, Reppublica Moldova
e-mail: *victoria.brocovschii@usmf.md*

Rezumat.
Speciile de mucegaiuri cu importanță clinică relevantă sunt *Alternaria, Aspergillus, Cladosporium* și *Penicillium*. Rata de sensibilizare la fungi a fost prezentă la 7,7% (26/338) dintre pacienți. Majoritatea pacienților cu patologii respiratorii alergice sunt sensibilizați la *Alternaria*, fungul cu cel mai înalt potențial alergen, cu o rată de sensibilizare de 5,3% (18/338). *Aspergillus* ocupă locul doi în rândul pacienților sensibilizați la fungi, cu o rată de sensibilizare de 2,7% (9/338), urmat de *Cladosporium* cu rata de sensibilizare de 1,2% (4/338). Cel mai puțin frecvent incriminat în sensibilizarea pacienților cu maladii respiratorii alergice este *Penicillium*, cu o rată de sensibilizare de 0,9% (3/338).
Cuvinte cheie: fungi, sensibilizare, alergie, diagnostic molecular.

Summary. Fungal allergy – features of molecular diagnosis.
The clinically relevant mold species are *Alternaria*, *Aspergillus, Cladosporium*, and *Penicillium*. The rate of fungal sensitization was 7.7% (26/338) among patients. Most patients with allergic respiratory diseases are sensitized to *Alternaria*, the fungus with the highest allergenic potential, with a sensitization rate of 5.3% (18/338). *Aspergillus* second among patients sensitize d to fungi, with a sensitization rate of 2.7% (9/338), followed by *Cladosporium* with a sensitization rate of 1.2% (4/338). The least frequently implicated in the sensitization of patients with allergic respiratory diseases is *Penicillium*, with a sensitization rate of 0.9% (3/338).
Key words: fungi, sensitization, allergy, molecular diagnosis.

Резюме. Аллергия на плесень – особенности молекулярной диагностики.
Распространенность сенсибилизации к плесени имеет широкие географические различия. Виды плесени, имеющие клиническое значение, это *Alternaria, Aspergillus, Cladosporium* и *Penicillium*. Сенсибилизация к грибам наблюдалась у 7,7% (26/338) пациентов. Большинство пациентов с аллергическими заболеваниями дыхательных путей сенсибилизированы к *Alternaria*, с частотой сенсибилизации 5,3% (18/338). *Aspergillus* занимает второе место среди пациентов, сенсибилизированных к грибам, с частотой сенсибилизации 2,7% (9/338), за ним следует *Cladosporium* с частотой сенсибилизации 1,2% (4/338). Наименее частой причиной сенсибилизации пациентов с аллергическими заболеваниями дыхательных путей является *Penicillium* с частотой сенсибилизации 0,9% (3/338).
Ключевые слова: грибки, сенсибилизация, аллергия, молекулярная диагностика.

Introducere.

În populația generală, prevalența sensibilizării la fungi este de aproximativ 5-15% și variază în funcție de vârstă și anotimp [8,13]. La persoanele atopice sensibilizarea la fungi este 20-30%, iar în rândul astmaticilor poate atinge valori de până la 80% [19]. Sporii și fragmentele de hife sunt principalii alergeni aerieni de proveniență fungică, iar concentrația lor în aer depinde în special de temperatură și umiditate. Mai mult, condițiile meteorologice contribuie la creșterea concentrațiilor sporilor [5,7,17]. Speciile de mucegaiuri incriminate în reacțiile alergice cu importanță clinică relevantă sunt *Alternaria alternata, Aspergillus fumigatus, Cladosporium herbarum* și *Penicillium chrysogenum*, cu o prevalență diferită per specie și grupuri de populație. *Aspergillus fumigatus* are importanță majoră la pacienții cu formă severă de astm bronșic și sensibilizare la fungi [7,11].

Pe lângă condițiile meteorologice, variația sezonieră a concentrației sporilor fungici în aerul atmosferic este influențată și de alți factori ce includ sursele locale de vegetație și activitățile umane precum agricultură și nivelul înalt de compostare, de exemplu *Cladosporium* fiind asociat cu afecțiunile plantelor cerealiere, iar spațiile de descompunere și compost fiind surse de *Aspergillus* [1][7]. Deși

Tabelul 1.

Prevalența sensibilizării la mucegaiuri la diferite grupuri de populație [7].

Mucegaiuri	Populația generală	Pacienți cu patologii alergice	Pacienți cu astm
Alternaria	3-4%	8-10%	22%
Aspergillus	2-3%	4-5%	45%
Cladosporium	1-2%	4-6%	24%
Penicillium	5%	13-29%	29%

Tabelul 2.

Moleculele alergenice ale *Alternaria alternata* [9, 13].

Alergen	Relevanța clinică	Dim. moleculă (kDa)	Funcție
Alt a 1	Major (95%)	16	Proteină tip baril β, omoloagă cu mitogilina fungică citotoxică din *Aspergillus restrictus* și *Aspergillus giganteus*
Alt a 2	Minor (0-6%)	25	Înalt omoloagă (>98%) cu proteinele bacteriene care leagă adenozin trifosfatul (ATP)
Alt a 3	Minor (5%)	70	Proteina de șoc termic 70
Alt a 4	Minor (42%)	57	Izomeraza disulfurică a proteinelor
Alt a 5	Minor (8-14%)	11	Proteina P_2 ribozomală; posedă similaritate de secvență cu Cla h 5
Alt a 6	Minor (22%)	45	Enolază
Alt a 7	Minor (7%)	22	Flavodoxină, proteină de transfer de electroni; posedă similaritate de secvență cu Cla h 7
Alt a 8	Minor (41%)	29	Manitol-dehidrogenază
Alt a 9	Minor (5%)	43	-
Alt a 10	Minor (2%)	53	Aldehid-dehidrogenază; posedă similaritate de secvență cu Cla h 10
Alt a 12	Minor	11	Poteina P1 ribozomală acidă
Alt a 13	Minor (83%)	26	Glutation-S transferază
Alt a 14	Minor (11.5%)	24	Mangan-superoxid dismutază
Alt a 15	Minor (10,2%)	58	Subtilisin-like serin-protează
Alt a 16	Minor (0.8%)	13,7	Factorul 2 de transport nuclear
Alt a TCTP	Minor (4%)	20-30	Proteină tumorală controlată translațional
Alt a 70	Minor (87%)	70	Glicoproteină cu funcție necunoscută

numărul alergenilor fungici cunoscuți este mare, pentru evaluarea sensibilizării pacienților este disponibilă doar pentru puțini din ei.

Pentru *Alternaria alternata* sunt descrise 17 proteine alergenice, Alt a1 și Alt a13 fiind cele mai relevante molecule alergenice [9]. Alt a1 este alergenul major al speciei *Alternaria alternata* și este considerat marker specific de sensibilizare, este asociat cu astmul și reprezintă un factor de risc pentru exacerbări [4, 3, 9].

Au fost identificați numeroși alergeni ai speciei *Aspergillus fumigatus*, unii dintre ei având specificitate de gen sau specie, alții fiind panalergeni și având reacții încrucișate în interiorul familiei sau ordinului [8]. Asp f1 este alergenul major și specific al speciei *Aspergillus fumigatus* și face parte din familia mitogilinei. Având în vedere că molecula alergenică nu este prezentă în spori, dar se produce în timpul germinării și creșterii fungice, pacienții formează IgE specific anti-Asp f 1 la germinarea *Aspergillus fumigatus* în pulmoni după expunerea la aceasta [8].

Moleculele alergenice ale *Cladosporium herbarum c*u excepția Cla h 8, toate sunt alergene minore cu reactivitate încrucișată. Cla h 8, disponibil în testele multiplex, este o proteină cu funcție tip manitol-dehidrogenază NADP-dependentă și este prezentă la 57% dintre pacienții sensibilizați la *Cladosporium* și are similitudine secvențială de 75%

Tabelul 3.

Moleculele alergenice ale *Aspergillus fumigatus* [13, 8].

Alergen	Relevanța clinică	Dimensiune (kDa)	Funcție
Asp f 1	85%	17	Ribonuclează; posedă similaritate secvențională cu mitogilina
Asp f 2	96%	37	Posedă similaritate cu proteina de legare a fibrogenului a *Candida albicans*
Asp f 3	72%	19	Proteină peroxismală membranară; aparține familiei peroxiredoxinelor; peroxidază tiol-dependentă
Asp f 4	0-83%	30	Posedă similaritate cu proteina bacteriană ce leagă ATP
Asp f 5	74-93%	40	Metaloprotează
Asp f 6	0-56%	27	Mangan-superoxid dismutază; similaritate cu Alt a 14, Mal s 11 (*Malassezia sympodialis*)
Asp f 7	7-46%	12	Similaritate cu riboflavina fungică
Asp f 8	8-15%	11	Proteina P_2 ribozomală
Asp f 9	31-89%	34	Posedă similaritate cu endoglucanazele bacteriene și din plante
Asp f 10	3-28%	34	Aspartat protează
Asp f 11	90%	24	Peptidil-prolil cis-trans izomerază (ciclofinilă)
Asp f 12	-	90	Proteina de șoc termic P90
Asp f 13	-	34	Subtilisin-like protează
Asp f 15	-	16	Cerato-platanină, proteină specifică fungilor, considerată a avea funcția expansilor din polen de a slăbi peretele celular
Asp f 16	(0-70%)	43	Glicozil-hidrolază; similară cu Asp f 9
Asp f 17	-	27	Galactomanoproteină (întâlnită în pereții celulari)
Asp f 18	(79%)	34	Serin-protează vacuolară
Asp f 22	(30%)	46	Enolază; similară cu Pen c 22 (*Penicillium citrinum*)
Asp f 23	(27%)	44	Proteină L_3 ribozomală
Asp f 27	(75%)	18	Peptidil-prolil cis-trans izomerază (ciclofinilă)
Asp f 28	(30%)	13	Tioredoxină
Asp f 29	(50%)	13	Tioredoxină
Asp f 34	(93%)	20	Proteină Phi A a peretelui celular

cu Alt a 8 [8]. Deși au fost identificate și descrise mai multe molecule alergice ale diferitor specii de *Penicillium*, niciunul dintre aceștia nu sunt recunoscuți a fi alergeni majori specifici de specie sau gen, fiind implicați în reacțiile alergice. Monosensibilizarea este destul de rară, rata sensibilizării crește odată cu vârsta, prevalența ajungând la 42% la pacienții peste 70 de ani [8].

Pentru diagnosticul sensibilizării la mucegaiuri sunt disponibile moleculele: Alt a 1, Alt a 6, Cla h 8, Asp f 1, Asp f 2, Asp f 3, Asp f 4 și Asp f 6, pentru *Penicillium chrysogenum* fiind disponibil doar extractul alergenic [14].

Scopul.

Analiza particularităților de sensibilizare la principalele alergene moleculare ale fungilor implicați în patologia alergică respiratorie.

Materiale şi metode.

Studiul a fost efectuat în baza analizei retrospective a rezultatelor investigațiilor alergologice, inclusiv testele de alergologie moleculară ALEX multiplex. În studiu au fost incluși 338 de pacienți cu patologii alergice, cu vârsta cuprinsă între 2 și 65 de ani, care au fost consultați în ambulatorul de alergologie a Institutului de Pneumologie ”Chiril Draganiuc” și Spitalul Polivalent Novamed, în perioada 2020 - 2024.

Rezultate și discuții.

Rata de sensibilizare la fungi a fost prezentă la 7,7% (26/338) dintre pacienți. Majoritatea pacienților cu patologii respiratorii alergice sunt sensibilizați la *Alternaria alternata*, cu o rată de sensibilizare de 5,3% (18/338). *Aspergillus fumigatus* ocupă locul doi în rândul pacienților sensibilizați la fungi, cu

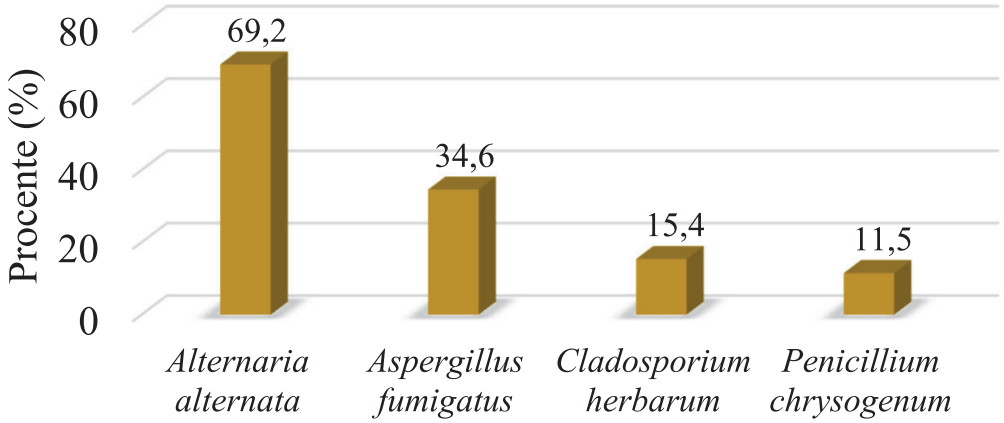


Figura 1. Distribuția sensibilizării la fungi

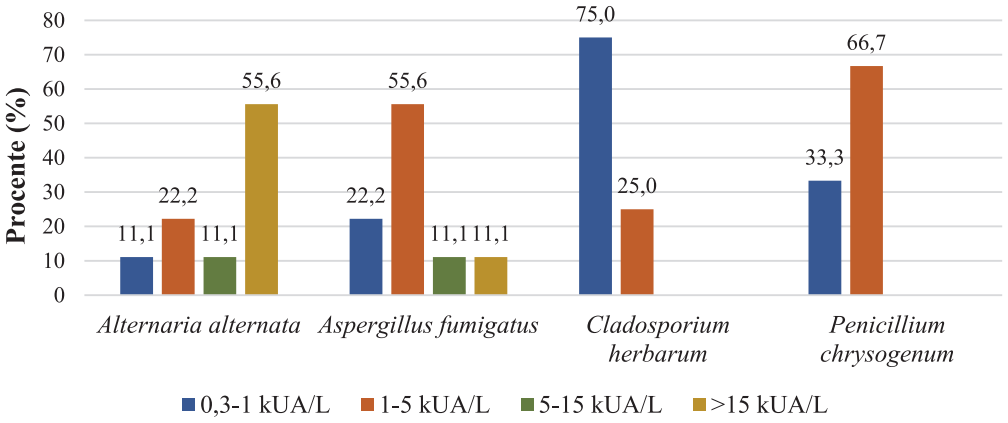


Figura 2. Distribuția pe clase de sensibilizare a pacienților alergici la mucegaiuri

o rată de sensibilizare de 2,7% (9/338), urmat de *Cladosporium herbarum* cu rata de sensibilizare de 1,2% (4/338). Cel mai puțin frecvent incriminat în sensibilizarea pacienților cu maladii respiratorii alergice este *Penicillium*, cu o rată de sensibilizare de 0,9% (3/338).

Dintre pacienții sensibilizați la fungi, cea mai mare parte 69,2% (18/26) sunt sensibilizați la *Alternaria alternata*, urmat de *Aspergillus* fumigatus – 34,6% (9/26) dintre pacienți. Sensibilizarea la *Cladosporium herbarum* se întâlnește la 15,4% (4/26) cazuri, iar la 11,5% (3/26) sensibilizare la *Penicillium chrysogenum* (Figura 1).

Dintre pacienții sensibilizați la *Alternaria alternata* majoritatea prezintă IgE specific către alergenul major Alt a 1 (83,3%). Numărul de pacienți care prezintă IgE specific pentru alergenul minor Alt a 6 constituie 22,2% (4/18) din totalul de pacienți sensibilizați la *Alternaria alternata.* Către alergenul major Asp f 1 prezintă IgE specific 22,2% (2/9) din totalul de pacienți sensibilizați la *Aspergillus fumigatus*, iar către alergenele minore Asp f 3 și Asp f 4 prezintă IgE specific 33,3% (3/9) și respectiv 44,4% (4/9). La 11,1% (1/9) dintre pacienții sensibilizați la *Aspergillus fumigatus* s-a depistat IgE specific pentru extractul alergic al *Aspergillus fumigatus* și niciun pacient nu a fost sensibilizat la alergenul minor Asp f 6. Rata de sensibilizare la alergenul major Cla h 8 constituie 75% (3/4) dintre toți pacienții sensibilizați la *Cladosporium herbarum*. Se observă o pondere crescută a sensibilizării în categoria de vârstă 20-39 de ani, constituind 50,% (13/26) dintre toți pacienții sensibilizați la fungi; 26,9% (7/26) din pacienții sensibilizați la fungi sunt copii cu vârste cuprinse între 2 și 9 ani, 15,4% (4/26) constituie adulții de vârstă mijlocie între 40 și 65 de ani, iar 7,7% (2/26) dintre cei afectați sunt adolescenți cu vârste cuprinse între 10 și 19 ani.

Fungii ocupă locul trei după frecvența în etiologia afecțiunilor respiratorii alergice, cedând primele locuri polenului și acarienilor din praful de casă. Pacienții sensibilizați la fungi dezvoltă forme mai severe de astm bronșic cu un prognostic mai rezervat [6]. Actualmente diagnosticul afecțiunilor alergice, inclusiv cele de proveniență fungică, se bazează pe diagnosticul molecular de precizie. Diagnosticul

molecular de precizie facilitează managementul pacienților cu afecțiuni alergice. De asemenea, permite identificarea și diferențierea sensibilizării reale față de reacțiile încrucișate și evaluarea posibilității apariției reacțiilor alergice la expunerea la diferite surse de alergeni și poate îmbunătăți procesul de selecție a pacienților și tipurilor de alergeni selectați pentru imunoterapie [2]. Monosensibilizarea la fungi este rară, fiind de obicei asociată cu sensibilizarea și la alte tipuri de alergeni, în special la polen. Totodată, coincidențele dintre sezonalitatea și factorii care cresc concentrația atmosferică a aeroalergenilor de fungi și polen, precum furtunile, sporesc riscul de exacerbare a manifestărilor clinice în cazul pacienților polisensibilizați [12]. Conform Studiului European privind Sănătatea Respiratorie, prevalența sensibilizării în rândul adulților de 20-44 de ani la *Alternaria* și *Cladosporium* evaluată prin teste cutanate variază între 0,2 și 14,4% și între 0-11,9% respectiv [8]. Un studiu multicentric efectuat în anul 2009 în 14 țări europene a evidențiat că prevalența sensibilizării la *Alternaria* este în medie 6,1%, variind de la 2% în Finlanda până la 20% în Grecia [9]. *Alternaria alternata* e ste specia de fungi cu cel mai mare potențial alergic și cel mai bine studiată din acest punct de vedere. Deși concentrația atmosferică a aeroalergenilor de *Alternaria* este mai scăzută comparativ cu alți alergeni aerieni, aceasta are cea mai mare rată de sensibilizare în rândul pacienților atopici, estimată între 13 și 17%. Persoanele sensibilizate la *Alternaria* sunt de asemenea susceptibili pentru sensibilizări și la una sau mai multe molecule alergice ale altor specii de fungi [10]. IgE specific pentru alergenul major Alt a1 a fost identificat la 47% dintre pacienții cu dermatită atopică până la 98% dintre cei cu astm bronșic sensibilizați la *Alternaria alternata*, iar un studiu efectuat în Spania demonstrează o frecvență mai mare de sensibilizare la Alt a 1 în rândul copiilor (69,8%) față de adulți (30,2%) în rândul pacienților sensibilizați la *Alternaria alternata* [7]. Rata sensibilizării la mucegaiuri in lotul de pacienți analizat este de 7,7%. Prevalența sensibilizării la *Alternaria alternata* este de 5,3%, aceasta fiind fungul cu cea mai mare potență alergică și respectiv cu cel mai înalt grad de sensibilizare, la *Aspergillus fumigatus* 2,7%, la *Cladosporium herbarum* 1,2%, iar la *Penicillium* 0,9%. Cunoașterea moleculelor implicate în sensibilizare și reacții alergice este necesară pentru un management corect și eficient al pacientului, inclusiv pentru implementarea imunoterapiei.

Concluzii.

Fungii sunt organisme ubicuitară, atât în exterior, cât și în interior, cu potențial alergenic prin intermediul sporilor aerieni. Sensibilizarea și expunerea la fungi este asociată cu maladii alergice preponderent respiratorii, rinita și astm. Evaluarea profilelor de sensibilizare moleculară aduce un aport semnificativ în diagnosticul de precizie și optimizarea managementului pacienților cu afecțiuni alergice.

Bibliografie.

1. Anees-Hill S., Douglas P., et al. *A systematic review of outdoor airborne fungal spore seasonality across Europe and the implications for health*. Science of the Total Environment. 2022, nr. 818 pp. 151716.

2. Ansotegui I.J., Melioli G., et al. *A WAO ARIA GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis: Update 2020*. World Allergy Organization Journal. 2020, nr. 13 (2), pp. 100091.

3. Bradshaw N. *Go molecular! A clinical reference guide to molecular allergy*. *Part 1: The basics.* 2021, 52 p.

4. Bradshaw N. *Go molecular! A clinical reference guide to molecular allergy. Part 2: The allergen components.* 2021, 82 p.

5. Burks A.W., Holgate S.T., O`Hehir R.E., et al. *Middleton`s Allergy*. 2020, 1840 p.

6. Caraballo L., Valenta R., et al. *The allergenic activity and clinical impact of individual IgE-antibody binding molecules from indoor allergen sources*. World Allergy Organization Journal. 2020, nr. 13 (5),

7. Dramburg S., Hilger C., et al. *EAACI Molecular Allergology User`s Guide 2.0.* 2023.

8. Fukutomi Y., Taniguchi M. *Sensitization to fungal allergens: Resolved and unresolved issues*. Allergology International. 2015, nr. 64 (4), pp. 321–331.

9. Hilger C., Villaseñor A., et al. *Molecular Allergology Pocket Guide*. EAACI 2024, 102 p.

10. Inamdar A.A., Morath S., *Fungal Volatile Organic Compounds: More Than Just a Funky Smell?* Annual Review of Microbiology. 2020, nr. 74 (Volume 74, 2020), pp. 101–116.

11. Lionakis M.S., Drummond R.A., *Immune responses to human fungal pathogens and therapeutic prospects.* Nature Reviews Immunology. 2023, nr. 23 (7), pp. 433-452.

12. Matricardi P.M., Kleine-tebbe J., Hoffmann J., et al. *Molecular Allergology*. 2016.

13. Oliveira M., Oliveira D., et al. *Clinical Manifestations of Human Exposure to Fungi.* Journal of Fungi. 2023, nr. 9 (3), pp. 381. ISSN: 2309608X.

14. Rick E.M., Woolnough K., et al. *Allergic fungal airway disease*. Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology. 2016, nr. 26 (6), pp. 344-354.

15. Rodríguez-Fernández A., Aloisi I., et al. *Identifying key environmental factors to model Alt a 1 airborne allergen presence and variation.* Science of The Total Environment. 2024, nr. 917 pp. 170597.

16. Shah A., Panjabi C. *Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: A Perplexing Clinical Entity*. Allergy, Asthma & Immunology Research. 2016, nr. 8 (4), pp. 282-297.

УДК 616.233-007.64-092:575
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.3-83.15

БЛИЗКОРОДСТВЕННЫЕ БРАКИ КАК ФАКТОР РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ ПЕРВИЧНЫХ БРОНХОЭКТАЗОВ

Ильгар МУСТАФАЕВ, канд. мед. наук,
Рейхан ГАДЖИЕВА, врач пульмонолог,
Наиля МАХМУДОВА, канд. мед. наук

I-ое пульмонологическое отделение Научно-Исследовательского Института
Лёгочных Заболеваний,
Баку, Азербайджан
e-mail: *ilgarm2022@gmail.com*

Резюме.

Целью исследования было оценка роли близкородственных браков (консангвинитета) в формировании первичных бронхоэктазов (БЭ). Проведено одноцентровое исследование 163 пациентов с клинико-рентгенологически подтверждёнными БЭ (2015–2025). Первичные БЭ установлены у 112 (68,7%) пациентов; у 69 из них (61,6%) родители состояли в близкородственном браке. Консангвинитет статистически чаще выявлялся при врождённых формах по сравнению с постинфекционными (χ^2=47,5; p<0,0001). Пациенты с первичными БЭ были моложе (26,4±3,7 года) по сравнению со вторичными формами (32,1±4,1 года; p<0,05). В этиологической структуре первичных БЭ лидировали первичная цилиарная дискинезия (≈30%) и кистозная гипоплазия лёгких (≈19%); при муковисцидозе отмечалось более тяжёлое течение. Вывод: консангвинитет является значимым фактором риска наследственно обусловленных первичных БЭ; сбор семейного анамнеза и применение молекулярно-генетической диагностики должны войти в стандарт обследования.

Ключевые слова: бронхоэктазы; консангвинитет; близкородственные браки; первичная цилиарная дискинезия; муковисцидоз; α1-антитрипсин; МСКТ; генетическая диагностика; фактор риска.

Summary. Consanguineous marriages as a risk factor for the development of primary bronchiectasis.

Objective: To assess the impact of consanguinity on the development of primary bronchiectasis (BE). Methods: Single-center study of 163 patients with clinically and radiologically confirmed BE (2015–2025). Results: Primary BE was diagnosed in 112 (68.7%) patients; among them, parental consanguinity was documented in 69 cases (61.6%). Consanguinity was significantly more frequent in congenital (primary) vs post-infectious forms (χ^2=47.5; p<0.0001). Patients with primary BE were younger (26.4±3.7 years) than those with secondary forms (32.1±4.1 years; p<0.05). Primary ciliary dyskinesia (~30%) and cystic lung hypoplasia (~19%) predominated among primary etiologies; cystic fibrosis cases showed more severe courses. Conclusion: Consanguinity is an important risk factor for genetically determined primary BE; systematic family history and molecular genetic testing should be incorporated into standard diagnostic pathways.

Keywords: bronchiectasis; consanguinity; consanguineous marriage; primary ciliary dyskinesia; cystic fibrosis; alpha-1 antitrypsin; CT; genetic testing; risk factor.

Rezumat. Căsătoriile consangvine ca factor de risc pentru dezvoltarea bronșiectaziei primare.

Obiectivul studiului a fost evaluarea impactului consangvinității asupra dezvoltării bronșiectaziei primare (EB). Metode: Studiu monocentric efectuat pe 163 de pacienți cu EB confirmat clinic și radiologic (2015–2025). Rezultate: EB primar a fost diagnosticat la 112 (68,7%) pacienți; dintre aceștia, consangvinitatea parentală a fost documentată în 69 de cazuri (61,6%). Consangvinitatea a fost semnificativ mai frecventă în formele congenitale (primare) față de cele post-infecțioase (χ^2=47,5; p<0,0001). Pacienții cu EB primar au fost mai tineri (26,4±3,7 ani) decât cei cu forme secundare (32,1±4,1 ani; p<0,05). Diskinezia ciliară primară (~30%) și hipoplazia pulmonară chistică (~19%) sunt predominante printre etiologiile primare; cazurile de fibroză chistică au prezentat evoluții mai severe. Concluzie: Consangvinitatea este un factor de risc important pentru bronșiectazia primară determinată genetic; antecedentele familiale sistematice și testarea genetică moleculară ar trebui incluse în căile de diagnostic standard.

Cuvinte cheie: bronșiectazie; consangvinitate; căsătorie consangvină; diskinezie ciliară primară; fibroză chistică; alfa-1 antitripsină; CT; testare genetică; factor de risc.

Актуальность проблемы.

Бронхоэктазы (БЭ) – хроническое заболевание дыхательных путей, характеризующееся необратимым расширением бронхов, повторными инфекциями и снижением качества жизни. По данным эпидемиологических обзоров отмечается рост диагностики БЭ в связи с более доступной КТ и улучшением регистров наблюдений [3, 12]. Наследственные факторы играют ключевую роль в формировании первичных бронхоэктазов: к ним относятся муковисцидоз, первичная цилиарная дискинезия (ПЦД), дефицит α1-антитрипсина и ряд редких врождённых синдромов [4, 6, 11, 13, 16]. В популяциях с высоким уровнем близкородственных браков повышена доля аутосомно-рецессивных заболеваний, что закономерно увеличивает удельный вес врождённых форм БЭ [1, 2]. Международные руководства подчёркивают необходимость активного поиска генетических причин у больных БЭ, особенно при раннем дебюте, сочетании с хроническими синуситами, отитами, situs inversus и/или мужском бесплодии [5, 10]. Современные работы 2023–2025 гг. подтверждают клинико-генетическую разнородность БЭ и указывают на связь с сопутствующи ми аутоиммунными состояниями [7, 9, 17]. Таким образом, исследование вклада консангвинитета в структуру первичных БЭ представляется клинически и общественно значимым.

Цель.

Оценить роль близкородственных браков (консангвинитета) в формировании первичных бронхоэктазов.

Материалы и методы.

В исследование включены 163 пациента с клинико-рентгенологически подтверждёнными БЭ (126 стационарных и 37 амбулаторных), наблюдавшихся в 2015–2025 гг. Средний возраст составил 39 ± 5 лет. Критерии включения: возраст ≥18 лет, подтверждение БЭ по данным МСКТ, доступность анамнеза. Критерии исключения: наличие активного туберкулёза, онкологической патологии лёгких, неполные данные обследования.

Всем пациентам проводились: клиническое обследование, спирометрия, лабораторные исследования, МСКТ грудной клетки, бронхоскопия; при показаниях – молекулярно-генетическая диагностика (CFTR, гены ПЦД). Статистический анализ выполнялся с использованием χ^2 и t-критерия, уровень значимости $p<0,05$. Для анализа использовался пакет SPSS 22.0.

Результаты.

У 112 пациентов (68,7%) диагностированы первичные БЭ, тогда как у 51 (31,3%) — вторичные формы. Средний возраст пациентов с первичными БЭ составил 26,4 ± 3,7 года, что достоверно ниже, чем у больных с вторичными формами (32,1 ± 4,1 года; $p<0,05$).

Сравнение групп подтвердило статистически значимые различия по частоте консангвинитета: 69 из 112 пациентов с первичными формами против 8 из 77 с вторичными ($\chi^2=47,5$; $p<0,0001$). Более половины пациентов с врождёнными БЭ имели отягощённый генеалогический анамнез.

Этиологическая структура демонстрирует ведущую роль ПЦД (30%) и кистозной гипоплазии лёгких (19%). У пациентов с муковисцидозом отмечалось более тяжёлое течение с частыми обострениями, тогда как при дефиците α1-антитрипсина клиническая картина была более вариабельной. Установлено, что ранняя манифестация заболевания (неонатальный и младенческий периоды) ассоциировалась преимущественно с наследственными формами. В то время как дебют в школьном возрасте чаще наблюдался при постинфекционных БЭ.

Обсуждение.

Результаты исследования подтверждают, что в регионах с высоким уровнем консангвинитета врачам следует не только диагностировать БЭ, но и проводить расширенный сбор семейного анамнеза, а также направлять пациентов на молекулярно-генетическое обследование. Это позволит улучшить раннюю диагностику, оптимизировать терапию и предупредить прогрессирование заболевания. Этиологическая структура первичных БЭ демонстрирует преобладание ПЦД и кистозной гипоплазии лёгких, что соответствует данным международных регистров (Grosse-Onnebrink et al., 2023; Stockley et al., 2023). При этом муковисцидоз встречался реже, что может отражать географические и этнические особенности распространения мутаций CFTR в Азербайджане. Аналогичные данные приводит Polverino et al. (2024), где консангвинитет отмечен как ключевой эпидемиологический фактор в регионах Ближнего Востока и Южной Азии.

Заключение.

Консангвинитет является значимым фактором риска развития первичных бронхоэктазов. Частота близкородственных браков у пациентов с врождёнными формами достоверно выше, чем при постинфекционных ($\chi^2=47,5$; $p<0,0001$). Это

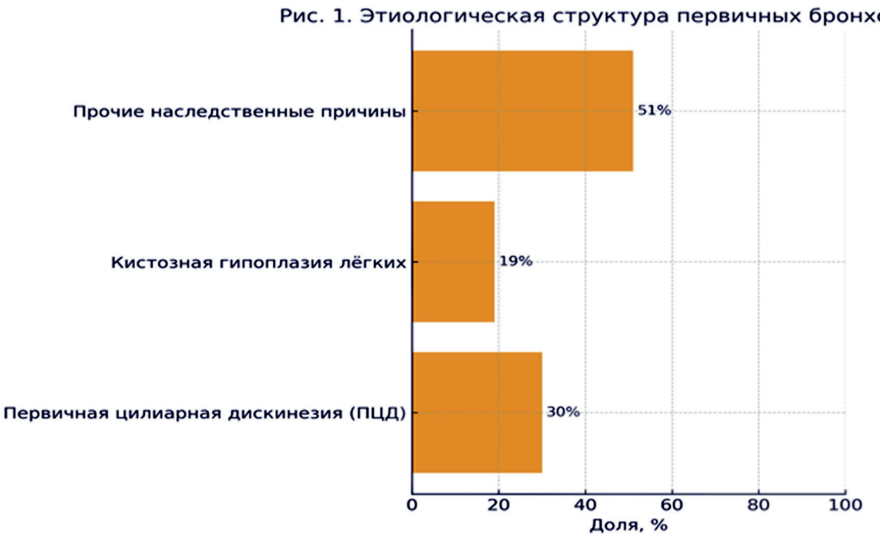


Рис. 1. Этиологическая структура первичных бронх

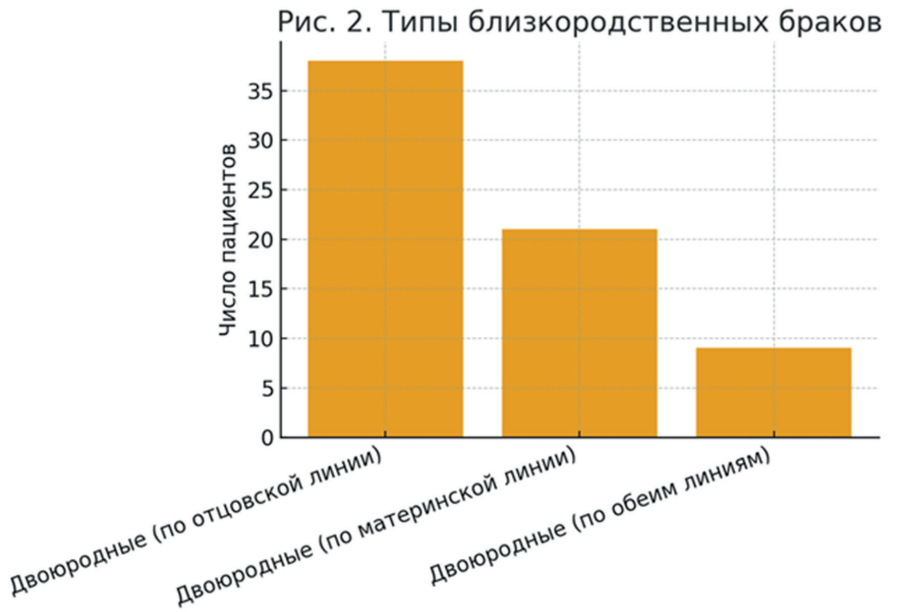


Рис. 2. Типы близкородственных браков

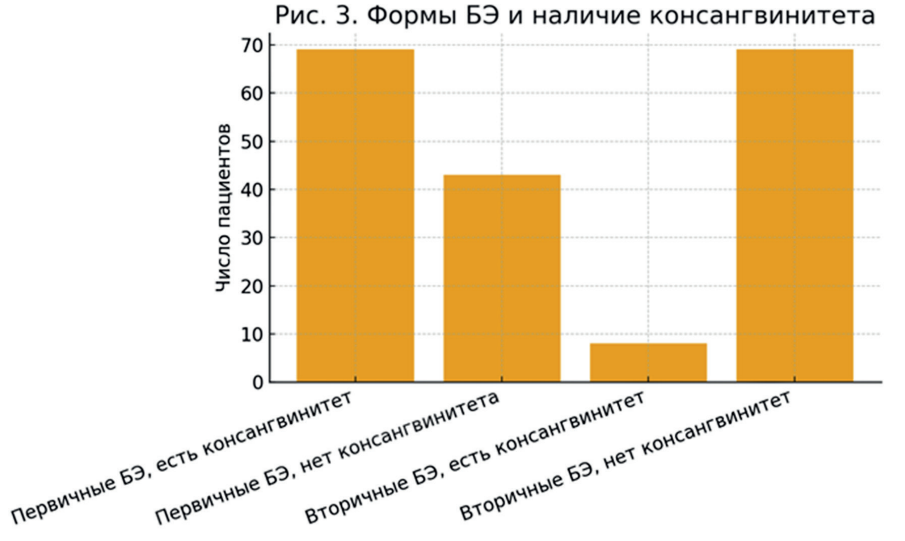


Рис. 3. Формы БЭ и наличие консангвинитета

подчёркивает необходимость обязательного генетического консультирования и молекулярно-генетического тестирования при раннем дебюте БЭ.

Список литературы.

1. Alahmadi TS, et al. *Impact of consanguinity on clinical and genetic features of primary ciliary dyskinesia.* Am J Respir Crit Care Med. 2024;209:A2313.
2. Aldave APN, et al. *Williams–Campbell syndrome: clinical manifestations, diagnosis and management.* J Clin Diagn Res. 2014;8(8):MD01–MD03.
3. Burgel PR, et al. *Progress in bronchiectasis research: From pathophysiology to treatment.* Lancet Respir Med. 2022;10(9):835–848.
4. Chen Q, et al. *Novel insights into bronchiectasis and comorbidities*. Respir Res. 2025;26(1):204.
5. Choi H, Chalmers JD. *Bronchiectasis management in adults: state of the art and future directions*. Eur Respir J. 2024;63(6):2400518.
6. Grosse-Onnebrink J, et al. *Primary ciliary dyskinesia in children with bronchiectasis.* Front Pediatr. 2023;11:1193465.
7. Li Y, et al. *Rheumatoid arthritis and bronchiectasis: a bidirectional Mendelian randomization study.* Front Med (Lausanne). 2024;11:1403851.
8. Miller AC, et al. *Cystic fibrosis carriers are at increased risk for a wide range of CF-related conditions.* Proc Natl Acad Sci USA. 2020;117(25):16205–16213.
9. Myer AB, et al. *Williams–Campbell syndrome in an adult patient.* Chest. 2023;164(6):e651–e654.
10. Pasteur MC, et al. *Current concepts in the management of bronchiectasis*. BMJ. 2024;387:1159–1165.
11. Polverino E, et al. *ERS Guidelines for management of adult bronchiectasis*. Chest. 2024;165(1):202–215.
12. Sanduzzi A, et al. *Alpha-1-antitrypsin deficiency and bronchiectasis.* Multidiscip Respir Med. 2020;15:653.
13. Shteinberg M, et al. *Bronchiectasis: An update and future directions*. Eur Respir J. 2023;61(4):2202624.
14. Stockley RA, et al. *The prevalence of bronchiectasis in patients with alpha-1 antitrypsin deficiency.* Orphanet J Rare Dis. 2023;18:307.
15. Visser SK, et al. *Advances in bronchiectasis management*. Respir Res. 2025;26:183.
16. Zhang Y, et al. *Rheumatoid arthritis and bronchiectasis*: *A Mendelian randomization study.* Arthritis Res Ther. 2025;27(1):85.
17. Çelik P, et al. N*on-cystic fibrosis bronchiectasis in children: etiology and clinical presentation.* Respir Med. 2018;140:55–61.

CZU: 616.381-002-022-089.85
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.3-83.16

ABDOMENUL DESCHIS – OPȚIUNI DE CONDUITĂ CHIRURGICALĂ ÎN PERITONITĂ

Irina PALADII[1], dr. în șt. med., cercet. ştiinţific,
Liuba STRELȚOV[2], dr. în șt. med., asis. univ.,
Vladimir KUSTUROV[1], dr. hab. în șt. med., conf. cercet.,
Vitalie LESCOV[2], asis. univ.,
Anna KUSTUROVA[3], dr. în șt. med., conf. univ.

[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, Chisinău, Republica Moldova
e-mail: *irina.paladii@usmf.md*

Rezumat.

Articolul prezintă datele din literatura de specialitate privind tratamentul peritonitei difuze, considerată una dintre problemele grele și complexe ale chirurgiei, caracterizată printr-o mortalitate ridicată <70%. Este prezentată analiza a 30 de pacienți cu peritonită progresivă, cărora li-a fost aplicat tratamentul prin metoda utilizarea laparostomei – „abdomen deschis”. Sunt expuse detaliat etapele principale ale închiderii temporare a cavității abdominale prin metoda laparostomiei tradiționale și laparostomiei cu utilizarea sistemului de aspirație sub vid în grupul de studiu. În concluzie, se rezumă că managementul prin abdomen deschis (laparostomie) rămâne un element important în tratamentul chirurgical în peritonita extinsă. Alegerea metodei de tratament trebuie să fie individuală, ținând cont de starea biologică a pacientului și condițiile locale intraoperatorii.

Cuvinte cheie: peritonită, laparostomie, laparostomie asistată de VAC.

Summary. Open abdomen – surgical treatment options for peritonitis.

The article presents data from the specialized literature on the treatment of diffuse peritonitis, considered one of the difficult and complex problems of surgery, characterized by a high mortality rate <70%. The analysis of 30 patients with progressive peritonitis, who were treated using the laparostomy method – “open abdomen”, is presented. The main stages of temporary closure of the abdominal cavity using the traditional laparostomy method and laparostomy with the use of a vacuum suction system in the study group are described in detail. In conclusion, it is summarized that management through the open abdomen (laparostomy) remains an important element in surgical treatment of extensive peritonitis. The choice of treatment method should be individual, taking into account the patient’s biological condition and local intraoperative conditions.

Keywords: peritonitis, laparostomy, VAC-assisted laparostomy.

Резюме. Открытый живот – варианты хирургического лечения перитонита.

В статье представлены данные специальной литературы по лечению распространенного перитонита, считающегося одной из сложных и комплексных проблем хирургии, характеризующегося высокой летальностью (<70%). Представлен анализ 30 пациентов с прогрессирующим перитонитом, лечившихся методом лапаростомии – «открытый живот». Подробно описаны основные этапы временного закрытия брюшной полости традиционным методом лапаростомии и лапаростомии с использованием системы вакуумной аспирации в исследуемой группе. В заключении резюмируется, что ведение больных методом «открытого живота» (лапаростомии) остается важным элементом хирургического лечения распространенного перитонита. Выбор метода лечения должен быть индивидуальным, учитывая состояние пациента и местных интраоперационных условий.

Ключевые слова: перитонит, лапаростомия, VAC лапаростома.

Introducere.

Tratamentul pacienților cu patologii chirurgicale acute, leziuni posttraumatice ale organelor abdominale, complicate de peritonită extinsă și sepsis abdominal, rămâne una dintre cele mai complexe și actuale probleme ale medicinei, ceea ce se datorează ratei ridicate de mortalitate, cuprinsă între 20% și 70%, iar în cazul dezvoltării sindromului de insuficiență poliorganică, acesta ajunge la 90% [1-16].

Tactica clasică de tratament chirurgical în peritonită include eliminarea cauzei peritonitei, sanarea și drenarea cavității abdominale cu închiderea plăgii laparotomice. Cu toate acestea, în unele situații: în cazul edemului intestinal pronunțat, al riscului de dezvoltare a sindromului de compartiment abdominal și necesității de relaparotomii etapizate pentru controlul sursei de infecție, aceste principii nu toată vremea pot fi utilizate [2-11,13,14]. Rezultatele nesatisfăcătoare ale tratamentului pacienților cu peritonită extinsă au stimulat dezvoltarea de noi metode de abordare activă a procesului inflamator abdominal pentru prevenirea complicațiilor sistemice [1-4, 6, 9, 12]. Una dintre metodele eficiente de tratament a peritonitei este conceptul de „abdomen deschis", lasarea intenționată a cavității abdominale nesuturate- deschise, formând o laparostomie. Laparostoma permite: reducerea presiunii intraabdominale cu prevenirea sindromului de compartiment abdominal; asigurară accesul pentru revizii repetate cu sanări și monitorizarea dinamicii stării organelor cavității abdominale [1-16].

Actualmente, intervențiile etapizate programate constituie una dintre tacticile moderne, fiind cele mai acceptate în chirurgia peritonitei răspândite, cu o frecvența în continuie creștere [1, 11, 12, 14]. Modul de finalizare a intervenției chirurgicale primare cu formarea laparostomei are o importanță fundamentală [1, 14, 16]. Finalizarea operației primare este posibilă prin închiderea temporară a cavității abdominale folosind tehnica laparostomiei tradiționale, care este larg utilizată în practica chirurgicală. Laparostomia tradițională include: suturarea pielii, „sacul Bogota", utilizarea fermoarului, plasă sintetică resorbabilă și altele, fiecare dintre acestea având unele avantaje și dezavantaje [2, 4, 6-9,]. A doua variantă de închidere temporară a abdomenului este tehnica laparostomiei „active" cu utilizarea terapiei cu presiune negativă. Conform datelor din literatura de specialitate, metoda laparostomiei controlate cu aspirație constantă sub VAC, cunoscută sub numele de terapie VAC (Vacuum Assisted Closure therapy), este cea mai eficientă metodă de închidere temporară a abdomenului în cazurile de peritonită severă [1, 3, 7, 14, 15]. Utilizarea terapiei cu vid în tratamentul peritonitei permite stoparea procesului infecțios, reduce numărul de relaparotomii, îmbunătățește semnificativ rezultatele tratamentului, însă termenele de închidere definitivă a cavității abdominale și prevenirea complicațiilor rămân în continuare actuale [1, 14, 15].

Scopul.

Prezentarea etapelor principale ale închiderii temporare a abdomenului în cazul peritonitei extinse prin metoda laparostomiei convenționale și laparostomiei cu sistemul de vacuum aspirație la un grup de pacienți.

Materiale și metode.

În perioada 2020-2024, la clinica IMSP Institutul de Medicină Urgentă din Chișinău au fost tratați 30 pacienți cu peritonită progresivă care au necesitat intervenții etapizate repetate cu utilizarea strategiei „abdomenului deschis". Bărbați 17(56,66%), femei 13(43,33%). Vârsta medie 52,43±24,27 ani. Pacienți în vârstă de aptă muncă 73,33% (n=22). La 8(22,85%) pacienții posttraumatici, examinarea clinică efectuată cu aprecierea gradului de severitate a leziunilor. Gravitatea medie a leziunilor posttraumatice a fost: AIS=7,28±2,75; ISS=14,35±5,47; Glasgow=14,78±0,57 puncte. Au decedat 13 pacienți: 10 (33,33%) pacienți cărora li s-a efectuat laparostomie tradițională și 3 (10%) pacienți după efectuarea laparostomiei asistate de VAC. Analiza statistică a fost efectuată utilizând datele valorilor medii și deviațiilor standard.

Rezultate și discuții.

Toți pacienții (n=30) prezentau peritonită secundară de etiologie traumatică și netraumatică, cauzată de perforație și procese inflamatorii ale cavității abdominale. Sursa peritonitei secundare la 30 de pacienți a fost: apendicită acută distructivă 2(6,67%); pancreatită acută necrotică 9(30%); tromboză a vaselor mezenterice 3(10%): 2 cazuri de insuficiență a suturilor anastomozei intestinale și 1 caz de insuficiență a suturilor plăgii postoperatorii; cancer intraabdominal cu perforație intestinală 8(26,66%);leziuni posttraumatice ale organelor cavității abdominale – 8(26,66%) pacienți (tabel 1).

Toți pacienții (n=30) au fost operați în regim de urgență. În 25 cazuri de peritonită avansată, decizia de laparostomă a fost luată în timpul primei operații, cu intervenții ulterioare etapizate. La 3 pacienți laparostomia a fost completată cu sistemul de vacuum aspirație. Alți 5 pacienți în perioada postoperatorie au evoluat cu complicații severe (abcese, peritonită difuză), ce au necesitat relaparotomii „la cerere" fiind de asemenea aplicată o laparostomă, cu operații ulterioare de etapă.

Tabel 1.

Repartizarea pacienților, conform factorilor etiologici de peritonită secundară cavității peritoneală

Etiologia	n	%
Apendicită acută	2	6,67
Pancreatită acută necrotică	9	30
Tromboza vaselor mezenterice	3	10
Cancer distructiv cu perforația intestinului	8	26,66
Leziuni posttraumatice organelor abdominale	8	26,66
Total:	30	100

Finalizarea operației primare „conform programului" este posibilă prin aplicarea mai multor metode de închidere temporară a abdomenului. Prima dintre acestea este închiderea temporară a cavității abdominale cu scopul de a facilita accesul ulterior repetat, utilizând tehnica laparostomei tradiționale pasive. În funcție de metoda temporară de închidere a cavității abdominale, pacienții au fost împărțiți în două grupe: grupa I – formată din pacienții cărora li s-a aplicat tehnica laparostomiei tradiționale – suturarea decompresivă a peretelui abdominal prin aplicarea de suturi cutanate (n=27), grupul II – 3 pacienți cărora li s-a aplicat metoda laparostomiei asistate de VAC. Prezentăm etapele efectuării laparostomiei tradiționale (figura 1).

În cadrul tratamentului chirurgical etapizat, după eliminarea sursei de peritonită difuză, la 3 pacienți

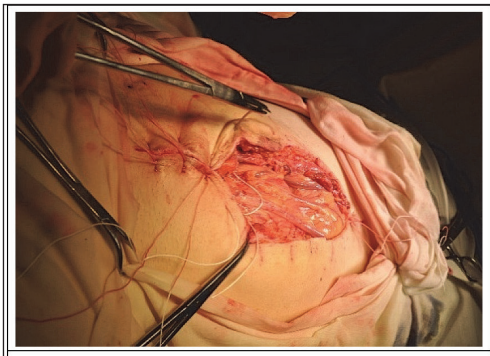


Figura1a. Formarea laparostomei prin suturi cutanate.

Figura1b. Pacient cu laparostomie înainte de re- relaparotomie.

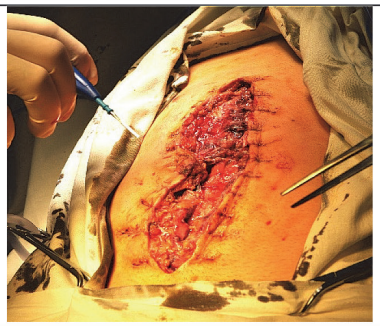


Figura 1c. Plagă laparotomică după re-re-laparotomie.

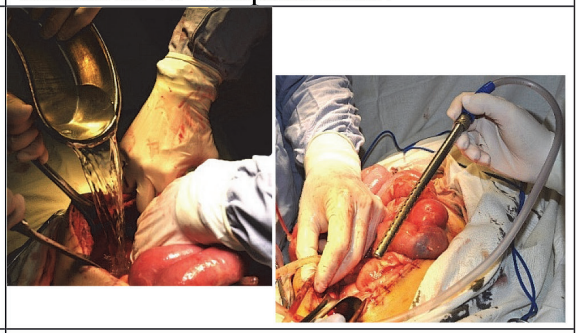


Figura 1d. Etapa de revizie și sanare a cavității abdominale

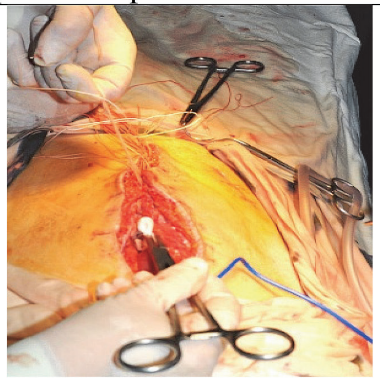


Figura 1e. Etapa eliminării laparostomei.

Figura 1f. Laparostomie suturată în straturi.

Figura 1. Tratamentul chirurgical etapizat al peritonitei cu aplicarea unei laparostomii tradiționale.

Figura 2a. Aparat pentru terapia locală cu presiune negativă.

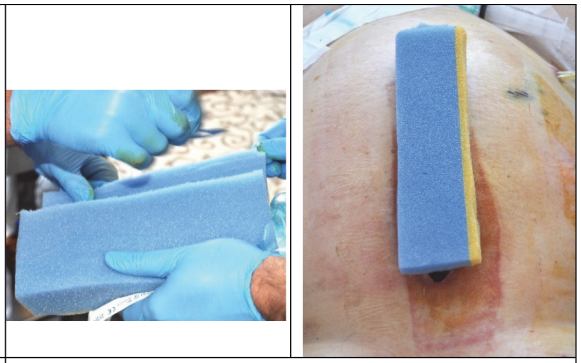
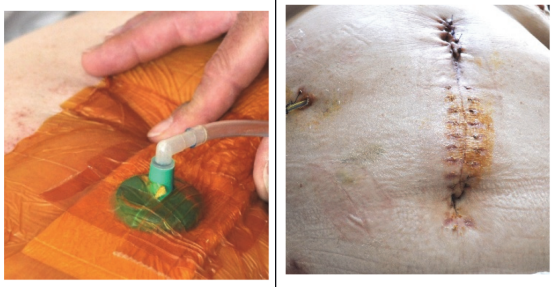


Figura 2b Utilizarea buretelui pentru umplerea și închiderea laparostomei.

Figura 2 c. Acoperirea etanșă a laparostomei cu folie.



*F2d.*Rezultatul tratamentului.

Figura 2. Etapele tratamentului chirurgical al peritonitei prin metoda laparostomiei derijată constantă cu VAC aspirație.

laparostomia a fost completată cu sistemul de VAC aspirație. Prezentăm etapele realizării laparostomiei cu sistemul de VAC aspirație (figura 2).

Stratul protector pentru organe - acoperirea abdominală a fost modelată în funcție de dimensiunile plăgii și volumul cavității abdominale. Toate organele cavității abdominale inclusive ansele intestinului subțire, au fost acoperite complet și cu grijă cu stratul protector. Canalele laterale ale cavității abdominale și rana au fost umplute cu burete, fără a se lăsa spațiu liber (figura 2b). Folia chirurgicală a fost desfășurată, rana a fost acoperită cu stratul adeziv, cu aproximativ +5 cm mai mult decât rana. Folia a fost fixată ferm asigurând etanșeitatea întregului sistem. (figura 2c). În folie s-a decupat o gaură rotundă de 1,0 cm, iar în centrul foliei transparente s-a amplasat orificiul de drenaj al aparatului cu conectarea aparatul de presiune negativă, verificarea etanșității sistemului cu lasarea sistemul în stare de funcționare.

Aspectele negative ale acestui studiu sunt caracterul retrospectiv al cercetării, precum și faptul că alegerea metodei de închidere temporară a abdomenului a rămas la latitudinea chirurgului și a dotării materiale a instituției medicale. Cel mai mare aspect negativ a fost decesul tuturor celor 3 pacienți la care tratamentul chirurgical a fost efectuat prin metoda laparostomiei asistate de vid, fapt ce se explică prin traumatisme grave, leziuni multiple ale organelor interne, peritonită severă etc.

Concluzii.

1. Managementul cu utilizarea abdomenului deschis (laparostoma) rămâne un element important în tactica medico-chirurgicală în peritonita extinsă, în special fiind justificată clinic atunci când nu este posibilă închiderea primară a cavității abdominale, în cazuri grave de peritonită cu floră anaerobă.

2. Cea mai eficientă metodă de închidere temporară a cavității abdominale este laparostomia activă cu utilizarea terapiei cu presiune negativă, care asigură controlul infecției, reduce presiunia intraabdominală cu posibilitatea închiderii treptate a cavității abdominale.

3. Alegerea metodei de închidere temporară a laparostomei trebuie să fie individuală, ținând cont de starea clinică a pacientului, de gradul de contaminare a cavității abdominale și de experiența chirurgului.

Studiul a fost realizat în *cadrul Proiectului nr.080401, Laboratorul de chirurgie hepato-pancreato-biliară din cadrul Centrului de patologie abdominală și transplant.*

Bibliografie.

1. Acosta S., Björck M. *Vacuum-assisted wound closure and mesh-mediated fascial traction: A novel technique for late closure of the open abdomen.* World J Surg. 2017;41(1):231–238.
2. Anastasiu M., Şurlin V., Beuran M. *The Management of the Open Abdomen- A Literature Review.* Chirurgia (Bucur). 2021;116(6):645-656.
3. Biancofiore G., Bindi M.L., Romanelli A.M., et al. *VAC versus Barker's vacuum pack in open abdomen treatment: a comparative study. BMC Surgery.* 2017;17:72.
4. Chiara O, Cimbanassi S, Biffl W, et. alt. *International consensus conference on open abdomen in trauma.* J Trauma Acute Care Surg. 2016; 80(1):173-83.
5. 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.
6. Coccolini F., Roberts D., Ansaloni L., et al. *Open abdomen management: Review of the literature and best practices.* World J Emerg Surg. 2025;20(1):35.
7. 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.
8. Einav S, Zimmerman FS, Tankel J, Leone M. *Management of the patient with the open abdomen.* Curr Opin Crit Care. 2021; 27(6):726-732.
9. 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.
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. 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.
12. Martinez J.L., Luque-de-León E., Ballinas-Oseguera G., et al. *Continuous peritoneal lavage associated with vacuum laparostomy: experimental basis and technical details.* Cirugía y Cirujanos. 2019;87(4):423–429.
13. Mwita C, Negesa R, Boeck M, Wandera A. *Open abdomen management and outcomes: two case reports from western Kenya and a review of literature from Africa.* Pan Afr Med J. 2019;17;32:33.
14. Pata F., Di Martino M., Ciarleglio F., et al. *Outcomes of negative pressure wound therapy for abdominal sepsis: 8-year retrospective analysis*. Antibiotics (Basel). 2023;12(11):1498.
15. Rasilainen S., Mentula P., Leppäniemi A. *Vacuum and mesh-mediated fascial traction for treatment of open abdomen: A retrospective cohort study*. J Trauma Acute Care Surg. 2020;88(1):113–119.
16. Zosimas D, Lykoudis PM, Ivanov B, Hepworth C. *Laparostomy and temporary abdominal closure outcomes in emergency non-trauma surgery and parameters affecting early definite primary fascial closure.* Minerva Chir. 2020; 75(6):419-425.

C.Z.U.: 616-009.3:616.858-07
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.3-83.17

CÂND PARKINSON NU ESTE PARKINSON – DIFICULTĂȚI DE DIAGNOSTIC ȘI MANAGEMENT AL TREMORULUI ESENȚIAL: SERIE DE CAZURI DIN CENTRUL DE TULBURĂRI DE MIȘCARE

Mădălina CEBUC[1,2], medic neurolog rezident, cercet. șt.
Elena COSTRU-TAȘNIC[1,2], dr. șt. med, cercet. șt.
Olga GAVRILIUC[1], dr. șt. med, cercet. șt.

[1]Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman", Chișinău, Republica Moldova
[2]IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova
e-mail: *madalinacebuc@gmail.com*

Rezumat.

Introducere: Tremorul (Tr), mișcare ritmică și involuntară, caracteristică pentru boli precum tremorul esențial (TE) și boala Parkinson (BP), poate fi sursă de confuzie pentru neurologul generalist.

Scopul studiului a fost identificarea dificultăților asociate diagnosticului și managementului TE în Republica Moldova, pe baza experienței Centrului de Tulburări de Mișcare.

Materiale și metode: Analiză retrospectivă a 14 cazuri clinice cu TE/TE-plus consultate în Centrul de Tulburări de Mișcare al Institutului de Neurologie și Neurochirurgie „D. Gherman" (2024–2025). Au fost colectate date demografice, clinice și terapeutice; și aplicată analiza statistică descriptivă, realizată în SPSS v. 23.

Rezultate: Din 87 pacienți suspecți de BP, 14 au fost confirmați cu TE (TE simplu 3 [21,4%], TE-plus 9 [64,3%], BP+ TE 2 [14,3%]), cu vârsta mediană la adresare 73 ani și debutul Tr 66 ani. Toți prezentau Tr kinetic și postural al membrelor superioare, cu implicarea capului (57,1%), bărbiei (7,1%) și vocii (7,1%). Simptome motorii asociate: ataxie (42,9%) și parkinsonism (21,4%). Majoritatea (57,1%) au avut tratamente anterioare cu efect parțial sau absent; propranolol 60 mg/zi a fost utilizat la inițierea managementului (78,6%).

Concluzii: Diagnosticul și managementul tremorului rămân dificile din cauza suprapunerii simptomelor TE și BP, accesului limitat la investigații funcționale, medicamentele esențiale și lipsa opțiunilor neurochirurgicale. Rezultatele subliniază necesitatea protocoalelor standardizate și a instruirii continue a neurologilor pentru optimizarea managementului pe termen lung.

Cuvinte cheie: tremor esențial, boala Parkinson, propranolol, tulburări de mișcare.

Summary. When Parkinson is Not Parkinson – Diagnostic and Management Challenges of Essential Tremor: Case Series from the Movement Disorders Center.

Introduction: Tremor (Tr), a rhythmic and involuntary movement characteristic of disorders such as essential tremor (ET) and Parkinson's disease (PD), can be a source of confusion for general neurologists.

The aim of this study was to identify the difficulties associated with the diagnosis and management of ET in the Republic of Moldova, based on the experience of the Movement Disorders Center.

Materials and Methods: A retrospective analysis of 14 clinical cases with ET/ET-plus evaluated at the Movement Disorders Center of the "D. Gherman" Institute of Neurology and Neurosurgery (2024–2025) was conducted. Demographic, clinical, and therapeutic data were collected, and descriptive statistical analysis was performed using SPSS v.23.

Results: Among 87 patients suspected of PD, 14 were confirmed with ET (simple ET 3 [21.4%], ET-plus 9 [64.3%], PD + ET 2 [14.3%]), with a median age at presentation of 73 years and tremor onset at 66 years. All patients exhibited kinetic and postural tremor of the upper limbs, with involvement of the head (57.1%), chin (7.1%), and voice (7.1%). Associated motor symptoms included ataxia (42.9%) and parkinsonism (21.4%). Most patients (57.1%) had prior treatments with partial or no effect; propranolol 60 mg/day was initiated in 78.6% of cases.

Conclusions: Diagnosis and management of tremor remain challenging due to the overlap of ET and PD symptoms, limited access to functional investigations, essential medications, and the lack of surgical options. The results highlight the need for standardized protocols and continuous training of neurologists to optimize long-term management.

Keywords: essential tremor, Parkinson's disease, propranolol, movement disorders.

Резюме. Когда Паркинсон – это не Паркинсон: трудности диагностики и лечения эссенциального тремора (Серия случаев из Центра по нарушениям движения).

Введение: Тремор (Tr), ритмичное и непроизвольное движение, характерное для заболеваний, таких как эссенциальный тремор (ET) и болезнь Паркинсона (PD), может вызывать затруднения у неврологов общей практики.

Целью исследования было выявление трудностей, связанных с диагностикой и ведением пациентов с ЕТ в Республике Молдова, на основе опыта Центра по расстройствам движений.

Материалы и методы: Проведен ретроспективный анализ 14 клинических случаев ЕТ/ЕТ-plus, наблюдавшихся в Центре по расстройствам движений Института неврологии и нейрохирургии им. «Д. Герман» (2024–2025). Были собраны демографические, клинические и терапевтические данные; выполнен описательный статистический анализ с использованием SPSS v.23.

Результаты: Среди 87 пациентов с подозрением на PD у 14 был подтвержден ЕТ (простой ЕТ – 3 [21,4%], ЕТ-plus – 9 [64,3%], PD + ЕТ – 2 [14,3%]), медианный возраст при обращении составил 73 года, дебют тремора – 66 лет. Все пациенты имели кинетический и постуральный тремор верхних конечностей, с вовлечением головы (57,1%), подбородка (7,1%) и голоса (7,1%). Сопутствующие моторные симптомы: атаксия (42,9%) и паркинсонизм (21,4%). Большинство пациентов (57,1%) ранее получали лечение с частичным или отсутствующим эффектом; в 78,6% случаев начато лечение пропранололом 60 мг/сут.

Выводы: Диагностика и ведение тремора остаются сложными из-за перекрытия симптомов ЕТ и PD, ограниченного доступа к функциональным исследованиям, необходимых лекарств и отсутствия хирургических опций. Результаты подчеркивают необходимость стандартизированных протоколов и непрерывного обучения неврологов для оптимизации долгосрочного ведения пациентов.

Ключевые слова: эссенциальный тремор, болезнь Паркинсона, пропранолол, расстройства движений.

Introducere.

Tremorul – o mișcare ritmică, oscilatorie, involuntară a unui părți a corpului[1]; reprezintă una din cele mai comune tulburări de mișcare [2]. Acesta reprezintă o trăsătură cheie a unei game variate de afecțiuni neurologice, printre cele mai frecvent întâlnite numărându-se tremorul esențial (TE) și boala Parkinson (BP), ceea ce pune o dificultate de diagnostic și management, în deosebi pentru neurologul generalist.

Definiția actuală a tremorului esențial se bazează pe Consensus Statement on the Classification of Tremors, elaborată de Grupul de Lucru pentru Tremor al Societății Internaționale de Parkinson și Tulburări de Mișcare (MDS, 2018). Astfel, stabilirea diagnosticului de TE necesită întrunire a patru criterii : tremor de acțiune izolat al membrelor superioare bilateral; o durată de cel puțin 3 ani; cu sau fără tremor în alte părți a corpului; lipsa altor semne neurologice precum distonia, ataxia și parkinsonismul [1]. În cazul întrunirii acestor parametri și identificarea unor semne neurologice suplimentare cu semnificație clinică incertă se va stabili TE-plus.

Diagnosticul de boala Parkinson este pus în cazul identificării criteriilor MDS (2015) specifice pentru formele clinice probabile sau stabilite la pacienții care manifestă parkinsonism – bradikinezie în asociere cu tremor de repaus sau rigiditate, sau prezența celor din urmă simultan [3]. Astfel, această hiperkineză poate fi o trăsătură distinctivă a BP în special în cazul fenotipurilor predominant tremorigene.

Deși TE este cea mai frecventă tulburare de mișcare, rămâne adesea confundată cu BP. Prezența formelor atipice, încadrate recent în categoria TE-plus, complică suplimentar diagnosticul. În Republica Moldova, lipsa centrelor specializate și a protocoalelor standardizate amplifică riscul de diagnostic incorect și tratament nepotrivit.

Scopul acestui studiu este de a identifica dificultățile asociate stabilirii diagnosticului și managementului tremorului esențial în Republica Moldova în baza experienței Centrului de Tulburări de Mișcare a Institutului de Neurologie și Neurochirugie „Diomid Gherman” .

Materiale și metode.

Studiul reprezintă o analiză retrospectivă a unei serii de 14 cazuri colectate în cadrul zilei consultative a Centrului de Tulburări de Mișcare a Institutului de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman” de la deschiderea acestuia în 01/09/2024 până în 16/07/2025. Au fost incluși toți pacienții consultați și diagnosticați cu TE sau TE-plus de către neurologi OG și MC în baza criteriilor MDS din 2021. Au fost excluși pacienții cărora le-a fost stabilit alt diagnostic.

Datele colectate au inclus variabile demografice (vârsta, sexul, mediul de trai), clinice (tipul, debutul și durata tremorului, prezența tulburărilor de mișcare asociate) și date referitoare la tratamentele anterioare și la cel inițiat. Având în vedere eșantionul mic (n=14) și distribuția neparametrică a variabilelor, analizele statistice descriptive au fost raportate sub formă de mediană și interval intercuartil (IQR). Analiza statistică a fost realizată cu ajutorul programului IBM SPSS Statistics (v.23, IBM Corp., Armonk, NY, SUA).

Rezultate și discuții.

Rezultatele studiului oferă o perspectivă asupra caracteristicilor clinice ale pacienților cu tremor esențial evidențiind provocările practice în diferențierea și managementul TE, TE-plus și BP, în concordanță cu datele raportate la nivel internațional.

1. Caracteristicile demografice și clinice

Au fost incluși în analiză 14 pacienți diagnosticați cu TE dintr-un total de 87 pacienți suspectați cu boala Parkinson idiopatică la trimitere. Vârsta mediană la momentul adresării a fost de 73 ani (IQR: 69,50 – 76,00)**,** iar vârsta mediană de debut a tremorului de 66 ani (IQR: 55,00–68,25). Durata mediană a bolii a fost de 11 ani (IQR: 3,75–15,00)**.**

Din aspect demografic, 4 pacienți (28.6%) erau de sex masculin și 10 (71.4%) de sex feminin. Majoritatea proveneau din mediul urban (9 (64,3% vs. 5(35,7%)), toți au fost pensionari.

Din datele epidemiologice, TE înregistrează două vârfuri de instalare – la cei <25 ani și la cei >65 ani; cu o evoluție clinică lent progresivă [4]. În această serie de cazuri, predomină debutul la vârstă înaintată, cu o mediană de 11 ani până la stabilirea diagnosticului. Cele din urmă pot fi datorate unui tablou clinic mai complex – formele TE-plus sau combinate au fost asociate cu un debut mai tardiv (p=0,038). Această observație se aliniază cu rezultatele unui studiu retrospectiv taiwanez în care pacienții cu TE-plus aveau vârste medii de adresare 77,06 ± 11,41 vs. 59,55 ± 20,63 ani, p < 0,001; și de debut a tremorului de 70,33 ± 11,42 vs. 53,30 ± 20.61 ani, p < 0,001; mai avansate față de omologii cu TE [5]. Genul masculin prezintă un debut mai tardiv a simptomelor (p=0,024). Rezultatele sunt susținute de o meta-analiză care a evidențiat că deși prevalența TE crește o dată cu înaintarea în vârstă, aceasta este mai înaltă la bărbați (0,36%, 95% CI = 0,14-1,03) față de femei (0,28%, 95% CI = 0,11- 0,79)[6]. Suplimentar, majoritatea participanților provin din mediul urban, posibil datorită proximității și vizibilității crescute a centrului în Chișinău. În linii generale, profilul pacientului cu TE/TE-plus din Republica Moldova în baza eșantionului studiat corespunde celui internațional.

Clinic, toți pacienții examinați au prezentat tremor de acțiune kinetic și postural la nivelul membrelor superioare. La unii, tremorul a implicat și alte segmente a corpului: capul 8 (57,1%); vocea

Tabel 1.

Diagnosticul diferențial între tremorul TE și BP [1,8–10].

	Tremorul Esențial	**Tremorul parkinsonian**
Axis 1 – Trăsăturile clinice		
Vârsta de debut	Bimodal: < 25 ani ; > 65 ani	>50 ani
Evoluția temporală	Lent progresiv, relativ stabilă în timp; simetric; durată de >3 ani	Lent progresiv, asimetric
Anamneza familială	Approx. 50 %	Approx. 10-15%
Sensibilitatea la medicamente/alcool	Proba cu alcool	Proba cu Levodopa
Caracteristicile tremorului		
Distribuția	Membre superioare și inferioare; cap; voce	Membre superioare și inferioare; bărbie; limbă
Condițiile de activare	Kinetic, Postural	De repaus
Frecvența	4-6 Hz	6-12 Hz
Semne asociate		
Semnele unei boli sistemice	Absente.	Patologie cardio-vasculară (Psm vascular?); Disfuncție autonomă (MSA?)
Semne neurologice	Absente.	Bradikinezie + Rigiditate (opțional)
Semne *soft* (ușoare)	Prezența lor conclude ET-plus: Ataxia, parkinsonism, tremor de repaus, tulburări cognitive	-
Axis 2 - Etiologia		
Dobândite	Expunere la alkali beta-carbinici	Expunere la toxice (pesticide)
Determinate genetic	Asocieri cu unele variații a genelor: LINGO1, SLC1A2, STK32B, PPARGC1A, CTNNA3	Forme rare/ sporadic
Idiopatic (familial/sporadic)	Predomină - familial	Predomină
Legendă: Hz, Hertz; Psm, Parkinsonsim; MSA, Atrofia Multi-Sistem.		

1 (7,1%); bărbia 1 (7,1%). Suplimentar, au fost identificate cazuri cu alte simptome motorii asociate: ataxia 6 (42,9%); parkinsonism 3 (21,4%); ataxie și parkinsonism concomitent 2 (14,3%). Diagnosticele finale, stabilite conform criteriilor MDS 2018, au evidențiat TE simplu la 3 pacienți (21,4%), TE-plus la 9 (64,3%) și BP (confirmată clinic prin criteriile MDS 2015) combinat cu TE în 2 cazuri (14,3%).

Studiul evidențiază dificultatea neurologilor generaliști de a diferenția eficient între BP și TE – diagnosticul de trimitere pentru toți pacienții evaluați în cadrul Centrului de Tulburări de Mișcare (n=87) fiind boala Parkinson. Deocamdată, tremorul esențial și cel parkinsonian prezintă trăsături cardinal opuse atunci când sunt analizate prin prisma axelor clinice și etiologice (Tabel 1). În TE, acesta este predominant postural și kinetic, cu frecvență mai înaltă (6-12Hz); pe când tremorul parkinsonian este tipic de repaus, cu frecvență mai joasă (4-6 Hz), pattern de *pill-rolling* și fenomen de reemergență. Alte trăsături, precum răspunsul la proba cu alcool, testul spiralei lui Arhimede sau a paharelor de apă, pot sprijini diagnosticul TE [2]. Însă, identificarea tremorului focal izolat, tremorul ortostatic (>12Hz), tremorul asociat poziției sau activității, sau cu debut acut sau deteriorare graduală reprezintă criterii de excludere [4]. Totuși, suprapunerea simptomelor motorii poate întârzia sau complica diagnosticul, mai ales în formele TE-plus care au predominat în cohorta studiată. Cel mai frecvent au fost remarcate ataxia și parkinsonismul: 35,7% (5 pacienți) au prezentat parkinsonism, dintre care doi au îndeplinit criteriile pentru TE și BP concomitent, ridicând întrebarea unei posibile legături între TE și BP. De asemenea, s-a remarcat o prevalență mai înaltă a afectării concomitente periferice și axiale, ceea ce, conform literaturii, poate fi asociat cu forme mai severe de TE [7].

2. Tactica de tratament.

Majoritatea pacienților au administrat anterior medicamente pentru diminuarea tremorului (8 (57,1%)). În 60% de cazuri acesta nu a adus un beneficiu, iar în 40% unul parțial (subiectiv). Printre preparatele administrate se numără levodopa/carbidopa, benzodiazepine (alprazolam, clonazepam), pramipexol, metoprolol, trihexifenidil, nici un pacient nu a avut tratament cu beta-blocante administrate anterior consultului.

Managementul pacienților primar diagnosticați cu TE a inclus inițierea tratamentului cu propranolol (60 mg/zi, în 3 prize), cu titrare progresivă și monitorizarea frecvenței cardiace în 11 cazuri (78,6%). Trei subiecți au necesitat altă tactică de tratament: doi pacienți cu BP concomitentă au beneficiat de modificarea tratamentului dopaminergic și reevaluare în dinamică; iar unul cu sindrom depresiv și contraindicații pentru β-blocante (astm bronșic) s-a inițiat un antidepresant cu monitorizarea evoluției și abordarea ulterioară a tremorului.

Diferențierea corectă a tipului de tremor permite selectarea tratamentului optim, deoarece TE și BP au mecanisme patofiziologice distincte și aplicarea aceleași strategii nu este recomandabilă [7,10–12]. Managementul TE se bazează pe tratamentul medicamentos (intermitent sau de durată) (Tabel 2), dar în unele cazuri se poate recurge la metode invazive injecționale (cu toxină botulinică) sau neurochirurgicale (talamotomie contralaterală la nivelul nucleului ventral intermediar sau stimularea cerebrală porfundă (DBS, din eng. *deep brain stimulation*)) [13–15]. Rezultatele studiului arată că tratamentul anterior a adus un beneficiu parțial în ~40% dintre cazuri, majoritatea pacienților nefiind tratați cu medicamentele de primă linie pentru TE: propranolol și primidona [15,16]. Ambele preparate posedă un nivel de recomandare A în calitate de tratament inițial în ghidurile internaționale [14–16], reducând cu 50-70% tremorul [11]. Limitarea utilizării acestora poate fi explicată prin aprehensiunea efectelor cardiovasculare, bronșic sau necesitatea dozelor terapeutice mai mari decât cele familiare neurologului, dar necesare. O dificultate suplimentară o reprezintă accesibilitatea redusă la tratament: primidona nu este comercializată pe piața locală, propranololul se găsește doar în doze mici de 10 mg per comprimat, iar niciunul dintre aceste medicamente nu este inclus pe lista preparatelor compensate prin asigurarea medicală. Toți acești factori limitează implementarea regimurilor terapeutice optime și reduc accesul pacienților la îngrijiri corespunzătoare. În rezultatul consultației, în majoritatea cazurilor s-a inițiat tratamentul cu propranolol 60 mg/zi, având în perspectivă titrarea până la doze maxime zilnice (120-320 mg/zi, per os, divizate în prize q8-12ore), fără vreun risc deosebit de complicații [15,16]. De fapt, un tratament anti-tremorigen bazat pe benzodiazepine este mult mai riscant, în particular pe termen lung, iar efectul clinic obținut este, de regulă, minim [15]. Diagnosticul eronat a BP și utilizarea preparatelor de substituție a dopaminei pot genera reacții adverse de la intoleranță gastro-intestinală la psihoze [17,18], în special într-o populație geriatrică vulnerabilă, așa cum este eșantionul de studiu. Un răspuns pozitiv al tremorului la levodopa trebuie să suscite întrebări referitor la etiologia acestuia – posibila afectarea a căilor cerebelo-talamo-corticale prin deficit dopaminergic [7].

Tabel 2.

Opțiunile de tratament al TE după grad de eficacitate/recomandare[14–17].

Substanța activă	Grupa farmacologică	Doze terapeutice	Tmax; T1/2*	Reacții adverse
Preparate de primă linie, recomandare A				
Propranolol[1]	β-blocant neselectiv	120-320 mg/zi (titrarea dozei)	1-4 h; 3-6 h	Bradicardie, bronhospasm, discomfort abdominal, disfuncție erectilă
Primidona[1]	Barbiturat/ antiepileptic	50-62.5 mg/zi (titrarea dozei cu 250mg/sapt.)	2-4h; 7-22h	Sedare, somnolență, reacția de hiperexcitare acută
Preparate de linia a doua, recomandare B				
Topiramat[1]	Antiepileptic	>200 mg/zi (titrarea dozei)	~ 2h; 19-23 h	Parestezii, tulburări de memorie, anorexie
Gabapentina	Antiepileptic	1200-1800 mg/zi (titrarea dozei)	2-3h; 5-7h	Adaos ponderal, iritabilitate
Sotalol	β-blocant neselectiv	-**	2-4h; 10-20h	Bradicardie, oboseală
Atenolol	β-blocant neselectiv	25-50mg/zi**	3-6h; 6-7h	Confuzie, amețeli
Alprazolam	Benzodiazepina	0,25-0,5 q6-8h** (titrarea dozei, max. 4g/zi)	1-2h; ~11,2h	Somnolență, confuzie, ataxie
Preparate de linia a treia, recomandare C				
Nadolol	β-blocant neselectiv	40-80mg/zi**	~2.7h; 20-24h	Insomnie
Clonazepam	Benzodiazepina	0,5mg qHS (titrarea dozei, max. 6mg/zi)	1-4h; 30-40h	Sedare, tulburări cognitive

[1]De privilegiat selecția agentului terapeutic. Primidona și propranololul reduc cel mai puternic tremorul[11].
*În condițiile unui adult sănătos și în lipsa inducției enzimatice
** Nu sunt oferite recomandări precise de doze eficiente off-label în TE

Investigațiile funcționale, precum DaTscan, pot clarifica diagnosticul și sprijini diferențierea etiologică [19]. În caz de răspuns medicamentos insuficient, se recomandă terapii invazive, inclusiv opțiuni neurochirurgicale precum DBS (*Deep Brain Stimulation*), indisponibile în prezent în țară, ceea ce limitează accesul la tratamente avansate.

Studiul prezintă mai multe avantaje. Datele au fost colectate direct de la pacienți într-un cadru clinic, oferind o imagine realistă asupra caracteristicilor tremorului esențial și TE-plus în populația din Republica Moldova. Analiza diferențelor între sexe, mediul de trai, precum și corelațiile dintre parametrii clinici relevanți – cum ar fi vârsta debutului, durata bolii și răspunsul la tratamente; oferă informații utile pentru personalizarea managementului pacienților și generează ipoteze pentru cercetări viitoare.

Totuși, rezultatele trebuie interpretate cu prudență datorită unor limitări evidente. Eșantionul redus numeric și designul transversal nu permit generalizarea concluziilor și nu pot stabili relații cauzale. De asemenea, datele privind eficacitatea tratamentului anterior se bazează pe raportarea subiectivă a pacienților, iar populația provenind dintr-un singur centru limitează aplicabilitatea rezultatelor la alte grupuri. Aceste aspecte subliniază necesitatea unor studii adiționale, cu eșantion mai mare și cu includerea unor parametri obiectivi suplimentari.

Pe plan mai larg, rezultatele studiului au implicații importante. La nivelul pacientului, diagnosticul tardiv sau eronat alterează calitatea vieții prin pierderi funcționale, costuri financiare și stigmatizare. Suplimentar, se accentuează povara asupra sistemului de sănătate prin irosirea resurselor – parcurs diagnostic prelungit, investigații și tratamente inutile. Cercetarea, evidențiază necesitatea familiarizării neurologilor generaliști cu criteriile diagnostice ale celor mai comune tulburări de mișcare și importanța existenței unui centru specializat în acest sens. În vederea îmbunătățirii situației, se pot propune mai multe soluții:

– Inițiative educaționale: formarea continuă a neurologilor generaliști pentru recunoașterea diferențelor cheie și a steguleților roșii între tipurile de tremor și aplicarea corectă a criteriilor clinice.

– Ghiduri și protocoale specializate: dezvoltarea și implementarea protocoalelor clinice naționale; crearea unor algoritmi și teste de diagnostic standardizate, ușor de aplicat în practica clinică.

– Cercetări viitoare: studii suplimentare asupra criteriilor, biomarkerilor, tehnicilor imagistice și a instrumentelor de diagnostic pentru diferențierea precisă a TE de BP și alte tremoruri.

Concluzii.

Experiența Centrului de Tulburări de Mișcare a Institutului de Neurologie și Neurochirugie „Diomid Gherman" evidențiază dificultăți de diagnostic și management al pacienților cu tremor. Diferențierea între TE și BP rămâne o provocare pentru neurologii generaliști, mai ales în cazul suprapunerii simptomelor motorii. Erorile de diagnostic au un cost semnificativ atât clinic, cât și psihosocial: cei diagnosticați incorect cu BP pot fi expuși inutil la tratamente dopaminergice, cu riscul reacțiilor adverse, iar etichetarea eronată generează anxietate și afectează calitatea vieții.

Această realitate subliniază necesitatea consolidării dimensiunii educaționale și a politicilor de sănătate. În plus, absența investigațiilor imagistice funcționale (ex. DaTscan), indisponibilitatea constantă a medicamentelor esențiale și lipsa opțiunilor neurochirurgicale pentru formele avansate, limitează semnificativ acuratețea diagnosticului, accesul la tratament și eficiența managementului pe termen lung.

Bibliografie.

1. Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, Elble RJ, Hallett M, Louis ED, et al. *Consensus Statement on the classification of tremors from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society.* Mov Disord. 2018;33:75–87.

2. Lenka A, Jankovic J. *Tremor Syndromes: An Updated Review.* Front Neurol. 2021;12:1–17.

3. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. *MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease.* Mov Disord. 2015;30:1591–601.

4. Sepúlveda Soto MC, Fasano A. *Essential tremor: New advances.* Clin Park Relat Disord. 2020;3:100031.

5. Lolekha P, Dharmasaroja P, Uransilp N, Sukphulloprat P. *The differences in clinical characteristics and natural history between essential tremor and essential tremor plus.* Sci Rep. 2022;1–7.

6. Song P, Zhang Y, Zha M, Yang Q, Ye X, Yi Q, et al. *The global prevalence of essential tremor , with emphasis on age and sex : A meta-analysis.* J Glob Health. 2021;11:1–8.

7. Angelini L, Paparella G, De Biase A, Maraone A, Panfili M, et al. *Longitudinal study of clinical and neurophysiological features in essential tremor.* Eur J Neurol. 2023;30:631–40.

8. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Marek K, Litvan I. *MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson' s Disease.* Mouv Disord. 2015;30.

9. Gavriliuc O, Fala P, Gavriliuc M, Andrușca A. *Tremorul Esențial - Criterii de Diagnostic și Modalități de Tratament.* Bul Acad Stiint a Mold. 2021;25–9.

10. Haubenberger D, Hallet M. *Essential tremor.* N Engl J Med. 2018;378:1802–10.

11. Kosmowska B, Jadwiga W. *The Pathophysiology and Treatment of Essential Tremor : The Role of Adenosine and Dopamine Receptors in Animal Models.* Biomolecules. 2021;

12. Dirkx MF, Bologna M. *The pathophysiology of Parkinson's disease tremor.* J Neurol Sci. 2022;435:120196.

13. Zhang M, Li W, Hu L, Chen L, Yang L, Zhang T, et al. *Oral propranolol for treatment of the subgroups of essential tremor : a systematic review and meta- analysis protocol.* BMJ Open. 2020;1–5.

14. Pal PK. *Guidelines for management of essential tremor.* Ann Indian Acad Neurol. 2011;14:25–8.

15. Ferreira JJ, Mestre TA, Lyons KE, Benito-león J. *MDS Evidence-Based Review of Treatments for Essential Tremor.* Mouv Disord. 2019;34:950–8.

16. Ghanekar S, Zesiewicz T. *Treatment of Essential Tremor.* Pract Neurol. 2023;20–3.

17. Knox C, Wilson M, Klinger CM, Mark F, Oler E, Wilson A, et al. *DrugBank 6.0: the DrugBank Knowledge base for 2024.* Nucleic Acids Res. 2024;52:1265–75.

18. Spindler, Meredith A. TD. *Pharmacologic treatment of parkinson disease.* UpToDate. 2021;

19. Bega D, Kuo PH, Chalkidou A, Grzeda MT, et al. *Clinical utility of DaTscan in patients with suspected Parkinsonian syndrome: a systematic review and meta-analysis*. npj Park Dis. 2021;7.

CZU: 616.13:616.24:614.4
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.3-83.18

EDEMUL PULMONAR ACUT – FACTOR CRITIC AL MORTALITĂȚII LA PACIENȚII CU BOALĂ CRONICĂ DE RINICHI

Iuliana SMOLENSCHI, doctorand,
Sergiu MATCOVSCHI, dr. hab. șt. med., prof. univ.,
Lilia VLASOV, dr. șt. med., conf. univ.,
Natalia CAPROȘ, dr. în șt. med., prof. univ.
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Chișinău, Republica Moldova
e-mail: *romaniuciulia18@mail.ru*

Rezumat.
Edemul pulmonar acut (EPA) este o complicație frecventă la pacienții cu boală renală cronică (BCR). Acest studiu își propune să analizeze incidența EPA ca principală cauză de deces la pacienții cu BCR. Am evaluat 55 de pacienți cu boală cronică de rinichi incluzând examinările clinice, datele de laborator și investigațiile paraclinice, datele fiind prelucrate statistic. Rezultatele evidențiază că edemul pulmonar acut reprezintă principala cauză de deces în rândul pacienților cu BCR, observată la 58% dintre pacienți. Diferențele de mortalitate între sexe sugerează un risc crescut pentru bărbați, dependent de vârstă sau alți factori de risc cunoscuți, ceea ce impune o abordare personalizată a îngrijirii în funcție de sex.
Cuvinte cheie : Edem pulmonar, boală cronică renală, mortalitate.

Summary. Acute pulmonary edema – critical mortality factor in patients with chronic kidney disease.
Acute pulmonary edema (APE) is a common complication in patients with chronic kidney disease (CKD). This study aims to analyze the incidence of APE as the main cause of death in patients with CKD. We evaluated 55 patients with CKD including clinical examinations, laboratory data and paraclinical investigations, and the data were statistically processed. The results revealed that acute pulmonary edema is the main cause of death among patients with CKD, observed in 58% of patients. The differences in mortality between sexes suggest an increased risk for men, dependent of age or other known risk factors, which requires a personalized approach to care according to sex.
Keywords: Pulmonary edema, chronic kidney disease, mortality.

Резюме. Острый отек легких – критический фактор смертности у больных с хронической болезнью почек.
Острый отек легких (ООЛ) является распространенным осложнением у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). Целью данного исследования является анализ частоты ООЛ как основной причины смерти у пациентов с ХБП. Мы провели обследование 55 пациентов с ХБП, включающее клиническое обследование, лабораторные данные и параклинические исследования, после чего данные были статистически обработаны. Результаты показывают, что острый отек легких является основной причиной смерти среди пациентов с ХБП, наблюдаясь у 58% пациентов. Различия в смертности между полами указывают на повышенный риск у мужчин, зависимо от возраста или других известных факторов риска, что требует персонализированного подхода к лечению в зависимости от пола.
Ключевые слова: Отек легких, хроническая болезнь почек, смертность.

Introducere.

Edemul pulmonar acut (EPA) este o complicație frecventă și severă la pacienții cu boală cronică de rinichi (BCR), în special la cei aflați în tratament prin hemodializă. Congestia pulmonară, supraâncărcarea volemică este raportată la aproximativ 45% dintre pacienți în unele cohorte de hemodializă, iar EPA este asociat cu creșteri semnificative ale riscului de internare în terapie intensivă și deces în staționar [1,3].

Prevalența BCR a crescut semnificativ în ultimele decenii, ceea ce creşte şi numărul pacienţilor expuşi complicaţiilor cardiopulmonare. Datele din studii observaționale indică o creștere a mortalității prin edemul pulmonar acut asociat bolii cronice de rinichi odată cu înaintarea în vârstă [2]. În populaţia cu BCR, EPA contribuie substanţial la admiterea în terapie intensivă şi la decesele legate de complicaţii cardiopulmonare; mortalitatea asociată în studii de cohortă pentru pacienţii dializaţi poate ajunge la ~10% în cazurile severe [3].

Un studiu recent realizat în Statele Unite a raportat că aproximativ 14% dintre pacienții aflați în program de hemodializă au prezentat unul sau mai multe

episoade de edem pulmonar pe parcursul a doi ani, dintre care peste 80% au necesitat tratament în regim de spitalizare, comparativ cu gestionarea exclusivă în departamentul de urgență [4].

Scop.

Studiul de față are ca obiectiv evaluarea frecvenței edemului pulmonar acut în calitate de cauză principală a mortalității la pacienții cu boală cronică de rinichi.

Materiale și metode.

În studiu au fost incluși 55 pacienți internați și decedați în SCM "Sf. Treime", or. Chișinău în perioada 2022-2023**.** Dintre cei 55 de pacienți, cu o vârstă medie de 47,04 ± 12,4 ani (interval 18–88 ani), 29 erau hemodializați, iar 26 nehemodializați**.** Au fost analizate foile de observație clinică, incluzând examinările clinice, datele de laborator și investigațiile paraclinice. Rezultatele au fost prelucrate statistic prin metode de analiză descriptivă și corelațională. Evaluarea, diagnosticul și tratamentul s-a bazat pe recomandările Ghidurilor europene.

Rezultate și discuții.

Analiza procentuală a grupului de studiu în funcție de prezența edemului pulmonar evidențiază diferențe între grupul nedializat și cel dializat. În rândul pacienților nehemodializați, 59,1% au prezentat edem pulmonar acut, în timp ce 40,9% nu au manifestat această complicație, indicând că o proporție semnificativă a pacienților cu boală renală cronică netratată prin dializă dezvoltă EPA.

În grupul pacienților dializați, 65,6% din pacienți au prezentat edem pulmonar, iar 34,4% nu au avut această manifestare. Aceste rezultate sugerează o incidență mai mare a edemului pulmonar în rândul pacienților dializați comparativ cu cei non-dializați, ceea ce poate fi explicat prin modificările hemodinamice și volumice asociate procedurii de dializă, precum și prin prezența comorbidităților cardiace frecvente în acest grup.

Diferența dintre proporția pacienților dializați și nedializați cu EPA, totuși nu este semnificativă statistic ($p = 0.84$).

În literatura actuală, prevalența EPA variază aproximativ între 15–30% la pacienții dializați și 5–10% la pacienții cu BCR avansată, dar nedializați, cu valori mai ridicate la cei cu insuficiență cardiacă sau control inadecvat al volumului [2,4].

Factori determinanți majori: supraîncărcarea volemică (aport excesiv de sodiu/lichide, ultrafiltrare inadecvată), disfuncție diastolică sau sistolică a ventriculului stâng, crize hipertensive și anemie severă. Conform datelor obținute, mortalitatea prin edem pulmonar acut la pacienții cu boală cronică de rinichi prezintă o tendință ascendentă odată cu progresia disfuncției ventriculare stângi și vârsta avansată. Astfel, rata mortalității a fost estimată la 18% în rândul pacienților sub 60 de ani, la 22% în grupa de vârstă 60–74 de ani, respectiv la 60% în cazul pacienților cu vârsta ≥75 de ani.

Mortalitatea spitalicească în edemul pulmonar acut a variat neconcludent în funcție de fracția de ejecție a ventriculului stâng. Nu s-au identificat variații semnificative determinate de prezența hemodializei, în toate fenotipurile FE, astfel încât diferențele prognostice între fracția de ejecție redusă și fracția de ejecție prezervată se atenuează în prezența disfuncției renale.

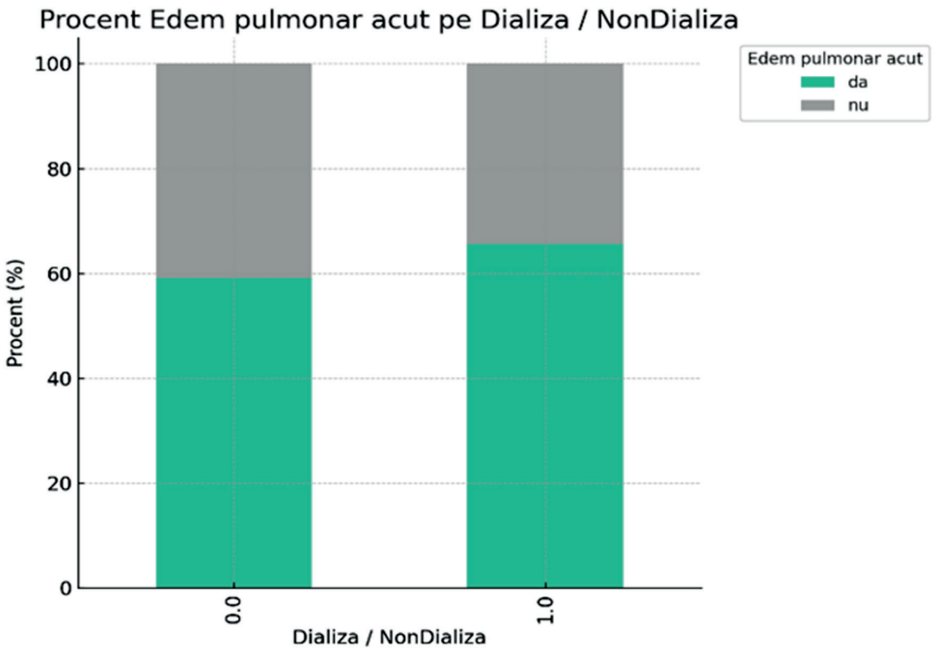


Figura 1. Frecvența edemului pulmonar acut la pacienții cu BCR.

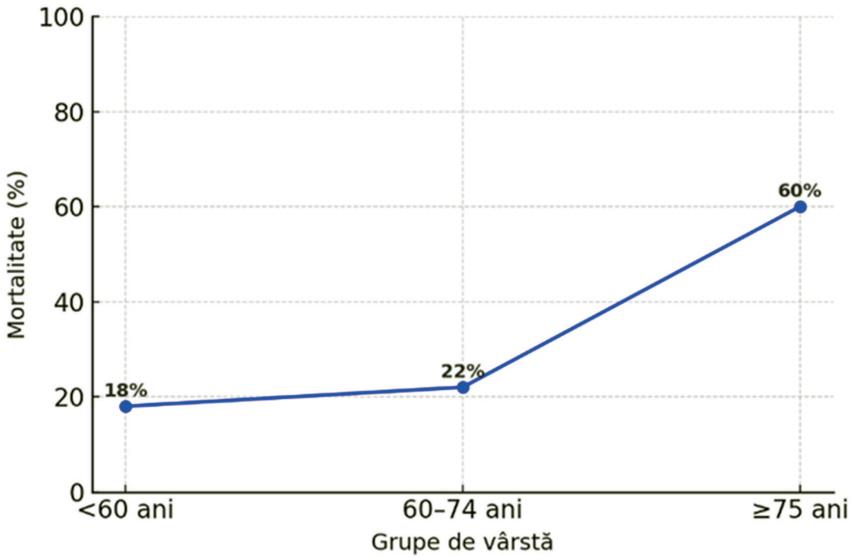


Figura 2. Mortalitatea prin EPA la pacienți cu BCR în funcție de vârstă.

EPA poate avea origine cardiacă sau non-cardiacă, însă diferențierea între cele două forme pe baza unui singur parametru, precum contractilitatea ventriculului stâng, se dovedește adesea dificilă, în special la pacienții cu boală renală cronică în stadiu terminal, a căror balanță hidrică este influențată de aportul excesiv de sodiu și apă [5]. La acești pacienți, disfuncția cardiacă este frecvent prezentă ca urmare a supraîncărcării volemice (anemie, fistule arteriovenoase, efectele dializei) sau a supraâncărcării presionale (hipertensiune arterială, ateroscleroză), ceea ce favorizează dilatarea ventriculului stâng, hipertrofia ventriculară și ischemia miocardică relativă. Este plauzibil ca această patologie cardiovasculară asociată să contribuie direct sau indirect la apariția edemului pulmonar acut. Prin urmare, o evaluare integrată a statusului cardiovascular — incluzând antecedentele de boli cardiace, comorbiditățile concomitente, precum și datele ecocardiografice și electrocardiografice ar oferi o imagine amplă cu un management corect [6].

Au fost analizate diferențele de distribuție pe sexe în rândul pacienților decedați cu edem pulmonar acut asociat bolii cronice de rinichi. Rezultatele au arătat o predominanță a sexului masculin, cu 20 de cazuri (66,7%), comparativ cu 10 cazuri la sexul feminin (33,3%). În eșantionul studiat, bărbații au reprezentat aproximativ 2/3 din decesele prin EPA asociat bolii cronice de rinichi, confirmând tendința descrisă și în literatura de specialitate, conform căreia sexul masculin constituie un factor de risc pentru mortalitatea în acest context.

Posibile mecanisme discutate în literatură: prevalență mai mare a hipertensiunii, bolii coronariene și disfuncției ventriculare stângi la bărbați; profilul hormonal (protecția parțială estrogenică la femei premenopauză); diferențe în controlul tensiunii arteriale și aderența la tratament.

Concluzii.

Edemul pulmonar acut este o complicație frecventă și severă la pacienții cu boală cronică de rinichi, asociată cu mortalitate ridicată indiferent de fracția de ejecție și cu un risc mai mare de deces la bărbați. Aceste constatări subliniază necesitatea monitorizării stricte a statusului volemic și a unei abordări eficiente a managementului cardiovascular.

Bibliografie.

1. Rao M, Bandela PV, Bandi VK, et al. *Pulmonary function tests in patients with chronic kidney disease: a cross-sectional study*. Indian J Nephrol. 2020;30(4):270–276.
2. Douvris A, Chan CT. *Pulmonary edema in hemodialysis: mechanisms and management.* Semin Dial. 2017;30(3):230–35.
3. Francis, A., Harhay, M.N., Ong, A.C.M. *et al. Chronic kidney disease and the global public health agenda: an international consensus*. Nat Rev Nephrol 20, 473–485 (2024).
4. Plantinga L., King M., Tahsin M. et al. *Burden and correlates of readmissions related to pulmonary edema in US hemodialysis patients: a cohort study.* Nephrology Dialysis Transplantation, Volume 33, Issue 7, July 2018, Pages 1215–1223.
5. Hasegawa, S., Nakano, S., Tanno, J. *et al. Effect of cardiovascular risk factors and time of hospital presentation on mortality of maintenance hemodialysis patients presenting with acute pulmonary edema*. Ren Replace Ther 3, 8, 2017.
6. Jimnaz PA, Kharim AA. *Acute pulmonary oedema in chronic dialysis patients, causes, clinical course and outcome admitted into emergency department.* Int J Adv Med 2017;4:1541- 6.

CZU: 616.24-036.12:616.12-008.331.1-039.42-036.22
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.3-83.19

ABORDAREA MULTIDIMENSIONALĂ ȘI SCORURILE DE STRATIFICARE A RISCULUI DE MORTALITATE ÎN BRONHOPNEUMOPATIA OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ

Ana POPA[1], dr. în șt. med., cercetător științific,
Tatiana HARGHEL[1,2], doctorand,
Natalia CAPROȘ[2], dr. în șt. med., prof. univer.
Sergiu MATCOVSCHI[2], dr. în șt. med., prof. univer.
[1]IMSP Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime”,
[2]IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
e-mail: *popaana2805@gmail.com*

Rezumat.
Boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) este asociată cu manifestări sistemice și frecvente comorbidități cardiovasculare. Acestea influențează semnificativ prognosticul pacienților. Am evaluat prospectiv 426 pacienți internați cu exacerbări de BPOC, folosind spirometrie, chestionare CAT și mMRC, indici de comorbiditate și biomarkeri. Predictorii independenți ai mortalității au fost BNP crescut, FEV1 scăzut și scorul CODEX ridicat. Evaluarea multidimensională permite o stratificare prognostică mai precisă decât spirometria singură.
Cuvinte cheie: BPOC, mortalitate, comorbidități, CODEX, BNP.

Summary. Multidimensional approach and mortality risk stratification scores in chronic obstructive pulmonary disease.
Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is associated with systemic manifestations and frequent cardiovascular comorbidities. These comorbidities significantly affect patient prognosis. We prospectively evaluated 426 hospitalized patients with COPD exacerbations using spirometry, CAT and mMRC questionnaires, comorbidity indices, and biomarkers. Independent predictors of mortality included elevated BNP, reduced FEV1, and higher CODEX score. Multidimensional assessment provides superior prognostic stratification compared to spirometry alone.
Keywords: COPD, mortality, comorbidities, CODEX, BNP.

Резюме. Многопараметрический подход и шкалы стратификации риска смертности при хронической обструктивной болезни лёгких.
Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) сопровождается системными проявлениями и частыми сердечно-сосудистыми сопутствующими заболеваниями. Эти сопутствующие заболевания значительно влияют на прогноз пациентов. Мы проспективно оценили 426 госпитализированных пациентов с обострениями ХОБЛ, используя спирометрию, опросники CAT и mMRC, индексы сопутствующих заболеваний и биомаркеры. Независимыми предикторами смертности оказались повышенный BNP, снижение ФЕВ1 и высокий индекс CODEX. Многопараметрическая оценка обеспечивает более точную стратификацию прогноза, чем спирометрия.
Ключевые слова: ХОБЛ, смертность, сопутствующие заболевания, CODEX, BNP.

Introducere.

Evaluarea pacientului cu BPOC se bazează pe prezența simptomelor, riscul exacerbărilor, severitatea modificărilor spirometrice și identificarea comorbidităților.

În 1955, Dornhorst T., pentru prima dată, a descris două fenotipuri clinice ale BPOC clasic *Blue Bloaters* și *Pink Puffers*; ulterior, fiind descrise și alte tipuri de fenotipuri [1]: *Overlap* sau mixt BPOC – astm, bronșectazii, exacerbator și comorbidități.

Anterior, stadializarea BPOC a fost determinată doar prin utilizarea funcției pulmonare (spirometria). Pentru aprecierea gradului de severitate BPOC, de obicei, se utilizează VEMS. La momentul actual, BPOC se consideră o boală cu manifestări sistemice (pierderea masei corporale, slăbiciune musculară, osteoporoză, anemie etc.), care nu pot fi apreciate doar după funcția pulmonară [2].

Studiul ECLIPSE a demonstrat că, indiferent de VEMS, frecvența exacerbărilor reprezintă un factor de risc separat pentru prognostic, stratificând pacienții cu BPOC în grupul celor cu exacerbări frecvente, cu un prognostic mai puțin favorabil (declin semnificativ al funcției pulmonare, calitate a vieții mai redusă, inflamație mai accentuată în căile aeriene, rată mai

mare de mortalitate) şi în grupul cu exacerbări rare, cu un risc mai mic [1].

Conform definiţiei GOLD (*Strategia Globală pentru Bronhopneumopatie Obstructivă Cronică,* 2016) în clasificarea BPOC se menține distribuirea în grade de severitate în funcţie de VEMS, exprimat ca procent din prezis, cu limitele de 80%, 50% şi de 30%, și include stadializările I-IV, într-o stratificare complexă, per grupuri: A, B, C şi D [1].

Noua evaluare reprezintă o schimbare radicală de viziune adăugând, pe lângă gradul de obstrucţie bronșică, şi alţi trei parametri importanţi: simptomele, evaluate cu ajutorul chestionarului CAT (*COPD Assessment Test*), scala mMRC (*modified Medical Research Council*, chestionarul modificat al consiliului medical de cercetare din Marea Britanie), frecvenţa exacerbărilor și prezenţa comorbidităţilor.

În baza rezultatelor obținute în testului de evaluare a BPOC potrivit chestionarului CAT, în studiul lui Pisarenco S. și al., se indică o calitate a vieții, la bolnavii de diverse vârste, neuniformă, determinată de severitatea maladiei. Astfel, la toţi (100%) bolnavii vârstnici şi senili, BPOC a avut impact foarte mare asupra calității vieţii. Cu toate acestea, la tineri şi la maturi, impactul n-a fost atât de marcant: în 11,3% din cazuri nu a fost înregistrat; în 27,4% din cazuri a avut o prezență nesemnificativă; în 35,5% din cazuri a fost înregistrat un impact mare și doar în 25,8% din cazuri – un impact foarte mare [3].

Folosind chestionarul CAT pentru investigarea simptomelor, Woodruff K. și colegii săi au constatat că simptomele respiratorii (tusea și spută), cât și alte simptome sistemice mai puțin specifice (dispneea, respirația șuierătoare și limitarea activităților) sunt distribuite în mod egal între pacienții cu BPOC, indiferent dacă există o afectare a VEMS [4]. Deși chestionarul CAT este unul destinat BPOC, majoritatea domeniilor sale sunt destul de nespecifice și pot reflecta boli respiratorii concomitente (astm bronsic și bronșiectazii) și boli nerespiratorii (obezitate, boli cardiovasculare, insuficiență cardiacă și depresie) [5].

Celli B. şi colegii săi au propus indicele BODE pentru aprecierea efectelor sistemice ale BPOC. Ulterior, în practica medicală, pentru aprecierea gradului de severitate BPOC, au fost introduse mai mule scoruri multidimensionale: e-BODE, BODEx, ADO, DOSE, comorbiditățile fiind încorporate doar în scorurile CODEX, COTE, COMCOLD [6].

Scorul CODEX include următorii parametri: comorbidități (estimate prin indicele *Charlson*), VEMS, gradul de severitate a dispneei (după scala *Medical Research Council*) şi exacerbări severe anterioare. Autorii au dovedit că abordarea multidimensională a pacientului cu BPOC este o strategie simplă şi nu necesită echipament special, cu valoare predictivă bună [7].

Utilizarea în practica clinică a mai multor indici, cu includerea comorbidităților, constituie un instrument forte, care permite o mai bună stratificare a pacienților cu BPOC, în funcție de riscul comorbidităților de a dezvolta un prognostic mai puțin favorabil și în identificarea pacienților supuși unui risc sporit, care au nevoie de un tratament personalizat [8,9].

Studiile precedente referitoare la comorbidităţi şi la corelaţiile acestora cu riscul de internare şi de reinternare din cauza BPOC au arătat rezultate controversate. Studiile efectuate cu utilizarea instrumentelor validate în evaluarea comorbidităţilor (indicele Charlson) au demonstrat că prezenţa lor sunt predictivi pentru spitalizare în BPOC, dar și în BCV. S-a atestat o durată de spitalizare cu mult mai mare la pacienții afectați de mai multe comorbidități. Comorbiditățile au fost corelate la numărul de respitalizări, în BPOC şi în alte boli, la 3 luni după externare [6].

În mod problematic, scorurile de stratificare a riscurilor actuale includ insuficient riscul cardiovascular crescut, asociat cu BPOC. S-a realizat încercarea de a măsura efectul relevant al comorbidităților multiple concomitente cu BPOC asupra rezultatelor obținute, în special asupra ratei de mortalitate, folosind mai mulți indici sau scoruri, neproiectate întotdeauna exclusiv pentru pacienții cu BPOC [10].

Scopul lucrării.

Scopul lucrării este identificarea predictorilor de mortalitate la pacienții cu BPOC printr-o evaluare multidimensională care include funcția pulmonară, comorbiditățile și biomarkeri cardiovasculare.

Material şi metode.

În prezentul studiu au fost incluși 426 de pacienți, internați cu exacerbarea BPOC în Clinica de Pulmonologie a IMSP SCM „Sfânta Treime“, în perioada anilor 2015-2019. Pacienţii reprezentau o structură socioeconomică şi etnică comparabilă.

Pacienții au fost incluși în studiu în ordinea internării și în baza consimțământului informat. Consimțământul informat scris a fost obținut de la fiecare pacient în momentul internării și a fost aprobat de către Comitetul de Etică a Cercetării USMF „Nicolae Testemițanu”, numărul de omologare 17/12 din 11.12.2015.

Diagnosticul clinic al BPOC a fost suspectat la pacienții cu simptome respiratorii persistente și cu limitarea fluxului de aer, provocată de anomaliile depistate la nivelul căilor respiratorii și/sau al alveolelor, și a fost confirmat prin raportul VEMS / CVF < 70% postbronhodilatator [7].

Pacienții implicați în studiu au fost evaluați conform protocolului național [11], conform recomandărilor GOLD 2016 [12]. Clasificarea inițială a BPOC, în baza GOLD, s- a bazat exclusiv pe reducerea VEMS, caracteristică decisivă în limitarea fluxului de aer.

Rezultate și discuții.

Au fost investigați 426 de pacienți cu BPOC, dintre care bărbații au predominat (n – 268; 62,91%), în comparație cu femeile (n – 158; 37,09%, p<0,0001).

Analizând vârsta medie a pacienților am constatat, că acest parametru a variat între 25 și 82 de ani, valoarea medie a pacienților din Lotul total a constituit 64,48± 0,9 de ani, bărbații fiind mai tineri decât femeile (63,18 ± 0,3 vs 66,73± 0,9 ani, p<0,05).

În funcție de design-ul studiului, Lotul total a fost divizat în: Lotul I – 218 (51,90%) pacienți cu BPOC și în Lotul II – 208 (48,82%) pacienți cu BPOC, cu comorbidități cardiovasculare de origine coronariană (CCV). Studierea prospectivă a datelor demografice a relevat următoarele rezultate: la nivel de vârsta medie a pacienților, diferențe dintre Lotul I și Lotul II (64,26 ± 0,3 vs 64,98± 0,9, ani, respectiv, p > 0,05) nu s-au atestat.

Dispneea, cu caracter expirator, și *wheezing*-ul au fost principalele simptome, acuzate de majoritatea pacienților – 378 (90,60%) de cazuri, iar 40 (9,4%) de pacienți nu au prezentat dispnee. Durata dispneei, în medie, este de 7 (±1,5) ani.

Valorile medii ale indicilor funcției respiratorii externe, la pacienții cu BPOC (în procente de la valorile normale), au sugerat alterarea funcției respiratorii externe și gradele de severitate în obstrucția bronșică. Dereglarea permeabilității bronșice a fost confirmată prin diminuarea constantelor dinamice pulmonare: VEMS – la pacienții din Lotul I și la cei din Lotul II.

Volumul expirator maxim 1 secundă (VEMS), la pacienții din Lotul I, a constituit valoarea medie de 63,09±21,19, iar, la cei din Lotul II, valoarea medie a constituit 43,45±21,19, respectiv, (pL1-L2= 0.2903). Capacitatea pulmonară a fost mai redusă la pacienții din Lotul II, în comparație cu cei din Lotul I (59,09±29.26 vs 64,08±29.26, IÎ 95%: 4.2-14.09, p=0.0290). Indicele *Tiffeneau* a fost mai redus la pacienții din Lotul II versus cei din Lotul I (56,83±16.18 vs 69,01±16.18, IÎ 95%: 3.00-21.09, p= 0.0093).

Proporția predominantă a pacienților din Lotul total, clasificați în funcție de trăsăturile clinice, a fost reprezentată de categoria B, spre deosebire de categoriile C sau D – 172 (40,40%) vs 144 (33,80%) vs 110 (25,80%), respectiv. Pacienții din categoriile C și D au prevalat – 254 (59,60%, p<0.001). Aceeași tendința s-a estimat și la pacienții din Loturile I și II de comparație: au predominat pacienții din categoria B, în comparație cu alte categorii – C, D.

Rezultatele testului *CAT* a demonstrat o variabilitate neînsemnată (pL2-L1>0,05) între loturile de studiu – 14,14±6.45 vs 15,13±6.45, respectiv, și a fost mai mare la bărbații în vârstă, cu impact asupra calității vieții. Scorul total al testului *CAT*, la pacienții cu exacerbări frecvente din Lotul total era de 23,3±5,34 puncte, iar la cei cu exacerbări rare – 11,6±5,36 puncte (p< 0.0001).

Diferențe semnificative, între pacienții din Loturile I și II (15,13 vs 14,14 pL2-L1>0,05), în funcție de CAT și în scorul mMRC (3,10 vs 2,87, respectiv, pL2-L1>0,05) nu au fost atestate, deși calitatea vieții evaluată în baza chestionarului *CAT* a fost afectată semnificativ, la pacienții cu exacerbări frecvente. Prelucrând datele obținute în baza chestionarului *CAT*, s-a remarcat faptul că nivelul de

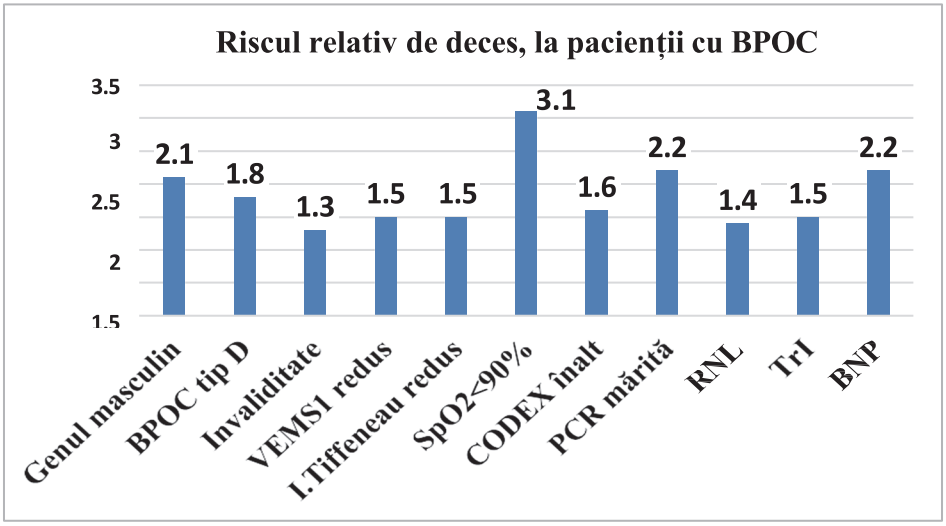


Figura 1. Riscul relativ predictiv de deces, la pacienții cu BPOC.

Tabelul 1.

Variabilele în ecuație, estimate prin *Regresia logistică multifactorială*

			χ2	df	Signif.
Pas 0	Variabilele	BNP	0,511	1	0,045
		VEMS	18,780	1	0,000
		BPOC	12,043	1	0,001
		CODEX	14,012	1	0,000
	Statistica Generală		24,684	4	0,000

Notă: df – grade de libertate; Signif. – semnificaţie statistică.

speranță a vieții la pacienții cu BPOC, cu exacerbări frecvente, era sever afectat.

Atât Indicele de comorbiditate *Charlson*, cât și Scorul *CODEX* au atestat valori semnificativ mai mari, la persoanele din Lotul II, față de cele din Lotul I (4,25±1.21 vs 3,77±1.21, IÎ 95% 0.39-0.56, p<0,0001) și 3,33±1.14 vs. 2,43±1.14, IÎ 95 0.81-0.98, p<0,0001,respectiv).

Calcularea riscului relativ predictiv de deces (Figura 1.), la pacienții cu BPOC, a relevat prezența următorilor indici: sexul masculin (RR- 2.1), cu BPOC, grupul D (RR- 1.82) și invaliditatea (RR-1.34), VEMS redus (RR-1.37), Indicele *Tiffeneau redus* (RR- 1.47), SpO2<90% (RR- 3.11), scorul *CODEX* mărit (RR- 1.64), obezitate (RR- 2.60), PCR majorată (RR- 2.20) și RNL mărit (RR- 1,39), troponina I pozitivă (RR- 1,52) și BNP crescut (RR-2.20).

Dezvoltarea modelului predictiv în determinarea probabilității de deces la pacienții cu BPOC, însoțită de CCV, în funcție de parametrii și de indicii examinați în studiul nostru a inclus: valoarea mărită a BNP, VEMS redus și scorul mărit *CODEX*, indicii estimați prin Regresie logistică multifactorială a sistemului de calcul SPPS 23.

Ipoteza nulă (predictivii potențiali nu sunt capabili să prezică rezultatul mai bine decât constanta) a fost respinsă (testul omnibus al coeficienților modelului ($\chi2 = 24,623$, df = 4, $p < 0.001$) (Tabelul 1.).

Analiza ulterioară a arătat următoarele caracteristici ale modelului dezvoltat:

În final, parametrii din modelul elaborat au avut următoarele efecte. Pentru pacienții cu un BNP mărit, riscul de deces a fost estimat de 1,7 ori (OR = 1,748 (95% CI 0,408 - 7,487) și cu un *CODEX* crescut – de 1,6 ori (OR = 1,607 (95% CI ,930 - 2,776) mai mare, în comparație cu pacientul, la care acestea nu au fost depistate.

Concluzie.

BPOC este o boală complexă, în care comorbiditățile cardiovasculare agravează semnificativ prognosticul. Evaluarea exclusiv spirometrică nu este suficientă, iar integrarea scorurilor multidimensionale, precum CODEX, și a biomarkerilor cardiovasculari, în special BNP, permite o stratificare mai precisă a riscului de mortalitate. BNP crescut, scăderea FEV1 și scorul CODEX înalt s-au dovedit predictori independenți ai mortalității. Prin urmare, includerea evaluării cardiovasculare în managementul BPOC și aplicarea unei abordări multidisciplinare, personalizate, sunt esențiale pentru îmbunătățirea prognosticului și calității vieții acestor pacienți.

Bibliografie.

1. Adeloye D., Chua S., Lee C. *Global and regional estimates of COPD prevalence: systematic review and meta-analysis.* J Glob Health 2015; 5: e02041

2. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A. *Susceptibility to Exacerbation in COPD, ECLIPSE Investigators.* N Engl J Med. 2010;363:1128-1138.33

3. Pisarenco S., Condraţchi D. *Calitatea vieţii la pacienţii cu BPOC* în *funcţie de vârstă* şi *severitatea bolii.* Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale. 2012, nr. 4(36), pp. 116-118. ISSN 1857-0011.

4. Li J., Agarwal S.K., Alonso A. *Airflow obstruction, lung function, and incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study.* Circulation. 2014; 129(9): 971–980.

5. Karloh M., Mayer A.F., Maurici R., Pizzichini M.M. *The COPD Assessment Test: what do we know so far? A systematic review and meta-analysis about clinical outcomes prediction and classification of patients into GOLD stages.* Chest 2016;149:413-425

6. Agusti A, Böhm M, Celli B et al. *GOLD COPD DOCUMENT 2023: a brief update for practicing cardiologists.* Clin Res Cardiol. 2023 May 26:1–10. â

7. Agustí A., Celli B. R., Criner G. J. et al. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary.* Eur Respir J. 2023 Apr 1;61(4):2300239.

8. Ţernă E., Matcovschi S., Borosean D. *Calitatea vieţii la pacienii cu bronhopneumopatie cronică obstructivă.* Analele Ştiinţifice ale USMF „N. Testemiţanu". 2012, nr. 3(13), pp. 252- 256. ISSN 1857-1719.

9. Charlson M.E, Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. *A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation.* J Chronic Dis. 1987;40(5):373–338.

10. Corlăteanu A., Botnaru V., Rusu D., Scutaru E. *Assessment of health-related quality of life in different phenotypes of COPD.* In: Current Respiratory Medicine Reviews. 2017, nr. 2(13), pp. 105-109.

11. Sofroni S., Moscovciuc A., Bârdan L. *Protocol clinic naţional „Bronhopneumopatia cronică obstructivă".* Ministerul Sănătăţii al Republicii Moldova. Chişinău, 2013, 29 pps.

12. Agusti A., Celli B., Chen R. et al. *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015.*

UDC: 616.147.3-007.64-005.6
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.3-83.20

ECHOGENICITY OF THROMBOTIC MASSES IN PATIENTS WITH VARICOSE VEINS OF THE LOWER LIMBS COMPLICATED BY ACUTE SUPERFICIAL VENOUS THROMBOSIS

Vasile CULIUC[1,2], MD, PhD, associate professor;
Dumitru CASIAN[1,2], MD, PhD, Dr Hab, university professor;
Evghenii GUTU[1], MD, PhD, Dr Hab, university professor;
Igor DONTU[3], MD, vascular ultrasound specialist.

[1]„Nicolae Testemitanu" State University of Medicine and Pharmacy,
Department of General Surgery „Nicolae Anestiadi",
Chisinau, Republic of Moldova;
[2]Vascular Surgery Clinic, Institute of Emergency Medicine, Republic of Moldova;
[3]Municipal Clinical Hospital „Gheorghe Paladi", Chisinau, Republic of Moldova
e-mail: *vasile.culiuc@usmf.md*

Summary.

Introduction. Previous studies have revealed that measuring thrombus echogenicity could be useful in managing patients with deep vein thrombosis of lower limbs. Our study aimed to analyse the echogenicity of thrombi in subjects with superficial vein thrombosis (SVT) and varicose veins.

Materials and methods. Duplex ultrasound was performed in 50 patients with varicose veins and SVT of both the trunk of the great saphenous vein and the subcutaneous tributaries. A series of images of the thrombi from the trunk and varicose tributaries were captured and analyzed in Adobe Photoshop®, CS6.0 (Adobe Systems, USA), and the grey scale median (GSM) thrombus echogenicity was determined using the „*lasso tool*" and „*histogram*".

Results. Varicose tributary thrombus had a significantly higher echogenicity compared to saphenous trunk thrombus: 69.2±17.2 (95% CI 64.4-74.2) *vs*. 46.4±14.8 (95% CI 42.2-50.6) GSM units, p<0.0001. GSM values in varicose branches demonstrated a strong positive correlation (*r*=0.79 [95%CI 0.65-0.87], p<0.0001) with the time since the onset of SVT, while the echogenicity of the thrombus in the trunk had only a moderate correlation (*r*=0.42 [95%CI 0.16-0.63], p<0.01). In the linear regression model, assessing the dynamics of echogenicity depending on the duration of SVT, the R^2 coefficient was three times higher for the tributaries – 0.54 *vs*. 0.18 for the trunk. Thrombus echogenicity increased with each day from the onset of the disease: by +3.4±0.4 GSM units in tributaries (p<0.0001) and by +1.7±0.5 GSM units in the trunk (p<0.01). There were no significant differences in GSM values in patients of different gender, age and body mass.

Conclusion. Significantly higher echogenicity of the thrombotic masses in the subcutaneous varicose tributary compared with that of the saphenous thrombus, as well as the strong positive correlation of echogenicity with SVT duration, point to the secondary character of involvement of the superficial vein trunks and centripetal progression of thrombosis.

Keywords: thrombus echogenicity, duplex ultrasound, superficial vein thrombosis, varicose veins.

Rezumat. Ecogenitatea maselor trombotice la pacienții cu varice primare ale extremităților inferioare complicate cu tromboză venoasă superficială acută.

Introducere. Cercetările anterioare au relevat că determinarea ecogenității trombului ar putea fi utilă în managementul pacienților cu tromboză venoasă profundă a membrelor inferioare. Studiul nostru a urmărit să analizeze ecogenitatea trombilor la subiecții cu tromboză venoasă superficială (TVS) și boală varicoasă.

Material și metode. Ultrasonografia duplex a fost efectuată la 50 de pacienți cu varice și TVS atât a trunchiului venei safene mari, cât și a tributarelor subcutanate. O serie vastă de imagini ale maselor trombotice din trunchiul safenian și din afluenții varicoși au fost capturate și analizate în Adobe Photoshop®, CS6.0 (Adobe Systems, SUA), iar ecogenitatea trombului exprimată în unități *grey scale median* (GSM) a fost determinată utilizând opțiunile „*lasso tool*" și „*histogram*".

Rezultate. Trombii tributarelor subcutanate varicoase au prezentat o ecogenitate semnificativ mai mare în raport cu masele trombotice din trunchiul safen: 69,2±17,2 (95% CI 64,4-74,2) *vs*. 46,4±14,8 (95% CI 42,2-50,6) unități GSM, p<0,0001. Valorile GSM de la nivelul venelor subcutanate varicoase au demonstrat o corelație pozitivă puternică (*r*=0,79 [95%CI 0,65-0,87], p<0,0001) cu timpul de la debutul TVS, în timp ce ecogenitatea trombului în trunchi a prezentat doar o corelație moderată (*r*=0,42 [95%CI 0,16-0,63], p<0,01). În modelul de regresie liniară, evaluând dinamica ecogenității în funcție de durata TVS, coeficientul R^2 a fost de trei ori mai mare pentru tributarele subcutanate – 0,54 *vs*. 0,18 pentru trunchiul venei safene mari. Ecogenitatea trombului a crescut în fiecare zi de la debutul TVS: cu +3,4±0,4 unități GSM în tributare subcutanate (p<0,0001) și cu +1,7±0,5 unități GSM în trunchi (p<0,01). Nu au fost identificate diferențe semnificative ce țin de valorile GSM la pacienții de gen, vârstă și masă corporală diferite.

Concluzie. Ecogenitatea semnificativ mai mare a maselor trombotice din tributarele varicoase subcutanate comparativ cu cea a trombului safenian, precum și corelația pozitivă puternică a ecogenității cu durata TVS indică asupra caracterului secundar al afectării trunchiurilor venoase superficiale și progresiei centripete a trombozei.

Cuvinte cheie: ecogenitatea trombului, ultrasonografie duplex, tromboză venoasă superficială, vene varicoase.

Резюме. Эхогенность тромботических масс у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей, осложненной острым тромбозом поверхностных вен.

Введение. Предыдущие исследования показали, что анализ эхогенности тромба может быть полезен при ведении пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей. Целью нашего исследования был анализ эхогенности тромбов у пациентов с тромбозом поверхностных вен (ТПВ) и варикозной болезнью.

Материалы и методы. Дуплексное ультразвуковое исследование было проведено 50 пациентам с варикозным расширением вен и ТПВ как ствола большой подкожной вены, так и подкожных притоков. Серия цифровых изображений тромботических масс в стволе и варикозных венах была проанализирована в программе Adobe Photoshop®, CS6.0 (Adobe Systems, США), определяя эхогенность тромба (в единицах GSM) с помощью функций «*lasso tool*» и «*histogram*».

Результаты. Тромб в варикозных притоках имел значительно более высокую эхогенность по сравнению с тромбом в стволе вены: 69,2±17,2 (95%CI 64,4-74,2) против 46,4±14,8 (95%CI 42,2-50,6) единиц GSM, p<0,0001. Значения GSM в варикозных подкожных ветвях продемонстрировали сильную положительную корреляцию (*r*=0,79 [95%CI 0,65–0,87], p<0,0001) со временем с момента возникновения ТПВ, в то время как эхогенность тромба в стволе показала лишь умеренную корреляцию (*r*=0,42 [95%CI 0,16-0,63], p<0,01). При построении модели линейной регрессии, оценивающей динамику эхогенности в зависимости от длительности ТПВ, коэффициент R^2 был в три раза выше для притоков – 0,54 в сравнении с 0,18 для ствола. Эхогенность тромба увеличивалась с каждым днем с момента начала заболевания: на +3,4±0,4 единицы GSM в притоках (p<0,0001) и на +1,7±0,5 единиц GSM в стволе (p<0,01). Не было выявлено значимых различий в значениях GSM у пациентов разного пола, возраста и массы тела.

Выводы. Значительно более высокая эхогенность тромботических масс в подкожных варикозных притоках по сравнению с эхогенностью тромба в стволе большой подкожной вены, а также сильная положительная корреляция эхогенности с продолжительностью ТПВ указывают на вторичный характер вовлечения венозных стволов и центростремительное прогрессирование тромбоза.

Ключевые слова: эхогенность тромба, дуплексное ультразвуковое исследование, тромбоз поверхностных вен, варикозное расширение вен.

Introduction.

Acute thrombosis of the superficial veins of the lower extremities occurring in subjects with pre-existing varicose vein disease, also called superficial thrombophlebitis (ST), is characterized by a varied incidence ranging from 3% to 11% in the general population [1, 2, 3]. Formerly considered a benign, self-limiting disease, acute ST is now regarded as a condition with an unpredictable clinical course. Moreover, publications from the specialized scientific literature highlight a surprisingly high rate of associated thromboembolic events [4, 5, 6, 7]. A timely diagnosis and prompt initiation of treatment seem to be the solutions to stop the progression of thrombosis and reduce the frequency of embolic complications. Current guidelines recommend duplex ultrasound (DUS) as the diagnostic method of choice for monitoring the clinical evolution and treatment of venous diseases [8]. However, the investigation protocol is basically focused on identification and characterization of pathological venous reflux, determination of the spectral Doppler waveform using calipers and diameter measurements [9]. When clinical symptoms of ST occur, DUS aims to confirm the presence of thrombosis in the superficial venous system with the specification of the extension of masses along the saphenous trunks and/or subcutaneous varicose tributaries, as well as to verify the patency of deep veins. One of the ultrasonographic characteristics of venous thrombotic masses is echogenicity, although its measurement is not routinely performed in real daily medical practice. The echogenicity changes throughout the course of ST, progressively amplifying as a result of fibrotic organization and transformation of the intraluminal blood clot. Therefore, evaluation by DUS could allow a rough estimation of the age of the thrombotic masses (fresh thrombus, organizing or old thrombus).

The aim of the present research was to study the initial evolution of the thrombotic process in the superficial venous system of the lower extremities in patients with pre-existing varicose veins by analyzing the relative echogenicity of thrombotic masses.

Material and methods.

Study was conducted at the Department of General Surgery „*Nicolae Anestiadi*" of „*Nicolae Testemitanu*" State University of Medicine and Pharmacy (Vascular Surgery Clinic, Institute of

Emergency Medicine; and General Surgery Clinic, Municipal Clinical Hospital „*Gheorghe Paladi*", Chisinau, Republic of Moldova), and included 50 adult patients, hospitalized during the period 2018-2020, with primary episode of ST of the lower limbs. As acute was considered thrombosis with duration of clinical manifestations up to and including 14 days. The diagnosis was confirmed in all cases by DUS performed with ultrasound scanners: Toshiba Nemio XG SSA-580A (Toshiba Corporation, Tokyo, Japan) and Mindray M9 (Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd., Shenzhen, China), using the 7-12 MHz linear transducer. For the study were selected patients with thrombosis in both the trunk of the great saphenous vein and its varicose tributaries. The median value of thrombus echogenicity expressed in *gray scale median* (GSM) units was determined based on DUS results in order to compare the age of thrombotic masses at the level of the tributaries and in the saphenous trunk. Within the study to quantitatively assess the degree of echogenicity of thrombi in superficial veins, the method proposed by Zhao *et al.* for monitoring the resolution of deep vein thrombosis was used [10]. Multiple digital images of thrombosed veins at the saphenous trunk and tributary level were captured during DUS. For further analysis, images with the highest degree of resolution and reduced artifact („*noise*") were selected. The basic settings of the ultrasound scanner (dynamic range, frame rate, gain) were not changed during the entire study. The stored images were subsequently processed in Adobe Photoshop®, CS 6.0 (Adobe Systems, USA). After conversion of the images to grayscale, their contrast and brightness levels were standardized, setting the fluid blood in the lumen of the vein as a black reference point and the perivenous adventitia – as a white reference point. At the next phase, the edges of the intraluminal thrombus were outlined with the „*lasso tool*" and, using the „*histogram*" function, the median echogenicity value was determined. At the initiation stage of the investigation, 20 images of thrombotic masses were repeatedly evaluated by the same investigator to assess the degree of agreement between measurements.

All data obtained during the study were entered into the digital database created in Microsoft® Excel® 2016 MSO (16.0.13029.20450). Continuous variables are presented as median with interquartile range Q_1-Q_3 (25%-75% IQR). Mean values are accompanied by standard deviation (±SD) and 95% confidence intervals (95%CI). A difference plot (Bland–Altman) was used in analyzing the agreement between two different assays. The degree of correlation between two or more variables, reflecting the coordinated concomitant change of two assessed indicators, was determined on the basis of correlational analysis: *r* Spearman coefficient (in asymmetric distribution of data). The result of the analysis was interpreted according to widely accepted criteria in biomedical studies: negative or positive *r*-value from 0.1 to 0.2 was considered as weak correlation, from 0.3 to 0.5 – as moderate, from 0.5 to 0.7 – as strong and ≥0.8 – as very strong. Correlation was considered statistically significant at p-values <0.05 [11]. In case of determination of the existence of a true correlation between the variables, a linear regression model was constructed to study the influence of the explanatory variable on the dependent one. The model was considered statistically appropriate at values $p<0.05$ and coefficient $R^2>0.5$; whereas the degree of influence of the predictor variable was evaluated by the regression coefficient (*slope*).

The project of the scientific study was approved by the Research Ethics Committee of „*Nicolae Testemitanu*" State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Moldova (favorable decision no.38 issued on 12.02.2018).

Results.

The study group included 32 (64%) women and 18 (36%) males. The age of the subjects ranged from 31 to 82 years, with the median value – 60 (25%-75%IQR 51-67) years. Duration of ST from onset of clinical signs to hospitalization constituted 6 (25%-75%IQR 4-10) days. The thrombus echogenicity expressed in GSM units ranged in the saphenous trunk from 21 to 91, and at the level of subcutaneous varicose tributaries – from 44 to 110.

The analysis of the degree of agreement between repeated measurements of echogenicity by the same evaluator using the Bland–Altman plot demonstrated an acceptable reproducibility of the method, the mean value of the difference being 0.45 (Figure 1).

Analysis of the digital images showed that thrombotic masses in varicose tributaries have significantly higher echogenicity compared to the thrombus in the saphenous trunk – 69.28±17.2 (95%CI 64.39-74.17) *vs*. 46.4±14.84 (95%CI 42.18-50.62) GSM units, respectively ($p<0.0001$). GSM values determined at the level of varicose veins showed a strong positive correlation (r_s=0.79 [95%CI 0.65-0.87], $p<0.0001$) with time from the onset of ST, while thrombus echogenicity in the saphenous trunk had only a moderate correlation with this variable (r_s=0.42 [95%CI 0.16-0.63], $p<0.01$). Respectively, in the linear regression model designed to assess the dynamics of the change in median echogenicity depending on the duration of ST, the coefficient of

determination R^2 was three times higher for the „tributary" curve: 0.54 *vs*. 0.18 – for the „trunk" curve (Figure 2).

Elaborated statistical models confirmed the progressive increase of thrombus echogenicity in superficial veins with each day after the onset of ST: by +3.43±0.45 GSM units in the tributary ($p<0.0001$) and by +1.75±0.52 GSM units in the trunk ($p<0.01$). No statistically significant differences were determined between GSM values in patients of different gender, age and body mass (data are not presented).

Discussion.

Depending on the amount of fibrin, thrombotic masses in the venous lumen analyzed ultrasonographically can present anechoic, hypo- or hyperechoic character. Based on the large experience with DUS examination of patients with deep vein thrombosis, it is well known that in the process of reorganization and natural transformation of thrombi their echogenicity progressively increases – from homogeneous hypoechoic intraluminal inclusions in the early period to heterogeneous and predominantly hyperechoic structures in the late stage [12, 13].

In the clinical context the data obtained during our study can be interpreted as evidence of the initial formation of thrombotic masses in varicose veins with their eventual extension and secondary involvement of the saphenous trunk. The much weaker correlation of saphenous trunk GSM values with days from the onset of ST indicates that after the occurrence of thrombosis in varicose tributaries the further progression of the thrombotic process has individual variability. This means that both the risk of the development of the truncular form of ST and the time needed for the thrombus to pass from the tributaries to the trunk, with the latter extending along

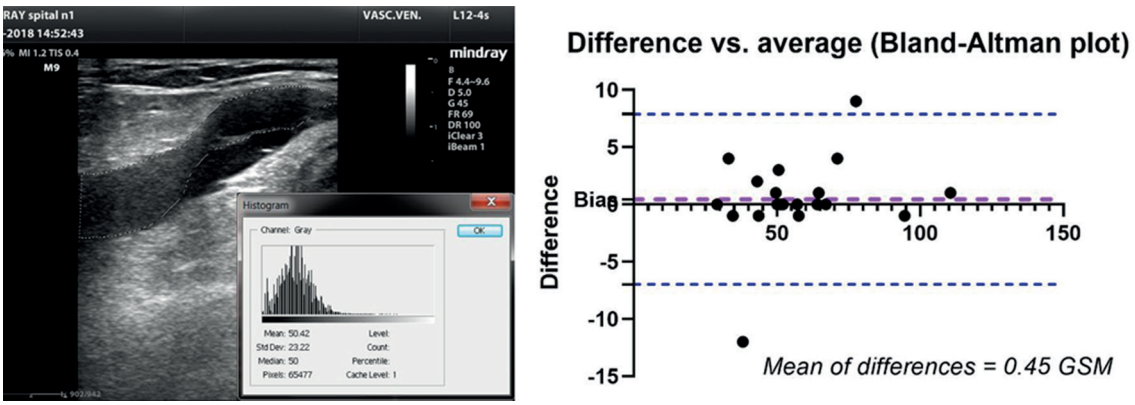


Figure 1. Echogenicity assessment of thrombotic masses using Adobe Photoshop® (left) and analysis of method reproducibility (right).

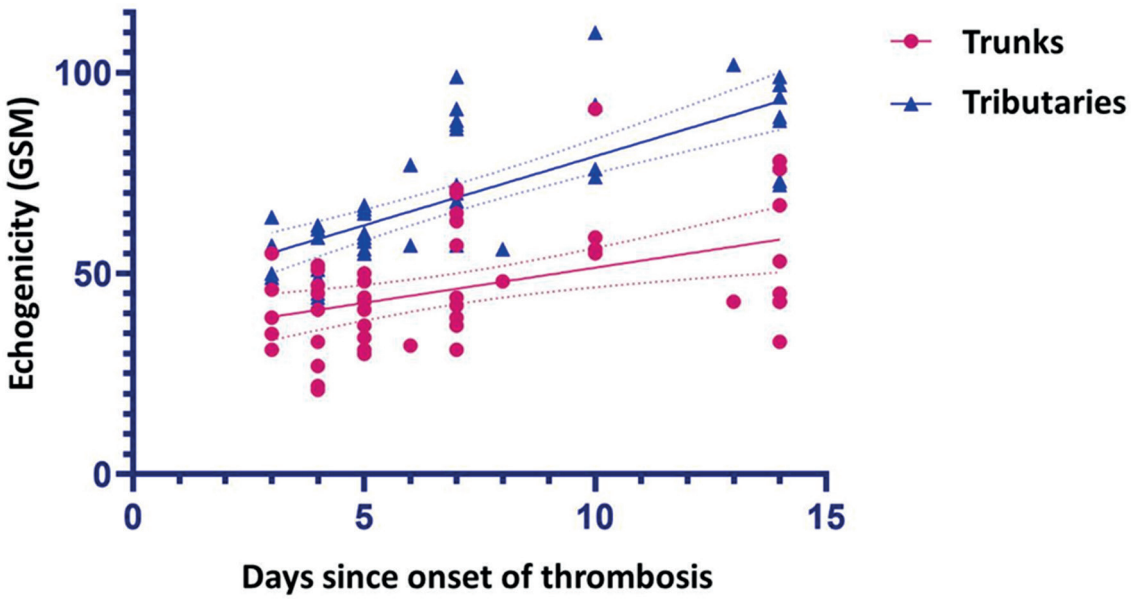


Figure 2. Linear regression curves (with 95%CI) demonstrating increasing echogenicity of thrombotic masses in varicose tributaries and saphenous trunk depending on the duration of disease.

the saphenous axis, differ from case to case, being influenced by factors that are yet to be identified.

There are a limited number of publications in the medical literature dedicated to assessing the ecogenicity of thrombotic masses in patients with deep vein thrombosis. Zhao *et al*. studied the echogenicity of thrombi within deep veins of lower limbs in 25 patients, reporting an initial median value of 59 GSM units, which occupies an intermediate position between the data obtained in our study for ST at the saphenous vein trunk level and tributaries [10]. In our cohort of patients with ST, the median echogenicity value calculated jointly for tributaries and trunks was almost identical to that established by Zhao *et al*. in deep vein thrombosis – 57.84±19.69 GSM units. Similar to current research, the authors did not observe any correlations between patient demographics and thrombus echogenicity. Conversely, the echogenicity growth rate of thrombotic masses reported by Zhao *et al.* is significantly lower, and constitutes only +0.36±0.23 GSM units per day. This difference can be explained by the slower progression of deep vein thrombosis and the fact that the dynamics of echogenicity in that study were evaluated on the background of curative doses of anticoagulants. Unfortunately, the mentioned article lacks data on the time since the onset of thrombosis, which makes more difficult the interpretation of the results. Another research study reported by Mazetto *et al.* demonstrated that the presence of thrombotic masses with very low echogenicity (<24 GSM units) in the lumen of deep veins is an independent risk factor for thrombosis recurrence, with a positive predictive value of 75% [14].

To the best of our knowledge, at the time of the study, there were no publications in the available literature on the analysis of thrombus echogenicity in patients with ST. Nevertheless, based on DUS data and quantitative analysis of thrombi echogenicity, our study confirmed the progression of ST from varicose tributaries to the trunk and secondary involvement of great saphenous vein, associated with the accelerated growth of the thrombus. Although the routine implementation of ecogenicity measurement in daily practice seems to be difficult from a methodological point of view, in our opinion, further research is needed in this direction to monitor the evolution of ST under the influence of different conservative treatment regimens.

Conclusions.

The significantly higher echogenicity of thrombotic masses in subcutaneous tributaries compared to that of great saphenous vein thrombus, as well as the strong positive correlation of echogenicity with ST duration, indicates the secondary nature of superficial venous trunk involvement and centripetal progression of thrombosis.

The results of the study were submitted in the abstract form to be considered for an e-poster presentation at the 2nd Venous Symposium Europe (Athens, October 30th - November 1st, 2025).

References.

1. London N.J., Nash R., *ABC of arterial and venous disease. Varicose veins.* B.M.J., 2000; 320(7246):1391-4.
2. Decousus H., Epinat M., Guillot K. et al., *Superficial vein thrombosis: risk factors, diagnosis and treatment.* Curr. Opin. Pulm. Med., 2003; 9(5):393-7.
3. Leon L., Giannoukas A.D., Dodd D. et al., *Clinical significance of superficial vein thrombosis.* Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg., 2005; 29(1):10-7.
4. Decousus H., Leizorovicz A., *Superficial thrombophlebitis of the legs: still a lot to learn.* J. Thromb. Haemost., 2005; 3(6):1149-51.
5. Gjores J.E., *Surgical therapy of ascending thrombophlebitis in the saphenous system.* Angiology, 1962; 13:241-3.
6. Totten H.P., *The surgical treatment of acute ascending superficial thrombophlebitis.* Angiology, 1965; 16:37-42.
7. Verlato F., Zucchetta P., Prandoni P. et al., *An unexpectedly high rate of pulmonary embolism in patients with superficial thrombophlebitis of the thigh.* J. Vasc. Surg., 1999; 30(6):1113-5.
8. De Maeseneer M.G., Kakkos S.K., Aherne T. et al., *Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Venous Disease of the Lower Limbs*. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg., 2022; 63(2):184-267.
9. Gloviczki P., Lawrence P.F., Wasan S.M. et al., *The 2022 Society for Vascular Surgery, American Venous Forum, and American Vein and Lymphatic Society clinical practice guidelines for the management of varicose veins of the lower extremities. Part I. Duplex Scanning and Treatment of Superficial Truncal Reflux: Endorsed by the Society for Vascular Medicine and the International Union of Phlebology*. J. Vasc. Surg. Venous. Lymphat. Disord., 2023; 11(2):231-61.e6.
10. Zhao L., Prior S.J., Kampmann M. et al., *Measurement of thrombus resolution using threedimensional ultrasound assessment of deep vein thrombosis volume.* J. Vasc. Surg. Venous. Lymphat. Disord., 2014; 2(2):140-7.
11. Akoglu H., *User's guide to correlation coefficients.* Turk. J. Emerg. Med., 2018; 18(3):91-3.
12. Aburahma A., *Noninvasive vascular diagnosis: a practical textbook for clinicians. 4th ed.*: Springer International Publishing, 2017, 863 p.
13. Fowlkes J.B., Strieter R.M., Downing L.J. et al., *Ultrasound echogenicity in experimental venous thrombosis.* Ultrasound. Med. Biol., 1998; 24(8):1175-82.
14. Mazetto B.M., Orsi F.L.A., Silveira S.A.F. et al., *Residual vein thrombosis echogenicity is associated to the risk of DVT recurrence: a cohort study.* Clin. Appl. Thromb. Hemost., 2018; 24(3):477-82.

CZU: 618.3/.4:618.11-006.2
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.3-83.21

PROFILUL CONTEMPORAN AL PACIENTEI CU SINDROMUL OVARELOR POLICHISTICE

Victoria VOLOCEAI, dr. în șt. med., asist.univ,
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Chișinău, Republica Moldova
e-mail: *victoria.voloceai@usmf.md.*

Rezumat.

Scopul. Scopul cercetării noastre a inclus identificarea specificului medical și social al profilului contemporan al pacientelor cu sindromul ovarelor polichistice (SOP) din Republica Moldova, în scopul îmbunătățirii diagnosticului și managementului în tratamentul acestei boli.

Materiale și metode. Au fost analizate 138 de paciente selectate conform criteriilor Rotterdam privind sindromul ovarelor polichistice, internate în Departamentul de Ginecologie Aseptică al Spitalului Clinic Municipal Nr. 1 din orașul Chișinău.

Rezultate. Anumiți factori determinanți medicali și sociali au avut un rol direct sau indirect în evoluția sindromului ovarelor polichistice. În studiul actual, am stabilit că principalul impact l-au avut IMC-ul, ciclul menstrual neregulat, antecedentele familiale, nivelul hormonal, durata tratamentului și infertilitatea.

Concluzii. Am compilat profilul contemporan al pacientelor cu SOP – femei tinere aflate la vârsta reproductivă, de obicei supraponderale, care au cicluri menstruale neregulate, antecedente familiale de SOP și infertilitate timp de aproape 1 an de viață sexuală regulată sau regulată.

Cuvinte cheie: sindromul ovarelor polichistice, profilul pacientei, factori determinanți medicali.

Summary. Contemporary profile of the patient with polycystic ovary syndrome.

Aim. The aim of our research included identifying the medical and social specifics of the contemporary profile of patients with polycystic ovary syndrome (POS) in the Republic of Moldova, in order to improve the diagnosis and management in the treatment of this disease.

Materials and methods. 138 patients selected according to the Rotterdam criteria for polycystic ovary syndrome, hospitalized in the Department of Aseptic Gynecology of the Municipal Clinical Hospital No. 1 in Chisinau, were analyzed.

Results. Certain medical and social determinants had a direct or indirect role in the evolution of polycystic ovary syndrome. In the current study, we established that the main impact was had by BMI, irregular menstrual cycle, family history, hormonal level, duration of treatment and infertility.

Conclusions. We have compiled a contemporary profile of SOP patients - young women of reproductive age, usually overweight, who have irregular menstrual cycles, a family history of SOP, and infertility for nearly 1 year of regular or regular sexual life.

Keywords: polycystic ovary syndrome, patient profile, medical determinants.

Резюме. Современный профиль пациентки с синдромом поликистозных яичников.

Цель. Целью нашего исследования было выявление медицинских и социальных особенностей современного профиля пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) в Республике Молдова для улучшения диагностики и лечения этого заболевания.

Материалы и методы. Проведен анализ 138 пациенток с синдромом поликистозных яичников, отобранных в соответствии с Роттердамскими критериями, госпитализированных в отделение асептической гинекологии Муниципальной клинической больницы № 1 г. Кишинёва.

Результаты. Определенные медицинские и социальные детерминанты оказывали прямую или косвенную роль в развитии синдрома поликистозных яичников. В настоящем исследовании мы установили, что основное влияние оказывали ИМТ, нерегулярный менструальный цикл, семейный анамнез, гормональный фон, продолжительность лечения и бесплодие.

Выводы. Мы составили современный профиль пациенток с СПКЯ – молодых женщин репродуктивного возраста, как правило, с избыточным весом, нерегулярными менструальными циклами, семейным анамнезом СПКЯ и бесплодием в течение почти 1 года регулярной или регулярной половой жизни.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, профиль пациента, медицинские детерминанты.

Introducere.

Sindromul ovarelor polichistice (SOP) este cea mai frecventă cauză de infertilitate anovulatorie la aproximativ 75% dintre femeile aflate la vârsta reproductivă [1]. Sindromul definit pentru prima dată de Stein și Leiventhal în 1935 a constat în sângerări anovulatorii neregulate, obezitate, hiperandrogenism, morfologie ovariană anormală și secreții atipice de gonadotrofine [2,3]. Citratul de clomifen (CC) rămâne prima alegere de tratament în gestionarea amenoreei anovulatorii, dar obținerea sarcinii are loc în aproximativ 35-40% din cazuri [4]. Lipsa răspunsului la CC și la alte terapii medicamentoase a dus la proceduri mai invazive, cum ar fi rezecția ovarelor în formă de pană, biopsiile ovariene multiple și altele, în funcție de principalele criterii ale SOP [5].

Materiale și metode.

Au fost analizate 138 de cazuri clinice ale unor paciente care au respectat criteriile Rotterdam privind SOP, care au fost spitalizate în Departamentul de Ginecologie Aseptică nr. 1 al Spitalului Clinic Municipal Nr. 1 din Chișinău. Scopul studiului a fost identificarea specificului medical și social al profilului contemporan al pacientelor cu SOP din Republica Moldova, pentru a îmbunătăți diagnosticul și managementul tratamentului acestei boli. Ca și criterii de selecție a pacientelor, am utilizat criteriile Rotterdam: ciclu menstrual neregulat, hiperandrogenie biochimică sau clinică și criteriile USG pentru SOP.

Rezultate.

Pentru a putea evidenția o corelație între vârsta pacientelor și apariția SOP, pacientele au fost împărțite în funcție de criteriile de vârstă. În ceea ce privește distribuția grupelor de vârstă, putem concluziona că datele colectate au arătat că cele mai frecvente paciente cu SOP și infertilitate s-au încadrat în grupa de vârstă 23-30 de ani, stabilită în 89 (64,5 ± 4,1%) cazuri, perioada cea mai optimă pentru reproducere. Am constatat că în ultimii ani au fost spitalizate și tratate peste 6 paciente (4,3 ± 1,7%) cu vârsta peste 37 de ani.

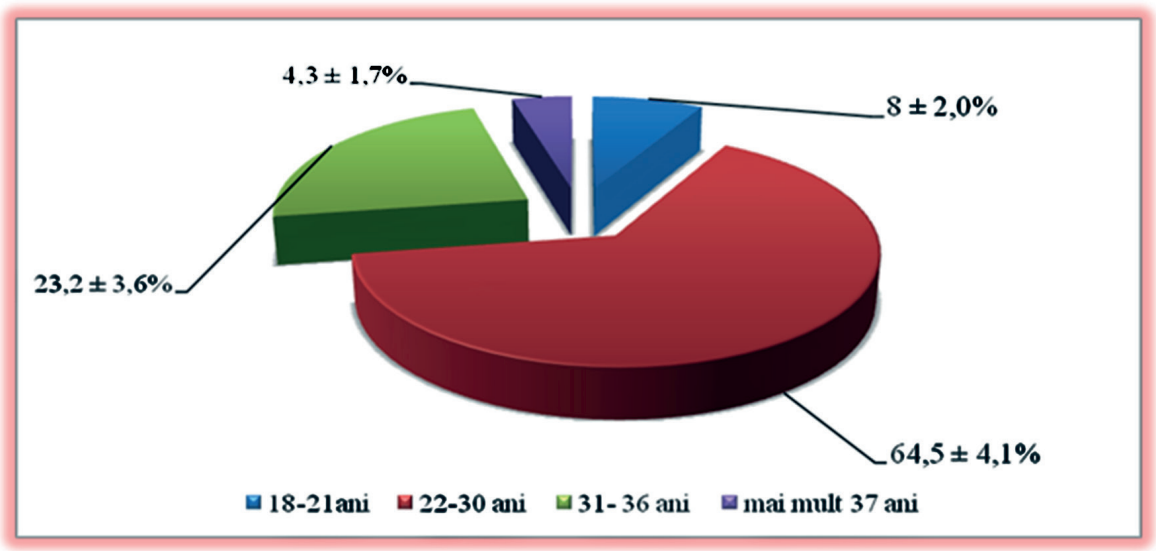


Figura 1. Structura pacientelor cu SOP conform criteriilor de vârstă (%).

Tabelul 1.

Criterii clinice ale pacientelor cu SOP analizate.

Criterii clinice	SOP pacienți (n=138)	
Vârstă, ani	*27,4 ± 3,1*	
IMC (kg/ m²)	*27,6 ± 2,4*	
Menarhă	*14,7 ± 2,5*	
Caracteristici ale ciclului menstrual	***N***	***%±Δ%***
- Oligomenoreea *- Amenoreea* *- Regular*	*79* *50* *9*	*57,9 ± 3,5%* *36,23 ± 4,3%* *5,8 ± 1,6%*

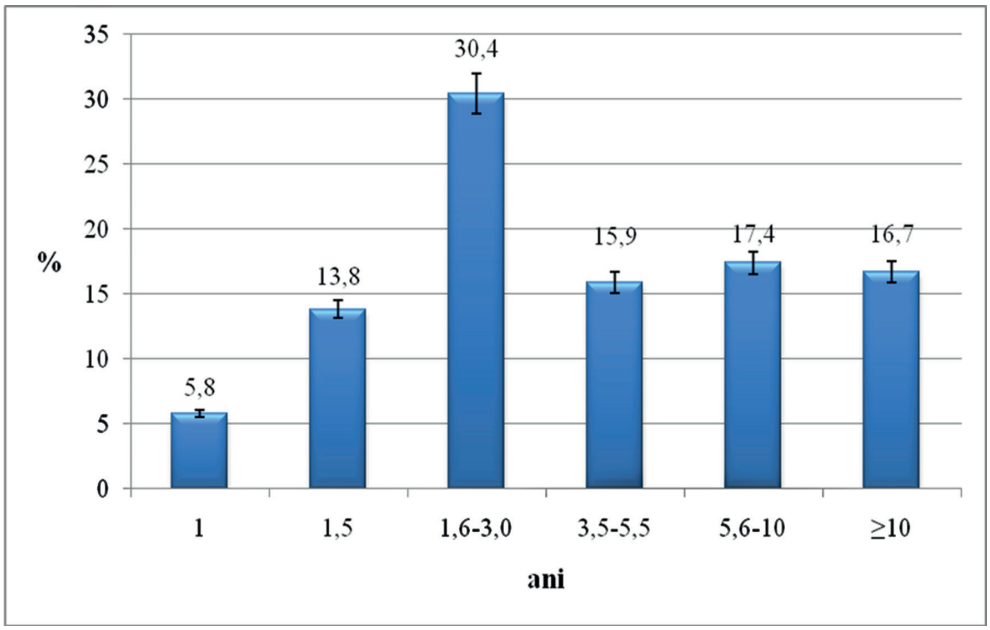


Figura 2. Structura pacientelor cu SOP conform criteriilor de infertilitate (%).

Vârsta de începere a menstruației pentru pacientele din studiu a fost următoarea: până la 10 ani în 1 (0,7 ± 0,7%) caz, 11 - 13 ani în 3 (26,16 ± 3,7%) cazuri, 14 - 16 ani - 66 cazuri (47,8 ± 4,2%), peste 17 ani în 35 (25,4 ± 3,7%) cazuri. Acestecriterii au fost disponibile în 101 istorice medicale.

Am apreciat că 129 de paciente au avut ciclu menstrual neregulat, oligomenoree în clasa I – 79 (57,9 ± 3,5%) cazuri, amenoree în clasa II – 50 (36,23 ± 4,3%) cazuri. Însă au fost diagnosticate 9 (5,8 ± 1,6%) cazuri (χ^2=11,8 p<0,01) de SOP cu ciclu menstrual regulat. În ceea ce privește criteriile IMC, analiza noastră a arătat că majoritatea pacientelor au avut un IMC cu valori mai mici de 25 în 76 (55,1 ± 4,2%) cazuri, între 26 – 30 în 32 (23,2 ± 3,6%) cazuri și un IMC mai mare de 31-35 – 30 (21,7 ± 3,5%).

După cum s-a demonstrat în analiza noastră, istoricul familial a stabilit: pe primul loc - mame cu SOP – 65 (47,1 ± 4,2%), II – diabet zaharat – 26 (18,8 ± 3,3%), pe al treilea – hipertensiune arterială - 10 (7,2 ± 2,4%) cazuri, IV – obezitate – 8 (5,8 ± 3,2%), necomplicată – 29 (21,0 ± 2,9%).

Cantitatea de sânge pierdută per menstruație: locul I – mai mult de 150 ml – 50 (36,2 ± 4,1%), II – 101-150 ml – 41 (29,7 ± 3,9%), III – 30 – 100 ml – 40 (29,0 ± 3,9%) și mai puțin de 30 ml – 7 (5,1 ± 2,3%). Durata menstruației locul I – 3 – 7 zile – 88 (63,8 ± 4) %) cazuri, II – maimult de 7 zile – 45 (32,6 ± 4,0%), III – maipuțin de 3 zile – 5 cazuri (3,6 ± 1,2%).

Analiza noastră a arătat că criteriile de infertilitate au variat de la 1 an – 8 (5,8 ± 2,0%) cazuri și peste 10 ani – 23 (16,7 ± 3,2%) cazuri, cele mai frecvente fiind între 1,6 - 3 ani – 42 (30,4 ± 3,9%) cazuri. (Fig.2.)

Durata criteriilor de inducție a ovulației cu CC a arătat: locul I – peste 1 an 66 (47,8 ± 4,2%) cazuri, locul II – 6 luni - 28 (20,3 ± 3,4%) cazuri, locul III – peste 3 ani – 17 (12,3 ± 2,8%) cazuri, locul IV – 3 luni – 11 (8,0 ± 2,3%) cazuri.

Concluzii.

Rezultatele studiului ne-au permis să stabilim profilul pacientelor cu SOP: femei tinere, aflate la vârsta reproductivă între 23-30 de ani (64,5%), cu debutul menarhei între 14-16 ani (47,6%), cu un IMC sub 25 (55,1%), ciclu menstrual neregulat (95,2%). Aproape jumătate au antecedente familiale de SOP și suferă de infertilitate endocrină până la 3 ani.

Bibliografie.

1. Adam J, Polson DW, Franks S. *Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism.* Br Med J 1986;293:355–9.

2. Stein IF, Leventhal UL. *Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries*. Am J Obstet Gynecol1935;29:181–91.

3. Adams J, Franks S, Polson DW, Mason HD, Abdulwahid N, Tucker M, et al. *Multi-follicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile Gonadotropin releasing hormone.* Lancet 1985;2(8469–70):1375–9.

4. Gysler M, March CM, Mishell DR, Bailey EJ. *A decade's experience with an individualized clomiphene treatment regime including its affect on post coital test*. Fertil Steril 1982;37:161–7.

5. Lunde O. *Polycystic Ovarian Syndrome: a retrospective study of the therapeutic effect of ovarian wedge resection after unsuccessful treatment with clomiphene citrate*. Ann Chir Gynaecol1982;71:330–3.

6. Weinstein D, Polishuk WC. *The role of wedge resection of ovary as a cause for mechanical sterility.* Surg Gynecol Obstet 1975;141:417–8.

CZU: 618.3/.4:618.11-006.2
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.3-83.22

EFICIENȚA LOD ȘI FACTORII DE PRONOSTIC ÎN TRATAMENTUL INFERTILITĂȚII A SINDROMULUI OVARELOR POLICHISTICE

Victoria VOLOCEAI , dr. în șt. med., asist.univ.,
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Chișinău, Republica Moldova
e-mail: *victoria.voloceai@usmf.md.*

Rezumat.

Scopul. Stabilirea factorilor pronostici ai răspunsului pozitiv LOD în tratamentul infertilității în sindromul ovarelor polichistice.

Materiale și metode. Au fost analizate 138 de cazuri clinice ale unor paciente selectate conform criteriilor Rotterdam privind sindromul ovarelor polichistice, internate în Departamentul de Ginecologie Aseptică nr. 1 al Spitalului Clinic Municipal Nr. 1 din orașul Chișinău.

Rezultate. Vârsta este un criteriu important de prognostic. Rata de succes este semnificativ mai mare la pacientele cu vârsta de până la 35 de ani (p=0,79, χ^2=11,738). Obezitatea cu un IMC >30 kg/m2 a reprezentat o rată a ovulației mai redusă (p < 0,01) comparativ cu cele cu un IMC (26 – 29) - 18%. La pacientele cu T > 4,5nmol/l, rata ovulației este cu – 13% (p < 0,05) mai mică decât rata ovulației - 20,2% la femeile cu T ușor crescut 2,6-4,4nmol/l. Pacientele cu T normal < 2,6 au reprezentat un succes mai mare (p<0,01) (rata ovulației - 42,3%) față de celeilalte grupuri. Nivelul de LH are un impact semnificativ: pacientele care au răspuns după LOD au avut concentrații de LH pretratament ≥ 10UI/l (p=0,29, χ^2=20,862, p<0,001) decât cele care au avut LH mai mic < 10UI/l, înainte de LOD.

Concluzii. Rata de succes a tratamentului cu deficiențe de vedere (LOD) se corelează cu următoarele criterii: vârsta, durata infertilității, IMC, LH, T.

Cuvinte cheie: sindromul ovarelor polichistice, drilling ovarian laparoscopic, factori prognostici, tratamentul infertilității, prognostic.

Summary. LOD efficiency and pronouncement factors in the treatment of polycystic ovary syndrome infertility.

Purpose. To establish the prognostic factors of positive LOD response in the treatment of infertility in polycystic ovary syndrome.

Materials and methods. 138 clinical cases of patients selected according to the Rotterdam criteria for polycystic ovary syndrome, hospitalized in the Department of Aseptic Gynecology No. 1 of the Municipal Clinical Hospital No. 1 in Chisinau city, were analyzed.

Results. Age is an important prognostic criterion. The success rate is significantly higher in patients up to 35 years of age (p=0.79, χ^2=11.738). Obesity with a BMI >30 kg/m2 represented a lower ovulation rate (p < 0.01) compared to those with a BMI (26 – 29) - 18%. In patients with T > 4.5nmol/l, the ovulation rate is – 13% (p < 0.05) lower than the ovulation rate - 20.2% in women with slightly elevated T 2.6-4.4nmol/l. Patients with normal T < 2.6 represented a higher success rate (p<0.01) (ovulation rate – 42.3%) compared to the other groups. The LH level has a significant impact: patients who responded after LOD had pretreatment LH concentrations ≥ 10IU/l (p=0.29, χ^2=20.862, p<0.001) than those who had lower LH < 10IU/l, before LOD.

Conclusions. The success rate of treatment with visual impairment (LOD) correlates with the following criteria: age, duration of infertility, BMI, LH, T.

Keywords: polycystic ovary syndrome, laparoscopic ovarian drilling, prognostic factors, infertility treatment, prognosis.

Резюме. Факторы эффективности и выраженности LOD при лечении бесплодия при синдроме поликистозных яичников.

Цель. Установить прогностические факторы положительного ответа LOD при лечении бесплодия при синдроме поликистозных яичников.

Материалы и методы. Проведен анализ 138 клинических случаев пациенток с синдромом поликистозных яичников, отобранных в соответствии с Роттердамскими критериями, госпитализированных в отделение асептической гинекологии № 1 Городской клинической больницы № 1 г. Кишинёва.

Результаты. Возраст является важным прогностическим критерием. Частота успеха достоверно выше у пациенток до 35 лет (p=0,79, χ^2=11,738). Ожирение с ИМТ >30 кг/м² характеризовалось более низкой частотой овуляции (p<0,01) по сравнению с пациентками с ИМТ (26–29) – 18%. У пациенток с Т > 4,5 нмоль/л частота

овуляции на 13% (p < 0,05) ниже, чем у женщин с незначительно повышенным Т 2,6–4,4 нмоль/л (20,2%). Пациентки с нормальным Т < 2,6 продемонстрировали более высокую частоту успеха (p < 0,01) (частота овуляции – 42,3%) по сравнению с другими группами. Уровень ЛГ оказывает существенное влияние: у пациенток, ответивших на лечение после LOD, концентрация ЛГ до начала лечения составляла ≥ 10 МЕ/л (p = 0,29, χ^2 = 20,862, p < 0,001), чем у тех, у кого уровень ЛГ был ниже < 10 МЕ/л до LOD.

Выводы. Эффективность лечения нарушений зрения (НЗ) коррелирует со следующими критериями: возраст, длительность бесплодия, ИМТ, ЛГ, Т.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, лапароскопический дриллинг яичников, прогностические факторы, лечение бесплодия, прогноз.

Introducere.

Sindromul ovarelor polichistice (PCOS) reprezintă una dintre cele mai răspândite forme de endocrinopatie, având ca consecință hiperandrogenia și infertilitatea anovulatorie. [1, 4]. De asemenea, este una dintre cele mai studiate patologii din ginecologia endocrină și reprezintă o parte importantă a medicinei reproductive. Există numeroase studii și experimente care au ca scop studierea manifestărilor clinice și a prognosticului reproductiv al pacientelor cu PCOS.

Deși este una dintre cele mai discutate patologii, este una dintre cele mai dificil de diagnosticat și poate fi confundată cu tulburări endocrine precum: hiperprolactinimia, tumorile secretoare de androgeni, boala Itenco-Cushing, patologia tiroidiană etc.

Consensul de la Rotterdam din 2003 este considerat în prezent „standardul de aur" al definiției PCOS. Trebuie să menționăm că, în ciuda faptului că tratează în detaliu dificultățile unui diagnostic corect, din păcate, nu a putut oferi o perspectivă foarte clară și diferențe clare [2]. Mulți oameni de știință consideră că definiția stabilită în 2003 are o mulțime de puncte neclare, precum și puncte superficiale și dezavantaje, cum ar fi hiperdiagnosticul. La scurt timp după Rotterdam, la reuniunea ESHRE de la Madrid, consensul a fost abia criticat, fiind dezbătut nu doar diagnosticul, ci și tratamentul PCOS [3].

Scopul studiului.

Aprecierea factorilor care pot influența rezultatul LOD la pacientele cu PCOS.

Materiale și metode.

Studiul a avut loc în IMSP SCMNr. 1, în perioada 2012-2015, pebaza unor probe biologice colectate conform principiilor moderne de cercetare, aprobate de Comitetul de Etică a Cercetării al IP USMF Nicolae Testemițanu. Studiul a inclus 138 de paciente cu PCOS spitalizate în IMSP SCM nr.1, ginecologie asepticănr.1. Criteriile de selecție au inclus pacientele care au respectat consensul de la Rotterdam (oligo/amenoree, semne clinice sau biochimice de hiperandrogenie și semne ecografice de PCOS) și rezistența la citrat de Clomifef. Pentru a aprecia toți factorii de prognostic ai eficacității după declanșarea dezvoltării ovulatorii (LOD) la pacientele cu PCOS, toate au fost testate hormonal (LH, FSH, T, AMH) preoperator și postoperator în ziua 2-3. Analiza statistică a fost realizată folosind metode statistice, apreciind mediilearitmetice, eroarea și criteriile p. Rezultatele au fost obținute utilizând programeleStatistica 6.0, EXCEL și SPSS 16.0 (SPSS Inc).

Rezultate și discuții.

Vârsta pacientelor reprezintă un criteriu semnificativ în obținerea unei rate cât mai mari de instalare a ovulației și apariție a sarcinii. Cercetarea noastră a stabilit că rata de succes este semnificativ mai mare la pacientele cu vârsta de până la 35 de ani (p=0,79, χ^2=11,738), ceea ce corespunde cu datele din literatura de specialitate.

Un alt criteriu care poate influența rezultatul LOD la pacientele cu PCOS este obezitatea, iar studiul nostru a arătat că aceasta este responsabilă de răspunsul de inducere a ovulației. Rezultatele au arătat că pacientele cu PCOS cu un IMC >30 kg/m2 au prezentat rate de ovulație mai mici (p < 0,01) comparativ cu cele cu un IMC între 26-29-18%, iar la pacientele cu IMC normal rata de ovulație a reprezentat 72,5%.

Analizând criteriile biochimice ale hiperandrogenismului, am apreciat că ratele de ovulație după LOD au fost mai reduse la pacientele cu niveluri ridicate de testosteron. La pacientele cu T > 4,5nmol/l, rata de ovulație a reprezentat doar – 13%, aceasta s-a dovedit a fi mai diminuată (p< 0,05) decât cele care au avut un nivel de T ușor crescut 2,6-4,4nmol/l și o rată de ovulație de 20,2%. Pacientele cu T < 2,6 au prezentat o rată de ovulație mai reușită (p<0,01) (rata de ovulație – 42,3%) comparativ cu cele 2 grupuri. Studiul nostru a arătat că asupra instalării cu succes a ciclurilor ovulatorii după LOD influențează și nivelurile hormonale de LH, având un rol semnificativ: pacientele care au avut un rezultat pozitiv după LOD au avut un nivel mai mare de LH ≥ 10 UI/l preoperator și au stabilit o rată ridicată de ovulație (p=0,29, χ^2=20,862, p<0,001) comparativ cu pacientele care au avut un nivel mai

mic de LH < 10 UI/l preoperator și au avut un rezultat negativ după LOD.

Rata de rezultat al sarcinii depinde de durata infertilității și am stabilit diferențe statistice semnificative. Cel mai mare succes în obținerea ovulației și, bineînțeles, a unei sarcini după LOD a fost înregistrat la pacientele care au avut o infertilitate mai mică de 3 ani (p=0,58, χ^2=21,716), fiind total diferit la cele cu infertilitate mai mare de 3 ani, p<0,001.

Mai sus sunt prezentate câteva date privind rata de ovulație la pacientele cu PCOS care au suferit LOD (Tabelul 1).

În ceea ce privește rata de sarcină, studiul nostru a stabilit că practic toate criteriile menționate contează. Vârsta pacientelor reprezintă un criteriu semnificativ în obținerea unei rate cât mai mari de apariție a sarcinii. Cercetarea noastră a stabilit că rata de succes a sarcinii este semnificativ mai mare la pacientele până

Tabelul 1.

Rata ovulației la pacientele cu PCOS care au suferit LOD.

Factorul	**Caracteristica factorială**	***Indicatori***				
		n	***Rata ovulației***		***Pearsson***	***Chi²* χ^2 *P***
			N	***%***		
Vârsta, ani	<35	118	98	53,4	0,79	χ^2=11,738 p<0,01
	>35	20	14	25,0	0,28	
IMC	<25	80	79	62,5	0,91	χ^2=11,838 p<0,01
	26-29	34	25	44,1	0,53	
	>30	24	14	16,7	0,32	
Ciclul menstrual	regulat	17	14	77,7	0,68	χ^2=11,838 p<0,01
	oligoamenoree	94	77	56,4	0,43	
	amenoree	27	21	37,03	0,28	
LH	<10	53	40	49,41	0,76	χ^2=20,862 p<0,001
	>10	86	72	28,3	0,29	
Infertilitate	<3 ani	76	63	69,7	0,58	χ^2=21,716 p<0,001

Tabelul 2.

Rata sarcinii la pacientele SOP CC rezistente post LOD.

Factorul	**Caracteristica factorială**	**Indicatori**				
		n	**Rata sarcinii**		**Pearsson**	**Pearsson**
			N	**%**		
Vârsta, ani	<35	118	74	62,7	0,81	χ^2=11,74 p<0,01
	>35	20	14	20,0	0,28	
IMC	<25	80	58	72,5	0,82	χ^2=11,89 p<0,01
	26-29	34	18	52,9	0,54	
	>30	24	2	8,3	0,12	
Ciclul menstrual	regulat	17	12	66,7	0,71	χ^2=11,84 p<0,01
	oligoamenoree	94	56	59,6	0,58	
	amenoree	27	10	37,0	0,28	
LH	<10	53	22	41,0	0,29	χ^2=20,86 p<0,001
	>10	86	56	65,2	0,73	
Infertilitate	<3 ani	76	59	64,5	0,61	χ^2=21,74 p<0,001
	3-6 ani	51	27	52,9	0,35	
	>6 ani	21	2	9,5	0,19	

la 35 de ani (p=0,81, χ^2=11,74), ceea ce corespunde cu datele din literatura de specialitate.

Un alt criteriu care poate influenţa rezultatul LOD la pacientele cu PCOS este obezitatea, iar studiul nostru a arătat că aceasta este responsabilă nu numai de răspunsul la inducerea ovulaţiei, ci şi de rezultatul sarcinii. Rezultatele au arătat că pacientele cu PCOS cu un IMC >30 kg/m2 au prezentat rate de ovulaţie mai mici (p < 0,01) comparativ cu cele cu un IMC între 26 – 29 – 52,9%, iar la pacientele cu IMC normal rata de ovulaţie a reprezentat 72,5%. Analizând criteriile biochimice ale hiperandrogenismului, am apreciat că ratele de ovulaţie după LOD au fost mai reduse la pacientele cu niveluri ridicate de T.

La pacientele cu T > 4,5nmol/l, rata de ovulaţie a reprezentat doar – 13%, aceasta s-a dovedit a fi mai diminuată (p< 0,05) decât cele care au avut un nivel de T uşor crescut 2,6-4,4nmol/l şi o rată de ovulaţie de 20,2%. Pacientele cu T < 2,6 au prezentat o rată de ovulaţie mai reuşită (p<0,01) (rata de ovulaţie - 42,3%) comparativ cu cele 2 grupuri. Studiul nostru a arătat că asupra instalării cu succes a ciclurilor ovulatorii după LOD influenţează şi nivelurile hormonale de LH, având un rol semnificativ: pacientele care au avut un rezultat pozitiv după LOD au avut un nivel mai mare de LH ≥ 10 UI/l preoperator şi au stabilit o rată ridicată de ovulaţie (p=0,29, χ^2=20,862, p<0,001) comparativ cu pacientele care au avut un nivel mai mic de LH < 10 UI/l preoperator şi au avut un rezultat negativ după LOD.

Rata de rezultat al sarcinii depinde de durata infertilităţii şi am stabilit diferenţe statistice semnificative. Cel mai mare succes în obţinerea ovulaţiei şi, bineînţeles, a unei sarcini după LOD a fost înregistrat la pacientele care au avut o infertilitate mai mică de 3 ani (p=0,58, χ^2=21,716), fiind total diferit la cele cu infertilitate mai mare de 3 ani, p<0,001 (Tabelul 2).

Concluzii.

1. Vârsta pacientelor reprezintă un criteriu semnificativ în obţinerea unei rate cât mai mari de apariţie a sarcinii. Cercetarea noastră a stability că rata de succes a sarcinii este semnificativ mai mare la pacientele până la 35 de ani (p=0,81, χ^2=11,74), ceea ce corespunde datelor din literatura de specialitate.

2. Cercetarea noastră a arătat că asupra instalării cu succes a ciclurilor ovulatorii după depunerea de sarcină la locul de muncă (LOD) influenţează şi nivelurile hormonale de LH, acestea având un rol semnificativ: pacientele care au avut un rezultat pozitiv după LOD au avut un nivel mai mare de LH ≥ 10 UI/l preoperator şi au stabilit o rată ridicată de ovulaţie (p=0,29, χ^2=20,862, p<0,001) comparativ cu pacientele care au avut un nivel mai mic de LH < 10 UI/l preoperator şi au avut un rezultat negativ după LOD.

3. Cel mai mare succes în obţinerea ovulaţiei şibineînţeles a unei sarcini după depunerea de congenitale (LOD) s-a înregistrat la pacientele care au avut o infertilitate mai mică de 3 ani (p=0,58, χ^2=21,716**),** fiind total diferit la cele cu infertilitate mai mare de 3 ani, p<0,001.

Biliografie.

1. Назаренко Т.А. *Синдром поликистозных яичников: современные подходы к диагностике и лечению бесплодия* – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 208 с.
2. Геворкян М.А. Восстановление фертильности после оперативной лапароскопии у женщин с синдромом поликистозных яичников /М.А. Геворкян, И.Б. Манухин, М.А. Царькова // Проблемы репродукции. - 2002. - Т.6, №2. - С. 19-22.
3. Ada H. „*Polycystic ovarian syndrome* 1; PCOS1". OMIM //McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine. Retrieved 15 November 2011.
4. Azziz R., Woods K.S., Reyna R., Key T.J., Knochenhauer E.S., Yildiz B.O. *The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population* //J. Clin. Endocrinol. Metab 2004, (89):2745-2749
5. Adashi E.Y., Rock J.A., Guzick D., Wentz A.C., JONES G.S. *Fertility following bilateral ovarian wedge resection: a critical analysis of 90 consecutive cases of the polycystic ovary syndrome.* Fertil. Steril. Vol.35, 1981, p. 320 – 5
6. Alien W.M., Woolf R.B. *Medullary resection of the ovaries in the Stein – Leventhal syndrome*.J. Obstet Gynecol.Vol. 77, 1959, p.826-34
7. Armar N.A., Lachelin G.C. *Laparascopic ovarian diathermy: an effective treatment for anti-oestrogen resistant anovulatory infertility in women with the polycystic ovary syndrome.* Br. J. Obstet. Gynaecol. Vol.100, 1993, p. 161 – 164.
8. Asada H., Kishi I., Kaseda S. et al., *Laparascopic treatment of women polysystic ovary syn-drome with the holium: YAG laser*. Fertil Steril. 2002; 77:852-3
9. Amer S.A., Li T.C., Cook I.D. *Repeated laparascopic ovarian diathermy is effective in women with anovulatory infertility duet o polysystic ovary syndrome*. Fertil Steril. 2003; 79:1211-5
10. Amer S.A., Li T.C., Cooke I.D. *Laparoscopic ovarian diathermy in women with polycystic ovarian syndrome: a retrospective study on the influence of the amount of energy used on the outcome.* Human Reproduction. vol.17, no.4 pp.1046-1051, 2002.
11. Apridonidze T., Essah P.A., Iuorno M.J., Nestler J.E. *Prevalence and characteristics of the me-tabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome*. J Clin Endocrinol Metab 2005,(90):1929-1935.

C.Z.U.: 616.9-07-08(478)
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.3-83.23

CARACTERISTICA CEFALEEI ATRIBUITE INFECȚIILOR ACUTE ÎN REPUBLICA MOLDOVA: STUDIU PROSPECTIV MULTICENTRIC

Cătălina GUȚU[1,2], medic rezident,
Mirabela MAXIMCIUC[2,3], medic rezident,
Gabriela NACU[4], medic neurolog,
Galina ZOLOTCO[5], medic neurolog,
Mihaela AFANAS[2,6], medic rezident,
Oxana GROSU[1], dr. în șt. med.

[1]IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”
[2]IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
[3]IMSP Spitalul de Boli Infecțioase “Toma Ciorbă”
[4]IMSP Spitalul Raional Strășeni
[5]IMSP Spitalul Raional Florești
[6]IMSP Spitalul Clinic Republican “Timofei Moșneaga”

e-mail: *catalinagutu1997@gmail.com*

Rezumat.

Introducere. Cefaleea este un simptom frecvent asociat infecțiilor acute, însă datele privind caracteristicile și riscul de cronicizare rămân limitate, în special în afara infecției COVID-19.

Materiale și metode. Cohorta națională din Republica Moldova a inclus 40 de pacienți cu cefalee atribuită infecțiilor acute, în cadrul studiului internațional INFECT-Head. Evaluarea s-a realizat prin chestionar standardizat, iar analiza statistică a utilizat teste χ^2, Mann-Whitney și regresie logistică.

Rezultate. Vârsta medie a pacienților a fost de 47,4±15,5 ani, 60% fiind femei. Cefaleea actuală a fost severă în 72,5% din cazuri, predominant bilaterală și cu caracter apăsător sau pulsatil, durata medie fiind de 8,2±7,9 ore. Semnele asociate frecvente au inclus vertij (60%), fotofobie (40%) și mialgie (42,5%). Intensitatea cefaleei nu a fost corelată cu febra sau markerii clinici. Persistența peste două săptămâni și evoluția intermitentă cu atacuri au fost asociate cu risc de cronicizare ($p<0,05$).

Discuții. Fenotipul cefaleei post-infecțioase este heterogen și influențat de antecedentele de cefalee primară. Factorii identificați pentru cronicizare sugerează o vulnerabilitate crescută la un subset de pacienți, însă dimensiunea redusă a eșantionului limitează generalizarea rezultatelor.

Concluzii. Cefaleea în infecțiile acute prezintă variabilitate clinică și poate persista pe termen lung. Persistența >2 săptămâni și evoluția intermitentă pot fi factori de risc pentru cronicizare, subliniind importanța monitorizării și intervenției precoce.

Cuvinte cheie: cefalee, infecție acută, INFECT-Head, cronicizare.

Summary. Headache characteristics attribute to acute infections in Republic of Moldova: prospective multicentric study.

Introduction. Headache is a frequent symptom associated with acute infections; however, data regarding its characteristics and the risk of chronification remain limited, particularly outside the context of COVID-19 infection.

Materials and methods. The national cohort from the Republic of Moldova included 40 patients with headache attributed to acute infections, within the framework of the international INFECT-Head study. Evaluation was performed using a standardized questionnaire, and statistical analysis employed χ^2 tests, Mann-Whitney test, and logistic regression.

Results. The mean age of patients was 47.4±15.5 years, with 60% being female. Current headache was severe in 72.5% of cases, predominantly bilateral, with pressing or pulsating quality, and an average duration of 8.2±7.9 hours. Common associated symptoms included vertigo (60%), photophobia (40%), and myalgia (42.5%). Headache intensity was not correlated with fever or clinical markers. Persistence beyond two weeks and intermittent evolution with attacks were associated with an increased risk of chronification ($p<0.05$).

Discussion. The phenotype of post-infectious headache is heterogeneous and influenced by a history of primary headache. The identified risk factors for chronification suggest increased vulnerability in a subset of patients; however, the small sample size limits the generalizability of results.

Conclusions. Headache in acute infections shows significant clinical variability and may persist long-term. Persistence >2 weeks and intermittent evolution may represent risk factors for chronification, highlighting the importance of careful monitoring and early intervention.

Keywords: headache, acute infection, INFECT-Head, chronification.

Резюме. Характеристики головной боли, связанной с острыми инфекциями в Республике Молдова: проспективное многоцентровое исследование.

Введение. Головная боль является частым симптомом при острых инфекциях; однако данные о её характеристиках и риске хронификации остаются ограниченными, особенно вне контекста инфекции COVID-19.

Материалы и методы. Национальная когорта из Республики Молдова включала 40 пациентов с головной болью, связанной с острыми инфекциями, в рамках международного исследования INFECT-Head. Оценка проводилась с использованием стандартизированного опросника, статистический анализ включал χ^2-тест, критерий Манна–Уитни и логистическую регрессию.

Результаты. Средний возраст пациентов составил 47,4±15,5 лет, из них 60% – женщины. Текущая головная боль была тяжёлой в 72,5% случаев, преимущественно двусторонней, с давящим или пульсирующим характером, со средней продолжительностью 8,2±7,9 часов. Частыми сопутствующими симптомами были головокружение (60%), фотофобия (40%) и миалгия (42,5%). Интенсивность головной боли не коррелировала с лихорадкой или клиническими маркерами. Сохранение симптома более двух недель и интермиттирующее течение с приступами были связаны с повышенным риском хронификации ($p<0,05$).

Обсуждение. Фенотип постинфекционной головной боли является гетерогенным и зависит от наличия первичной головной боли в анамнезе. Выявленные факторы риска хронизации указывают на повышенную уязвимость у части пациентов; однако небольшой размер выборки ограничивает возможность обобщения результатов.

Заключение. Головная боль при острых инфекциях характеризуется значительной клинической вариабельностью и может сохраняться длительное время. Персистенция более 2 недель и интермиттирующее течение могут быть факторами риска хронификации, что подчёркивает важность тщательного наблюдения и раннего вмешательства.

Ключевые слова: головная боль, острая инфекция, INFECT-Head, хронификации.

Introducere.

Cefaleea este unul dintre cele mai frecvente simptome neurologice întâlnite în practica medicală și poate fi atât o manifestare primară, cât și secundară în cadrul diverselor afecțiuni. În contextul bolilor infecțioase, cefaleea apare frecvent ca rezultat al activării mecanismelor inflamatorii sistemice, al febrei, deshidratării, hipoxiei sau al afectării directe a sistemului nervos central. Conform clasificării *International Classification of Headache Disorders* (ICHD-3), cefaleea atribuită infecțiilor include atât formele secundare infecțiilor sistemice (virale, bacteriene sau parazitare), cât și cele determinate de infecții intracraniene, cum sunt meningita sau encefalita.

Pandemia de COVID-19 a adus în prim-plan importanța cefaleei ca simptom frecvent asociat infecției virale. Datele epidemiologice au arătat că o proporție semnificativă a pacienților cu COVID-19 prezintă cefalee în faza acută a bolii, adesea cu caracter difuz sau frontal, intensitate moderată-severă și asociată cu anosmie, fatigabilitate și alte manifestări sistemice. Mai mult, s-a observat că la unii pacienți cefaleea poate persista după faza acută, constituind unul dintre simptomele sindromului *post-COVID-19*. Acest fapt subliniază nu doar rolul cefaleei ca marker clinic important în infecțiile sistemice, dar și implicațiile pe termen lung asupra calității vieții pacienților.

Recunoașterea precoce și încadrarea corectă a cefaleei atribuite infecțiilor are o importanță majoră pentru stabilirea diagnosticului, diferențierea de alte cauze primare de cefalee și orientarea conduitei terapeutice adecvate [1].

Fenotipul cefaleelor post-infecțioase a fost descris mai frecvent în gripă și infecțiile tractului respirator [2,3,8,9], dar în alte infecții acute datele sunt limitate.

Infecțiile acute pot reprezenta factori declanșatori ai cefaleei cotidiene persistente de novo [4], ca o formă de cefalee cronică. Deși literatura oferă un număr considerabil de studii referitoare la cefaleea cronică în contextul sindromului post-Covid [5,6,7], datele privind cronicizarea cefaleei și fatorii de risc în urma altor infecții acute sunt limitate.

Materiale și metode.

Prezentul articol raportează rezultatele obținute de Republica Moldova, în cadrul unui studiu multicentric internațional desfășurat în mai mult de 7 țări, denumirea studiului international este INFECT-HEAD și este coordonat de către Turcia. Designul și protocolul au fost standardizate și aplicate uniform în toate centrele participante. Analiza de față se concentrează pe cohorta națională. Țara corodonatoare a aprobat protocolul studiului în comitetul de etică și fiecare tară a aprobat local acest protocol. În cohorta noastră au fost incluși 40 de pacienți care prezentau cefalee asociată unei infecții acute. Din studiu au fost excluși pacienții cu vârsta mai mică de 18 ani, pacienții ce prezintă probleme de comunicare, pacienții cu cefalee care îndeplinesc criteriile altor tipuri de tulburări cefalalgice conform ICHD-3, lipsa unui diagnostic cert de infecție, lipsa

acordului informat. Pacienții au fost evaluați cu ajutorul unui chestionar care a inclus informații privind datele socio-demografice, caracteristicile cefaleei în contextul unei infecții anterioare, detalii despre infecția curentă, trăsăturile cefaleei asociate, precum și particularitățile unei eventuale cefalee primare. Analiza statistică fost efectuată cu ajutorul EpiInfo. Pentru evaluarea corelației între variabilele categoriale s-a utilizat testul Chi-pătrat, iar pentru corelarea dintre variabilele categoriale și cele numerice s-a aplicat testul Mann-Whitney, iar pentru analiza multivariată s-a utilizat regresia logistică.

Rezultate.

Vârsta medie a grupului a constituit 47,4±15,5 ani, dintre care 60% femei. Structura comorbidităților asociate este următoarea – hipertensiune (37,5%), antecedente familiale de cefalee (10%), astm bronșic (5%), alcoolism (2,5%), cardiopatie ischemică (5%), diabet zaharat (7,5%), hiperlipidemie (5%), tabagism (2,5%), tulburări de somn (7,5%), alte comorbidități (32,5%) și fără boli cronice (32,5%).

Caracteristica cefaleei unei infecții precedente

Din totalul pacienților 70% au raportat cefalee la o infecție precedentă. În ceea ce privește localizarea durerii, cea mai frecventă zonă afectată a fost cea frontală (50%), urmată de regiunea temporală (40%), vertex (37,5%), occipitală (35%) și parietală (17,5%). De asemenea, 7,5% dintre pacienți au descris o durere cu localizare holocraniană, iar 2,5% au menționat alte zone de durere.

Conform lateralizării – cel mai frecvent durerea era bilaterală (67,8%), urmată de alternantă (14,2%) și unilaterală alternantă (14,2%), iar un singur pacient a raportat o durere bilaterală care domină pe o parte (3,8%). Pacienții au menționat că durerea s-a instalat odată cu febra în 67,8% din cazuri, în timp ce în 21,4% cefaleea a apărut înaintea instalării febrei, iar 10,8% au răspuns că nu există nicio asociere cu febra.

Cel mai frecvent durerea era de intensitate moderată (53,5%), urmată de intensitate severă (39,1%) și ușoară (7,4%). În cele mai multe cazuri durerea a dispărut în primele 24 de ore după ameliorarea febrei sau altor simptome (78,5%), iar în 17,8% s-a menținut timp de 1-14 zile după ameliorarea infecției, un singur pacient a menționat că durerea s-a menținut mai mult de 14 zile.

Caracteristica infecției

Locurile de afectare au fost predominant: tractul respirator superior (37,5%), tractul respirator inferior (20%), tractul gastrointestinal (17,5%), tractul urinar (2,5%) și alte localizări (22,5%). Analiza microbiologică a evidențiat prezența următorilor agenți patogeni: *Acinetobacter iwoffii*, virusul Epstein-Barr (EBV), virusul SARS-CoV-2, *Haemophilus influenzae*, virusul West Nile, *Proteus mirabilis*, *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus beta-hemolyticus*, *Pseudomonas aeruginosa* și *Streptococcus viridans*. În 42,5% dintre cazuri, nu au fost izolate microorganisme patogene, iar în 25% dintre situații nu au fost efectuate teste microbiologice.

Febra a fost un simptom prezent în 60% din cazuri, în 22,5% pacienții au prezentat subfebrilitate, iar în 17,5% nu s-a instalat febră. Febra a durat în medie 4,8 ±4,2 zile. VSH-ul a fost majorat în 40% din cazuri, cu valoarea medie de 33,5 ±16,4mm/h. Majorarea PCR-ului a fost constatată în 7 cazuri, valoarea medie constituind 97,9 ±118,3 mg/l.

Caracteristica cefaleei curente

Localizarea durerii raportată de pacienți este variabilă, însă cele mai frecvente zone menționate sunt: frontală (35%), temporală (30%), periorbitală (27,5%), vertex (20%), occipitală (17,5%) și alte regiuni.

În ceea ce privește lateralizarea, cea mai des întâlnită este bilaterală (62,5%), urmată de forma unilaterală (17,5%), bilaterală cu predominanță pe o parte (12,5%), unilaterală alternantă (5%) și alte tipuri de localizare (2,5%). Intensitatea cefaleei a fost evaluată de pacienți ca fiind severă în 72,5% dintre cazuri și moderată în 27,5%.

Caracterul durerii a fost descris predominant ca apăsător (52,5%) și pulsatil (47,5%), urmate de dureri surde (25%), înțepătoare (17,5%) și arzătoare (2,5%). Durata medie a episoadelor de cefalee a fost de 8,2 ± 7,9 ore. În funcție de evoluție, cefaleea a fost descrisă de pacienți ca fiind: constantă, cu puține sau fără fluctuații (50%), intermitentă, cu episoade recurente (27,5%) și constantă cu exacerbări frecvente (17,5%).

Printre semnele asociate frecvent cu cefaleea se numără: vertijul și amețeala (60%), fotofobia (40%), fonofobia (22,5%), artralgia (27,5%), mialgia (42,5%), simptomele gastrointestinale (35%), agravarea durerii la efort (35%) sau la tuse (32,5%), manifestările vegetative (20%), tulburările de somn (12,5%), precum și simptome mai puțin frecvente precum osmofobia, aura, anosmia (fiecare 5%) și erupțiile cutanate (10%).

Frecvența medie a episoadelor a fost de 5,9 ± 4,9 zile. Eficiența analgezicelor a fost variabilă: în 7,5% din cazuri, răspunsul a fost slab (<30%), în 30% moderat (30–50%), în 20% satisfăcător (51–75%), iar în 42,5% dintre cazuri, răspunsul a fost foarte bun (>75%).

Cefaleea a dispărut în primele 24 de ore după ameliorarea febrei (50%), în primele 24 de ore după

Tabel 1.

Influența cefaleei primare asupra intensității cefaleei

	Prezența cefaleei primare	Absența cefaleei primare	Test	p
Intensitate moderată	11 (100%)	0	Chi square	**0,035**
Intensitate severă	20 (68,97%)	9 (31,03%)		

Tabel 2.

Semnele asociate și intensitatea cefaleea.

Variabilă	Moderată	Severă	Test	P
Fonofobie	2 (22,22%)	7 (77,78%)	χ^2	0,68
Fotofobie	4 (25%)	12 (75%)	χ^2	0,77
Anosmie	1 (50%)	1 (50%)	χ^2	0,46
Artralgie	2 (18,18%)	9 (81,82%)	χ^2	0,41
Aură	0	2 (100%)	χ^2	0,37
Erupții cutanate	1 (25%)	3 (75%)	χ^2	0,9
Agravare de către efort	3 (21,43%)	11 (78,57%)	χ^2	0,52
Mialgie	7 (38,89%)	11 (61,11%)	χ^2	0,14
Osmofobie	0	2 (100%)	χ^2	0,37
Simptome GI	4 (28,57%)	10 (71,43%)	χ^2	0,91
Simptome vegetative	1 (12,5%)	7 (87,5%)	χ^2	0,28
Tulburări de somn nou apărute	1 (16,67%)	5 (83,33%)	χ^2	0,51
Tuse	4 (30,77%)	9 (69,23%)	χ^2	0,74
Vertij/amețeală	7 (29,17%)	17 (70,83%)	χ^2	0,86
Valoarea febrei	38,48±0,73	38,75±0,73	Mann-Whitney	0,35

Tabel 3.

Factorii de risc pentru cronicizare

Variabilă	Cronicizare DA	Cronicizare NU	test	P
Prezența unei cefalei primare	4 (12,5%)	28 (87,5%)	χ^2	0,49
Evoluția				
Evoluția constantă fără sau cu puține fluctuații	1 (5%)	19 (95%)	χ^2	**0,0246**
Constantă cu exacerbări multiple	0	7 (100%)		
Intermitentă cu atacuri	4 (36,36%)	7 (63,64%)		
Răspuns la analgezice				
<30%	0	3 (100%)	χ^2	0,18
30-50%	4 (33,33%)	8 (66,67%)		
51-75%	1 (12,5%)	7 (87,5%)		
>75%	1 (5,88%)	16 (94,12%)		
Dispariția cefaleei curente				
În primele 24 de ore după ameliorarea febrei	1 (5%)	19 (95%)	χ^2	**0,0042**
În primele 24 de ore după ameliorarea markerilor infecțioși	0	2 (100%)		
A persistat < 2 saptamani	2 (14,29%)	12 (85,71%)		
A persistat >2 saptamani	3 (75%)	1 (25%)		
Durata cefaleei (ore)	13±10,27	7,34±7,34	Mann-Whitney	0,18
Frecvența cefaleei (zile)	9±8,16	5,56±4,49	Mann-Whitney	0,25

Tabel 4.

Analiza multivariată a factorilor de risc pentru cronicizarea cefaleei atribuite infecției acute.

Term	Odds Ratio	95%	C.I.	Coefficient	S.E.	Z-Statistic	P-Value
Disparitia cefaleei curente	1,9179	0,797	4,6155	0,6513	0,448	1,4535	0,1461
Evolutie cefalee curenta	2,7956	0,6519	11,9881	1,0281	0,7428	1,384	0,1664
Raspuns la analgezice cefalee curenta	0,5968	0,1957	1,8197	-0,5162	0,5688	-0,9075	0,3641
CONSTANT	*	*	*	-3,4602	1,7442	-1,9838	0,0473

ameliorarea markerilor infecțioși (5%), a persistat < 2 saptamani (35%), a persistat >2 saptamâni(10%). Analgezicele cel mai frecvent administrate sunt paracetamolul (82,5%), AINS (82,5%), mai rar miorelaxante – 2,5%.

Caracteristica cefaleei primare

O cefalee primară a fost prezentă la 31 de pacienți (77,5%). Tipul cel mai frecvent este cefalee de tip tensional (83,87%), migrenă fără aura (6,45%) și alte cefalei – cronică post-traumatică, cataminală (9,68%).

Simptomele asociate cefaleei primare sunt greața (25,81%), vomă (12,9%), fonofobie (19,36%), fotofobie (12,9%), vertij/amețeală (58%), simptome vegetative (12,9%). Răspunsul la tratament în proporție de 50% a fost raportată de 74,19% din pacienți. Asemănarea cu cefaleea curentă - 58 ± 26%. La reevaluarea după 3 luni, 6 pacienți (15%) au raportat persistența cefaleei.

Analiza statistică a evidențiat o asociere semnificativă între intensitatea cefaleei atribuite infecției acute și prezența unei cefalei primare (χ^2, p = 0,035), Toți pacienții care au raportat cefalee de intensitate moderată aveau cefalee primară, în timp ce intensitatea severă a durerii a fost întâlnită atât la pacienții cu cefalee primară (68,97%), cât și la cei fără cefalee primară în antecedente (31,03%). Aceste rezultate sugerează că durerea de intensitate moderată este caracteristică în mod particular pacienților cu cefalee primară în antecedente, în timp ce durerea severă nu permite o diferențiere clară între tipurile de cefalee. Febra nu este un factor de risc care determină intensitatea cefaleei (χ^2, p=0,67), nici evoluția (χ^2, p=0,57).

Nu am detectat nicio asociere dintre prezența semnelor asociate sau valoarea febrei și intensitatea cefaleei.

Prezența unei cefalei primare nu este factor de risc pentru cronicizarea cefaleei curente (χ^2, p=0,49), nici răspunsul redus la analgezice (χ^2, p=0,18). S-a constatat totuși că evoluția intermitentă cu atacuri (χ^2, p=0,024) și persistența > 2 săptămâni (χ^2, p=0,0042) este asociată cu cronicizarea. Durata, precum și frecvența cefaleei nu este semnificativă statistic dintre ambele grupuri (p=0,18, și p=0,25 respectiv).

Analiza multivariată a identificat tendințe în asocierea unor factori cu riscul de cronicizare a cefaleei, precum evoluția duratei și dispariția durerii curente. Deși acești factori nu au fost semnificativi individual (p > 0,05), modelul global a fost semnificativ statistic (p = 0,03), sugerând că prezența simultană a acestor variabile poate contribui la creșterea riscului de cronicizare. Sunt necesare studii suplimentare pe eșantioane mai mari pentru a valida aceste constatări.

Discuții.

În acest studiu au fost investigate caracteristicile cefaleelor apărute în contextul infecțiilor acute. Sunt puține studii care analizează fenotipurile cefaleei asociate infecțiilor acute. Datele disponibile arată că cefaleea de tip migrenos este mai frecvent întâlnită în infecțiile cu Covid-19 și gripă, în timp ce cefaleea cu caracter de tip tensional apare mai des în răceala comună [2]. Un alt studiu descrie fenotipul clinic al cefaleei din gripă ca fiind caracterizat de durere bilaterală, localizată predominant frontal sau temporal, de intensitate moderată spre severă, care se intensifică la efort [3].

Din datele noastre nu putem delimita un fenotip clar al durerii, aici fiind implicați 2 factori – diversitatea infecțiilor și eșantionul mic. Totodată, au fost evaluați factorii de risc implicați în intensitatea și cronicizarea durerii de cap. Analiza univariată a evidențiat că semnele clinice asociate, precum și prezența sau valoarea febrei, nu influențează semnificativ intensitatea cefaleei. Cu toate acestea, s-a observat că existența unei cefalei primare ar putea fi corelată cu apariția unei cefalee secundare infecției, cu intensitate moderată.

În ceea ce privește cronicizarea, analiza univariată a arătat că evoluția intermitentă, cu episoade recurente, precum și persistența cefaleei mai mult de două săptămâni, sunt asociate cu prezența cefaleei la 3 luni. Cu toate acestea, analiza multivariată nu a confirmat o asociere semnificativă între acești factori și cronicizare. Totuși, prezența concomitentă a tuturor acestor factori ar putea contribui la un risc crescut de cronicizare a cefaleei.

Studiul de față prezintă anumite limitări metodologice, dintre care cea mai semnificativă este asociată metodei de colectare a datelor prin intermediul chestionarului, susceptibilă la erori de măsurare. De asemenea, dimensiunea redusă a eșantionului introduce un risc crescut de erori de estimare, în special în contextul unei distribuții neuniforme a populației analizate.

Concluzii.

Cefaleea asociată infecțiilor acute reprezintă o manifestare frecventă, cu fenotipuri clinice variabile, influențate atât de tipul infecției, cât și de prezența unei cefalei primare preexistente. Deși intensitatea durerii nu este determinată de febră sau de semnele clinice însoțitoare, pacienții cu cefalee primară par mai predispuși la forme de intensitate moderată. Persistența cefaleei mai mult de două săptămâni și evoluția intermitentă cu atacuri au fost asociate cu un risc crescut de cronicizare, însă aceste constatări necesită confirmare prin studii pe eșantioane mai largi. Rezultatele subliniază importanța evaluării atente a cefaleei în context infecțios, atât pentru diagnosticul diferențial corect, cât și pentru identificarea precoce a pacienților cu risc de evoluție cronică.

Bibliografie.

1. Trigo J, García-Azorín D, Sierra-Mencía Á, Tamayo-Velasco Á, Martínez-Paz P, Tamayo E, Guerrero AL, Gonzalo-Benito H. *Cytokine and interleukin profile in patients with headache and COVID-19: A pilot, CASE-control, study on 104 patients.* J Headache Pain. 2021 Jun 4;22(1):51.
2. Straburzyński M, Waliszewska-Prosół M. *Comparison of headache and facial pain prevalence and phenotype in upper respiratory tract infections of differing origins - a cross-sectional study.* Neurol Neurochir Pol. 2024;58(6):593-599.
3. García-Azorín D, Santana-López L, Lozano-Alonso JE, Ordax-Díez A, González-Osorio Y, Rojo-Rello S, Eiros JM, Sánchez-Martínez J, Recio-García A, Sierra-Mencía Á, Sanz-Muñoz I, Guerrero-Peral ÁL. *InfluenCEF study: Clinical phenotype and duration of headache attributed to influenza infection.* Cephalalgia. 2023 Nov;43(11):3331024231212900.
4. Peng KP, Wang SJ. *Update of New Daily Persistent Headache.* Curr Pain Headache Rep. 2022 Jan;26(1):79-84.
5. Mutiawati E, Kusuma HI, Fahriani M, Harapan H, Syahrul S, Musadir N. *Headache in Post-COVID-19 Patients: Its Characteristics and Relationship with the Quality of Life.* Medicina (Kaunas). 2022 Oct 21;58(10):1500.
6. Tana C, Giamberardino MA, Martelletti P. *Long COVID and especially headache syndromes.* Curr Opin Neurol. 2023 Jun 1;36(3):168-174.
7. Rueb M, Ruzicka M, Fonseca GJI, Valdinoci E, Benesch C, Pernpruner A, von Baum M, Remi J, Jebrini T, Schöberl F, Straube A, Stubbe HC, Adorjan K. *Headache severity in patients with post COVID-19 condition: a case-control study.* Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2024 Dec;274(8):1935-1943.
8. García-Azorín D, Santana-López L, Ordax-Díez A, Lozano-Alonso JE, Macias Saint-Gerons D, González-Osorio Y, Rojo-Rello S, Eiros JM, Sánchez-Martínez J, Sierra-Mencía Á, Recio-García A, Guerrero-Peral ÁL, Sanz-Muñoz I. *Incidence and prevalence of headache in influenza: A 2010-2021 surveillance-based study.* Eur J Neurol. 2024 Aug;31(8):e16349.
9. García-Azorín D, Santana-López L, Lozano-Alonso JE, Ordax-Díez A, Vega-Alonso T, Macias Saint-Gerons D, González-Osorio Y, Rojo-Rello S, Eiros JM, Sánchez-Martínez J, Sierra-Mencía Á, Recio-García A, Martín-Toribio A, Sanz-Muñoz I, Guerrero-Peral ÁL. *Factors associated to the presence of headache in patients with influenza infection and its consequences: a 2010-2020 surveillance-based study.* J Headache Pain. 2024 Feb 8;25(1):18.

C.Z.U.: 616.831-005.1
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.3-83.24

FACTORII DE RISC AI ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL LA ADULȚII TINERI: STUDIU RETROSPECTIV DE COHORTĂ

Gabriela NACU[1], medic neurolog
Stela ODOBESCU[1], dr. hab. în șt. med., conf. cercet.,
Ion MOLDOVANU[1], dr. hab. în șt. med., prof. univer.,
Galina CORCEA[1], dr. în șt. med.,
Adrian LUPUȘOR[2], asistent universitar
Svetlana LOZOVANU[2], dr. în șt. med.,
Victor VOVC[2], dr. hab. în șt. med., prof. univer.,
Oxana GROSU[1], d.ș.m., conf.cercet., șef laborator

[1]IMSP Institutul de Neurologie *și* Neurochirurgie „Diomid Gherman", Chișinău, Republica Moldova
[2]IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova
e-mail: *nacugabriela@gmail.com*

Rezumat.

Introducere: Incidența AVC-ului ischemic la adulții tineri (astfel definită conform mai multor studii populația cu vârsta cuprinsă între 18-50 ani), reprezintă aproximativ 15% - 18% din numărul total de cazuri de AVC ischemic. Multe studii au scos în evidență impactul semnificativ al factorilor de risc vasculari tradiționali în etiologia AVC-ului ischemic în rîndul populației de adulți tineri.

Scop: Evaluarea factorilor de risc și a cauzelor accidentului vascular cerebral ischemic în rîndul adulților tineri în cadrul unei cohorte instituționale.

Materiale și metode: Fiind utilizat registrul electronic instituțional de date al Institutului de Neurologie și Neurochirurgie a fost efectuat un studiu retrospectiv de cohortă prin analiza fișelor medicale la pacienții internați cu diagnosticul accident vascular cerebral ischemic în perioada octombrie 2017 -februarie 2022. Au fost analizați factorii de risc predominant tradiționali la adulții tineri cu AVC ischemic.

Rezultate: Din 2056 fișe medicale analizate, au fost identificați 79 pacienți (3,8%)- adulți tineri, dintre care 55 bărbați și 24 femei, cu vârsta medie 43.24 ±7.35 [min 21; max 50]. 65 pacienți (82.3% cazuri) au fost diagnosticați cu AVC primar și 14 pacienți (17,7% cazuri) - cu AVC repetat. Cei mai frecvenți factori de risc tradiționali depistați la adulții tineri din cohortă au fost: HTA 75.9% (60p), dislipidemie 36.7% (29p), prezența plăcilor aterosclerotice 34.2% (27p- dintre care la 10 depistată ocluzie), fumatul 30,4% (24p), obezitatea 29.1% (23p), DZ tip II -21.5% (17p). 27 persoane au avut un nivel ridicat al Colesterolului total și 16 persoane – un nivel ridicat de Trigliceride. În scop de prevenție, tratament antihipertensiv a fost administrat doar de 33 pacienți (41.8%), cu antitrombotice- 22 pacienți (27.85%), cu hipolipemiante- 8 pacienți (10.1%).

Concluzii: studiul nostru retrospectiv de cohortă arată rata crescută a factorilor de risc tradiționali, potențial modificabili ai accidentului vascular cerebral ischemic predominanți la adulții tineri și scoate în evidență necesitatea implementării la nivel național a unor măsuri mai riguroase de prevenție și control ai factorilor de risc în special pentru persoanele tinere.

Cuvinte cheie: ischemie cerebrală, populație tînără, factori etiologici, prevenție.

Summary. Risk factors of stroke in young adults: a retrospective cohort study.

Introduction: The incidence of ischemic stroke in young adults (defined by several studies as the population aged 18-50) accounts for approximately 15% - 18% of the total number of ischemic stroke cases. Many studies have highlighted the significant impact of traditional vascular risk factors in the etiology of ischemic stroke among the young adult population.

Purpose: To assess the risk factors and causes of ischemic stroke among young adults in an institutional cohort.

Materials and Methods: A retrospective cohort study was conducted using the electronic data registry of the Institute of Neurology and Neurosurgery, by analyzing medical records of patients hospitalized with a diagnosis of ischemic stroke between October 2017 and February 2022. Predominantly traditional risk factors were analyzed in young adults with ischemic stroke.

Results: From 2056 medical records analyzed, 79 patients (3.8%) were identified as young adults, 55 males and 24 females, with an average age of 43.24 ± 7.35 [min 21; max 50]. 65 patients (82.3% of cases) were diagnosed with primary ischemic stroke, and 14 patients (17.7% of cases) with recurrent ischemic stroke. The most frequent traditional risk factors found among young adults were hypertension (75.9% – 60 patients), dyslipidemia (36.7% - 29 patients), the presence of atherosclerotic plaques (34.2% – 27 patients, of which 10 had occlusions), smoking (30.4% - 24 patients), obesity (29.1% – 23 patients), and type II diabetes (21.5% – 17 patients). 27 individuals had high total cholesterol levels, and 16

individuals had high triglyceride levels. For prevention, antihypertensive treatment was administered by only 33 patients (41.8%), antithrombotic therapy –- by 22 patients (27.85%), and lipid-lowering drugs by 8 patients (10.1%).

Conclusions: Like other studies, ours shows a high prevalence of traditional, potentially modifiable risk factors for ischemic stroke in young adults, so it highlights the need of implementation of more rigorous national prevention measures and control of risk factors, particularly for young individuals.

Keywords: cerebral ischemia, young population, etiological factors, prevention.

Резюме. Факторы риска инсульта у молодых взрослых: ретроспективное когорное исследование.

Введение. Частота ишемического инсульта у молодых людей (определяемая несколькими исследованиями как популяция в возрасте от 18 до 50 лет) составляет примерно 15% - 18% от общего числа случаев ишемического инсульта. Многие исследования подчеркивают значительное влияние традиционных сосудистых факторов риска на этиологию ишемического инсульта среди населения < 50 лет.

Цель исследования: Оценка и анализ факторов риска и причин ишемического инсульта среди молодых людей в рамках институциональной когорты.

Материалы и методы: Было проведено ретроспективное когортное исследование с использованием электронного регистра данных Института неврологии и нейрохирургии путем анализа медицинских карт пациентов, госпитализированных с диагнозом ишемический инсульт в период с октября 2017 года по февраль 2022 года. В основном были проанализированы традиционные факторы риска у молодых людей с ишемическим инсультом.

Результаты: Из 2056 проанализированных медицинских карт было выявлено 79 пациентов (3,8%) - молодых людей, из которых 55 мужчин и 24 женщины, со средним возрастом 43,24 ± 7,35 [мин 21; макс 50]. 65 пациентов (82,3% случаев) были диагностированы с первичным ишемическим инсультом, а 14 пациентов (17,7% случаев) – с рецидивом ишемического инсульта. Наиболее частыми традиционными факторами риска, обнаруженными у молодых людей в когорте, были: гипертония (75,9% - 60 пациентов), дислипидемия (36,7% –- 29 пациентов), наличие атеросклеротических бляшек (34,2% – 27 пациентов, из которых у 10 была обструкция), курение (30,4% – 24 пациента), ожирение (29,1% – 23 пациента) и сахарный диабет 2 типа (21,5% – 17 пациентов). 27 человек имели высокий уровень общего холестерина, а 16 человек - высокий уровень триглицеридов. Только 33 пациентам (41,8%) были назначены до этого с профилактической целью, гипотензивное лечение, 22 пациентам (27,85%) – антитромбоцитарная терапия (27,85%), 8 пациентам (10,1%) - гиполипидемические препараты.

Выводы: Как и данные из литературы, наше исследование показывает высокую распространенность традиционных, потенциально изменяемых факторов риска ишемического инсульта среди молодых людей. Это подчеркивает необходимость внедрения более строгих национальных мер профилактики и контроля факторов риска, особенно для молодых людей.

Ключевые слова: церебральная ишемия, молодое население, этиологические факторы, профилактика.

Introducere.

Conform studiului Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors Study (GBD) de-a lungul anilor 1990-2021, accidentul vascular cerebral a fost desemnat a patra cauză principală a dizabilității și a treia cauză principală de deces la nivel global; cel mai frecvent tip al AVC-ului fiind cel ischemic cu o creștere alarmantă a ratei de la 68,32% în 1990 pînă la 73,33% în 2021 [1].

În 2021, a fost înregistrată o prevalență de 69,9 milioane cazuri de accident vascular cerebral ischemic, cu o incidență de 7,8 milioane cazuri, 3,6 milioane decese și 70,4 milioane ani de viață ajustați la dizabilitate (DALY) [1].

După datele statistice, la adulții tineri (astfel definită conform mai multor studii populația cu vârsta cuprinsă între 18-50 ani), incidența AVC-ului ischemic a crescut la nivel global în ultimele 2-3 decenii [2] cu o estimare de 15% - 18% din numărul total de cazuri de AVC ischemic [3]. A fost stabilită o relație evidentă al impactului factorilor sociodemografici și economici asupra prevalenței și severității AVC-ului ischemic, urmărindu-se tendințe mai ridicate în țările cu venituri mici și medii, variind de la 2-7% în Italia, SUA, până la 12,9% în Nigeria, 31% în Africa de Sud, 28,9% în Maroc [1,2].

Prognosticul pacienților tineri cu AVC ischemic este unul mai favorabil comparativ cu pacienții după 50 ani [4], rata supraviețuirii peste cinci ani fiind 90% la adulții tineri și respectiv 40% la persoanele vârstnice. Însă, raportîndu-ne la populația generală de aceeași vârstă, riscul cumulativ de mortalitate la 10 ani este aproape de 10 ori mai mare la adulții tineri cu accident vascular cerebral ischemic, principalele cauze ale decesului fiind: recurența accidentului vascular cerebral (20%-30%); alte evenimente cardiovasculare (20%-50%); tumori maligne (15%-35%); infecții (10%) [5].

Întrucât prevenția este strategia principală de reducere a morbidității și mortalității legate de accidentul vascular cerebral ischemic, apare necesitatea cercetării factorilor de risc la pacienții

tineri, multe studii demonstrînd frecvența înaltă inclusiv și a factorilor de risc tradiționali în etiologia AVC-ului ischemic la pacienții tineri până la 50 ani (hipertensiunea arterială, diabetul zaharat și dislipidemia, fumatul, consumul excesiv de alcool) [4].

Scopul cercetării.

Evaluarea factorilor de risc și a cauzelor accidentului vascular cerebral ischemic în rîndul adulților tineri în cadrul unei cohorte instituționale.

Materiale și metode.

A fost efetuat un studiu retrospectiv de cohort prin colectarea și analiza fișelor medicale din registrul electronic instituțional al Institutului de Neurologie și Neurochirurgie „ Diomid Gherman" cu diagnosticul Accident vascular cerebral ischemic (coduri CIM I633, I64), în perioada octombrie 2017 - februarie 2022. A fost completată o fișă statistică, care a inclus 34 puncte: date generale, scorul NIHSS, factori de risc, comorbidități, tabloul clinic, neuroimagistica, analize de laborator (sindrom inflamator, glicemie, lipidograma), tratamentul și complicațiile. Au fost colectate 2056 fișe medicale, datele pacienților fiind introduse și analizate prin programul statistic SPSS, Versiunea 25.0. În articolul dat prezentăm rezultatele analizei datelor pacienților cu vârsta cuprinsă între 18-50 ani (adulții tineri). Trebuie să menționăm că această cohortă a inclus pacienți care au fost tratați pînă la implimentarea planului național de management al accidentului vascular cerebral în Republica Moldova.

Rezultate.

Au fost identificați 79 pacienți (3,8%) – adulți tineri, dintre care 55 bărbați și 24 femei, cu vârsta medie 43.24 ±7.35 [min 21; max 50]. 65 pacienți (82.3% cazuri) au fost diagnosticați cu AVC primar și 14 pacienți (17,7% cazuri) – cu AVC repetat. Durata spitalizării în cadrul Institutului de Neurologie și Neurochirurgie în mediu a fost 10,32 zile pat ±6,09 [min 1; max 42] comparativ cu pacienții > 51 ani – 10,23 zile pat ±7,01 [min 1; max 90].

Cei mai frecvenți factori de risc tradiționali depistați la adulții tineri au fost: HTA 75.9% (60p), dislipidemie 36.7% (29p), prezența plăcilor aterosclerotice 34.2% (27p- dintre care la 10 depistată ocluzie), fumatul 30,4% (24p), comparativ cu pacienții vîrstnici la care a predominat mai mult: HTA- 98.5%, tulburările de ritm cardiac – 45%, boala ischemică a cordului – 60,1%, ateroscleroza aa carotidiene – 58.7%, DZ tip II – 33,5%. Analiza comparativă a frecvenței factorilor de risc la populația după 50 ani și până la 50 ani din cohorta studiată este reprezentată în Figura 1.

În cohorta adulților tineri 27 persoane au avut un nivel ridicat al Colesterolului total și 16 persoane – un nivel ridicat de Trigliceride. Cu toate că HTA, dislipidemia, ateroscleroza stenozantă a vaselor au fost cei mai frecvenți factori de risc, în scop de prevenție, tratament antihipertensiv au administrat doar 33 pacienți (41.8%), antitrombotice – 22 pacienți (27.85%), hipolipemiante – 8 pacienți (10.1%)

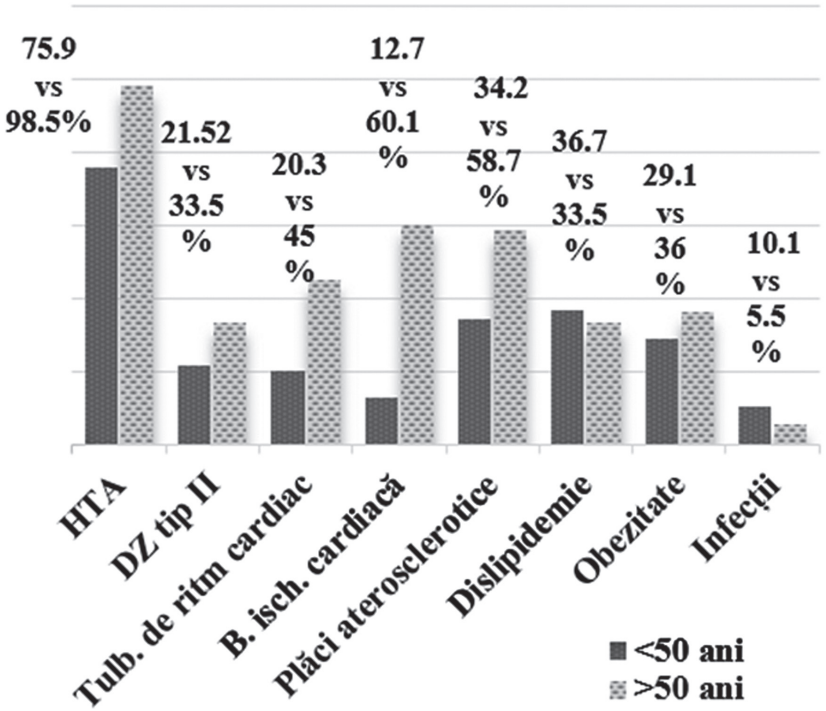


Figura 1. Comparația frecvenței factorilor de risc la populația < 50 ani și > 50 ani.

La imagistica cerebrală, pe lîngă focarul ischemic depistat la toți pacienții a fost găsit și lacunarism/ leucoaraioza cerebrală (21.5% cazuri), boala vaselor mici fiind catalogată conform datelor din literatură un semn precursor pentru un AVC simptomatic.

Cele mai frecvente fenomene de debut au fost: 60.8% (48p) – deficit neurologic; cefalee 13.9% (11p); vertij 8.9% (7p). Pe parcursul spitalizării 31 pacienți (39.2%) din 79 au suportat complicații: pneumonie 20p (32.8%), infecție urinară 12p (19.7%), transformare hemoragică 6p (9.8%), deces 8p (10.1%).

Discuții.

În concordanță cu datele din literatură, studiul nostru a arătat că spectrul factorilor de risc dominanți tradiționali diferă totuși la adulții tineri față de cei vîrstnici, la persoanele > 50 ani, aceștia fiind: hipertensiunea arterială, bolile cardiovasculare și diabetul zaharat. În schimb, mai multe studii, printre care analiza a 1008 pacienți din cadrul Registrului Helsinki pentru Accidente vasculare cerebrale la tineri, publicat în 2009, [4, 6] studiul distribuției factorilor de risc vasculari la 3.944 de pacienți tineri cu accident vascular cerebral din Europa realizat de J. Putaala, etc. publicat în 2012 [7] indică că anume fumatul, dislipidemia, hipertensiunea arterială sînt cei mai importanți factori de risc pentru AVC la adulții tineri. Aceiași factori de risc au fost observați și în studiul nostru, care a confirmat totodată și ipotezele din literatură că anume hipertensiunea arterială rămîne cel mai important factor de risc modificabil a AVC-ului și în rîndul adulților tineri [8].

Dislipidemia a fost al doilea factor de risc după predominanță în cohorta dată. Un studiu efectuat pe 350977 barbați în America (vârsta cuprinsă între 35-57 ani, fără istoric de infarct miocardic și DZ tip II) indică prezența unei legături dintre nivelul colesterolului seric și evoluția accidentului vascular cerebral ischemic [9].

Mai mult, chiar dacă impactul și frecvența manifestărilor bolii vaselor mici cerebrale (modificările substanței albe, lacunarism cerebral) sunt subestimate, acestea s-au dovedit a fi prevalente chiar și în rîndul pacienţiilor tineri cu AVC, fapt observat și în cohorta noastră [7].

Cu toate că conform rezultatelor studiului nostru a fost înregistrat un număr mai mare de bărbați decît femei (55:24), literatura arată însă prevalență disproporțională a femeilor comparativ cu bărbații în privința apariției accidentului vascular cerebral cu debut precoce, femeile depășind numărul bărbaților în rândul celor cu vârsta <35 de ani și bărbații depășind numărului femeilor peste 35 ani. Motivele acestor discrepanțe de gen ar fi factorii de risc specifici sexului feminin în vârsta reproductivă și creșterea frecvenței factorilor de risc tradiționali la bărbați peste 35 ani [7,10].

Totuși, luîndu-se în considerație multitudinea factorilor de risc, etiologia criptogenă a accidentului vascular cerebral ischemic la adulții tineri poate depăși 50% la pacienții cu vârsta sub 30 de ani, respectiv căutarea unei cauze specifice al AVC-ului prezintă o adevărată provocare pentru medici [8,11]. Din acest punct de vedere, studiul nostru prezintă anumite limite de identificare a unui spectru mai larg de factori de risc. Luându-se în considerare că acesta se bazează pe datele completate și culese din fișele medicale din perioada 2017-2022, ne demonstrează existența unor lacune în completarea fișelor medicale în perioada dată: omiterea frecventă a anamnesticului eredo-colateral; notarea parțială a comorbidităților, a tratamentului administrat anterior; spectru limitat pentru analize de laborator specifice (sdr antifosfolipidic, homocisteinemia, proteina C, S, etc), investigare limitată intraspitalicească prin Echo cordului, Holter EKG; calcularea ocazională a scorurilor mRS pre/post stroke, NIHHS, lipsa monitorizării în timp a pacientului post stroke, ceea ce a pus în fața cercetătorilor științifici din instituție, necesitatea întocmirii unui chestionar standartizat mult mai amplu și informativ al pacientului aflat în staționat, simultan cu suplinirea mijloacelor de investigare a pacientului. În rezultatul acestui studiu a fost implimentat un plan amplu de îmbunătățire a calității serviciilor medicale acordate pacienților cu accident vascular cerebral.

Concluzii.

Acest studiu descrie factorii de risc tradiționali, predominanți, modificabili ai accidentului vascular cerebral ischemic la adulţii tineri din cohorta instituțională, care este o povară pentru sănătatea publică, cu impact semnificativ major socioeconomic ducînd la dizabilitate fizică, depresie, declin cognitiv, îngrijire și reabilitare pe termen lung. Astfel, este necesar de a fi implementate la nivel național măsuri de prevenție și control mai riguros ai factorilor de risc, (celor mai frecvenți stabiliți – HTA, fumat, dislipidemie), schimbarea stilului de viață în special pentru adulții tineri, pentru o prevenție de până la 50% din numărul total de accidente vasculare cerebrale.

Bibliografie.

1. Liu J, Xu A, Zhao Z, Ren B, Gao Z, Fang D, et al. *Epidemiology and future trend predictions of ischemic stroke based on the global burden of disease study* 1990–2021. Commun Med. 2025;5(1).

2. Namaganda P, Nakibuuka J, Kaddumukasa M, Katabira E. *Stroke in young adults, stroke types and risk factors: a case control study*. BMC Neurol [Internet]. 2022;22(1):1–13. Available from: https://doi.org/10.1186/s12883-022-02853-5

3. Ohya Y, Matsuo R, Sato N, Irie F, Nakamura K, Wakisaka Y, et al. *Causes of ischemic stroke in young adults versus non-young adults: A multicenter hospital-based observational study*. PLoS One [Internet]. 2022;17(7 July):1–20.

4. Smajlović D. *Strokes in young adults: Epidemiology and prevention*. Vasc Health Risk Manag. 2015;11:157–64.

5. Min Zhang, MM*; Zhiping Long, MD*; Peifang Liu, MD; Qi Qin, MD; Heli Yuan, MM; Yukun Cao, MD; Yanjie Jia, MD; Xiao Liu, MM; Yue Yu, MD; Yi Wu, MM; Bing Pei, MD; Jingyu Ye, MM; Maoqing Wang, MD; Fan Wang M. *Global Burden and Risk Factors of Stroke in Young Adults, 1990 to 2021: A Systematic Analysis of the Global Burden of Disease Study 2021*. J Am Heart Assoc. 14(10).

6. Putaala J, Metso AJ, Metso TM, Konkola N, Kraemer Y, Haapaniemi E, et al. *Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke the Helsinki young stroke registry*. Stroke. 2009;40(4):1195–203.

7. Putaala J, Yesilot N, Waje-Andreassen U, Pitkäniemi J, Vassilopoulou S, Nardi K, et al. *Demographic and geographic vascular risk factor differences in european young adults with ischemic stroke: The 15 cities young stroke study*. Stroke. 2012;43(10):2624–30.

8. Efremova D, Bondarciuc A, Bitca P, Glavan D, Ciobanu N, Groppa S. *Stroke risk factors in young adults in the population of the republic of Moldova*. Int J Stroke [Internet]. 2020;15(1 SUPPL):507.

9. H Iso 1, D R Jacobs Jr, D Wentworth, J D Neaton JDC. *Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial*. NEJM. 320(14):904–10.

10. Michelle H. Leppert, Lynda D. Lisabeth TEMJFB. Systematic Review of Sex Differences in Ischemic Strokes Among Young Adults: Are Young Women Disproportionately at Risk? AHA/ASA journals. Vol 53, Nr.

11. Putaala J. *Ischemic stroke in the young: Current perspectives on incidence, risk factors, and cardiovascular prognosis*. Eur Stroke J. 2016;Vol. 1(1):28–40.

REFERATE GENERALE

C.Z.U.: 616-002.5:616-073.75:004
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.3-83.25

PERFORMANȚA SOFTWARE DE DETECTARE ASISTATĂ DE CALCULATOR ÎN CADRUL SCREENING-ULUI TUBERCULOZEI PULMONARE

Nicolai NALIVAICO[1,2], dr. în șt. med., conf. universitar.

[1]IMSP Institutul de Pneumologie "Chiril Draganiuc", Chișinău, Republica Moldova
[2]IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova
e-mail: *nalivaico@yahoo.com*

Rezumat.
Examenul radiologic organelor toracelui (CXR) joacă un rol important în depistarea cazurilor de tuberculoză pulmonară (TB). Cu toate acestea, având în vedere existența unei lipse de radiologi și a unei variabilități considerabile între cititori în rândul interpreților umani de CXR, această utilizare a radiografiei este limitată, iar performanța sa este variabilă, în special în țările cu o povară mare de tuberculoză. Un sistem de detectare asistată de calculator (CAD) poate depăși unele dintre aceste constrângeri, deoarece CAD generează o interpretare standardizată a unei imagini CXR digitale care poate fi utilizată pentru a identifica persoanele care ar putea beneficia de teste diagnostice suplimentare. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) în ghidurile de screening pentru tuberculoză din 2021 a recomandat sisteme noi software CAD, dar o creștere a numărului de versiuni noi și actualizate ale produselor CAD a necesitat o actualizare a acestor ghiduri. Fundația pentru Diagnostice Noi Inovatoare (FIND) a înființat o arhivă independentă de imagini CXR și o platformă de validare pentru a evalua diverse produse CAD privind acuratețea diagnostică sistemelor software CAD, utilizând arhiva de imagini FIND CXR.
Cuvinte cheie: Imagistică digitală și comunicații în medicină, software de detectare asistată de calculator, tuberculoză pulmonară, screening.

Summary. Performance of computer-assisted detection software in pulmonary tuberculosis screening.
Chest X-ray examination (CXR) play an important role in the detection of pulmonary tuberculosis (TB). However, due to a shortage of radiologists and considerable inter-reader variability among human CXR interpreters, this use of radiography is limited and its performance is variable, particularly in countries with a high burden of tuberculosis. A computer-aided detection (CAD) system can overcome some of these constraints, as CAD generates a standardized interpretation of a digital CXR image that can be used to identify individuals who may benefit from further diagnostic testing. The World Health Organization (WHO) in its 2021 tuberculosis screening guidelines recommended new CAD software systems, but an increase in the number of new and updated versions of CAD products has necessitated an update of these guidelines. The Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND) has established an independent CXR image archive and validation platform to evaluate various CAD products on the diagnostic accuracy of CAD software systems, using the FIND CXR image archive.
Keywords: Digital imaging and communications in medicine, computer-aided detection software, pulmonary tuberculosis, screening.

Резюме. Эффективность программного обеспечения для компьютерного обнаружения при скрининге туберкулеза легких.
Рентгенологическое исследование органов грудной клетки (РГК) играют важную роль в выявлении туберкулеза легких (ТБ). Однако из-за нехватки рентгенологов и значительной вариабельности результатов интерпретации рентгенограмм людьми применение рентгенографии ограничено, а ее эффективность варьируется, особенно в странах с высоким уровнем заболеваемости туберкулезом. Система автоматизированного диагностирования (САПР) может преодолеть некоторые из этих ограничений, поскольку САПР генерирует стандартизированную интерпретацию цифрового РГК-изображения, которая может быть использована для выявления лиц, которым может быть полезно дальнейшее диагностическое обследование. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в своих рекомендациях по скринингу туберкулеза 2021 года рекомендовала новые программные системы

САПР, однако рост числа новых и обновленных версий САПР потребовал обновления этих рекомендаций. Фонд инновационных новых диагностических средств (FIND) создал независимую платформу архива и валидации РГК-изображений для оценки диагностической точности различных САПР-продуктов с использованием архива РГК-изображений FIND.

Ключевые слова: Цифровая визуализация и коммуникации в медицине, программное обеспечение для автоматизированной диагностики, туберкулез легких, скрининг.

Introducere.

În 2021, OMS a publicat ghidurile actualizate, inclusiv recomandări pentru utilizarea CAD în screening-ul sistematic al tuberculozei. CAD4TB este una dintre soluțiile incluse în recomandările OMS și apreciată înalt importanța CXR și CAD în depistarea precoce a TB. Strategia Fondului Global (2023-2028) și Nota informativă TB subliniază rolul de radiografii digitale în diagnosticul precoce și precis al TB (prioritizarea screening-ului sistematic). Cel mai recent plan OMS include extinderea și optimizarea screening-ului sistematic pentru depistare precoce a TB cu mai sensibile metode CXR și CAD AI [1, 2].

Planul global al parteneriatului Stop TB pentru a iradica TB în anii 2023-2030 subliniază necesitatea valorificării tehnologiilor moderne. Soluția optimală aplicării CXR cu CAD AI, care vor permite detectarea rapidă a TB și extinderea diagnosticului precoce, inclusiv sub manifestări clinice. CXR-urile digitale pot fi aplicate în screening-ul tuberculozei pulmonare în combinație cu teste de confirmare, în special la grupele de populație cu risc sporit TB pulmonară.

Strategia globală combaterii TB USAID 2023-2030 urmărește să optimizeze detectarea tuberculozei la persoane de toate vârstele prin accesibilitatea la tehnologii noi, cum ar fi raze X digitale portabile cu inteligență artificială. Radiografia toracică (CXR) a făcut parte din abordarea diagnostică a TB pulmonare de mult timp. Progresul în tehnicile de imagistică și învățare automata a condus la dezvoltarea sistemelor de detectare asistată de calculator (CAD) care pot analiza o imagine toracică digitală ca fișier (Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) și pot genera o interpretare standardizată. Sistemele CAD sunt antrenate pe mii sau milioane de imagini și, prin utilizarea tehnologiei inteligenței artificiale, au fost programate să recunoască și să interpreteze anumite constatări radiologice din fișierul DICOM, generând un scor de anomalie care poate fi utilizat pentru a trierea persoanelor pentru teste diagnostice ulterioare.

Sistemele CAD pot crea, de asemenea, o hartă termică sau o casetă de delimitare care indică locația unei constatări anormale pe imaginea toracică. CAD sunt utilizate ca: instrumente de asistență decizională, ajutând radiologii și radiologii să identifice constatările anormale; instrumente de screening în unități, care conduc la o evaluare diagnostică suplimentară a persoanelor cu un scor de anomalie pe toracică peste un anumit prag; sau instrumente de prioritizare, prioritizând imaginile cu cele mai mari scoruri de anomalie pentru radiologi.

Scopul.

Evaluarea performanței software-ului de detectare asistată de calculator în cadrul screening-ului tuberculozei pulmonare.

Material și metode.

Din bazele de date PubMed și Scopus (Elsevier), au fost selectate și analizate publicații științifice care prezintă informații referitoare la performanța software-ului CAD pentru detectarea tuberculozei pulmonare.

Rezultate și discuții.

La nivel global, în 2023, 8,2 milioane de persoane au fost raportate ca fiind diagnosticate cu un nou episod de tuberculoză [9]. Acesta este cel mai mare număr de notificări de TB înregistrate într-un singur an de când Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a început să compileze date din toate țările. Cu toate acestea, este cu aproape 3 milioane mai puțin decât cele 10,8 milioane de cazuri de TB estimate a fi apărute la nivel mondial în 2023. Pentru a elimina acest decalaj în detectarea cazurilor, țările trebuie să îmbunătățească depistarea cazurilor de TB prin screening-ul sistematic al populațiilor cu risc, așa cum recomandă OMS. Radiografia toracică (CXR) este una dintre tehnologiile critice care pot fi utilizate în acest scop. Deși accesul la CXR este în creștere, disponibilitatea profesioniștilor instruiți care pot citi corect imaginile rămâne o provocare în multe contexte.

În 2021, OMS a recomandat, pentru prima dată, utilizarea software-ului de detectare asistată de calculator (CAD) pentru interpretarea CXR-urilor la screening-ul și triajul pentru TB [3,4]. Recomandarea s-a bazat pe o analiză a datelor de acuratețe diagnostică pentru trei astfel de produse software disponibile la momentul respectiv – CAD4TB v6 (Delft Imaging), Insight CXR v1 (Lunit) și qXR v2 (Qure.ai) – pentru detectarea tuberculozei pulmonare la persoanele cu vârsta de 15 ani și peste, comparativ cu interpretarea

umană, cu confirmarea bacteriologică ca standard de referință [12].

Din 2021, numărul de produse software CAD de pe piață a crescut substanțial [8]. Pentru a ghida țările, implementatorii și finanțatorii cu privire la performanța acestor produse software, în 2024, OMS a lansat un apel deschis invitând producătorii să își prezinte software-ul CAD pentru o evaluare independent de către Grupul consultativ tehnic ((TAG)) privind diagnosticul tuberculozei și consolidarea laboratoarelor [5, 6, 10]. Evaluarea a fost efectuată utilizând o platformă independentă de validare înființată de Fundația pentru Diagnostice noi și inovatoare (FIND) la Geneva [1].

Ghidul OMS privind utilizarea CAD, precum și evaluarea de către TAG a produselor software CAD specifice, se bazează în principal pe dovezi ale performanței diagnostice și nu include evaluarea calității produselor sau a procesului de fabricație implicat. Înainte de a introduce orice produse software noi, țările ar trebui să se asigure că respectă cerințele de reglementare locale. Conținutul acestei declarații de politică va fi încorporat în viitoarea ediție actualizată a Manualului operațional al OMS privind screeningul sistematic al tuberculozei [12].

Utilizarea radiografiei toracice (CXR) pentru screening-ul tuberculozei (TB) este o practică care datează de câteva decenii. CXR-urile sunt utilizate în mod curent pentru a examina persoanele care se prezintă la asistență medicală cu semne sau simptome sugestive pentru TB sau care prezintă factori de risc pentru dezvoltarea bolii, înainte de luarea deciziilor de a trimite pacienții pentru examinări clinice suplimentare sau bacteriologice. Utilizarea radiografiei digitale este o dezvoltare mai recentă care a permis un acces mai mare la CXR pentru sceening-ul pulmonar. Extinderea ulterioară a serviciilor de screening CXR a fost cauzată de lipsa personalului medical competent în interpretarea radiografiei, ceea ce a dus la o variabilitate substanțială intra- și inter-cititor în ceea ce privește acuratețea CXR pentru detectarea anomaliilor asociate cu tuberculoza.

În ultimii 15 ani, au fost dezvoltate pachete software care oferă interpretarea automată a imaginilor digitale CXR în scopul expres de a determina probabilitatea bolii tuberculoase. Detectarea asistată de calculator (CAD) a tuberculozei oferă o soluție potențială la lipsa lucrătorilor medicali bine pregătiți pentru citirea CXR-urilor și are potențialul de a crește echitatea în ceea ce privește acoperirea intervențiilor de screening pentru tuberculoză și accesul la îngrijirea pentru tuberculoză. Numărul de produse CAD disponibile a crescut și s-a diversificat în ultimii ani, iar experiența în utilizarea lor în medii cu resurse reduse și cu o povară mare de tuberculoză s-a extins considerabil(10).

În 2020, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a convocat un grup de dezvoltare a ghidurilor (GDG) pentru a evalua performanța software-ului CAD în screening-ul pentru tuberculoză în comunitate și în unitățile sanitare. Pentru reuniunea inițială a GDG, a fost efectuată o analiză a evaluărilor independente în aceste două contexte. A fost efectuată o evaluare independentă atât a screening-ului comunitar, cât și a celui în unități medicale pentru trei produse software CAD care erau pe piață până în ianuarie 2020 și care primiseră marcajul CE (Conformitate Europeană), indicând conformitatea unui produs cu directivele sau standardele Spațiului Economic European (3). Această evaluare a fost realizată de Fundația pentru Diagnostic Inovator (FIND) utilizând biblioteci de imagini CXR și date clinice asociate. Software-ul CAD generează un scor numeric de anomalie pentru fiecare citire de imagine. Operatorul stabilește de obicei un prag pentru a decide dacă un scor de la un pacient indică necesitatea trimiterii pentru o evaluare diagnostică suplimentară a TB [12].

Scorurile sunt numere continue; prin urmare, sensibilitatea și specificitatea pot varia de la 0 la 100%, în funcție de locul în care este stabilit pragul. În evaluarea efectuată în 2020, fiecare program software a fost setat la un prag care corespundea unei sensibilități de 90% pentru detectarea bolii tuberculozei pulmonare pe baza unui standard de referință microbiologic (MRS). Specificitatea însoțitoare rezultată pentru software la acel prag a fost apoi raportată și comparată cu acuratețea diagnostică a cititorilor umani care interpretează RX-urile în aceleași studii. Intervalul celor mai bune estimări pentru sensibilitate și specificitate pentru programele CAD și cititorii umani s-a suprapus pentru ambele cazuri de utilizare a screening-ului.

Rezultatele au arătat variabilitatea acurateței atât pentru cititorii umani, cât și pentru programele software CAD în diferite setări și populații. Comparând intervalul de acurațe al CAD cu cel al cititorilor umani care interpretează RX-urile și notând variabilitatea cititorilor și suprapunerea substanțială dintre cele două intervale, datele au sugerat că există o mică diferență între cele două. Cele trei tehnologii care au fost evaluate pe baza eligibilității în ianuarie 2020 au fost CAD4TB v6 (Delft Imaging), Insight CXR v1 (Lunit) și qXR v2 (Qure.ai). Ca urmare a evaluării GDG, programele software CAD au fost considerate a fi precise în comparație cu cititoarele umane. Certitudinea dovezilor a fost considerată a fi scăzută. Pe baza acestui fapt, în 2021, OMS a recomandat condiționat că: „În rândul persoanelor

cu vârsta de 15 ani și peste din populațiile în care este recomandat screeningul pentru tuberculoză, programele software de detectare asistată de calculator pot fi utilizate în locul cititoarelor umane pentru interpretarea radiografiilor toracice digitale pentru screening și triajul tuberculozei" [3].

Din 2021, numărul de produse software CAD de pe piață a crescut substanțial. A existat o cerere din partea țărilor, agențiilor de implementare și finanțatorilor ca OMS să ofere îndrumări cu privire la care dintre aceste produse software ar putea fi bazate pentru a oferi rezultate de înaltă calitate, aliniate la recomandarea OMS. Prin urmare, în 2024, OMS a lansat un apel deschis invitând producătorii să își prezinte software-ul CAD pentru o evaluare independentă de către Grupul consultativ tehnic (TAG) privind diagnosticul tuberculozei și consolidarea laboratoarelor [5, 6, 10].

Analiza principală utilizată pentru a fundamenta această evaluare TAG a software-ului CAD a fost o evaluare a estimărilor preciziei diagnostice. Aceste estimări au fost derivate dintr-o singură evaluare independentă a performanței software-ului CAD,utilizând două biblioteci agregate de imagini CXR de imagistică digitală și comunicații în medicină (DICOM și date clinice asociate.

Aceste imagini au fost prelevate din studii privind prevalența tuberculozei și alte studii reprezentând date din mai multe regiuni OMS, cu o bibliotecă de 1663 de imagini pentru screening comunitar și o bibliotecă de 2252 de imagini pentru screening în unități medicale. Din fiecare studiu sursă, au fost incluse eșantioane bazate pe un raport fix de un caz de tuberculoză la două cazuri non-TB; acest lucru a asigurat că un anumit studiu sursă nu a contribuit în mod disproporționat la estimările de performanță a sensibilității sau specificității. Standardul de referință a fost un MRS Toate CXR-urile au fost interpretate independent de către unul dintre cei doi radiologi certificați. Imaginile conținute în cele două biblioteci nu au fost puse la dispoziția producătorilor de CAD și, prin urmare, nu au fost utilizate pentru a antrena software-ul lor [2].

Aria totală de sub curbă (AUC) oferă o evaluare generală a performanței CAD și a fost calculate pentru fiecare produs software utilizând MRS. Cu toate acestea, TAG a considerat o AUC parțială (pAUC) ca fiind un indice de performanță mai bun în domeniul cel mai relevant pentru practica clinică. Prin urmare, au fost derivate și pAUC-urile pentru fiecare produs software, limitate la intervalul de specificitate de 40-60%. Sensibilitatea și specificitatea fiecărui produs software CAD în raport cu un MRS au fost derivate și comparate cu estimările cititorului uman în fiecare cadru de screening. Specificitățile corespunzătoare ale produselor software au fost evaluate la pragul de sensibilitate de 90%, fiind criteriul minim recomandat de profilul respectiv al produsului țintă al OMS (TPP) [3, 4]. Limita inferioară a intervalului de încredere de 95% pentru specificitatea cititorului uman în cazul de utilizare al screeningului bazat pe comunitate a fost de 41%; TAG a folosit acest lucru pentru a evalua limita inferioară de acceptare a performanței produselor software.

Membrii TAG au convenit asupra a două criterii pe care un produs software CAD trebuie să le îndeplinească pentru a îndeplini standardele de performanță ale OMS pentru utilizarea CAD:

- pAUC în jurul intervalului de specificitate de 40–60% ar trebui să atingă cel puțin 0,9. În scopul acestei evaluări, TAG a acceptat că un produs software CAD ar fi considerat a îndeplini standardul dacă limita superioară a intervalului de încredere de 95% al pAUC include 0,9;
- specificitatea la sensibilitatea de 90% ar trebui să atingă cel puțin 40%, ca punct limită relevant clinic pentru implementarea screening-ului.

Aceste două criterii trebuiau îndeplinite atât în cazurile de utilizare a screening-ului bazat pe comunitate, cât și în cele bazate pe unități medicale. TAG a considerat că aprobarea unui produs software CAD doar pentru un singur caz de utilizare nu ar fi practică de implementat și ar crea confuzie.

Valoarea limită de 90% pentru sensibilitate a fost considerată o metrică importantă pentru performanță, având în vedere că aceasta a fost valoarea minimă în TPP relevant; de asemenea, este apropiată de sensibilitatea radiologilor experți care au evaluat imaginile CXR pe platforma de validare (94%). TAG a recunoscut că limita de specificitate aleasă de 40% (la o sensibilitate de 90%) a fost sub 70% recomandată în TPP, dar a fost mai apropiată de performanța cititorelor CXR experți umani, care sunt utilizate pe scară largă și rămân cruciale pentru screening.

AUC-ul (pAUC) în intervalul de specificitate de 40-60% a fost considerat a reflecta mai bine performanța clinic pertinentăa software-ului CAD, comparativ cu AUC-ul general.

Asigurarea faptului că produsele software CAD pot funcționa bine atât în screening-ul comunitar, cât și în cel bazat pe unități medicale este important pentru a oferi programelor naționale de tuberculoză claritate în achiziții și implementare.

Deși versiunile celor trei produse software CAD evaluate pentru ghidurile de screening din 2021 pot continuă să fie folosite, în practică acestea sunt înlocuite cu programele mai noi, iar implementatorii cu actualizarea produselor software mai noi, aprobate

de TAG. Grupul recunoaște că țările ar putea fi nevoite să actualizeze sau să înlocuiască software-ul dacă performanța acestuia se dovedește a fi sub standarde [12]. Versiunile de software, altele decât cele revizuite de GDG pentru ghidurile de screening din 2021 și de TAG în 2025, nu ar trebui considerate ca îndeplinirea standardelor de performanță ale OMS pentru CAD.

Implementarea produselor software CAD va varia în funcție de context, în funcție de obiectiv și priorități locale: unii implementatori favorizează o sensibilitate mai mare în screening, pentru a maximiza detectarea cazurilor, în timp ce alții favorizează o specificitate mai mare, pentru a utiliza cel mai bine resursele pentru testarea confirmării și pentru a nu suprasolicita capacitatea laboratorului radiologic.

Pragul selectat, performanța produsului software va varia în funcție de hardware-ul cu care este utilizat și de populația în care este implementat. Setările optime ale pragului CAD vor depinde de obiectivele și prioritățile implementatorilor. Calibrarea acestor sisteme este esențială pentru implementare, având în vedere variația performanței între diferite praguri.

Integrarea CAD în sistemele de informații medicale este esențială, pentru a asigura securitatea datelor pentru persoane supuse screening-ului și pentru a permite implementarea programatică a screening-ului.

Profesioniști din domeniul sănătății pledează pentruun rol esențial în implementarea CAD, asigurându-se că hardware-ul și software-ul sunt corecte [1].

Detectarea anomaliilor non-TB la persoanele supuse screening-ului este importantă pentru asigurarea examinărilor clinico-diagnostice calitative.

Deși evaluarea TAG nu a luat în considerare utilizarea software-ului CAD pentru detectarea modificărilor non-TB și a altor afecțiuni decât TB, persoane care au prezentat aceste constatări clinice, în special persoane care trăiesc cu HIV, au nevoie de investigații suplimentare adecvate [11]. Sarcina producătorilor să ofere mai multe informații despre alte aspecte ale software-ului care vor fi necesare pentru a satisface cerințele autorităților de reglementare, cum ar fi certificate, planuri de dezvoltare și procesul de actualizare a unei versiuni de software [7].

TAG a a confimat, că tehnologia CAD avansează rapid și se așteaptă că produsele software să continue să se perfecteze și să devină mai precise în viitor [11]. În scopul evaluării actuale, a fost acceptabil ca pragul de 0,9 pentru pAUC să fie atins de limită superioară de încredere de 95% (observând că acest criteriu ar putea fi atins de produse software care au performanțe slabe, dar au intervale de încredere mai largi]. Totuși, în viitor, pe măsură ce tehnologia se va dezvolta și optimizarea produselor software se îmbunătățesc, acest prag ar trebui să prindă cea mai bună estimare [12].

Impunerea unei cerințe ca produsele software să funcționeze adecvat atât în cadrul screening-ului comunitar, cât și în cadrul screening-ului la nivel de unitate sanitară va stimula producătorii să continue să testeze și să perfecționeze performanța pentru ambele cazuri de utilizare. TAG a evidențiat, de asemenea, importanța cercetărilor pentru a fundamenta evaluările viitoare:

- date suplimentare și analize privind costurile, eficiența costurilor și aspectele de implementare a CAD, cum ar fi fezabilitatea, acceptabilitatea, compatibilitatea cu diferite componente hardware și sisteme de asistență pentru produsele software CAD;
- cercetare de implementare privind cea optimală integrare a CAD în algoritmile pentru diagnosticarea tuberculozei și desemenea pentru excluderea tuberculozei înainte de inițerea tratamentului preventiv pentru tuberculoză, pentru a reduce întârzierile în acordarea asistenței medicale;
- evaluarea suplimentară a performanței software-ului CAD în subgrupuri cheie, cum ar fi persoanele care trăiesc cu HIV, persoanele cu antecedente de tuberculoză, grupele de vârstă mai înaintată și femeile.

În plus, cercetarea performanței produselor software CAD dincolo de recomandarea actuală a OMS este importantă pentru dezvoltarea continuă a unor astfel de instrumente, în special pentru detectarea cazurilor de TB la persoanele mature, pentru care MRS este insuficient și pentru alte afecțiuni decât tuberculoza, ca parte a unei abordări integrate a sănătății pulmonare [11,12].

Concluzie.

Tehnologia de detectare asistată de computer (CAD AI) în screening-ul sistematic al tuberculozei pulmonare - CAD4TB este cea mai riguros validată tehnologie CAD pentru screening-ul și triajul TB.

Detectarea asistată de computer (CAD AI) este un instrument de interpretare pentru radiografia toracică care poate oferi o interpretare rapidă și automată a rezultatelor radiografiei și poate fi utilizat în plus la descrierea medicului radiolog.

Rezultatele obținute evidențiază performanța operațională, rentabilitatea și fiabilitatea. Aceasta include acuratețea, debitul zilnic, rentabilitatea, economisirea cartușelor Xpert și beneficiile integrării CAD4TB în algoritmii de screening TB.

Utilizarea instalațiilor radiologice ultraportabile va contribui la depistarea precoce a tuberculozei pulmonare și la inițierea promptă a tratamentului și, prin urmare, poate reduce răspândirea bolii în comunitate.

Bibliografie.

1. Nash M, Kadavigere R, Andrade J, Sukumar CA, Chawla K, Shenoy VP et al. *Deep learning, computer-aided radiography reading for tuberculosis: a diagnostic accuracy study from a tertiary hospital in India.* Sci Rep. 2020;10:210 [https:// doi.org/10.1038/s41598-019-56589-3].

2 Murphy K, Habib SS, Zaidi SMA, Khowaja S, Khan A, Melendez J et al. *Computer aided detection of tuberculosis on chest radiographs: an evaluation of the CAD4TB v6 system*. Sci Rep. 2020;10:5492 (https://www.nature.com/articles/ s41598-020-62148-y).

3. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. *Module 2: Screening – systematic screening for tuberculosis disease.* Geneva: World Health Organization; 2021[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/340255/9789240022676-eng.pdf].

4. WHO operational handbook on tuberculosis. *Module 2: Screening – systematic screening for tuberculosis disease.* Geneva: World Health Organization; 2021 [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/340256/9789240022614-eng.pdf].

5. *Technical Advisory Group on Tuberculosis Diagnostics and Laboratory Strengthening*. World Health Organization; 2021 [https://www.who.int/groups/technical-advisory-group-on-tuberculosis-diagnostics-andlaboratory-strengthening].

6.*Global tuberculosis report 2022*. Geneva: World Health Organization; 2022 [https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report 2022].

7.*WHO operational handbook on tuberculosis: module 1: prevention: infection prevention and control.* Geneva: World Health Organization; 2023

8. *AI4HLTH: Artificial intelligence products for tuberculosis healthcare [website]*. Stop TB Partnership and FIND; 2023 [https://www.ai4hlth.org].

9. *Global tuberculosis report 2024.* Geneva: World Health Organization; 2024 [https://www.who.int/publications/i/item/9789240101531].

10. *Call for expression of interest by manufacturers of software for computer-aided detection of tuberculosis [CAD] to submit products for WHO expert assessment [website]*. World Health Organization; 2024 [https://www.who.int/news-room/articles-detail/call-for-expression-of-nterest-by-manufacturers-of-software-for-computer-aideddetection-of-tuberculosis-[cad]-to-submit-products-for-who-expert-assessment].

11. *Validation Platform for AI-based diagnostic evaluation [website]*. FIND; 2025 [https://www.finddx.org/what-we-do/projects/validation-platform-for-ai-based-diagnostic-evaluation/].

12. *„Use of computer-aided detection software for tuberculosis screening: WHO policy statement"* [ISBN 978-92-4-011037-3 / 978-92-4-011038-0] is a World Health Organization.

UDC : 616.2:61:004.8:614.2:340.6(478)
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.3-83.26

ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN PULMONOLOGY: CLINICAL PERSPECTIVES AND LEGAL CHALLENGES

Constantin PISARENCO[1], Doctor of Law, Assoc. Prof.
Serghei PISARENCO[2], Dr. Habil. (Med.), Assoc. Prof.
[1]Free International University of Moldova (ULIM), Chisinau
[2]PMSI Institute of Pneumology "Chiril Draganiuc", Chișinău
e-mail: *constantin.pisarenco@gmail.com*

Summary.
Artificial intelligence (AI) is reshaping pulmonology across diagnosis, personalized therapy, telemedicine, and outcome prediction. Deep learning accelerates interpretation of CT/MRI and chest radiographs; machine-learning models using raw spirograms, questionnaires, and digital inhalers improve early detection and exacerbation forecasting. Remote patient monitoring with wearables enables pre-emptive care, while multi-omics and digital twins open paths to precision medicine. High-risk regulatory frameworks (EU AI Act) and ethical oversight ensure transparency, safety, and human control. For Moldova, phased adoption–standards, PACS/EHR integration, AI literacy, and pilots for COPD, asthma, and tuberculosis–can reduce delays and inequities. This review synthesizes methods, governance, and pragmatic steps for trustworthy, locally adapted implementation at scale.
Keywords: Artificial intelligence, pulmonology, COPD, tuberculosis, telemedicine, digital twins, EU AI Act.

Rezumat. Inteligența Artificială în pneumologie: perspective clinice și provocări juridice.
Inteligența artificială remodelează pneumologia în diagnostic, terapie personalizată, telemedicină și predicția rezultatelor. Învățarea profundă accelerează interpretarea CT/RMN și a radiografiilor toracice, iar modelele de învățare automată bazate pe spirograme brute, chestionare și inhalatoare digitale îmbunătățesc depistarea precoce și prognoza exacerbărilor. Monitorizarea la distanță cu dispozitive purtabile permite îngrijire proactivă; multi-omica și gemenii digitali deschid medicinii de precizie. Cadrul pentru sisteme cu risc înalt (AI Act al UE) și supravegherea etică asigură transparență, siguranță și control uman. Pentru Republica Moldova, adoptarea etapizată – standarde, integrarea PACS/EHR, alfabetizare în AI și proiecte pilot pentru BPOC, astm și tuberculoză – poate reduce întârzierile și inechitățile și sprijini implementarea la scară.
Cuvinte cheie: Inteligență artificială, pneumologie, BPOC, tuberculoză, telemedicină, gemeni digitali, AI Act UE.

Резюме. Искусственный интеллект в пульмонологии: клинические перспективы и правовые вызовы.
Искусственный интеллект меняет пульмонологию по всему циклу: от диагностики и персонализированной терапии до телемедицины и прогноза исходов. Глубокое обучение ускоряет интерпретацию КТ/МР и рентгенограмм, а модели машинного обучения по «сырым» спирограммам, анкетам и данным цифровых ингаляторов улучшают раннее выявление и предсказание обострений. Дистанционный мониторинг с носимыми датчиками позволяет проактивную помощь; мультиомика и цифровые двойники приближают медицину точности. Для высокорисковых систем регуляторные рамки (EU AI Act) и биоэтический надзор обеспечивают прозрачность, безопасность и «человека в контуре». Для Молдовы поэтапное внедрение – стандарты, интеграция PACS/EHR, AI-грамотность и пилоты по ХОБЛ, астме, туберкулезу – снижает задержки и неравенство и поддерживает масштабирование.
Ключевые слова: Искусственный интеллект, пульмонология, ХОБЛ, туберкулез, телемедицина, цифровые двойники, EU AI Act.

Introduction.

Respiratory diseases remain among the leading causes of mortality and disability worldwide, and their socioeconomic burden is increasing amid population aging, urbanization, air pollution, and the impact of the COVID-19 pandemic. The pandemic crisis has revealed both the vulnerabilities of traditional models of care and the potential of digital solutions: telemedicine has mitigated gaps in continuity of care and accelerated the adoption of proactive protocols, while machine learning and deep learning have demonstrated the ability to extract useful patterns from medical images, signals, and clinical documentation texts. The regulatory environment is actively catching up with technological progress: the European AI Act codifies requirements for "high-risk" medical AI systems, including the diagnostic and monitoring solutions described in this paper; In the US, E.O. 14110 served as a guideline for federal agencies, after which it was repealed by the

new administration in January 2025. However, this does not negate the market's ongoing transition to practices of safety, transparency, and post-marketing surveillance. At the clinical services level, the UK is scaling up lung screening as part of Targeted Lung Health Checks, where AI elements are increasingly integrated into image assessment and patient routing workflows, while the US FDA AI/ML device registry continues to be updated and serves as a guide for selecting solutions with proven clinical and regulatory soundness. These examples set standards for quality and safety and are relevant for resource-constrained countries, where implementation should be phased, with an emphasis on interoperability, staff training, and auditing of real-world effectiveness.

Moldova's specific characteristics include a shortage of primary care equipment (especially spirometry and modern imaging), a significant rural population, and a fragmented legal framework for telemedicine, where regulations are scattered across various acts and do not form a single codified instrument for scaling. At the same time, piloting in eight medical and social centers (Caritas Czech Republic in collaboration with the Homecare Association) has demonstrated the practical feasibility of video consultations and remote monitoring, especially for elderly and immobile patients, which creates a basis for expanding programs in COPD, asthma, and tuberculosis, provided that standards for interoperability, data protection, and sustainable financing are in place.

In theoretical terms, AI in medicine is not limited to neural networks. For the purposes of this paper, AI refers to a wide range of methodologies: from symbolic AI and production rules that enable reproducible clinical triage and solution support, to probabilistic graphical models, evolutionary and swarm optimizers for planning tasks, and finally, machine learning methods including decision trees, ensemble methods, SVMs, linear and Bayesian models, as well as deep architectures for images, audio signals, time series, and multiomics. This broad definition is important because each direction solves its own set of problems: CNNs and transformers work well with visual and acoustic data, but interpretable ensemble models often perform better with tabular clinical datasets and risk assessment, and explainable and drift-resistant algorithms are often required for regulatory reporting and expert review.

Materials and methods.

A literature search was conducted in the international indexed databases PubMed/MEDLINE, Cochrane Library, Scopus, and Web of Science, followed by the addition of specialized sources, including EUR-Lex, Federal Register, NICE resource on TLHC programs, FDA public list of AI/ML devices, and full-text publications in PMC. Keyword combinations reflecting the target domains were used: artificial intelligence in pulmonology, machine learning in COPD, asthma, and tuberculosis, detection of interstitial patterns on CT, CAD for chest radiography, digital spirograms and deep learning for time series, telemedicine and remote monitoring, digital inhalers, predictive outcome models, multi-ome integrations and digital twins, as well as ethics and regulation, including the AI Act and E.O. 14110. The selection included original research, systematic reviews, and regulatory papers.

Results and discussion.

Diagnosis and early detection

Artificial intelligence (AI) is becoming a key tool in the X-ray diagnosis of lung diseases, increasing both the speed and reliability of interpretation. Deep learning algorithms, particularly convolutional neural networks (CNN), are capable of detecting minimal pathological changes in images that often go unnoticed during visual analysis. The CheXNet and CAD4TB systems have proven effective in diagnosing pneumonia, tuberculosis, and lung cancer, which is especially valuable for mass screening programs. The use of AI reduces the burden on specialists and provides higher diagnostic reliability in conditions of staff shortages and healthcare overload.

The scalability and reproducibility of image analysis have become one of the main factors in the introduction of AI into pulmonology practice. CNN algorithms for high-resolution computed tomography (HRCT) demonstrate 70–80% sensitivity and up to 90% specificity in recognizing interstitial patterns and UIP patterns, which is comparable to expert assessment and significantly faster. Such solutions are already being integrated into clinical processes: in the UK, the Targeted Lung Health Checks program uses AI for risk stratification and early diagnosis, speeding up patient routing, and in the US, there is a continuously updated registry of certified AI/ML devices, which includes modern CAD systems and software products for analyzing CT and X-ray images. For the Republic of Moldova, this opens up the possibility of reducing diagnostic delays at the regional level, provided that PACS/EHR is implemented, interoperability is ensured, and sufficient communication channel bandwidth is available.

For tuberculosis, an independent branch of CAD for chest X-rays has developed over the past decade. Early work showed that deep learning automatically

extracts characteristic features of infiltration and cavitation; more recent publications in high-impact journals have confirmed reproducibility in complex cohorts, including screening in prisons and regions with a high TB burden. Meta-reviews and practical guidelines have emerged to help select thresholds and interpret the sensitivity-specificity spectrum, taking into account program objectives, whether triage at the primary care level or verification in TB centers. In Moldovan practice, CAD on CXR can be the first filter in the TB detection chain and refer patients for confirmatory bacteriological diagnosis, relieving bottlenecks in the routing process.

Algorithms for early screening of COPD and asthma using non-medical data channels show particular dynamism. Questionnaire models, enhanced by gradient boosting and decision trees, achieve AUC in the upper range of 0.8–0.9 and above, allowing risk groups to be identified before the onset of severe symptoms and patients to be referred for spirometry. Approaches such as DeepSpiro go even further, working on raw volume-time curves and flow signals, applying smoothing blocks, feature encoders, and attention interpretations. They achieve an AUC of around 0.83 for current COPD and predict risk over a several-year horizon, while remaining robust to noise and variability in maneuver performance. Large genetic cohorts show that analysis of raw spiro signals improves not only phenotypic classification but also the identification of genetic associations, paving the way for the integration of functional phenotyping and multiomics into a single screening platform. For Moldova, it is critical that such solutions are potentially accessible at the level of smartphones and portable devices, which facilitates deployment "in the field."

Personalized therapy

In asthma, the age of targeted and biological drugs has increased the need for algorithms to select patients who truly benefit from a particular line of therapy. Random Forest and LASSO regression models, combining clinical features, biomarkers such as eosinophilia and FeNO, and genomic markers, demonstrate an AUC of approximately 0.71–0.74 in predicting response to inhaled steroids and biologics. The clinical value here lies not only in "accuracy for accuracy's sake," but also in preventing an inefficient escalation of treatment and saving resources when the algorithm suggests the likelihood of response and the time to expected effect. In registry systems and large centers, such models are complemented by integration with electronic medical records, where records of relapses, hospitalizations, comorbidities, and drug interactions are automatically pulled up.

COPD remains a heterogeneous umbrella diagnosis, where personalization is based on a clinical and functional profile, smoking index, comorbid burden, nutritional status, and individual history of exacerbations. Machine learning is good at combining these diverse characteristics, helping to select the combination of LABA/LAMA/ICS and determine thresholds for early rehabilitation. Digital inhalers and remote monitoring platforms deserve special attention. They record inhalation metrics and device usage patterns in real time and use gradient boosting models to predict aggravation 3–5 days before clinical manifestations. This gives the doctor a window of opportunity to adjust the dose, change the device, or provide enhancement to anti-inflammatory therapy, and gives the patient clear "signals for action."

For tuberculosis, personalization is largely related to drug resistance and treatment duration. Models trained on Mycobacterium tuberculosis genomic data, clinical and socio-demographic characteristics can predict resistance and the risk of treatment failure, thereby supporting the choice of regimen, especially for multidrug-resistant TB. At the same time, digital adherence monitoring technologies, from video-observed therapy (VOT) to smart pillboxes, increase the likelihood of completing a course of treatment, but require careful ethical considerations to balance public health and patient rights.

Monitoring and telemedicine

Remote monitoring of respiratory patients is increasingly based on multi-sensor platforms. Wearable devices—from watches and bracelets to chest vests—record respiratory rate, oxygen saturation, heart rate, heart rate variability, activity level, and sleep. Systematic reviews show that changes in these metrics appear several days before clinically significant aggravation, and combining multiple channels increases accuracy compared to single signals and reduces the risk of " alert fatigue." The limitations of individual sensors in real-world home settings are mitigated by multi-sensor integration and adaptive thresholds, and new work proposes using "novelty" and "anomalies" instead of hard rules, allowing for the detection of shifts in individual variability. In the EU and UK infrastructure, telemedicine is embedded in national strategies, and under the AI Act, remote monitoring solutions that influence clinical decisions are classified as "high risk" and require a comprehensive risk management system, logging, and human oversight. For the US, the conclusions from the COVID-19 period are clear: telemedicine is scalable, but without standardized protocols and trained personnel, the risk of errors

increases. For Moldova, this is an argument in favor of phased scaling from pilots to regional programs with uniform standards for quality, routing, and data protection.

Tuberculosis in the context of remote monitoring is a separate practical issue. Digital adherence monitoring tools reduce the risk of premature discontinuation of therapy, while video-monitored appointments and electronic reminders enable the implementation of hybrid monitoring models in communities with limited access to hospital-based services. However, a transparent informed consent process and a complaints mechanism are needed to minimize stigmatization and invasion of privacy. The Moldavian system could benefit from the gradual introduction of VOT and smart reminders based on mobile applications integrated with the tuberculosis registry and enabling two-way communication between doctors and patients.

Outcome prediction

The use of artificial intelligence in predicting clinical outcomes can significantly improve resource planning and the quality of care for patients with chronic and acute respiratory diseases. One key area is the assessment of the risk of hospitalisation and repeat visits in patients with COPD. Ensemble methods, such as random forests and gradient boosting, consistently demonstrate superiority over traditional clinical scales. Although an improvement in AUROC from 0.63 to 0.69 may seem modest, in practical healthcare, such an increase is significant. It allows for more accurate stratification of patients by risk level, timely prescription of prevention programs, including home visits and early pulmonary rehabilitation, and optimization of pharmacotherapy based on the individual patient profile.

In severe infections such as pneumonia and COVID-19, machine learning algorithms have also shown high clinical value. For example, models based on a naive Bayesian classifier achieved an AUROC of 0.78–0.79 in predicting 30-day mortality, which is comparable to the results of the best validated clinical scales. Despite the challenges associated with population variability and the evolution of virus strains during the pandemic, the overall conclusion remains unchanged: multiparametric models combining demographic characteristics, saturation indicators, laboratory markers of inflammation, and data on comorbidities allow for more accurate risk ranking and assist in the allocation of medical resources in crisis situations.

With regard to tuberculosis, predictive models are being actively developed to assess the likelihood of treatment failure, the risk of relapse, and the occurrence of side effects of therapy. These models are particularly valuable in public health programs, as they allow the identification of patients who are prone to treatment failure and the timely adjustment of management tactics. An important advantage is the ability to integrate data on treatment adherence, socioeconomic status, and living conditions of patients. This comprehensive approach provides a more realistic risk assessment and creates conditions for personalized intervention aimed at improving the effectiveness of disease control and reducing the level of multidrug-resistant tuberculosis.

In this way, AI models for predicting outcomes are gradually becoming an important tool in clinical practice and healthcare in general. They enable a shift from reactive to proactive risk management, improving resource allocation and strengthening preventive measures in pulmonology and phthisiology.

Fundamental and research aspects

Generative models open up new horizons in the analysis of complex physiological signals and medical imaging, enabling the creation of more accurate and reproducible tools for clinical practice. Variational autoencoders (VAEs) have proven their superiority over traditional methods in separating cardiac and respiratory sounds, especially in the presence of background noise. Their use ensures consistent extraction of acoustic features, which significantly improves the quality of early diagnosis and monitoring of respiratory diseases.

Another direction is generative adversarial networks, in particular BicycleGAN, which allow the formation of realistic four-dimensional simulations of respiratory movements in XCAT phantoms with the possibility of precise adjustment of amplitude and geometry. This approach speeds up the development and testing of imaging protocols, optimizes radiation therapy planning, and reduces dependence on expensive and difficult-to-reproduce physical experiments.

At the same time, multi-modal platforms are reaching new heights, forming clinical-genomic-radiomic “digital avatars” of patients. One example is the LANTERN project, where demographic, clinical, genomic, and radiomic data are combined into a single model for diagnosis, prognosis, and selection of optimal therapy for lung cancer. This architecture has universal potential: it can be adapted for chronic inflammatory diseases of the respiratory system and infectious processes, including tuberculosis. In the future, combining pathogen genomics, host immune profiles, respiratory tract microbiome data, and long-term clinical context will enable the creation of integrative predictive models that improve diagnostic

accuracy, personalize therapy, and enhance the effectiveness of preventive measures.

Ethical and legal aspects

The international regulatory framework for medical AI is growing, and there are already real-life cases where the use of AI systems has led to legal consequences. Current practice shows that doctors, even when acting in good faith and relying on AI systems, can be held liable for medical negligence if they follow the algorithm's recommendations without critical review, especially when the system has not been sufficiently tested or its operation is not transparent. At the same time, it is emphasized that in the case of autonomous solutions capable of independently generating recommendations or actions, responsibility cannot lie solely with the doctor. The creators of such systems also bear legal obligations, even if the device was used correctly and in accordance with the instructions. In this regard, there are increasingly insistent calls for professional liability insurance to cover not only healthcare professionals but also the manufacturers of such solutions.

Regulatory practice confirms these risks. There are known cases where devices approved by the competent authorities were subsequently recalled after being placed on the market. Often, the reason was that clinical trials did not cover all age or gender groups, or that the device functioned differently in real-world conditions than in controlled conditions. Such examples show that certification is not a guarantee of error-free operation, but rather a necessity for constant monitoring and refinement.

At the same time, experts note serious gaps in the post-marketing surveillance system. Many adverse events are not properly recorded, which prevents the timely detection of malfunctions and the adjustment of algorithms. This raises the question of the need for stricter monitoring, transparent reporting, and rapid exchange of information about risks.

Specific technical and organizational measures are also proposed, which could serve as a kind of legal "insurance" for all participants in the process: mandatory double-checking of solutions by a clinical specialist, maintenance of audit trails, systematic assessment of biases, implementation of data quality standards, and ensuring the explainability of algorithms.

In most cases, judicial practice still places the main responsibility on the doctor, even if the error was caused by an incorrect algorithm. Doctors are expected to exhibit the behavior of a 'reasonable specialist' and be able to recognize system errors. However, there are increasing calls to reform this model and recognize the share of responsibility of developers and manufacturers, especially when "black boxes" are used, whose solutions cannot be interpreted.

European regulation goes further: taken together, the requirements of the Medical Devices Regulation, the AI Act, and the revised Product Liability Directive create conditions under which manufacturers, importers, distributors, and even organizations that modify AI systems can be held liable for defects—including software defects. This creates a new legal reality where responsibility is shared among all participants in the chain and patient protection is placed at the center of regulation.

In this way, examples show that legal liability in real cases often falls on the doctor, but with a growing trend toward joint liability: manufacturing, certification, data quality, staff training, algorithm stability, transparency, and the regulatory environment are all taken into account. This experience is also important for Moldova: it shows that without an adequate regulatory framework, internal audit, and clear procedures for allocating responsibility, the use of AI can entail legal risks for all parties—patients, doctors, manufacturers, and healthcare institutions.

Recommendations for the Republic of Moldova

For the sustainable integration of artificial intelligence into pulmonary practice in the Republic of Moldova, coordinated progress is needed in several areas at once: regulatory, infrastructure, human resources, and organizational.

From a legal point of view, the priority should be the adoption of a single law on telemedicine and medical AI systems. This law should be harmonized with the European AI Act and GDPR regulations, provide for risk classification, rules for logging and transparency of algorithms, mandatory human oversight, and a system of regular staff training. Such regulation will reduce legal uncertainty, protect patients, and ensure predictability for medical organizations and developers.

In the infrastructure sector, the key task is to create a compatible digital ecosystem. It is necessary to implement national PACS and electronic health records (EHR), ensure secure channels for transmitting images and physiological signals, and integrate wearable devices and digital inhalers through international data exchange standards. Particular attention should be paid to the protection of personal information: data anonymization and encryption should become standard, especially for rural and remote areas.

Staff training is another critical element. It is important to institutionalize AI literacy by including it in educational programs for doctor students, as well as to organize ongoing professional development for practicing doctors and administrators. Medical staff must be able to recognize the limitations of algorithms, assess the risks of model drift, use incident escalation mechanisms, and participate in the periodic revalidation of AI systems.

At the operational level, existing pilot projects, such as the Caritas/Homecare program, should be scaled up, with a focus on patients with COPD, asthma, and tuberculosis. The introduction of video-observed medication (VOT), the use of digital inhalers, and home spirometry will enable the development of comprehensive remote monitoring programs. The effectiveness of such projects should be assessed not only in terms of clinical outcomes (frequency of complications, hospitalizations, mortality), but also in terms of economic indicators and patient quality of life.

To support personalized medicine, it is advisable to create national registries and multi-dimensional data collections similar to the LANTERN project, with mandatory compliance with the principles of confidentiality and ethics. At the same time, international registries such as FDA and CE marking should be actively used to select solutions with proven safety and clinical validity.

Finally, each initiative should include a Health Technology Assessment (HTA) component, based on the recommendations of the World Health Organization and the OECD. This will allow for the assessment of not only the medical effectiveness but also the economic feasibility of implementing AI technologies. Only those solutions that have proven their usefulness and sustainability should receive long-term funding and be scaled up in the healthcare system.

In this way, Moldova's strategy should be based on a sequence of steps: from creating a legal framework and infrastructure to training specialists and scaling up proven pilot projects. This will not only allow Moldova to catch up with international standards, but also adapt them to the national context, ensuring the accessibility and fairness of digital medicine for all categories of the population.

Prospects for further research

The future of pulmonology is inseparably linked to the integration of digital technologies, where digital twins will play a key role. These virtual patient models will combine data from various levels — from physical and pathophysiological models of ventilation and perfusion to clinical and laboratory indicators, CT and MRI images, genomic and radiomic profiles, as well as information on exposure factors (air pollution, smoking, occupational risks) and behavioral habits. This approach will make it possible to predict the course of the disease on an individual basis, evaluate the effectiveness of therapy before it is prescribed, and adjust treatment tactics in real time.

An equally important area will be the introduction of explainable AI and causal inference methods. Modern algorithms should not only make predictions, but also ensure transparency in decision-making by demonstrating which specific factors were decisive. Verifiable causality and explainable attributions are the basis of clinical trust and legal stability of systems that directly affect the lives and health of patients.

Generative models will play an increasingly important role in creating synthetic data that closely resembles real physiological processes. Such data is necessary for testing and validating protocols, especially in conditions of limited access to large clinical samples or in rare diseases. They will allow the reproduction of scenarios that are difficult or impossible to model in real conditions, thereby accelerating the development and implementation of innovative methods of diagnosis and therapy.

At the same time, multisensory remote monitoring is also developing. In the coming years, protocols for integrating wearable and portable devices are expected to be standardized, which will allow for the formation of a unified digital ecosystem. Particular attention will be paid to the creation of "fatigue-resistant" alarm systems that minimize the number of false alarms and direct the attention of medical staff only to clinically significant events. In such systems, human experts must remain in the decision-making loop, maintaining a balance between automation and the need for medical control.

In this way, the prospects for further research in pulmonology are linked to the transition from individual digital solutions to integrated platforms capable of forming predictive and explainable models of patient health. This will lay the foundation for the proactive, personalized, and sustainable medicine of the future.

Conclusion.

Artificial intelligence is no longer an experimental add-on, but has become the technological foundation of modern pulmonology. At the diagnostic level, it increases the speed and reproducibility of CT, MRI, and chest X-ray interpretation, helps standardise the recognition of interstitial patterns and oncological findings, reduces the burden on overloaded links, and shortens the time to clinical solution. At the level of personalised therapy, AI combines clinical,

functional, and molecular characteristics, supports the selection of biological drugs for asthma, optimises LABA/LAMA/ICS regimens for COPD, and in tuberculosis, it guides tactics when there is a risk of drug resistance, combining pathogen genomic data with the patient's clinical context. Remote monitoring via wearable devices and digital inhalers shifts the focus to predictive, preventive medicine, allowing for prevention of aggravations days in advance and flexible routing of care.

However, the sustainability of results is determined not by the algorithms themselves, but by data quality, risk management, and process maturity. The European AI Act rightly classifies medical AI systems as high risk, and this sets the agenda: transparency, documented metrics, 'human in the loop', logging and post-marketing monitoring. Without these safeguards, automation creates new vulnerabilities, from automation bias to erosion of trust.

For the Republic of Moldova, the priorities are clear. There is a need for a unified law on telemedicine and medical AI, compatible PACS/EHR and secure transmission channels, institutionalised AI literacy for clinicians and IT services, as well as pilot studies that measure real outcomes rather than 'impressive' AUCs: reduced hospitalisations, shorter time to diagnosis, increased adherence to tuberculosis therapy, and improved quality of life. The next step will be to deploy registries and multimodal collections with privacy in mind, as well as to implement explainable AI and digital twins where they add clinical value. With this architecture, AI will become not a trend, but an infrastructure that provides equitable access, predictable quality, and consistent outcomes for patients with lung disease.

Bibliography.

1. Babic B., Cohen I.G., Stern A.D. et al. *A general framework for governing marketed AI/ML medical devices.* Digital Medicine, 2025, 8, 328.
2. Carey Business School, Johns Hopkins University. Fault lines in health care AI – Part two: Who's responsible when AI gets it wrong. In: carey.jhu.edu, 26 June 2025. https://carey.jhu.edu/articles/fault-lines-health-care-ai-part-two-whos-responsible-when-ai-gets-it-wrong
3. Cestonaro C., Delicati A., Marcante B., Caenazzo L., Tozzo P. *Defining medical liability when artificial intelligence is applied on diagnostic algorithms: a systematic review.* Front Med (Lausanne), 2023, 10, 1305756.
4. Eur-Lex. *AI Act consolidated materials*. Official Journal of the European Union, 2024. https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2024/1689/oj
5. Eur-Lex. *Regulation (EU) 2024/1689 Artificial Intelligence Act*. Official Journal of the European Union, 12 July 2024. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32024R1689
6. Federal Register. Executive Order 14110: Safe, Secure, and Trustworthy Development and Use of Artificial Intelligence. Washington: Federal Register, 30 Oct. 2023. https://www.federalregister.gov/documents/2023/11/01/2023-24283/executive-order-safe-secure-and-trustworthy-development-and-use-of-artificial-intelligence
7. García-Gómez J.M., Blanes-Selva V., De Bartolomé Cenzano J.C. et al. *Functional requirements to mitigate the Risk of Harm to Patients from Artificial Intelligence in Healthcare.* arXiv.org, 19 Sept. 2023. doi:10.48550/arXiv.2309.10424. https://arxiv.org/abs/2309.10424
8. Helle K. *New EU Responsibility and Liability Landscape for Smart Medical Devices in a Global Context.* White & Case Insights, 22 July 2025. https://www.whitecase.com/insight-alert/new-eu-responsibility-and-liability-landscape-smart-medical-devices-global-context
9. Kagujjje M., Kerkhoff A.D., Nteeni M. et al. *The Performance of Computer-Aided Detection Digital Chest X-ray Reading Technologies for Triage of Active Tuberculosis.* Clinical Infectious Diseases, 2023, 76(3), e894-e901.
10. Lee B., Naftalovich R., Ali S., Chaudhry F.A., Tewfik G.L. Liability Exposure of Clinicians in Artificial Intelligence-Driven Healthcare. In: Biomed Instrum Technol., 2024, 58(2), pp. 39-42.
11. Pisarenco Nadejda. *Inteligența artificială în diagnosticul radiologic al bolilor pulmonare.* Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale, 2024, nr. 2(79), pp. 188-192. ISSN 1857-0011.
12. Qin Z.Z., Van Der Walt M., Moyo S. et al. *Comparing the accuracy of CAD software and radiologists from multiple countries for tuberculosis detection.* Scientific Reports, 2025, 15, 22540.
13. Sharifi-Kia A. et al. *Machine learning-based mortality prediction models for smoker COVID-19 patients.* BMC Med Inform Decis Mak, 2023, 23(1), 129.
14. Tavaziva G., Harris M., Abidi, S.K. et al. *Chest X-ray Analysis With Deep Learning-Based Software as a Triage Test for Pulmonary Tuberculosis.* Clinical Infectious Diseases, 2022, 74(8), 1390-1400.
15. Těšinová J.K., Dobiášová K., Dušek Z., Tobiášová A. Development of telemedicine in the Czech Republic from patients' and other key stakeholders' perspective. In: Front Public Health, 2023, 11, 1202182.
16. Van Leeuwen K.G. et al. *The AI Act: responsibilities and obligations for healthcare professionals and organizations.* Diagnostic and Interventional Radiology, 2025, 31(2), pp. 89-97. doi:10.4274/dir.2025.252851. https://dirjournal.org/articles/the-ai-act-responsibilities-and-obligations-for-healthcare-professionals-and-organizations/dir.2025.252851
17. Windecker D., Baj G., Shiri I. et al. *Generalizability of FDA-Approved AI-Enabled Medical Devices for Clinical Use.* JAMA Netw Open, 2025, 8(4).
18. World health organization. Handbook for the use of digital technologies to support tuberculosis medication adherence. Geneva: WHO, 2017. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/259832/9789241513456-eng.pdf.

C.Z.U: 616.24-002.5-053.2-073.75(083.13)
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.3-83.27

RADIOLOGICAL DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS IN CHILDREN: POSSIBILITIES AND LIMITATIONS OF THE NATIONAL PROTOCOL

Nadejda PISARENCO, Dr. MDSc, Assoc. Prof.
IP State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemițanu", Chisinau
e-mail: *nadejda.pisarenco@usmf.md*

Summary.
Pediatric tuberculosis remains a critical public health issue, complicated by low sensitivity of microbiological methods and non-specific clinical presentations. In 2023, Moldova adopted the National Clinical Protocol PCN-55, significantly emphasizing radiological techniques such as digital radiography, computed tomography, and digital tomosynthesis. This article analyzes the strengths and limitations of these imaging methods according to national and international standards, highlighting the need for further standardization and training of radiologists to enhance diagnostic effectiveness and treatment outcomes of childhood tuberculosis within the national healthcare system.
Keywords: pediatric tuberculosis, radiography, tomosynthesis, computed tomography, national protocol, diagnosis.

Rezumat. Diagnosticul radiologic al tuberculozei la copii: oportunități și limitări ale protocolului național.
Tuberculoza la copii rămâne o problemă majoră de sănătate publică, diagnosticul fiind complicat de sensibilitatea scăzută a metodelor microbiologice și tabloul clinic nespecific. În anul 2023, în Republica Moldova a fost aprobat Protocolul Clinic Național PCN-55, care accentuează importanța metodelor radiologice, inclusiv radiografia digitală, tomografia computerizată și tomosinteza digitală. Articolul analizează avantajele și limitările acestor metode în contextul protocolului și standardelor internaționale, subliniind necesitatea standardizării și instruirii continue a medicilor radiologi pentru optimizarea diagnosticului și tratamentului tuberculozei pediatrice în cadrul sistemului național de sănătate.
Cuvinte cheie: tuberculoză pediatrică, radiografie, tomosinteză, tomografie computerizată, protocol național, diagnostic.

Резюме. Рентгенодиагностика туберкулеза у детей: возможности и ограничения национального протокола**.**
Туберкулез у детей остается важной проблемой здравоохранения, диагностика которого затруднена низкой информативностью микробиологических методов и неспецифичностью клинической картины. В 2023 году в Республике Молдова утвержден Национальный клинический протокол PCN-55, в котором существенная роль отведена методам рентгенодиагностики, включая цифровую рентгенографию, компьютерную томографию и томосинтез. Настоящая статья анализирует преимущества и ограничения данных методов согласно протоколу и международным стандартам, подчеркивая необходимость дальнейшей стандартизации и обучения врачей-рентгенологов для повышения эффективности диагностики и лечения детского туберкулеза в национальной системе здравоохранения.
Ключевые слова: туберкулез у детей, рентгенография, томосинтез, компьютерная томография, национальный протокол, диагностика.

Introduction.

Tuberculosis (TB) in children remains a significant public health issue requiring timely diagnosis and treatment. According to the WHO, approximately 1.1–1.2 million cases of TB are reported annually in children, but less than half of these are diagnosed or reported [5].

In younger children, the disease is usually primary, characterized by a low number of mycobacteria (oligobacillary) and a tendency to rapid generalization of the infection. In this regard, standard methods of microbiological confirmation (smear microscopy, culture) are significantly less sensitive in pediatric practice. The role of radiological diagnosis, primarily chest X-rays, is extremely important: X-rays remain a valuable diagnostic tool for TB in children, especially when laboratory tests are unavailable or negative [13].

Radiological signs of tuberculosis in children differ from those in adults. Primary tuberculosis is more common in children, with manifestations such as intrathoracic lymphadenopathy (enlargement of bronchopulmonary and mediastinal lymph nodes), focal consolidation in the lungs, atelectasis due to compression of the bronchi by enlarged nodes, and pleural effusion. Lung tissue destruction is not typical for young children (except for adolescents, whose clinical course is similar to that of adults). When performing a radiological examination of a child

with suspected TB, the radiologist should be aware of the following features: for example, a lateral chest X-ray in children under 5 years of age significantly increases the detectability of enlarged lymph nodes in the mediastinum and mediastinum. International guidelines emphasize that in younger children, both anterior-posterior (AP) and lateral projections of the chest should be performed for optimal visualization of intrathoracic lymphadenopathy. In older children and adolescents, a standard posterior-anterior (PA) X-ray is preferred [5]. Thus, X-ray examination is an integral part of the diagnosis of childhood tuberculosis, but its informative value depends on the correct technique (choice of projections, image quality) and the skill of the specialist interpreting the results.

In addition, no single radiographic feature is pathognomonic for TB, and changes on chest X-rays in children may be nonspecific. Shadows of enlarged lymph nodes or infiltrative changes can be observed in various conditions (atypical pneumonia, fungal infections, lymphomas, etc.). Therefore, the diagnosis of tuberculosis in a child is usually based on a combination of data: epidemiological history (contact with TB), clinical symptoms, immunological test results (Mantoux test, IGRA), and radiological findings, and, if possible, bacteriological confirmation. National and international clinical guidelines are designed to help doctors systematize this information and decide on treatment.

In 2023, the Republic of Moldova approved National Clinical Protocol PCN-55 "Tuberculosis in Children," which is the fifth edition of the guidelines for the diagnosis, treatment, and prevention of the disease in the pediatric population. The document was developed based on current recommendations from the World Health Organization and international experience [10]. It pays considerable attention to X-ray diagnostics, from screening strategies for contacts to criteria for radiological confirmation of diagnosis and assessment of treatment effectiveness.

This paper presents a detailed analysis of the sections of the updated protocol relating to radiological diagnosis and is based on our experience of its application in clinical practice. The analysis is conducted with the aim of identifying the advantages and possible limitations of this document in light of current international standards and scientific publications.

The aim of the study is to comprehensively assess the effectiveness and potential shortcomings of the national protocol for X-ray diagnosis of tuberculosis in children, as well as to develop practical recommendations for its further improvement.

Materials and methods.

This study was conducted in the form of a critical review of regulatory documents and scientific literature. The main source of information was the National Clinical Protocol of the Republic of Moldova PCN-55 ("Tuberculosis in Children," 2023), which regulates the use of radiographic methods for the diagnosis of tuberculosis in children.

Reference sources were searched in the PubMed and Google Scholar databases using the keywords: pediatric tuberculosis, chest X-ray, radiography, diagnosis. International documents were used, primarily WHO recommendations [24-31]. Content analysis was used to extract quantitative and factual data from the sources.

Results and discussion.

X-ray diagnosis of TB in children in the national protocol: main provisions

Protocol PCN-55 considers X-ray examination as a mandatory component of tuberculosis diagnosis in children. In the section "TB diagnosis algorithm," after assessing clinical signs and risk factors, a comprehensive examination is recommended, including: physical examination, complete blood count, HIV testing, collection of material for detection of *M. tuberculosis* (GeneXpert MTB/RIF, smear microscopy and culture) and mandatory chest X-ray examination. If extrapulmonary TB is suspected, the protocol prescribes X-ray examination of the affected organ or system (e.g., X-ray of the affected bones or joints) [10]. Thus, the national standard emphasizes that no case of suspected tuberculosis in a child should remain without radiological examination.

It should be noted that the protocol emphasizes the use of modern equipment. The section "Additional examinations" states that in cases of pulmonary tuberculosis, children should undergo digital chest X-rays whenever possible and, if necessary, high-resolution CT (HRCT) of the chest organs [10]. Digital (computerized) radiography provides higher image quality and reduces radiation exposure, which is especially important in pediatrics. CT is used because in a small percentage of children, the radiographic picture may be unclear or complicated—for example, it may be difficult to distinguish inflammatory infiltrates from atelectasis, assess the degree of lymphadenopathy, or identify small cavities. High-field CT of the lungs is much more sensitive to small changes than a chest X-ray and can confirm the presence of enlarged lymph nodes, miliary lesions, or lung tissue destruction if this is essential for diagnosis. However, CT is associated with greater radiation exposure and often requires sedation of

young children, so the protocol recommends it "when indicated" – i.e., in complex diagnostic cases. Overall, the inclusion of CT among the recommended methods reflects the current approach, whereby tomography should be used to refine the diagnosis when radiography is inconclusive.

At the screening (active detection) stage for tuberculosis in contact children and risk groups, the national protocol also takes into account the role of radiography. According to the protocol, a "parallel screening algorithm" is provided for children who have been in contact with a TB patient or belong to vulnerable categories: the presence of symptoms is assessed, a tuberculin test (or IGRA) is performed, and chest X-rays are taken [10]. This approach is in line with WHO recommendations for systematic screening, which emphasize a combination of methods: symptom questioning, tuberculin testing, and chest X-rays as tools for early detection of TB who. int. If resources are limited, the protocol allows for a screening algorithm without chest X-ray (symptoms + test only), but emphasizes that radiological methods should be used whenever possible to improve detection efficiency. In fact, studies show that X-rays are more sensitive than symptomatic screening alone in children who have been in contact with TB [5]. Many children with tuberculosis, especially younger children, may not have specific symptoms (or may be unable to express them), and radiographic changes are often the first sign of the disease. By prescribing screening of contacts and risk groups using X-rays, the national protocol helps to identify so-called subclinical tuberculosis–cases where, in the absence of obvious clinical symptoms, pathological abnormalities suggestive of TB are detected on a screening X-ray. This can certainly be considered one of the advantages of the protocol: it aims to ensure that no case of tuberculosis in children goes undetected due to passive tactics.

After a diagnosis of tuberculosis, X-ray examination is also used to classify the severity of the disease, which has a direct impact on treatment tactics.

The PCN-55 protocol, following current WHO recommendations, introduces the concepts of "extrapulmonary TB" and "pulmonary TB" and also divides the forms of the disease into "severe (extensive) TB" and "non-severe TB" [27].

In particular, non-severe forms of pulmonary TB in children include TB of the intrathoracic lymph nodes without airway obstruction, uncomplicated TB pleurisy, and limited (no more than one lobe of the lung) non-destructive lung lesions without a miliary pattern. Severe (extensive) pulmonary TB is characterized by bilateral destructive changes on the X-ray, involvement of the lung parenchyma in three or more segments, and the presence of cavities. In children under 15 years of age, widespread pulmonary TB is determined by the presence of destructive changes or a bilateral pathological process on the X-ray.

Extrapulmonary TB covers cases of the disease with lesions in organs other than the lungs, such as the pleura, peripheral lymph nodes, abdominal organs, genitourinary system, skin, joints, bones, and meninges. Severe forms of extrapulmonary TB include miliary (disseminated) lesions and tuberculous meningitis. In children and adolescents under 15 years of age, any form of extrapulmonary TB, except for lymphadenopathy (peripheral or intrathoracic lymph nodes without airway compression), is also classified as severe [10].

It should be noted that according to the clinical classification of TB, lesions of the intrathoracic lymph nodes (A15.4; A16.3) and tuberculous pleurisy (A15.6; A16.5) are classified as extrapulmonary forms of the disease. In this regard, the differences in the classification approaches presented in the PCN-55 protocol are probably due to the need for a clearer distinction between forms of TB, taking into account their clinical significance, prognosis, and treatment tactics in children.

This distinction is of particular practical importance, since it is precisely these radiographic criteria that directly influence the choice of treatment duration. Thus, according to updated international recommendations, children with mild pulmonary tuberculosis may receive a shortened course of therapy (4 months of primary drugs instead of the standard 6 months) if the pathogen's sensitivity is confirmed [5]. Thus, radiological assessment allows patients to be stratified and, in the absence of signs of severe disease on the images, a more lenient short treatment regimen to be prescribed. This innovation is reflected in the protocol and is an undoubted advantage—domestic pediatric phthisiology has been brought into line with evidence-based practice, where the scope of therapy is adapted to the clinical and radiological picture.

In addition, radiography is also used to monitor the effectiveness of tuberculosis treatment in children. Although this aspect is described in less detail in the protocol, the general recommendations are as follows: repeat follow-up radiographic examinations are performed as indicated, usually in the middle of the course and at the end of treatment, as well as in the absence of clinical improvement. The WHO emphasizes that X-rays can help assess response to treatment and identify alternative diagnoses in

children who do not respond to anti-tuberculosis therapy [5]. The national protocol is consistent with this position: if symptoms persist or new complaints appear after 2–3 months of therapy, unscheduled X-rays should be performed to clarify the dynamics—the absence of positive changes on the image may indicate an incorrect diagnosis or the development of complications. On the other hand, it is important to understand the limitation: in children, the resolution of tuberculous changes may lag behind clinical improvement, and calcification of lymph nodes or scarring may persist for years. Therefore, the protocol does not recommend taking too frequent follow-up images without indication, so as not to expose the child to unnecessary radiation. Overall, the presence of clear criteria in the national standard for when to use radiography (and CT) at different stages–from screening to removal from dispensary observation—is one of its strengths, ensuring uniformity of approach for doctors from different institutions.

Advantages of the national protocol in terms of X-ray diagnostics

The analysis showed that the PCN-55 protocol for tuberculosis in children has a number of significant advantages:

Compliance with advanced international recommendations

The document was developed taking into account current WHO guidelines. In particular, it takes into account the provisions of the WHO expert consensus (September 2021), according to which tuberculosis of the intrathoracic lymph nodes in children is classified as pulmonary TB [10] (previously, many national systems classified it as extrapulmonary). A new strategy for classifying cases as severe or non-severe based on radiographic criteria has also been implemented, which, as discussed above, opens up the possibility of shortened treatment for certain patients. The protocol includes an updated contact screening algorithm, harmonized with the 2021 WHO recommendations: TB screening should include chest X-rays for contacts and risk groups [26], as this increases the detection rate of infection at the preclinical stage. This progressive approach distinguishes the new protocol from outdated practices, where children who had been in contact with TB were often simply given a Mantoux test, with X-rays only performed if the test was positive. Now, a more sensitive strategy of "test and X-ray for all contacts" is proposed, which is in line with the principle of early detection.

Comprehensive and systematic approach

The protocol does not consider X-ray diagnosis in isolation, but as part of a comprehensive diagnostic algorithm together with clinical assessment and laboratory tests.

The algorithm clearly defines the place of radiography: after identifying symptoms and risk factors, it is used to confirm or rule out the disease, along with GeneXpert and other tests [10]. Radiographic data are always interpreted in the context of other results. This approach improves diagnostic accuracy: the combination of several methods compensates for the limited specificity of each. For example, in a child with a positive Mantoux test and suspicious changes on X-ray, the probability of TB is very high, and the protocol recommends starting treatment even in the absence of bacteriological confirmation (which is most often the case in children). Conversely, if both the X-ray and all tests are normal, a diagnosis of TB is unlikely, and the protocol allows for the avoidance of unnecessary preventive treatment in such cases. Thus, the national standard is a practical tool for weighing all the pros and cons of a diagnosis, where radiography is one of the decisive factors, but not the only one.

Clear criteria for interpreting radiographic findings

Another advantage is that the protocol provides doctors with certain guidelines for evaluating X-rays. Key syndromes are described: primary tuberculosis complex (lesion in the lung + lymphadenopathy), focal infiltrate, miliary dissemination, pleurisy. It is indicated that the detection of signs of previous TB infection (e.g., Gon's focus, calcifications in the lymph nodes) is a risk factor for reactivation of tuberculosis infection [10]. The inclusion of this information helps doctors to be vigilant. If residual changes are detected on a chest X-ray during a preventive examination of a child, the child should be referred for further examination, as the risk of tuberculosis reactivation is high in combination with immunodeficiency or other factors. The protocol also warns that the absence of radiological abnormalities does not in itself rule out the diagnosis–with pronounced symptoms of TB, treatment can be started even with a normal X-ray (especially in children with proven contact). This position is consistent with the literature: according to some data, up to 15% of children with tuberculosis infection may have a normal X-ray picture [4]. Therefore, clinicians should evaluate X-rays dynamically and use other methods rather than rejecting the diagnosis if the initial image is normal. This balance is reflected in the protocol, which calls for the active use of X-rays but does not treat their results as absolute, reflecting a deep understanding of the method's capabilities and limitations.

Use of new technologies and radiation techniques

Unlike older guidelines, the modern protocol explicitly mentions the possibility of using digital radiography systems and computed tomography [10].

Digital radiography is already widely used in the Republic of Moldova, and the protocol emphasizes its advantages – lower doses and the ability to archive images electronically (PACS), which facilitates consultation and dynamic monitoring. The mention of CT is particularly important for complex cases: for example, a child with suspected tuberculous meningitis will require a CT/MRI scan of the brain; in cases of osteoarticular TB, an X-ray and CT scan of the affected area will be required. The protocol lists these situations without limiting itself to radiography, as was the case in the past. Thus, the national standard demonstrates openness to innovation: doctors are given the green light to use the maximum diagnostic capabilities justified from a scientific point of view. Although the protocol guidelines are not technical regulations, the very fact that they have been updated to take account of modern technologies is an advantage of the document.

The inclusion of digital tomosynthesis (layered digital radiography) in the protocol deserves special attention. The mention of this method demonstrates the commitment of national standards to modern international recommendations and the intention to introduce advanced diagnostic technologies. Tomosynthesis, thanks to the acquisition of layer-by-layer images, significantly improves the visualization of intrathoracic structures, increasing the sensitivity of detection of lymphadenopathy, small focal changes, and the initial stages of the destructive process characteristic of childhood tuberculosis.

However, in the current version of the protocol, tomosynthesis is presented in a limited scope and without specifying the algorithms for its use. There are no clear clinical situations, criteria for prescription, comparative analysis of the advantages of the method in relation to traditional radiography and CT, and the dose characteristics and potential limitations of informativeness are not disclosed. In addition, the practical availability of tomosynthesis in healthcare institutions in the republic is not addressed. In this regard, it is advisable to specify the use of tomosynthesis in future editions of the protocol, which will allow clinicians to use this promising diagnostic method more confidently in their practice.

Improving TB detection and reducing missed diagnoses

Taken together, the above advantages (active screening, comprehensive examination, severity criteria) lead to the main clinical outcome: more timely diagnosis of tuberculosis in children. If the protocol is followed, the likelihood of missing a child with TB is minimized. For example, contact children will be examined more thoroughly, which will allow hidden cases of TB to be detected before severe forms develop. Early initiation of treatment, in turn, reduces the risk of complications and fatal outcomes. According to research, during the COVID-19 pandemic, when access to X-ray diagnostics and TB detection in general was limited, there was a setback in the fight against childhood tuberculosis (the number of registered cases decreased by 18–20%) [7]. Now, by implementing a protocol with a stronger focus on diagnosis, Moldova's health system is seeking to make up for these losses. The new protocol is expected to increase TB detection rates among children and enable cases to be detected at earlier stages, which is the ultimate goal.

Limitations and challenges of X-ray diagnosis under the protocol

Despite the advantages listed above, the analysis revealed a number of limitations and potential challenges in implementing the PCN-55 protocol with regard to X-ray diagnosis:

Limited specificity of radiography and the possibility of overdiagnosis

As noted, radiographic manifestations of tuberculosis in children can be nonspecific. The protocol acknowledges that the differential diagnosis is broad: enlarged lymph nodes or infiltrates in the lung may mimic pneumonia, mycobacteriosis (atypical), tumors, sarcoidosis, etc. The differential diagnosis table lists alternative diagnoses for both the pulmonary form (the first is pneumonia, which is logical) and extrapulmonary manifestations (e.g., lymphadenitis of other etiologies, non-tuberculous pleurisy, etc.) [10]. However, in practice, there is a risk of overdiagnosis of TB in children, especially in endemic regions, when doctors tend to interpret any unclear X-ray as tuberculosis. Historically, in countries with a high burden of TB, it is not uncommon for children to be diagnosed with tuberculosis based on questionable radiographic findings and to undergo prolonged treatment, only to be found to have had a different disease. Unfortunately, the PCN-55 protocol does not offer clear tools to reduce the likelihood of such errors, other than mandatory confirmation of the diagnosis by other methods (but we know that confirmation is often not possible in children). There is a general contradiction here: in an effort not to miss TB, it is easy to "overdiagnose" it on X-ray, especially when there is a positive Mantoux reaction. The solution to this problem goes beyond the scope of the document

itself and is related to training and the availability of alternative diagnostic methods, such as lymph node biopsy and polymerase chain reaction (PCR) for other infections. Nevertheless, this limitation should be kept in mind: the protocol does not provide detailed descriptions of radiographic criteria to distinguish tuberculosis from, say, staphylococcal pneumonia or lymphoma. In this regard, radiography remains, in the words of a number of authors, "an additional, supportive diagnostic method that cannot by itself definitively diagnose tuberculosis" [5]. Recognizing this limitation, doctors should, whenever possible, consult specialists (for example, joint analysis of images by a radiologist and a phthisiologist) and use a "balanced" approach–for example, trial treatment with antibiotics for ordinary pneumonia followed by a follow-up X-ray: if the infiltrate resolves within 2 weeks, it was most likely not TB. Such tactical steps are not specified in the protocol and are left to the discretion of the clinician, which can be considered a shortcoming.

Dependence on the qualifications and experience of the radiologist

The protocol is based on an ideal situation where all radiological examinations are read competently. However, in real practice, the quality of interpretation of children's X-rays varies greatly.

The interpretation of chest X-rays in children is one of the most difficult areas of radiodiagnostics, requiring knowledge of the nuances of pediatric anatomy and tuberculosis radiology. In regional settings or in institutions with a low workload in pediatric TB, radiologists may not have sufficient experience. Studies demonstrate significant variability in the interpretation of chest X-rays in children diagnosed with tuberculosis by different specialists. For example, in one study where three experts independently evaluated X-rays of 218 children under the age of 3, the agreement between them was moderate (kappa coefficient ~0.5–0.6 for infiltrates and ~0.4–0.7 for pleurisy). The sensitivity of radiography was only 16–28% when using a strict definition of TB (i.e., many children who were diagnosed with TB by a panel based on a combination of data initially had "negative" or inconclusive X-rays). This low rate highlights that a significant proportion of childhood TB cases are radiographically occult or unrecognized. High specificity (91–98% in the same study) means that prominent changes on children's images are fairly reliable indicators of TB [5], but their absence does not guarantee good health. A protocol aimed at the active use of radiography inevitably faces the problem of subjectivity in its assessment. Unfortunately, the document pays virtually no attention to the issue of staff training or standardization of image description. For example, it does not mention existing international guidelines, such as the recently updated Atlas of Radiographs in Childhood Tuberculosis, published by the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (theunion.org). This atlas contains numerous examples of chest X-rays of children with TB and provides recommendations for interpreting them. The introduction of such educational tools at the national level could significantly improve the quality of diagnosis, but these aspects are not reflected in the text of the protocol. It is probably assumed that specialists are familiar with modern approaches, but in practice it would be advisable to conduct additional training and organize telemedicine consultations.

Thus, the implementation of the protocol's X-ray diagnostic recommendations directly depends on the human factor, which is its weak point. If images are interpreted incorrectly (either as "missed" or "overdiagnosed"), all the advantages of the standard are negated.

Material and technical limitations (availability of radiological methods)

The protocol boldly recommends CT and other complex examinations, but does not take into account whether they are always available where they are needed. In the Republic of Moldova, digital X-ray machines are not available in all regional hospitals; some institutions still use analog radiography, the quality of which sometimes does not meet modern requirements. The system for referring and transporting patients for examination is also flawed – it is not always easy to bring a child from a village to a regional center for a CT scan. The protocol does not specify mechanisms for ensuring that all prescribed examinations are performed. For example, it is ideologically correct to indicate the need for X-ray examination of all children who have been in contact with the patient, but in practice it is possible that not every contact will be examined due to overloaded X-ray rooms or the unwillingness of parents to expose their children to radiation without complaints. The protocol does not describe a strategy for communicating with families on this issue, nor does it mention educational work or convincing people of the safety and importance of X-rays. In addition, the lack of mobile X-ray units in rural areas may hamper screening coverage. International recommendations suggest using mobile digital X-ray machines with automatic interpretation by computer algorithms as a way to improve TB detection [25]. In the Republic of Moldova, such technologies have not yet been introduced and are not covered by the protocol.

This can be considered a limitation – a gap between regulatory standards and actual resources. Of course, a clinical protocol does not have to contain plans for material and technical support, but this factor must be taken into account when analyzing its effectiveness. For example, if a year after the protocol is introduced, it turns out that the proportion of contact children who have undergone X-rays is low, this will indicate the need to either supplement the radiology services or change tactics (for example, focus on the Mantoux test as a more accessible option).

Lack of mention of modern digital solutions (CAD) for image analysis

In 2021, the WHO recommended for the first time that artificial intelligence software be used to read digital X-rays in TB screening who.intwho.int. These systems (Computer-Aided Detection software) are trained to detect pathologies characteristic of tuberculosis in images and can be particularly useful where there is a shortage of qualified radiologists. At least some of these algorithms have been shown to be as sensitive as expert radiologists in assessing adult TB fluorograms. Although such systems are still under development and require adaptation for children, they can be expected to emerge in the coming years. The 2023 national protocol does not reflect this prospect, apparently due to the lack of practical experience in the use of AI in pediatric phthisiology. Nevertheless, this direction deserves attention: perhaps the next version of the protocol should mention the possibility of telemedicine and automated analysis. A study conducted in Mozambique in 2024 demonstrated the successful use of the BITScreen PHTB web platform for the remote transmission and joint interpretation of chest X-rays of children with suspected TB by several experts. pediatrics.jmir.org pediatrics.jmir.org. This approach improved diagnostic timeliness and doctor satisfaction.

Radiation exposure and safety

The protocol does not focus on radiation doses from X-rays and CT scans in children, although this is a sensitive issue for many parents and doctors. This gap is partially addressed by the recommendation to use digital equipment (which reduces the dose) and to perform tests only when indicated, rather than "just in case."

Nevertheless, the protocol could specify that the dose from a single digital chest X-ray is minimal and incomparable to the risk of untreated tuberculosis, in order to allay concerns. As for CT scans, the protocol recommends them only when necessary, but does not suggest specific low-dose CT protocols for children. In recent years, recommendations have emerged for ultra-low-dose CT for the diagnosis of pulmonary TB in children, where the dose is comparable to a single X-ray and the information content is much higher. This technology has been tested, for example, in South Africa and has shown high effectiveness in detecting even minor changes with minimal radiation exposure. Integrating these data into national guidelines would further optimize the benefit/risk balance. For now, the protocol is quite conservative in this regard: it focuses on standard diagnostics and traditional doses, leaving safety issues to the discretion of the treating team.

Overall, the limitations of the protocol are mainly practical issues and some ambiguities. The protocol sets the right direction, but to realize its potential, organizational efforts are needed: equipment provision, staff training, development of remote consultations, and introduction of new technologies. Without this, there is a high probability that some of the provisions will remain on paper or will not have the expected effect. Consequently, the national standard should be viewed as a tool whose effectiveness depends on the health care system as a whole. Nevertheless, the very fact that a modern protocol exists is a significant step forward, laying the foundation for improvements.

Conclusions.

The National Clinical Protocol for Tuberculosis in Children, in the section on X-ray diagnostics, demonstrates a modern, comprehensive approach to the detection and management of tuberculosis in pediatric patients. The advantages of the protocol lie in the integration of radiography at all stages, from screening to cure control, in the clear definition of radiological criteria for disease severity, and in bringing national recommendations into line with advanced international standards. In particular, the protocol emphasizes the need for mandatory X-ray examination at the slightest suspicion of TB in a child, thereby reducing the likelihood of missed cases. It also allows treatment tactics to be differentiated based on radiographic data, which increases the personalization and effectiveness of care.

At the same time, the limitations of this protocol have been identified. These include the limited specificity of radiographic changes in TB in children and the dependence on human factors in the interpretation of images, as well as possible difficulties in ensuring the recommended level of screening at the local level. Simply put, the protocol provides doctors with a tool, but the result depends on their ability to use it. Without sufficient experience and resources, even the most correct guidelines will not lead to improved diagnosis. Therefore, the next step–implementation of the protocol–requires attention to training and technical equipment.

Based on the analysis, the following measures can be proposed to enhance the effectiveness of X-ray diagnosis of TB in children within the framework of the National Clinical Protocol for Tuberculosis in Children:

1. *Training and qualification testing* should include periodic training for radiologists and TB specialists on the radiological signs of childhood TB using international materials (atlases, online courses), analysis of real clinical cases, and practice in secondary reading of "difficult" X-rays by experts, for example, as part of a telemedicine consultation center.

2. *Standardization of descriptions* involves the development of a short, unified template for X-ray imaging in cases of suspected tuberculosis in children, which includes key signs (lymph nodes, infiltrate, cavities, etc.) to reduce variability in interpretation and prevent important details from being overlooked.

3. *The use of tomosynthesis* involves the development of clear algorithms for its use in the diagnosis of childhood tuberculosis (e.g., in cases of inconclusive X-ray results and contraindications to CT), conducting a comparative analysis of the radiation exposure of tomosynthesis with traditional radiography and computed tomography, presenting clinical examples of its use in children with tuberculosis, and including a brief guide to the standardized interpretation of tomosynthesis results in the national clinical protocol.

4. *Enhancement of the material and technical base* should include equipping all TB dispensaries with modern digital X-ray units and, where possible, mobile X-ray units for conducting field examinations in remote areas, as well as the pilot introduction of low-dose computed tomography for the diagnosis of complex and controversial cases of childhood tuberculosis in collaboration with radiologists.

5. *The introduction of CAD systems and telemedicine* should begin with a study of the experience of using artificial intelligence programs to analyze children's X-rays, followed by a trial application of certified solutions in screening, especially among contact children, and the parallel development of a teleradiology network for the rapid analysis of images by specialists at the national level.

6. *Monitoring and auditing* should be carried out one and a half years after the implementation of the protocol in order to assess the number of X-rays performed on children who have been in contact with the disease, the number of cases detected during screening, and the compliance of prescriptions with the criteria for disease severity, on the basis of which practical recommendations and training programs should be adjusted.

7. *Public education* should be aimed at explaining to parents the importance of timely X-ray examinations and justifying their safety in order to increase families' adherence to routine medical examinations of children in accordance with the protocol.

Implementing these recommendations will help the national protocol's benefits really shine through and any limitations will gradually fade away. X-ray diagnosis of tuberculosis in children is a field of medicine in which technology is developing rapidly and new scientific data are emerging. Therefore, the results of further research (e.g., evaluations of the effectiveness of artificial intelligence systems or the impact of specialized training on the quality of diagnosis) should be taken into account when preparing future revisions of the national protocol. At the same time, it should be noted that the national protocol already serves as an example of the integration of WHO global recommendations into the national strategy.

Bibliography.

1. Andronikou S. et al. *Changes in the Role of Chest Radiographs for Diagnosing and Managing Children with Tuberculosis: The 2022 WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis.* Pediatric Radiology, 2023, vol. 53, no. 3, pp. 566–570.
2. Bosch-Marcet J. et al. *Value of Sonography for Follow-up of Mediastinal Lymphadenopathy in Children with Tuberculosis.* Journal of Clinical Ultrasound, 2007, vol. 35, no. 3, pp. 118–124.
3. Casey Brian. *Digital Tomosynthesis Works Well for Spinal Tuberculosis.* AuntMinnie.com, 17 Apr. 2016.
4. Delacourt C., Mani T.M., Bonnerot V. et al. *Computed tomography with normal chest radiograph in tuberculous infection.* Archives of Disease in Childhood, 1993, vol. 69, pp. 430–432.
5. Gomez-Valverde J.J. et al. *Chest X-Ray–Based Telemedicine Platform for Pediatric Tuberculosis Diagnosis in Low-Resource Settings: Development and Validation Study.* JMIR Pediatrics and Parenting, 2024, vol. 7, no. 1, p. e51743.
6. Jiao Dan et al. *Application of Digital Tomosynthesis in Diagnosing Spinal Tuberculosis.* Clinical Imaging, 2016, vol. 40, no. 3, pp. 461–464.
7. Kulciţchi S., Iavorschi C., Tudor E., Chiosea L., Tomşa A., *Formele clinice, depistarea și diagnosticul tuberculozei la copii în perioada pandemiei și postpandemică COVID-19.* Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale, 2024, nr. 2(79), pp. 65–69. ISSN 1857-0011..

8. Mahomed N. et al. *Tuberculosis revisted: classic imaging findings in childhood.* Pediatric Radiology, 2023, vol. 53, no. 9, pp. 1799–1828.
9. Migliori G.B. et al. Worldwide *Effects of Coronavirus Disease Pandemic on Tuberculosis Services, January–April 2020.* Emerging Infectious Diseases, 2020, vol. 26, no. 11, pp. 2709–2712.
10. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. Protocol clinic național „Tuberculoza la copil" (ediția V). Chișinău, 2023, 217 p.
11. Mok Jeongha et al. *Role of Digital Tomosynthesis in the Context of Tuberculosis Contact Investigation: Comparisons with Digital Radiography.* Acta Radiologica, 2022, vol. 63, no. 7, pp. 901–908.
12. Nachiappan A.C. et al. *Pulmonary Tuberculosis: Role of Radiology in Diagnosis and Management.* RadioGraphics, 2017, vol. 37, no. 1, pp. 52–72.
13. Palmer M., Seddon, J.A., Goussard, P., Schaaf, H.S. *Diagnostic CXR atlas for tuberculosis in children.* The International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 24 Mar. 2022. https://theunion.org/technical-publications/diagnostic-cxr-atlas-for-tuberculosis-in-children.
14. Pisarenco N. *Inteligența artificială în diagnosticul radiologic al bolilor pulmonare.* Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale, 2024, nr. 2(79), pp. 188–192. DOI:
15. Pisarenco N. *Rolul și locul tomosintezei în diagnosticul bolilor pulmonare.* Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale, 2019, nr. 3(63), pp. 260–265.
16. Pisarenco N. *Tomosinteza digitală în diagnosticul și monitorizarea tuberculozei organelor respiratorii.* Moldovan Medical Journal, 2018, no. 61(S_RMI), p. 84.
17. Pisarenco N. *Digital tomosynthesis in the diagnosis and monitoring of pulmonary tuberculosis.* National Congress on Respiratory Diseases, 16–19 oct. 2018, ed. 28, Moscow: DizainPress, 2018, pp. 87–88.
18. Qin Z.Z. et al. *Tuberculosis Detection from Chest X-Rays for Triaging in a High Tuberculosis-Burden Setting: An Evaluation of Five Artificial Intelligence Algorithms.* The Lancet Digital Health, 2021, vol. 3, no. 9, pp. e543–e554.
19. Reyna R. et al. *Imaging Findings in TB. T*he Radiology Assistant, 2017. https://radiologyassistant.nl/chest/ТБ/tuberculosis.
20. Sharma Mandeep S. et al. *Role of Digital Tomosynthesis and Dual Energy Subtraction Digital Radiography in Detection of Parenchymal Lesions in Active Pulmonary Tuberculosis.* European Journal of Radiology, 2015, vol. 84, pp. 1820–1827.
21. Sodhi K.S. et al. *Rapid Lung MRI in Children with Pulmonary Infections: Time to Change Our Diagnostic Algorithms.* Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2016, vol. 43, no. 5, pp. 1196–1206.
22. The Union (International Union Against Tuberculosis and Lung Disease). Diagnostic CXR Atlas for Tuberculosis in Children: A Guide to Chest X-ray Interpretation. 2nd ed. Paris, 2022.
23. Vîlc V. et al. *Valoarea tomografiei computerizate (CT) în diagnosticul tuberculozei la copii.* Analele Ştiinţifice ale USMF „N. Testemițanu", 2010, no. 3(11), pp. 294–300.
24. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2021. WHO TB guidelines: recent updates. https://www.who.int/publications/digital/global-tuberculosis-report-2021/featured-topics/tb-guidelines#:~:text=the%20screening%20of%20TB%20disease.
25. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2021. WHO TB guidelines: recent updates. Geneva: WHO. https://www.who.int/publications/digital/global-tuberculosis-report-2021/featured-topics/tb-guidelines#:~:text=the%20screening%20of%20TB%20disease.
26. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2024. Geneva: WHO, 2024.
27. World Health Organization. WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis: Module 5: Management of Tuberculosis in Children and Adolescents. Geneva: WHO, 2022.
28. World Health Organization. WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis: Module 2: Systematic Screening for Tuberculosis Disease. Geneva: WHO, 2021.
29. World Health Organization. WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis. Module 3: Diagnosis. Geneva: WHO, 2025.
30. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: WHO, 2022. https://www.who.int/publications/i/item/9789240046764.
31. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 3: diagnosis: rapid diagnostics for tuberculosis detection. Geneva: WHO, 2021, update. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/342331/9789240029415-eng.pdf.
32. Yavorskiy K.et al. *The Significance of Computed Tomography in Diagnosing Pediatric Tuberculosis.* IFMBE Proceedings: 6th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering, 20–23 sept. 2023, Chişinău. Vol. 91. Springer Science and Business Media, 2024, pp. 376–385.

CZU: 615.37:616-056.3:576.8.097.2
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.3-83.28

IMUNOTERAPIA ALERGEN-SPECIFICĂ ÎN RINITA ALERGICĂ: ROL, MECANISME ȘI EFICACITATE CLINICĂ

Corina ROTARU-LUNGU[1], dr. în șt. med.,
Larisa PROCOPIȘIN[1], dr. în șt. med., conf. cercetător,
Tatiana GORELCO[2], dr. în șt. med., conf. cercetător,
[1]IMSP Institutul de Pneumologie „Chiril Draganiuc", Chișinău, Republica Moldova
[2]IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova
e-mail: *korina_rotaru@yahoo.com*

Rezumat.
Lucrarea oferă o analiză actualizată a datelor disponibile referitoare la eficacitatea clinică, profilul de siguranță, indicațiile și modalitățile de implementare în practică ale imunoterapiei alergen-specifice (AIT). Sunt evidențiate mecanismele imunologice implicate, inclusiv tranziția de la un răspuns proinflamator de tip Th2 la un profil imunologic tolerant. De asemenea, se subliniază rolul AIT în reducerea simptomelor, diminuarea necesarului de medicație, prevenirea progresiei bolii și îmbunătățirea calității vieții.
Cuvinte cheie: rinita alergică, imunoterapie cu alergen, SCIT, SLIT, toleranță imunologică, limfocite T reglatoare, IgG4, IgA, eficiență clinică, ARIA, EAACI, medicină personalizată.

Summary. Allergen-specific immunotherapy in allergic rhinitis: role, mechanisms, and clinical efficacy.
This paper provides an updated analysis of the available data on the clinical efficacy, safety profile, indications, and practical implementation of allergen-specific immunotherapy (AIT). The immunological mechanisms are described, highlighting the shift from a Th2-driven proinflammatory response to a tolerant immunologic profile. The role of AIT in reducing symptoms, decreasing medication use, preventing disease progression, and improving quality of life is emphasized.
Keywords: allergic rhinitis, allergen immunotherapy, SCIT, SLIT, immune tolerance, regulatory T cells, IgG4, IgA, clinical efficacy, ARIA, EAACI, personalized medicine.

Резюме. Аллерген-специфическая иммунотерапия при аллергическом рините: роль, механизмы и клиническая эффективность.
В данной работе представлен обновлённый анализ имеющихся данных о клинической эффективности, профиле безопасности, показаниях практического применения аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ). Описаны иммунологические механизмы, включая переход от провоспалительного ответа типа Th2 к толерантному иммунологическому профилю. Подчёркнута роль АСИТ в уменьшении симптомов, снижении потребности в лекарственной терапии, профилактике прогрессирования заболевания и улучшении качества жизни.
Ключевые слова: аллергический ринит, аллерген-специфическая иммунотерапия, SCIT, SLIT, иммунная толерантность, регуляторные Т-клетки, IgG4, IgA, клиническая эффективность, ARIA, EAACI, персонализированная медицина.

Introducere.

Rinita alergică (RA) este o afecțiune inflamatorie cronică a mucoasei nazale, mediată imunologic prin anticorpi IgE, cu o prevalență estimată de până la 40% în populația generală [6]. Manifestările clinice caracteristice – rinoree, congestie nazală, prurit și strănut – afectează semnificativ calitatea vieții, somnul și performanța academică sau profesională [5].

RA se asociază frecvent cu alte afecțiuni atopice, în special astmul bronșic și dermatita atopică, având un impact considerabil asupra sănătății publice prin costuri directe și indirecte crescute [1, 19]. Din punct de vedere patogenetic, boala este declanșată de expunerea la alergeni inhalați și se caracterizează printr-un răspuns imun de tip Th2 la nivelul mucoasei respiratorii. Diagnosticul se stabilește prin corelarea tabloului clinic cu demonstrarea sensibilizării IgE-specifice la alergeni relevanți, utilizând teste cutanate sau metode serologice [8-10, 30].

În ultimele decenii, ghidurile internaționale au introdus noțiunile de rinoconjunctivită alergică severă (SARC) și forma ei refractară (R-SARC), pentru a descrie pacienții cu simptomatologie intensă și răspuns insuficient la tratamentele convenționale [17, 26].

Terapia de primă linie include antihistaminice orale și corticosteroizi intranazali, iar opțiunile de a doua linie includ antagoniștii receptorilor leucotrienici. Aceste medicamente controlează simptomele, dar nu influențează evoluția naturală a bolii.

Prin urmare, imunoterapia alergen-specifică (AIT) reprezintă singura intervenție capabilă să modifice cursul natural al bolii. AIT este o metodă de tratament a afecțiunilor alergice IgE-mediate ale căilor respiratorii, în special astmul bronșic și rinita alergică, bazată pe administrarea de lungă durată a alergenilor etiologici relevanți, cu scopul de a induce toleranța imunologică la expunerile repetate. Ea reduce hiperreactivitatea bronșică, contribuie la obținerea controlului bolii, favorizează remisia, previne apariția unei noi sensibilizări și împiedică progresia rinitei alergice către astmul alergic.

AIT constă în administrarea controlată a dozelor progresiv crescânde de alergen, cel mai frecvent pe cale subcutanată (SCIT) sau sublinguală (SLIT), metode recomandate de ghidurile EAACI, ARIA și EUFOREA. Alegerea formei de administrare se face individualizat, în funcție de particularitățile pacientului [2, 6, 19, 24].

Totuși, o proporție semnificativă de pacienți rămâne insuficient controlată, în principal din cauza automedicației, a aderenței scăzute și a accesului limitat la servicii specializate. Aceste provocări justifică necesitatea unei abordări integrate, personalizate și cu accent pe educația pacientului, pentru optimizarea managementului rinitei alergice [8, 10, 30].

Scopul cercetării.

Lucrarea urmărește analiza datelor actuale privind mecanismele imunologice, eficacitatea clinică și profilul de siguranță ale imunoterapiei alergen-specifice în rinita alergică, precum și evidențierea rolului acestei intervenții în prevenirea progresiei bolii și integrarea ei în managementul personalizat, în concordanță cu recomandările EAACI, ARIA și EUFOREA.

Materiale și metode.

Lucrarea a fost elaborată pe baza unei sinteze critice a literaturii de specialitate, incluzând studii clinice randomizate, meta-analize și ghiduri internaționale publicate în perioada 1999–2024. Sursele bibliografice au fost identificate prin căutarea sistematică în bazele de date biomedicale PubMed, Scopus și Web of Science, folosind termeni precum „allergen immunotherapy”, „allergic rhinitis”, „SCIT”, „SLIT”, „immune tolerance” și „clinical efficacy”. Au fost incluse lucrări care au abordat mecanismele imunologice, eficacitatea clinică, profilul de siguranță și indicațiile imunoterapiei alergen-specifice în rinita alergică.

Rezultate și discuții.

Analiza este structurată pe etape, prezentând succesiv mecanismele imunologice, eficacitatea clinică și aspectele practice ale AIT în rinita alergică.

Mecanismele de acțiune ale imunoterapiei alergen-specifice.

AIT reprezintă în prezent singura abordare terapeutică ce permite intervenția asupra mecanismelor fundamentale ale reacției alergice, având potențialul de a modifica traiectoria naturală a bolilor IgE-mediate, cum sunt rinita alergică, astmul alergic sau alergia la veninuri. Răspunsul clinic favorabil observat în urma AIT reflectă o reconfigurare complexă și graduală a reactivității imune, care debutează cu efecte precoce asupra celulelor efectoare și se consolidează prin mecanisme imunoregulatorii pe termen lung [2, 19, 27].

În fazele inițiale ale tratamentului, reactivitatea mastocitelor și bazofilelor – celulele-cheie ale reacțiilor alergice imediate – scade progresiv. Aceste celule, responsabile de eliberarea rapidă a mediatorilor inflamatori (histamină, leucotriene) la contactul cu alergenul, devin mai puțin sensibile la expuneri ulterioare.

Fenomenul se asociază cu reducerea receptorilor de înaltă afinitate pentru IgE de pe suprafața celulară și cu scăderea nivelurilor serice de IgE, ceea ce ridică pragul de activare celulară și diminuează intensitatea simptomelor clinice încă din primele săptămâni de terapie [12, 23, 29]. Pe durata tratamentului apar modificări persistente ale răspunsului imun adaptativ. Administrarea repetată a dozelor controlate de alergen determină tranziția de la un profil proinflamator, dominat de limfocitele T helper 2 (Th2), către un răspuns imun echilibrat, susținut de activarea limfocitelor T reglatoare (T reg). Acestea secretă mediatori antiinflamatori – IL-10, TGF-β și IL-35 – care suprimă activitatea Th2, concomitent cu stimularea producției de IFN-γ, ce indică o orientare spre un răspuns de tip Th1 [9, 27].

De asemenea, AIT duce la reducerea activității limfocitelor T helper, implicate în inducerea IgE, și la instalarea anergiei în celulele T specifice alergenului, toate acestea fiind susținute prin modificări epigenetice stabile, precum demetilarea genei FoxP3, marker al funcției T reg [20, 29].

Un alt aspect esențial al răspunsului terapeutic este inducerea anticorpilor IgG4 și IgA specifici alergenului, care perturbă recunoașterea antigenică mediată de IgE. Acești anticorpi blocanți împiedică

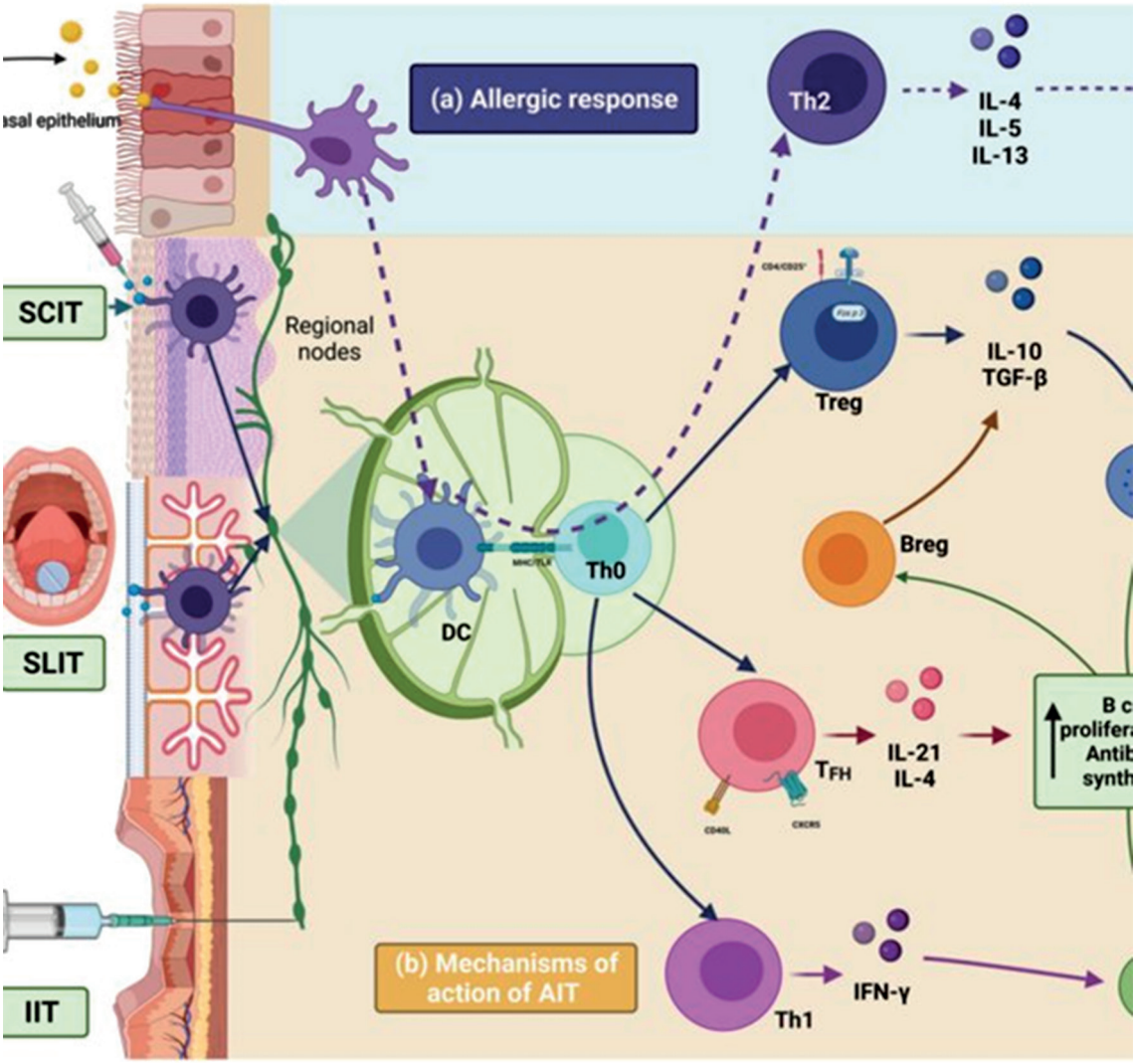


Figura 1. Schema mecanismelor imunologice induse de imunoterapia alergen-specifică (SCIT și SLIT). AIT determină reorientarea de la un profil proinflamator Th2 către celule T reglatoare și Th1, inducerea toleranței, suprimarea IgE și stimularea producției de anticorpi blocanți IgG4/IgA [23].

formarea complexelor IgE–alergen și, astfel, previn activarea cascadei inflamatorii. IgG4 are proprietăți antiinflamatorii intrinseci, iar IgA protejează mucoasele prin neutralizarea precoce a alergenului. Persistența acestor izotipuri după încheierea terapiei indică o toleranță imună consolidată [12, 16, 29].

La nivelul celulelor prezentatoare de antigen, în special a celulelor dendritice, se produc transformări funcționale importante sub influența AIT. Aceste celule, anterior implicate în amplificarea răspunsului alergic, dezvoltă un profil imun tolerogen, exprimând molecule precum IL-10 și IL-27 și favorizând diferențierea limfocitelor T naive în T reg. Schimbările fenotipice sunt însoțite de modificări epigenetice la nivelul genelor-cheie ale reglării imune, ceea ce menține un microambient imun favorabil toleranței pe termen lung [9, 23].

Un element distinctiv al AIT este capacitatea de a induce memorie imunologică cu caracter protector. Persistența limfocitelor T reglatoare cu fenotip stabil și menținerea anticorpilor blocanți în circulație contribuie la o reactivitate diminuată la alergen, chiar și după încheierea tratamentului. Această adaptare imunologică reduce riscul de recăderi, scade dependența de medicația simptomatică și limitează progresia bolii către forme mai severe, cum este astmul. Astfel, imunoterapia nu doar ameliorează simptomatologia existentă, dar restructurează în profunzime răspunsul imun al pacientului, conferind un efect preventiv și stabilizator în evoluția patologiei alergice [17, 31].

Eficiența clinică a imunoterapiei cu alergen: dovezi și considerații practice.

AIT și-a demonstrat eficiența clinică într-un număr mare de studii controlate randomizate și meta-analize, atât în rinita alergică sezonieră, cât și perenă. Imunoterapia subcutanată, cât și imunoterapia sublinguală s-au dovedit superioare față

de tratamentul simptomatic standard, în reducerea intensității simptomelor nazale și oculare, precum și în scăderea necesarului de medicație antialergică. În anumite studii comparative directe, AIT a demonstrat o eficacitate clinică superioară corticosteroizilor intranazali și antagoniștilor receptorilor leucotrienici, în special în evaluările efectuate pe termen lung [15, 26].

Publicarea ghidului EAACI privind imunoterapia alergen-specifică oferă date actualizate, fundamentate pe analize sistematice și meta-analize ale studiilor disponibile, care evaluează eficiența clinică, cost-eficiența și profilul de siguranță al AIT în rinita alergică și astm. Rezultatele acestor evaluări indică faptul că AIT asigură o ameliorare semnificativă a simptomatologiei, reduce necesarul de medicație simptomatică și atenuează manifestările caracteristice rinitei alergice [1, 13-14, 22]. La pacienții cu astm bronșic alergic, AIT poate determina o reducere substanțială a simptomelor și a consumului de medicamente pe termen scurt. În prezent, atât administrarea sublinguală, cât și cea subcutanată a AIT sunt considerate sigure, asociate cu o incidență scăzută a reacțiilor adverse locale și sistemice, cu o tolerabilitate superioară pentru forma sublinguală [1, 13-14]. Un avantaj major al AIT în gestionarea pacienților cu rinita alergică este reprezentat de prevenirea apariției astmului și reducerea riscului de dezvoltare a unor noi sensibilizări [8].

Analizele de tip cost-beneficiu evidențiază că AIT prezintă un avantaj economic considerabil comparativ cu farmacoterapia simptomatică, în special după 3–5 ani de la inițiere, unele evaluări extinzând acest interval până la 7-10 ani [1, 13, 19]. Cost-eficiența AIT se datorează nu doar reducerii cheltuielilor directe pentru medicamente și consultații, dar și diminuării poverii globale a bolii: ameliorarea calității vieții, reducerea absenteismului școlar și profesional, precum și creșterea productivității pacienților [13, 18-19, 31].

Pe lângă dovezile clinice, succesul imunoterapiei depinde în mare măsură de aplicarea standardizată și durabilă în practica medicală.

AIT este singura intervenție terapeutică documentată ca având efect asupra mecanismelor patogenetice ale bolilor alergice IgE-mediate și este indicată pacienților cu rinita alergică moderat-severă, cu simptome persistente și clinic relevante, în pofida tratamentului farmacologic adecvat. Candidatul ideal este pacientul motivat să reducă utilizarea cronică a medicației simptomatice și să obțină un control superior al bolii, la care diagnosticul a fost confirmat prin demonstrarea sensibilizării IgE-mediate corelate cu tabloul clinic [2-3, 19].

O condiție esențială pentru inițierea terapiei este confirmarea unei sensibilizări IgE-mediate, clinic relevante, prin prick test cutanat sau prin determinarea serică a IgE specifice, corelată cu simptomatologia. Terapia se efectuează exclusiv cu produse aprobate și certificate pentru alergenul cauzal (polenuri de graminee sau arbori, acarieni din praful de casă, mucegaiuri, epiteliu de animale) [15]. În cazul alergiei sezoniere, tratamentul se inițiază preferabil în perioada de remisie, inclusiv cea obținută medicamentos. AIT poate fi administrată la copii începând cu vârsta de 5 ani, având efecte profilactice importante, precum prevenirea progresiei rinitei alergice către astm bronșic și limitarea extinderii spectrului de sensibilizare [5, 16].

Indicația principală pentru inițierea imunoterapiei alergen-specifice este reprezentată de rinita alergică moderat-severă, cu simptome persistente sau intermitente, clinic semnificative, care persistă în pofida administrării corecte a tratamentului farmacologic. Imunoterapia se efectuează exclusiv cu preparate standardizate și aprobate pentru alergenul cauzal – precum polenurile de graminee și arbori, acarieni, mucegaiurile sau epitelii de animale - inițierea fiind recomandată în afara perioadelor de expunere naturală intensă, preferabil în remisie [5, 9, 16].

Există însă situații în care administrarea AIT este contraindicată, acestea variind de la circumstanțe cu risc major, ce impun evitarea absolută a terapiei, până la condiții în care decizia se bazează pe o evaluare atentă a raportului risc–beneficiu.

Printre contraindicațiile absolute se numără astmul sever sau necontrolat, neoplaziile active, bolile autoimune sistemice active și necontrolate, precum și sarcina la momentul inițierii tratamentului (cu posibilitatea continuării acestuia dacă a fost deja început și este bine tolerat). În sfera contraindicațiilor relative se includ astmul parțial controlat, tratamentul concomitent cu beta-blocante, bolile cardiovasculare severe, afecțiunile autoimune sistemice în remisie sau cele organ-specifice, tulburările psihiatrice, imunodeficiențe, aderența scăzută la tratament – mai ales în cazul imunoterapiei sublinguale autoadministrate – și antecedentele de reacții sistemice severe la AIT [6, 7, 26].

Stabilirea indicațiilor și excluderea situațiilor cu risc crescut sunt esențiale pentru inițierea în siguranță a imunoterapiei alergen-specifice. Respectarea acestor standarde, împreună cu evaluarea individualizată a pacientului, asigură aplicarea eficientă a terapiei. Înțelegerea și aplicarea strictă a acestor criterii sunt cruciale pentru desfășurarea tratamentului în condiții optime de siguranță și eficiență [4, 8, 24].

Pe lângă aceste elemente, este esențială luarea în considerare a factorilor care pot crește riscul de reacții adverse. Printre aceștia, astmul necontrolat rămâne principalul determinant al reacțiilor sistemice severe, fiind urmat de sensibilizarea multiplă cu expunere sezonieră intensă, inițierea sau continuarea tratamentului în perioade de expunere naturală crescută la alergen, nerespectarea protocolului de administrare prin creșterea prea rapidă a dozelor sau omiterea etapelor de ajustare, comorbiditățile cardiovasculare severe, administrarea concomitentă de ß-blocante și complianța insuficientă a pacientului, mai ales în formele de tratament la domiciliu. Evaluarea atentă a acestor factori, înainte și în timpul terapiei, este esențială pentru un raport optim eficacitate–siguranță [12, 30].

Aplicarea cu succes a AIT presupune existența unei infrastructuri clinice adecvate, a personalului instruit și a unei colaborări active medic–pacient, bazată pe informare, încredere și implicarea activă a pacientului. Educația pacientului și respectarea riguroasă a protocolului terapeutic sunt esențiale pentru maximizarea eficacității și siguranței tratamentului [27].

În prezent, sunt disponibile mai multe tipuri de imunoterapie alergen-specifică, cele mai frecvent utilizate fiind administrarea pe cale subcutanată (SCIT) și sublinguală (SLIT). Metodele aflate încă în dezvoltare includ administrarea intranazală, epicutanată sau intralimfatică [9, 21].

AIT este recomandată sub formă continuă, cuprinzând o fază de inițiere și una de menținere. Etapa inițială presupune utilizarea unor doze progresiv crescânde de preparat alergenic până la atingerea dozei țintă, urmată de faza de menținere, caracterizată prin rapeluri administrate la intervale de 4-8 săptămâni [13]. În acest interval, expunerea repetată la dozele standardizate de alergen determină remodelarea răspunsului imun, inducerea toleranței imunologice și, implicit, un control superior al bolilor alergice [28].

Aplicarea sub formă injectabilă necesită cunoștințe specializate în alergologie, supraveghere post-injecție într-un cadru sigur, protocoale clare de intervenție în caz de reacții adverse și disponibilitatea echipamentelor de urgență. Pentru SLIT, deși tratamentul se efectuează la domiciliu, inițierea și instruirea pacientului trebuie realizate sub supraveghere medicală, iar monitorizarea să rămână constantă [5, 27]

Pentru a facilita comparația dintre principalele forme de administrare a imunoterapiei alergen-specifice și pentru a sprijini decizia clinică individualizată, tabelul următor sintetizează diferențele esențiale dintre imunoterapia subcutanată și cea sublinguală [2-3, 19, 26].

Tabel 1.

Comparație între imunoterapia subcutanată și imunoterapia sublinguală în tratamentul rinitei alergice.

Caracteristici	SCIT (imunoterapie subcutanată)	SLIT (imunoterapie sublinguală)
Calea de administrare	Injecții subcutanate, în cabinet medical	Administrare sublinguală, de obicei la domiciliu
Supervizare medicală	Presupune supraveghere la fiecare administrare	Doar prima doză sub supraveghere; ulterior autoadministrare
Frecvența administrării	Inițial săptămânal, apoi lunar în faza de menținere	Zilnic, pe toată durata terapiei
Durata tratamentului	3–5 ani	3–5 ani
Eficacitate clinică	Documentată prin numeroase studii clinice și meta-analize	Eficacitate comparabilă cu SCIT în majoritatea studiilor
Siguranță	Risc mai mare de reacții sistemice (anafilaxie rar)	Risc mai mic de reacții sistemice; reacții locale frecvente (orale)
Aderență la tratament	Mai scăzută din cauza vizitelor frecvente la medic	Mai bună, dar depinde de complianța pacientului
Costuri	Costuri inițiale mai mari (inclusiv vizite medicale)	Costuri mai reduse
Accesibilitate	Limitată în unele centre, necesită personal instruit	Mai accesibilă, mai ales în zone fără centre specializate
Indicații aprobate	Acarieni, polenuri, veninuri de insecte, etc.	Mai ales acarieni și polenuri
Avantaje suplimentare	Doze exacte, controlate medical	Mai puțin invaziv, convenabil pentru copii și adulți activi

Comunicarea eficientă între medic și pacient joacă un rol fundamental în aderența și succesul terapiei. Pacientul trebuie să înțeleagă scopul tratamentului (modificarea cursului natural al bolii, nu doar ameliorarea simptomelor), durata minimă recomandată (cel puțin trei ani), posibilele reacții adverse, importanța continuității și diferențele dintre cele două căi de administrare (SCIT *vs* SLIT).

Furnizarea de materiale explicative scrise sau video și adaptarea limbajului medical la nivelul pacientului sunt elemente cheie în creșterea încrederii și responsabilizării acestuia [8, 25].

Monitorizarea regulată a răspunsului clinic, utilizând scoruri validate, teste funcționale respiratorii (pentru pacienții cu astm asociat), și, acolo unde este posibil, teste de provocare, permite adaptarea dinamică a tratamentului. În cazurile de răspuns suboptimal după 12–18 luni de tratament adecvat, este necesară reevaluarea diagnosticului, a relevanței alergenului, a produsului utilizat și a aderenței pacientului, dar și a eventualelor comorbidități care pot influența percepția beneficiilor [3, 5, 18].

Implementarea eficientă a imunoterapiei alergen-specifice necesită o abordare interdisciplinară, în care colaborarea între specialiști este esențială pentru succesul terapeutic. În cazul imunoterapiei sublinguale, farmacistul comunitar poate contribui semnificativ prin educarea pacientului privind administrarea corectă, gestionarea reacțiilor locale și monitorizarea aderenței pe termen lung. Paralel, medicul de familie are un rol-cheie în urmărirea evoluției clinice, detectarea precoce a reacțiilor adverse și supravegherea comorbidităților, asigurând continuitatea și coerența actului medical [8, 10].

Concluzii.

Imunoterapia alergen-specifică reprezintă, în prezent, singura intervenție terapeutică capabilă să influențeze cursul natural al rinitei alergice. Prin acțiunea directă asupra mecanismelor fundamentale ale răspunsului imun, AIT nu doar ameliorează manifestările clinice, contribuind totodată la reinstaurarea toleranței imunologice față de alergenul cauzal și la prevenirea progresiei bolii către forme mai severe, inclusiv astmul alergic.

Datele recente provenite din studii clinice controlate, corelate cu recomandările formulate de EAACI, ARIA și EUFOREA, susțin integrarea AIT într-un cadru clinic riguros. Aceasta presupune selecția atentă a pacienților, utilizarea exclusivă a preparatelor standardizate și validate, alegerea judicioasă a căii de administrare și monitorizarea sistematică a răspunsului terapeutic. Eficiența intervenției depinde nu doar de aplicarea strictă a protocoalelor clinice, dar și de existența unui sistem medical bine organizat, de pregătirea adecvată a personalului și de o relație terapeutică solidă, bazată pe comunicare eficientă și implicarea activă a pacientului [5, 18].

Persistă, totuși, provocări importante. Printre acestea se numără lipsa biomarkerilor predictivi de răspuns, absența unor criterii standardizate pentru evaluarea eficacității, dificultățile de gestionare a reacțiilor adverse și menținerea aderenței pe termen lung. Aceste limitări subliniază necesitatea extinderii cercetărilor clinice, dezvoltării registrelor naționale și internaționale și elaborării unor strategii personalizate de monitorizare.

Actualizările viitoare ale ghidurilor ar trebui să reflecte aceste aspecte emergente. Este necesară formularea unor recomandări specifice pentru grupurile populaționale vulnerabile – copii de până la 5 ani, gravide și vârstnici – și integrarea datelor obținute din practica reală, alături de progresele înregistrate în domeniul biotehnologiei.

În contextul orientării actuale către terapii cauzale, personalizate și centrate pe pacient, AIT își consolidează statutul de element central în managementul integrat al bolilor alergice. Valoarea sa terapeutică derivă nu doar din ameliorarea simptomelor, cât mai ales din capacitatea de a reechilibra răspunsul imun și de a induce o toleranță de durată față de alergenul responsabil.

În concluzie, eficacitatea clinică a imunoterapiei alergen-specifice trebuie evaluată într-o perspectivă extinsă, care depășește controlul simptomatic imediat și urmărește modificarea durabilă a răspunsului imunologic. Integrarea acestei terapii într-un model de îngrijire personalizat, sprijinit de un cadru clinic adecvat, programe de educație continuă și colaborare interdisciplinară, este esențială pentru valorificarea completă a potențialului său în practica medicală modernă.

Bibliografie.

1. Agache I., Lau S., Akdis C.A., Smolinska S., Bonini M., Cavkaytar O., et al. *EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma*. Allergy. 2019 May; 74(5):855–873. doi:10.1111/all.13749.
2. Agache I., Song Y., Alonso-Coello P., et al. *Efficacy and safety of sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis*. Allergy. 2020; 75(2):452–467. doi:10.1111/all.14001.
3. Alvaro-Lozano M., Akdis C.A., Akdis M., et al. *EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide*. Pediatr Allergy Immunol. 2020;31(Suppl 25):1–101. doi:10.1111/pai.13241.
4. Alvaro-Lozano M., Bégin P., Akdis C.A., et al. *Allergic disease diagnosis and treatment: New recommendations from EAACI in 2023*. Allergy. 2023; 78(5):1164–1179. doi:10.1111/all.15534.
5. Bernstein J.A., Blaiss M.S., Canonica G.W., et al. *Current Management of Allergic Rhinitis: A 2024 International Consensus*. J Allergy Clin Immunol Pract. 2024; 12(3):508–525.e3. doi:10.1016/j.jaip.2023.10.011.
6. Bousquet J., Akdis C., Agache I., et al. *ARIA 2022 update: Care pathways for allergic rhinitis and asthma*

in the post-COVID-19 era. Clin Transl Allergy. 2022; 12(1):e12107. doi:10.1002/clt2.12107.
7. Bousquet J., Schünemann H.J., Togias A., et al. *Next-generation ARIA care pathways for rhinitis and asthma: A model for multimorbid chronic diseases*. Clin Transl Allergy. 2019; 9:44. doi:10.1186/s13601-019-0279-2.
8. Brożek J.L., Bousquet J., Baena-Cagnani C.E., et al. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision*. J Allergy Clin Immunol. 2010;126(3):466–476. doi:10.1016/j.jaci.2010.06.047.
9. Calderon M.A., Vidal C., Rodríguez del Río P., et al. *EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Dosage and schedules for allergen immunotherapy*. Allergy. 2022; 77(3):710–725. doi:10.1111/all.15023.
10. Canonica G.W., Bousquet J., Mullol J., et al. *A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe*. Allergy. 2007; 62(Suppl 85):17–25. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01574.x.
11. Chen K.W., Marusciac L., Tamas P.T., et al. *Ragweed Pollen Allergy: Burden, Characteristics, and Management of an Imported Allergen Source in Europe*. Int Arch Allergy Immunol. 2018; 176:163–180. doi:10.1159/000487997.
12. Cox L., Nelson H., Lockey R., et al. *Allergen immunotherapy: A practice parameter third update*. J Allergy Clin Immunol. 2011; 127 (1 Suppl):S1–S55. doi:10.1016/j.jaci.2010.09.034.
13. Dhami S., Kakourou A., Asamoah F., et al. *Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis*. Allergy. 2017; 72(12):1825–1848. doi:10.1111/all.13208.
14. Dhami S., Nurmatov U., Arasi S., et al. *Allergen immunotherapy for allergic rhino-conjunctivitis: A systematic review and meta-analysis*. Allergy. 2017;72(11):1597–1631. doi:10.1111/all.13201.
15. Durham SR, Emminger W, Kapp A, et al. *Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy*. N Engl J Med. 1999; 341(7):468–475. doi:10.1056/NEJM199908123410702.
16. Haidar L., Bănărescu C.F., Ciurariu E., Moldovan I.S., Uța C., Panaitescu C. *Imunoterapia cu alergen în rinita alergică – recomandări actualizate EAACI și ARIA-EUFOREA*. Revista Societății Române de Alergologie și Imunologie Clinică. 2025; 9(1):23–34.
17. Hellings P.W., Akdis C.A., Bachert C., et al. *Non-allergic rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology*. Allergy. 2017; 72(11):1657–1665. doi:10.1111/all.13200.
18. Hellings P.W., Fokkens W.J., Akdis C.A., et al. *Positioning allergen immunotherapy in current guidelines and practice: EAACI, ARIA and EUFOREA perspectives*. Clin Transl Allergy. 2020; 10:58. doi:10.1186/s13601-020-00342-z.
19. Klimek L., Akdis C.A., Bousquet J., et al. *EAACI position paper on the standardization of allergen immunotherapy practice*. Allergy. 2020; 75(12):2896–2910. doi:10.1111/all.14488.
20. Larsen J.N., Broge L., Jacobi H.H. *Mechanisms of allergen-specific immunotherapy*. Allergy. 2020. Available from:https://www.researchgate.net/figure/Mechanism-of-allergen-specific-immunotherapy-a-The-allergic-response-begins-with the_fig2_357704838.
21. Nelson H.S. *Allergy immunotherapy for inhalant allergens: Strategies to improve efficacy*. Allergy Asthma Proc. 2020; 41:26–37. doi:10.2500/aap.2020.41.190013.
22. Nurmatov U., Dhami S., Arasi S., Roberts G., Pfaar O., et al. *Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: a systematic overview of systematic reviews*. Clin Transl Allergy. 2017; 7:24. doi:10.1186/s13601-017-0159-6.
23. Pfaar O., Agache I., de Blay F., et al. *Perspectives in allergen immunotherapy: 2019 and beyond*. Allergy. 2019; 74(Suppl 108):3–25. doi:10.1111/all.13961.
24. Pfaar O., Klimek L., Jutel M., et al. *Allergen immunotherapy 2021 and beyond: EAACI perspectives on imunoterapia alergen-specifică innovation*. Allergy. 2021; 76(4):1033–1048. doi:10.1111/all.14635.
25. Roberts G., Pfaar O., Akdis C.A., et al. *EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis*. Allergy. 2018; 73(4):765–798. doi:10.1111/all.13317.
26. Scadding G.K., Kariyawasam H.H., Pfaar O., et al. *Allergic Rhinitis: Current Management*. J Allergy Clin Immunol Pract. 2024; 12(2):275–289.e10. doi:10.1016/j.jaip.2023.09.025.
27. Scadding G.K., Kariyawasam H.H., Scadding G., et al. *BSACI guideline for the diagnosis and management of allergic and non-allergic rhinitis (2024 revision)*. Clin Exp Allergy. 2024; 54(2):155–203. doi:10.1111/cea.14390.
28. Valenta R., Karaulov K., Niederberger V., Zhernov Y., Elisyutina O., et al. *Allergen Extracts for In Vivo Diagnosis and Treatment of Allergy: Is There a Future? J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018; 6(6):1845–1855.e2. doi:10.1016/j.jaip.2018.08.032.
29. Wang Y., Durham S.R. *Reprogramming the allergic immune response with allergen immunotherapy: New insights from 2020s research*. Nat Rev Immunol. 2021; 21(3):152–165. doi:10.1038/s41577-020-00447-5.
30. Wise S.K., Lin S.Y., Toskala E., et al. *International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis*. Int Forum Allergy Rhinol. 2020; 10(2):108–152. doi:10.1002/alr.22488.
31. Zuberbier T., Lotvall J., Simoens S., et al. *Economic burden of inadequate management of allergic diseases in Europe: A GA²LEN 2022 update*. Allergy. 2022; 77(9):2736–2749. doi:10.1111/all.15206.

CZU: 616.24-036.12:616.248-036.12:616.98:578.834.1-084
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.3-83.29

PREDICTION AND PREVENTION OF COMPLICATIONS OF LONG COVID IN COPD AND ASTHMA

Serghei PISARENCO, Dr. habil. (Med.), Assoc. Prof.
Larisa PROCOPISHIN, Dr. MDSc, Assoc. Prof.
PMSI Institute of Pneumology "Chiril Draganiuc", Chișinău
e-mail*: serghei.pisarenco@gmail.com*

Summary.
Background. Patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and bronchial asthma belong to the high-risk group for severe COVID-19 and the development of long COVID.

This study **aimed** to assess long COVID complications in COPD and asthma patients and to substantiate preventive measures based on international data and experience of the Republic of Moldova.

Methods. A review of scientific publications from 2020–2025 was conducted, along with analysis of official reports and normative acts of Moldova, including estimates of long COVID prevalence were calculated.

Results. Pre-existing COPD and asthma increase the risk of long-term post-COVID sequelae by approximately 30–40%. Long COVID complications predominantly include chronic dyspnea, fatigue, reduced exercise tolerance, worsened control of the underlying disease, and psycho-emotional disorders. In Moldova, tens of thousands of people are estimated to suffer from post-COVID complications, but systematic case recording is absent.

Conclusions. Implementation of key preventive measures is required: full vaccination and boosters for at-risk groups, early administration of antivirals, continuous control of COPD/asthma, as well as development of rehabilitation and monitoring programs for patients with long COVID.

Keywords: long COVID, COPD, bronchial asthma, post-COVID syndrome, rehabilitation, vaccination, respiratory failure.

Rezumat. Prognozarea și profilaxia complicațiilor long COVID în BPOC și astm bronșic.
Context. Pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) și astm bronșic prezintă risc sporit de forme grave de COVID-19 și dezvoltare a sindromului long COVID.

Scopul studiului a fost evaluarea complicațiilor long COVID la pacienții cu BPOC și astm și fundamentarea măsurilor profilactice, bazându-ne pe datele științifice internaționale și experiența Republicii Moldova.

Metode. Am realizat o trecere în revistă a literaturii științifice din 2020–2025, s-a efectuat analiza rapoartelor oficiale și actelor normative din Republica Moldova, cu estimări ale prevalenței long COVID în lipsa datelor exacte.

Rezultate. BPOC și astmul pre-existent cresc riscul de sechele post-COVID cu aproximativ 30–40%. În rândul complicațiilor long COVID predomină dispnea cronică, oboseală, toleranță redusă la efort, control agravat al bolii de bază și tulburări psiho-emoționale. În Moldova, se estimează că zeci de mii de persoane suferă de complicații post-COVID, însă evidența sistematică lipsește.

Concluzii. Se impune implementarea măsurilor profilactice: vaccinarea completă și revaccinarea grupelor de risc, administrarea precoce a antiviralelor, controlul continuu al BPOC/astmului, precum și dezvoltarea programelor de reabilitare și monitorizare a pacienților cu long COVID.

Cuvinte cheie: long COVID, BPOC, astm bronșic, sindrom post-COVID, reabilitare, vaccinare, insuficiență respiratorie.

Резюме. Прогнозирование и профилактика осложнений long COVID при ХОБЛ и бронхиальной астме.
Актуальность. Пациенты с ХОБЛ и астмой относятся к группе высокого риска тяжёлого течения COVID-19 и развития long COVID.

Целью работы была оценка осложнений long COVID у данной группы пациентов и обоснование профилактических мер с учётом международного и молдавского опыта.

Методы. Проведён обзор литературы за 2020–2025 гг., официальных отчётов и нормативных актов Молдовы, а также выполнена расчётная оценка распространённости long COVID.

Результаты. ХОБЛ и астма увеличивают риск длительных последствий COVID-19 на 30–40%. Среди осложнений long COVID преобладают хроническая одышка, усталость, снижение переносимости физической нагрузки, ухудшение контроля основного заболевания, психоэмоциональные расстройства. В Молдове число таких пациентов оценивается в десятки тысяч, но их системный учёт отсутствует.

Заключение. Ключевые меры профилактики включают вакцинацию групп риска, своевременную противовирусную терапию, регулярный контроль астмы и ХОБЛ, а также создание программ реабилитации и мониторинга пациентов с long COVID.

Ключевые слова: long COVID, ХОБЛ, бронхиальная астма, постковидный синдром, реабилитация, вакцинация, дыхательная недостаточность.

Introduction.

The COVID-19 pandemic has given rise to a new medical and social problem known as *long COVID*, or post-COVID syndrome. This term refers to a condition, in which symptoms that appeared during acute SARS-CoV-2 infection persist or reappear weeks or months after recovery [24]. According to the World Health Organization (WHO) definition, post-COVID condition is characterized by symptoms lasting ≥2 months and occurring within 3 months since the onset of COVID-19 illness that cannot be explained by another diagnosis [42]. The most frequent manifestations of long COVID include rapid fatigue, dyspnea, sleep disturbances, and cognitive impairment [23, 42]. It is estimated that long-term post-COVID effects occur in 10–20% of recovered patients [23]. By early 2023, at least 65 million people worldwide were suffering from long COVID symptoms [23]. At the same time, most cases are among recovered patients who had a relatively mild acute form of the infection [23], thus indicating the unpredictability of this syndrome's development.

The post-COVID syndrome can develop in anyone who has endured COVID-19, however there are factors increasing its likelihood [42]. These include female gender, older age, obesity, smoking, and presence of concomitant chronic diseases [41]. Chronic respiratory diseases, such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and bronchial asthma, are particularly important. These pathologies are accompanied by chronic inflammation of the airways and structural changes in the lungs, which can contribute to both a more severe acute course of COVID-19 and the development of long-term complications. Thus, in patients with COPD, ACE2 receptor' expression in the bronchi is increased whereas immune inflammation is enhanced, leading to a more severe lung damage by coronavirus infection [29]. Early in the pandemic, the meta-analysis showed that the presence of COPD is associated with an increased risk of hospitalization, ARDS, and lethality in COVID-19 [13]. Bronchial asthma, especially severe asthma, has also been considered as a risk factor for developing severe COVID-19 [24], although the data is contradictory: according to GINA updates, patients with well-controlled mild and moderate asthma do not show an increased likelihood of severe COVID-19 [24]. However, recent studies amply testify that both asthma and COPD increase the risk of precisely long-*term* post-infection complications [36, 41]. A systematic review of 51 studies determined that having bronchial asthma prior to COVID-19 increases the chances of developing long COVID by approximately 41%, and COPD by 32% compared to people without these diseases [36]. Another study (prospective cohort) also showed a tendency towards a higher risk of long COVID in patients with asthma (OR ~1.9) and allergic rhinitis [41]. Thus, patients with chronic respiratory diseases are a vulnerable group, for whom the issues of prognosis and prevention of long COVID complications are relevant.

In the Republic of Moldova, the first case of COVID-19 was registered on March 7, 2020 [40]. During the three years of the pandemic (2020–2023), approximately 635,000 cases of coronavirus infection and over 12,000 deaths were officially confirmed in the country [48]. Given the country's population (about 2.6 million), this means that at least a quarter of the population has endured COVID-19. There has been no special record of long COVID syndrome in Moldova, however, based on global estimates (≈10% of out-patients suffer from long-term effects [23]), therefore it can be assumed that tens of thousands of patients in Moldova have experienced post-COVID complications. The scale of the problem is indirectly evidenced by the burden on the healthcare system: persisting demand for rehabilitation services, visits to healthcare facilities with post-COVID complaints, etc. At the same time, until recently there were no official clinical protocols for the management of patients with long COVID. It was only in 2021 that the WHO introduced a special code U09.9 in the ICD-10 to designate post-COVID-19 status, though unspecified. This was included in the national clinical protocol for COVID-19 in the Republic of Moldova [25, 26]. The latest IX edition of the National COVID-19 Protocol (approved by Ministry of Health Order No. 594 of July 5, 2024 [27]) pays attention to post-COVID complications, however no statistical data on incidence of disease complications is provided. Thus, in Moldova, as in many countries, there is no complete epidemiological picture of the prevalence of long COVID yet, in particular in patients with COPD and asthma. This makes it difficult to forecast the health system's needs for rehabilitation and

specialized care. This review aims to fill in this gap by analyzing international experience and summarizing available information on regional characteristics of long -standing COVID in patients with chronic lung diseases.

The aim of the study – analysis of the complications in case of long COVID syndrome in patients with COPD and bronchial asthma and development of evidence-based recommendations for their forecasting and prevention, taking into account the experience of the Republic of Moldova and international data.

To achieve this goal, the following objectives were set: to study the incidence and risk factors for long COVID development in patients with COPD and asthma; to characterize the clinical manifestations and outcomes of post-COVID complications in this group; to compare the experience of the Republic of Moldova in managing such patients with international practices; to propose a set of preventive and rehabilitation measures aimed at reducing the risk of long-term consequences of COVID-19.

Materials and methods.

The study design is a narrative review with elements of epidemiological analysis. Scientific publications (2020–2025), official reports from the Ministry of Health and the National Public Health Agency of Moldova, regulatory documents, as well as materials from the WHO and the GOLD and GINA initiatives were used.

The literature was found in data bases of PubMed, Web of Science, and Google Scholar databases using keywords in Russian and English, as well as materials from practicing pulmonologists were used. The identified sources of information were evaluated for sample representativeness and relevance to the population of the Republic of Moldova. A comparative summary of data was carried out by extracting key quantitative indicators (risks, shares, statistically significant effects). In the absence of national data, extrapolations of international indicators were used. The study placed the emphasis on the results of meta-analyses and systematic reviews, as well as on the official positions of the WHO and relevant professional communities with the aim to increase the credibility of its conclusions.

Results and discussion.

1. Prevalence of long COVID in COPD and asthma

Official statistics in the Republic of Moldova shows that chronic obstructive pulmonary diseases (COPD) and bronchial asthma are significant health problems. According to the national Ministry of Health and the National Bureau of Statistics, the number of registered patients with asthma accounts to tens of thousands. In particular, experts note that only about 10–15 thousand adults and approximately 1.3–1.5 thousand children with diagnosis of asthma are officially registered [46]. This is significantly lower than the estimated actual prevalence: according to estimates, more than 160,000 people suffer from asthma in Moldova, which is approximately 4% of the population [47]. Such a difference indicates an under-diagnosis— far from all cases of asthma are recorded in the official register. As for COPD, according to estimates for 2017, there were registered about 138.9 cases per 10,000 adults [9], that is about 1.4% of adults have had diagnosed COPD. This corresponds to approximately 25,000–30,000 patients (the indicator is likely to have increased slightly by 2020–2024). According to the WHO, the prevalence of COPD increases sharply with age, with one in ten people over the age of 40 having the disease [13]. Overall, bronchial asthma is more common among children and people over 40 [12], whereas COPD mainly affects older people, especially smokers (historically more common among men, although the gender gap is gradually narrowing).

The incidence of COVID-19 among patients with asthma and COPD in 2020–2024 has as well become a subject of close attention. Overall, approximately 600,000–635,000 cases of COVID-19 have been registered in Moldova during the pandemic [34, 40], and a significant proportion of those infected had concomitant chronic lung diseases. The accurate local data on how many people with asthma and COPD have had COVID-19 has not been officially published. However, based on international studies, reasonable estimates can be made. According to meta-analyses, a range between 1% and 17% of all patients with COVID-19 also had concomitant asthma [21] (this indicator varied between countries, reflecting differences in asthma prevalence), while the average share of asthma among those infected was close to its prevalence in the population. For COPD, this indicator is slightly lower, with an average of about 2% of COVID-19 cases occurring in patients with COPD [2, 3]. Extrapolating these figures to Moldova's statistics, it can be assumed that during the pandemic tens of thousands of asthmatics and several thousand patients with COPD have had coronavirus infection. Despite initial concerns, the presence of asthma alone did not significantly increase the risk of severe COVID-19; moreover, some reviews even noted a slightly lower susceptibility of asthmatics to infection [35]. COPD, on the contrary, is associated with a more severe course: COPD patients have

a higher risk of hospitalization and complications from COVID-19, although the share of these patients among those infected is small (since COPD is a disease of the elderly, and there are few young people infected with COVID among this group).

Long-term consequences of COVID-19 (long COVID) in patients with asthma and COPD are a pressing issue, for which there are no official statistics in Moldova yet. The lack of local data is compensated by the use of international studies adjusted for regional characteristics. Overall, it is estimated that 10–30% of people who have had COVID-19 experience some form of long-term symptoms (according to various studies and criteria) [19]. The presence of chronic respiratory disease may increase this likelihood [36]. Thus, studies support the hypothesis that previous asthma or COPD increases the risk of long COVID—for example, development of chronic fatigue and respiratory complaints are registered more often in these patients [36]. As demonstrated by one British longitudinal study, the risk of prolonged symptoms in asthmatics was by 32% higher than in people of similar age without asthma [19]. Particularly revealing data was obtained by a survey conducted in the UK among asthma patients: from approximately 4,500 respondents with asthma, 10.5% got sick with COVID-19, and more than half of them (56%) reported about developing long COVID [19]. That is, every second asthmatic who endured COVID-19 suffered from prolonged post-COVID symptoms, and these patients reported noticeably more frequent shortness of breath, the need to use inhalers more often, and overall worsening of asthma control after infection [19]. In the case of COPD, there is less systematic data available. Some separate observations are contradictory: the study of the database of British general practitioners, the presence of COPD (including chronic bronchitis and emphysema) did not show a statistically significant increase in the risk of prolonged symptoms (a trend of OR≈1.53 was noted, but the 95% CI included 1) [19]. However, other studies report the opposite – for example, in a prospective observation of patients with COPD discharged from hospital, many of them continued to have symptoms 12 months after COVID-19, significantly more often than patients without COPD [19]. Thus, it can be assumed that COPD patients who have had severe COVID-19 are at risk for long COVID, although moderate COPD does not always appear as a risk factor for long-term effects [19].

Age and gender aspects of the prevalence of long COVID should be noted. The risk of long-term post-COVID effects increases with age: for example, in the British study mentioned above, long-term symptoms were reported in ~17% of recovered patients with an average age of 58, while in the group with an average age of 28 only ~7.8% cases reported [19]. This is particularly relevant for patients with COPD, as most of them were from older age groups. According to a number of studies, women report the development of long COVID slightly more often than men (in the general population), although specific data on asthma/COPD are limited. In the Republic of Moldova, asthma itself is slightly more common in women of working age, while COPD is more often in men over 50 (which is associated with the prevalence of smoking). However, as these factors level out, the gender structure of morbidity in the future will possibly change.

Thus, based on the extrapolation of international data to the situation in Moldova, it can be assumed that approximately 10% of patients with COPD and a significantly higher number of asthmatics have experienced long COVID syndrome. This confirms the need for a special approach to the rehabilitation of this group after infection.

2. Clinical manifestations and complications of long COVID in patients with COPD and asthma

Respiratory symptoms

Persistent respiratory symptoms are one of the central components of post-COVID syndrome, especially in individuals with chronic lung disease. The most common complaint is persistent dyspnea (shortness of breath during physical activity and, in severe cases, at rest). It is observed even in patients who had minimal respiratory symptoms prior to COVID-19. In patients with COPD who have had coronavirus pneumonia dyspnea often worsens compared to their pre-COVID condition, which is associated as with exacerbation of the underlying disease, as well as with possible residual changes in the lungs (fibrosis, decreased diffusion capacity) [8, 13]. Chronic cough is another common symptom of long COVID, occurring in a significant share of patients with asthma and COPD. It may be the result of ongoing airway inflammation or nerve endings dysfunction after viral damage. Decreased tolerance to physical activity – many patients complain of rapid fatigue, dyspnea and palpitations when trying to return to normal activity. In people with COPD, this is caused by a combination of post-COVID weakness (asthenia) and worsening bronchial obstruction. A study by Moldovan pulmonologists noted that COVID-19 in patients with COPD leads to an increased chronic fatigue and a decreased level of daily activity in the long term [41]. Thus, the viral infection seems to set back the condition of

respiratory patients, which is equivalent to several years of natural disease progression.

Exacerbations and progression of the underlying disease

One of the serious consequences of COVID-19 is long-term disruption of chronic respiratory disease control. According to prospective observations, some patients experience exacerbation of bronchial asthma after even mild COVID-19. For example, in a study by Brazilian allergologists, 33.9% of patients with asthma who endured COVID-19 had noticed a worsening in asthma control (increased frequency of symptoms, the need for higher doses of inhaled steroids), while among asthmatics who did not have COVID-19, only 11.4% reported such worsening [1]. In other words, COVID-19 almost tripled the risk of long-term worsening of asthma progression. This mainly referred to those who had COVID-19 with lower respiratory tract symptoms. Even after recovering from acute infection, such patients often require escalation of basic therapy (e.g., switching from low to medium and high doses of steroids) to regain asthma control [43]. The observations are similar in patients with COPD: after COVID-19, they may experience an increase in the frequency of COPD exacerbations requiring antibiotics and systemic steroids, although in the first months of the pandemic, a paradox was reported: a decrease in overall hospitalizations of patients with exacerbations due to quarantine measures and reduced contact with other infections [13, 26]. As long as social activity returned to normal, the post-COVID COPD patients turned to become prone to more frequent episodes of worsening, probably due to residual damage to lung tissue and blood vessels. Besides, COVID-19 can lead to accelerated decline in lung function. Some studies have reported a decrease in FEV1 and diffusion capacity in outpatients after 6–12 months of infection compared to baseline values, which is alarming in terms of the possible progression of COPD [30]. In the most severe cases of COVID-19 (e.g., after mechanical ventilation), patients with COPD develop persistent respiratory failure requiring long-term oxygen therapy at home.

Systemic (extrapulmonary) complications

Long COVID is a multisystem condition [23], and patients with chronic lung disease may also develop damage of other organs. For example, there is evidence of an increase in cardiovascular events after COVID-19: myocardial infarcts, strokes, thromboembolisms. Patients with COPD already have an increased cardiovascular risk, and post-COVID endotheliitis and hypercoagulation can exacerbate it [13, 22]. There are also reported cases of new endocrine disorders (e.g., manifestation of diabetes mellitus) and exacerbation of existing metabolic pathology/ This is important to consider, as many COPD patients are elderly people with multimorbidity. Neurological and cognitive symptoms (so-called “brain fog”) are often described in long COVID [23]. Patients complain of memory loss, poor concentration, and sleep disorders. For patients with asthma and COPD, such cognitive impairments can be particularly challenging, as successful management of their underlying disease requires adherence to a treatment regimen, proper inhalation techniques, etc., which is difficult with cognitive problems. Psychological aspects: prolonged illness, dyspnea, and fear of suffocation cause anxiety and depression. It has been shown that asthmatics and COPD patients experienced high levels of depression and anxiety during the pandemic [8], while long COVID only aggravates the psychological burden. All of these negatively affects the quality of life of patients.

Regional features of the clinical picture

In the Republic of Moldova, no specific differences in the manifestations of long COVID have been noted, however there are some *highlights*: First, due to the lack of specialized clinics, the majority of patients are seen by primary care doctors. Family doctors report that the most common complaints of post-COVID patients remain dyspnea at physical activity, weakness, and emotional lability (tearfulness, anxiety). Second, a significant share of patients are rural residents who may be less likely to seek repeated care, thus the real complication rate may be higher than reported. Third, Moldova has a historically strong pulmonology school focused on rehabilitation (having extensive experience in rehabilitation after tuberculosis and pneumonia). This potential has been used to help post-COVID patients. Since autumn 2020, with WHO support, methodological materials for patients on recovery from severe COVID-19 have been distributed [28]. Brochures with breathing exercises, voice exercises, dietary guidelines, and psychological self-help tips have been translated into Romanian and Russian [28]. Ten thousand copies of these brochures in Romanian and 5,000 in Russian were distributed free of charge in hospitals [28]. This indicates awareness of the problem at the national level and attempts to solve it through patient education. However, there is still no specialized service for the management of long COVID; patients with severe residual symptoms are usually referred to relevant specialists: pulmonologists (for persistent shortness of breath, cough), cardiologists, neurologists, psychologists, etc., depending on the leading symptoms. Such fragmented approach differs

from that of a number of developed countries, where multidisciplinary "long COVID" clinics have been set up, bringing together different specialists under one roof. In Moldova's conditions, it is difficult to set up separate centers, yet the possibility of integrating the services of a rehabilitation specialist, psychotherapist, and social worker into the structure of polyclinics is being considered aiming to provide comprehensive care to post-COVID patients. Vaccination coverage is an important regional factor as well: in Moldova, about 40% of the population is fully vaccinated against COVID-19 [40]. This coverage is lower than in Western Europe, which may have led to a higher number of severe cases and, consequently, a higher share of long COVID. Studies show that vaccination reduces the risk of developing post-COVID syndrome [10, 38]. Therefore, countries with lower vaccination coverage (including the Republic of Moldova) potentially face a greater burden of long-term complications.

3. Prevention of long COVID complications in COPD and asthma

Given the significant prevalence and severity of post-COVID complications, the development of preventive measures is of primary importance. Prevention should be multi-layered, ranging from preventing infection itself to preventing the development of severe consequences in those who have already had the disease. Key prevention strategies are summarized below:

Prevention of COVID-19 itself

Obviously, the best prevention for long COVID is not to get ill by COVID-19. It is extremely important to minimize the risk of infection in patients with COPD and asthma. Vaccination and booster shots are recommended as a priority for people with chronic lung disease [10, 38]. The existing research has demonstrated that a full course of 2–3 doses of mRNA vaccine significantly reduces the likelihood of developing long COVID (in some studies by up to 50%) by preventing severe infection [38]. In addition to vaccination, precautions should be taken during the ongoing circulation of the virus: wearing masks during the season of increased respiratory infections, avoiding contact with sick people, and hand hygiene. These recommendations are especially relevant for patients with COPD/asthma, as even common ARIs can be severe in these patients. Prevention of reinfection with COVID-19 deserves special mention, as each new episode may increase the risk of cumulative damage (reinfection is considered by the WHO to be a risk factor for post-COVID conditions [42]). Patients should therefore continue to exercise caution after recovering from COVID-19.

Timely treatment of acute infection

If a patient with asthma or COPD got infected with SARS-CoV-2, efforts should be made to reduce the severity of the disease and the inflammatory response, thereby reducing the likelihood of long-term consequences. Modern antiviral drugs (e.g., nirmatrelvir + ritonavir, monoclonal antibodies for susceptible strains) should be administered as early as possible in high-risk groups. I line with international recommendations, patients with COPD are among those who should receive early antiviral therapy for COVID-19 in an ambulatory setting. Clinical observations indicate that the use of nirmatrelvir in the first 5 days of illness reduces not only the risk of hospitalization but also the frequency of post-COVID symptoms after 3 months, although further studies are needed to draw definitive conclusions. In addition, during the acute phase of COVID-19, treatment of the underlying disease should be optimized: patients with asthma should continue inhaled corticosteroids (it has been noted that discontinuation of ICS for "safety" reasons is not justified, as their continuation does not worsen COVID-19 outcomes [14], on the opposite - it rather maintains asthma control). COPD patients should receive standard prevention of exacerbations (bronchodilators, antibiotics if necessary). Adequate oxygen therapy for hypoxia and thromboprophylaxis in the hospital are all components of proper COVID-19 treatment and also serve to prevent long-term complications, since severe organ damage in the acute phase correlates with long-term consequences [42]. Thus, the motto is: treat actively now to treat less later.

Dynamic monitoring and screening for complications

After endured COVID-19, patients with COPD and asthma should be closely monitored. A follow-up examination is recommended in the period of 1–3 months after recovery: assessment of lung function (spirometry, peak flow measurement), chest X-ray or CT scan (in severe pneumonia – to detect fibrosis), a set of minimum laboratory tests (inflammation markers, coagulation profile if a prothrombotic state is suspected). This allows for the detection of complications that have developed, such as signs of post-COVID pulmonary fibrosis. Although no specific treatment for fibrosing alveolitis after COVID-19 has been developed, early detection gives patients the chance to be included in rehabilitation programs to improve respiratory function. Monitoring is also necessary to identify new chronic conditions that have developed after infection, such as diabetes mellitus, hypothyroidism, and neurological disorders. It is important for doctors to ask about symptoms

that patients may not complain themselves (e.g., cognitive complaints, depression) – quality of life questionnaires (SF-36) and anxiety/depression scales can be used for this purpose. In Moldova, it is advisable to introduce a standard for the management of COVID-19 recovered patients: after one month, the family doctor fills out a symptom checklist and, if necessary, refers the patient to specialists. This proactive approach facilitates timely intervention and prevents the worsening of post-COVID problems.

Rehabilitation

One of the cornerstones of preventing the progression of long COVID is medical rehabilitation. It is recommended to start rehabilitation as early as possible, immediately after the acute phase.

For patients with lung damage, pulmonary rehabilitation programs have been developed that are similar to rehabilitation after pneumonia and exacerbations of COPD: breathing exercises, gradual increase in physical activity, resistance exercises to train the respiratory muscles. The WHO emphasizes that rehabilitation can significantly improve the functional status of patients with post-COVID syndrome [42]. Since the beginning of 2021, the Republic of Moldova has already taken the first steps towards introducing a post-COVID rehabilitation system. Specialists from health resorts and hospital rehabilitation departments have been involved in this process, and methodological guidelines have been developed and published [28]. However, the coverage is still insufficient. Expanding the coverage of rehabilitation services will improve access to them in district and rural healthcare institutions, as well as teach patients simple self-help techniques, such as breathing positions and relaxation methods. According to the Ministry of Health of the Republic of Moldova, special brochures with exercise routines were published in 15,000 copies [28]; it is important to actively use these materials in clinical practice and give them to patients upon discharge. Regular physical activity tailored to the patient's abilities (walking, therapeutic exercise) prevents the development of physical inactivity, muscle deficiency and associated weakness. In addition to physical exercise, rehabilitation should include psychological support: teaching methods for coping with stress and anxiety (breathing exercises, muscle relaxation techniques). This is especially important for people who have undergone severe resuscitation, as they often experience post-resuscitation syndrome with depression and PTSD. Psychologists and psychotherapists should become an essential part of the multidisciplinary team managing long COVID.

Optimizing the treatment of COPD and asthma

Preventing complications of long COVID also involves maintaining remission of the underlying disease. After COVID-19, doctors should review the asthma/COPD treatment plan: it may be necessary to temporarily increase the intensity of treatment. For example, patients with asthma who have experienced a deterioration in asthma control should have their ICS doses increased or added to, and anti-leukotriene drugs should be added. In COPD, the focus is on maximum bronchodilation: the use of long-acting combination inhalers (long-acting β_2-agonists + anticholinergics) improves lung function. Monitoring inhaler technique is essential, as post-COVID cognitive impairment can lead to incorrect use of devices. Nurses and doctors should retrain patients on how to inhale medications correctly. In addition, treatment of all comorbidities is indicated: adequate control of heart failure, hypertension, and diabetes will contribute to better overall tolerance of the effects of COVID-19. Patients who have had severe COVID-19 may require more frequent follow-up with a cardiologist (to monitor post-myocardial changes) and a neurologist (for neurological symptoms). Thus, the prevention of complications is a team effort, with pulmonologists, internists, and other specialists coordinating their efforts.

Lifestyle and self-care

Last but not least is patient-centered prevention, i.e., measures that patients themselves can take to improve their condition and prevent deterioration. These include adequate rest and sleep (the WHO recommends paying special attention to sleep hygiene in post-COVID insomnia [42]), a balanced diet (recovery from illness requires sufficient protein and vitamins), and avoiding harmful habits (patients with COPD should stop smoking, as this will reduce inflammation in the airways and the risk of thrombosis). Breathing exercises and practices (e.g., slow deep breathing, diaphragmatic breathing) can help manage shortness of breath and anxiety. Patients should be advised on energy conservation: alternate between activity and rest, do not try to return to the previous level of activity immediately, but increase it gradually [23, 42]. If new or worsening symptoms appear (e.g., rapid heartbeat, sudden weakness), consult a doctor immediately, without dismissing them as something that will go away on its own. Overall, helping patients understand their condition and develop self-management skills is key to ensuring that post-COVID syndrome does not last longer than it needs to.

Conclusion.

Patients with COPD and bronchial asthma belong to the group most susceptible to developing complications of long COVID syndrome.

Analysis of literature data and Republic of Moldova 's experience has shown that pre-existing chronic inflammatory diseases of the respiratory tract increase the risk of post-COVID-19 symptoms by approximately 30–40%, as well as the risk of their persistence for 3 months and more. The most often complications of long COVID in this cohort include: persistent dyspnea (including enhancement of dyspnea compared to the pre-COVID state), chronic cough, decreased exercise tolerance and the need for prolonged oxygen therapy (in severe COPD patients), prolonged deterioration in control of the underlying disease (need for more intensive basic therapy for asthma/COPD), asthenic syndrome (general weakness, fatigue), cognitive dysfunction, and psychological problems (anxiety and depressive disorders). These consequences negatively affect the quality of life of patients, lead to loss of working capacity and create additional burden on the healthcare system. In the Republic of Moldova, the problem of long COVID in patients with chronic lung diseases is relevant, although accurate statistics are not available. Approximately tens of thousands of citizens may have experienced some manifestations of post-COVID syndrome requiring medical intervention. The Moldovan experience demonstrates the need for early rehabilitation and a multidisciplinary approach, but also reveals shortcomings, such as the lack of specialized long COVID centers, fragmented monitoring, and limited resources in peripheral healthcare.

Based on the carried analysis, measures have been identified to improve the firecast and prevention of long COVID complications in patients with chronic lung diseases such as COPD and asthma.

First, improved recording and monitoring are needed. A post-COVID syndrome registration system shall be introduced and standardized protocol for monitoring patients after COVID-19 shall be developed, which entails regular screening for symptoms (e.g., one, three, and six months after illness). An electronic registry of such patients will allow for more accurate assessment of the scale of the problem and effective planning of healthcare resources.

Second, vaccination should be strengthened and patient' awareness raised. Vaccination campaigns should continue, emphasizing their importance not only for preventing severe disease, but also for reducing the risk of long-term consequences of COVID-19. Patients should receive clear information about the symptoms of long COVID and specific actions to be taken if their condition worsens.

The third direction - development of early rehabilitation and multidisciplinary care. It is important to train doctors and nurses in rehabilitation methods that take into account the specific characteristics of COPD and asthma, using the capabilities of specialized institutions. Access to rehabilitation services must be ensured immediately after the acute phase of the disease, especially in rural areas, using telemedicine technologies and mobile teams.

Fourth – updating clinical protocols and professional training for doctors. Clinical guidelines should include algorithms for prognosis of long COVID complications, and healthcare workers should be trained to identify and treat complications in a timely manner, paying attention to the mental state of patients.

Finally, a personalized approach to prevention and support for scientific research with international cooperation are important. The development of individual prevention and rehabilitation programs, as well as participation in international projects, will allow to effectively reduce the consequences of long COVID and improve the quality of life of patients with chronic lung diseases.

Bibliography.

1. Agondi R.et al. *Worsening of asthma control after COVID-19.* Frontiers in Medicine, 2022, vol. 9, article 882665. DOI: 10.3389/fmed.2022.882665.
2. Alqahtani J.S. et al. *COVID-19 and respiratory disease: a systematic review of COPD and smoking as risk factors.* Chest, 2020, vol. 158, nr. 5, pp. 1511–1530.
3. Alqahtani J.S. et al. *Prevalence, severity, and mortality associated with COPD and smoking in patients with COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis.* PLOS ONE, 2020, vol. 15, nr. 5, e0233147.
4. Alter P. et al. *Impact of the COVID-19 pandemic on the behaviour and health status of patients with COPD: results from the German COPD cohort COSYCONET.* ERJ Open Research, 2021, vol. 7, nr. 1, 00542–2020. DOI: 10.1183/23120541.00242-2021.
5. Benítez I.D. et al. *Impact of COVID-19 on COPD exacerbations and clinical course.* Discover Public Health, 2024, vol. 1, articol 3, p. 12.
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Long COVID in adults: United States, 2022. CDC National Health Statistics Report #188, 2023. www.cdc.gov.
7. Chhiba K.D. et al. *Prevalence and characterization of asthma in hospitalized and nonhospitalized patients with COVID-19.* Journal of Allergy and Clinical

Immunology: In Practice, 2020, vol. 8, nr. 8. www.jaci-inpractice.org/article/S2213-2198(20)31328-3/fulltext.
8. Condraţchi D., Pisarenco S., Martîniuc C., Procopişin L., Rotaru-Lungu C. *Impactul COVID-19 asupra BPOC: complicații pe termen scurt și consecințe pe termen lung.* Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale, 2024, nr. 2(79), pp. 247–252. DOI: 10.52692/1857-0011.2024.2-79.47.
9. Disponibilitatea preparatelor pentru tratamentul bronhopneumopatiei obstructive cronice în Republica Moldova. Medichub.ro. www.medichub.ro/reviste-de-specialitate/farmacist-ro/disponibilitatea-preparatelor-pentru-tratamentul-bronhopneumopatiei-obstructive-cronice-in-republica-moldova-id-9495-cmsid-62.
10. Euronews. Commission to step up action against long COVID, 2023. www.euronews.com.
11. European Commission. Exploring new insights and strategies for long COVID. Health EU Publication, 2023. health.ec.europa.eu.
12. Global Initiative for Asthma (GINA). GINA 2022 & COVID-19: scientific brief. GINA, 2022. www.mdpi.com.
13. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). GOLD report 2025: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD. 2025. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2024/11/GOLD-2025-Report-v1.0-15Nov2024_WMV.pdf
14. Hatipoğlu U. et al. *Inhaled corticosteroids do not adversely impact outcomes in COVID-19 positive patients with COPD: an analysis of Cleveland Clinic's COVID-19 registry.* PLOS ONE, 2021, vol. 16, nr. 6, e0251717.
15. Hoffmann M. et al. *SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor.* Cell, 2020, vol. 181, nr. 2, pp. 271–280.
16. Hoffmann M. et al. *The interaction of SARS-CoV-2 with ACE2 receptors: pathophysiological implications.* European Respiratory Journal, 2020, vol. 55, nr. 2, articol 2000528.
17. Hung Chun-Tse et al. *Prevalence and characteristics in long COVID among adults with asthma in the United States.* Journal of Asthma, 2024, vol. 61, nr. 7, pp. 736–744. pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.
18. Iglesias C. et al. *Reduction in hospitalised COPD exacerbations during COVID-19: a systematic review and meta-analysis.* Respiratory Medicine, 2020, vol. 175, articol 106205.
19. International Primary Care Respiratory Group. What do we know about the effect of long COVID and its impact on asthma? www.ipcrg.org/resources/search-resources/what-do-we-know-about-the-effect-of-long-covid-and-its-impact-on-asthma.
20. Kim Y.J. et al. *Impact of COPD on COVID-19 prognosis: a nationwide population-based study in South Korea.* Journal of Korean Medical Science, 2020, vol. 35, nr. 37, articol e345.
21. Liu Shuang et al. *Prevalence of Comorbid Asthma and Related Outcomes in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis.* The journal of allergy and clinical immunology. In practice vol. 9,2 (2021): 693-701.
22. Libby P., Lüscher T. *COVID-19 is, in the end, an endothelial disease.* European Heart Journal, 2020, vol. 41, nr. 32, pp. 3038–3044.
23. Long COVID – 3 years in. GMDP Academy, 2023. www.gmdpacademy.org/news/long-covid-3-years-in/.
24. Melinte O.E. et al. *Assessment of some risk factors and biological predictors in the post COVID-19 syndrome in asthmatic patients.* Journal of Personalized Medicine, 2024, vol. 14, nr. 1, articol 21. DOI: 10.3390/jpm14010021.
25. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. *Protocolul clinic național „*Infecția cu coronavirus de tip nou (COVID-19)", – ediția VI *(aprobat prin Ordinul MS nr.1002 din 29.10.2021)* (abrogat)
26. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. Ghid Reabilitarea medicală a pacienților cu infecția COVID-19, ediția II, ordinul MSMPS nr. 614 din 30.06.2021.
27. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. Protocolul clinic național "Infecția cu coronavirus de tip nou (COVID-19)", ediția IX, ordinul MS nr. 594 din 05.07.2024.
28. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. Reabilitarea post-COVID-19 și dezvoltarea deprinderilor de autoîngrijiri. Buletin MSM, 29 septembrie 2020.
29. Moscovciuc A., Condraţchi, D., Şincarenco I., Procopişin L., Simionica I. *Comorbiditatea COVID-19 – BPOC: particularități și evoluție.* Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale, 2024, nr. 2(79), pp. 242–246. DOI: 10.52692/1857-0011.2024.2-79.46.
30. Rajabi H., Mortazavi, D., Konyalilar, N. et al. *Forthcoming complications in recovered COVID-19 patients with COPD and asthma; possible therapeutic opportunities.* Cell Commun Signal 20, 173 (2022). https://doi.org/10.1186/s12964-022-00982-5
31. Singh D. et al. *Characteristics and prognosis of COVID-19 in patients with COPD.* The Lancet Respiratory Medicine, 2021, vol. 9, nr. 4, pp. 330–338. bulmed.md.
32. Siviero P. et al. *The experience of COPD patients in lockdown due to the COVID-19 pandemic.* International Journal of COPD, 2020, vol. 15, pp. 2247–2254. bulmed.md.
33. Sosnowski K. et al. *Short and long-term impact of COVID-19 infection on previous respiratory diseases.* Journal of Respiratory Medicine, 2021, vol. 118, pp. 132–139. bulmed.md.
34. Statista. Total COVID-19 cases in the Republic of Moldova. www.statista.com/statistics/1127181/republic-of-moldova-covid-19-cases/#:~:text=Statista%20www.statista.com%20%20Total%20COVID

35. Sunjaya A.P., Allida S.M., Di Tanna G.L., Jenkins C.R. *Asthma and COVID-19 risk: a systematic review and meta-analysis.* Eur Respir J. 2022 Mar 31;59(3):2101209. doi: 10.1183/13993003.01209-2021.
36. Terry P., Heidel R.E., Wilson A.Q., Dhand R. *Risk of long COVID in patients with pre-existing chronic respiratory diseases: a systematic review and meta-analysis.* BMJ Open Respiratory Research, 2025, vol. 12, nr. 1, art. e002528. DOI: 10.1136/bmjresp-2024-002528. pmc.ncbi.nlm.nih.gov.
37. Long COVID: 3 years in. The Lancet, 2023, vol. 401, nr. 10379, p. 795. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00493-2.
38. Vaccines Europe. Long COVID — understanding and combatting an increasing burden. Vaccines Europe Blog, 2023. https://www.vaccineseurope.eu/media-hub/blogs/long-covid-understanding-and-combatting-an-increasing-burden/#:~:text=,Economic%20Effects%20in%20the%20EU
39. Varga Z. et al. *Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19.* The Lancet, 2020, vol. 395, nr. 10234, pp. 1417–1418. bulmed.md.
40. Wikipedia. COVID-19 pandemic in Moldova. Wikipedia. en.wikipedia.org/wiki/COVID-19_pandemic_in_Moldova#:~:text=LocationRepublic%20of%20Moldova%20%20First,3.
41. Wolff Doreen et al. *Allergic diseases as risk factors for long-COVID symptoms: systematic review of prospective cohort studies.* Clinical and Experimental Allergy, 2023, vol. 53, nr. 11, pp. 1162–1176. DOI: 10.1111/cea.14391. pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.
42. World Health Organization. Post COVID-19 condition (long COVID). WHO Fact Sheet, 26 februarie 2025. www.who.int.
43. Xie Pan et al. *Clinical characteristics and effects of inhaled corticosteroid in patients with post COVID-19 chronic cough during the Omicron variant outbreak.* BMC Pulmonary Medicine, 2024, vol. 24, art. 156. DOI: 10.1186/s12890-024-02773-9. pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.
44. Yohannes A.M. *COPD patients in a COVID-19 society: depression and anxiety.* Expert Review of Respiratory Medicine, 2021, vol. 15, nr. 8, pp. 993–1000. bulmed.md.
45. Zhao Q. et al. *The impact of COPD and smoking history on the severity of COVID-19: a systematic review and meta-analysis.* Journal of Medical Virology, 2020, vol. 92, nr. 10, pp. 1915–1921.
46. Ziua Mondială a Astmului: Iată câți moldoveni sunt afectați de această maladie. Sputnik Moldova, 5 mai 2020. md.sputniknews.com/20200505/Ziua-Mondiala-a-Astmului-moldovenii-sunt-afectati-de-aceasta-maladie-30133314.html.
47. Ziua Mondială a Astmului: În Moldova sunt peste 160.000 de astmatici. Știri.md. stiri.md/article/social/ziua-mondiala-a-astmului-in-moldova-sunt-peste-160-000-de-astmatici.
48. Worldometers. Coronavirus cases: Moldova. https://www.worldometers.info/coronavirus/country/moldova/#:~:text=Coronavirus%20Cases%3A.

CZU: 616.24-008.64:616.12-008.46:615.2
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.3-83.30

NEGATIVE CARDIAC TROPISM IN PNEUMOLOGY: CLINICAL, PHARMACOLOGICAL AND PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS

Serghei PISARENCO, Dr. habil. (Med.), Assoc. Prof.
Constantin MARTÎNIUC, Dr. habil. (Med.), Assoc. Prof.
PMSI Institute of Pneumology "Chiril Draganiuc", Chișinău
e-mail: *serghei.pisarenco@gmail.com*

Summary.
Pneumology include severe pulmonary diseases, primarily tuberculosis (TB) and COPD (COPD), both of which significantly impact the cardiovascular system. This review summarizes the current evidence on the negative cardiotropic effects of these diseases and their respective treatments. Antituberculosis drugs such as Bedaquiline and Delamanid increase the risk of QT interval prolongation and arrhythmias, requiring careful cardiac monitoring. Chronic hypoxia, caused by extensive lung damage, induces pulmonary hypertension, leading to cor pulmonale and right-sided heart failure. Endogenous intoxication due to inflammatory and necrotic byproducts, together with exogenous factors such as smoking and alcohol consumption, further compromise cardiovascular function. Systemic inflammation, which is characteristic of both TB and COPD, contributes to the development of atherosclerosis and cardiac complications, independent of common risk factors. Combined pathogenetic mechanisms are common in clinical practice and complicate patient management. The results of the review emphasize the need for integrated cardiopulmonary care and regular cardiovascular assessments.
Keywords: pneumology, tuberculosis, COPD, cardiotoxicity, hypoxia, systemic inflammation, cardiopulmonary care.

Rezumat. Tropismul cardiac negativ în pneumologie: aspecte clinice, farmacologice și patofiziologice.
Pneumologia include afecțiuni pulmonare severe, în special tuberculoza (TB) și boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC), cu impact semnificativ asupra sistemului cardiovascular. Această sinteză sistematizează dovezile actuale privind efectele cardiotropice negative ale acestor boli și tratamentelor specifice. Factorii farmacologici, precum medicamentele anti-TB (Bedaquilina, Delamanidul), prezintă riscuri de prelungire a intervalului QT și aritmii, necesitând monitorizare cardiacă atentă. Hipoxia cronică, rezultată din implicarea pulmonară extinsă, induce hipertensiune pulmonară și cor pulmonale, ducând progresiv la insuficiență cardiacă dreaptă. Intoxicația endogenă produsă de inflamație și necroză, împreună cu factori exogeni ca fumatul și alcoolul, agravează suplimentar funcția cardiovasculară. Inflamația sistemică persistentă în TB și bpoc favorizează ateroscleroza și evenimentele cardiace, independent de factorii tradiționali de risc. în practica clinică, scenariile cu mecanisme patogenetice suprapuse complică managementul pacienților. rezultatele subliniază necesitatea îngrijirii integrate și evaluării cardiovasculare sistematice pentru reducerea morbidității cardiovasculare în pneumologie.
Cuvinte cheie: pneumologie, tuberculoză, BPOC, cardiotoxicitate, hipoxie, inflamație sistemică, îngrijire cardiopulmonară.

Резюме. Негативная кардиотропность в пневмологии: клинические, фармакологические и патофизиологические аспекты.
Пульмонология охватывает тяжелые заболевания легких, главным образом туберкулез и хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), которые оказывают существенное негативное влияние на сердечно-сосудистую систему. Настоящий обзор систематизирует современные данные о негативных кардиотропных эффектах данных заболеваний и применяемых препаратов. Противотуберкулезные препараты (Бедаквилин, Деламанид) повышают риск удлинения интервала QT и аритмий, что требует тщательного сердечного мониторинга. Хроническая гипоксия, вызванная обширным поражением легких, провоцирует легочную гипертензию и приводит к легочному сердцу с развитием правожелудочковой недостаточности. Эндогенная интоксикация, обусловленная воспалительными и некротическими продуктами, а также экзогенные токсины (курение, алкоголь) дополнительно ухудшают сердечно-сосудистую функцию. Системное воспаление, характерное для туберкулеза и ХОБЛ, способствует развитию атеросклероза и сердечных осложнений независимо от традиционных факторов риска. В клинической практике часто встречаются сочетанные патогенетические механизмы, усложняющие ведение пациентов. Результаты обзора подчеркивают необходимость интеграции кардиопульмональной помощи и регулярной сердечно-сосудистой оценки.
Ключевые слова: пневмология, туберкулез, ХОБЛ, кардиотоксичность, гипоксия, системное воспаление, кардиопульмональная помощь.

Introduction.

Respiratory diseases and cardiovascular diseases (CVD) are often viewed as separate domains, however, increasing evidence indicates that they are deeply interconnected. Pneumology, the branch of medicine focused on tuberculosis (TB) (historically referred to as "phthisis") and other severe pulmonary illnesses, provides a paradigmatic example of this relationship. Two of the most prevalent and severe conditions in pneumology are pulmonary tuberculosis and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). TB remains a global health issue, ranking among the top ten causes of death worldwide and continuing to be the leading cause of mortality from a single infectious agent [29]. COPD, which is primarily caused by exposure to tobacco smoke, is a leading cause of chronic morbidity and has ranked as the third or fourth leading cause of death globally in recent years. [27]. Patients affected by TB or COPD experience not only progressive lung damage but also significant systemic consequences, particularly involving the cardiovascular system [1].

Clinical observations and epidemiological studies have demonstrated that cardiovascular complications are alarmingly common in patients with TB or COPD [7] For instance, ischemic heart disease, heart failure, and arrhythmias occur at higher rates in individuals with chronic lung disease compared to the general population [4]. Indeed, CVD is the most frequent comorbidity in COPD and represents a leading cause of hospitalization and death, even among patients with moderate COPD [23]. Similarly, untreated TB can directly invade the heart, classically causing tuberculous pericarditis, or indirectly accelerate cardiovascular deterioration through chronic inflammation [1, 29]. Despite these well-established associations, the concept of "negative cardiac tropism" in pneumology that is, the propensity of these pulmonary diseases and their treatments to have negative effects on the heart, has not received sufficient attention in routine practice and guidelines.

It is crucial to understand the clinical, pharmacological, and pathophysiological aspects of this cardiopulmonary crosstalk. As TB and COPD often require prolonged treatment and careful management, clinicians must be aware of how interventions or disease processes might harm cardiac health inadvertently. For example, the introduction of potent anti-TB drugs such as Bedaquiline has improved outcomes in multidrug-resistant TB, but is associated with potential cardiotoxicity, particularly QT interval prolongation [7, 16]. Similarly, long-term oxygen deprivation in COPD can silently strain the right side of the heart, ultimately precipitating cor pulmonale.

This review addresses a significant gap by providing a systematic examination of "negative cardiac tropism" in pneumology. We focus on the core factors contributing to negative cardiotropic effects: (1) pharmacological treatments, particularly anti-tuberculosis medications; (2) chronic hypoxemia resulting from respiratory insufficiency; (3) endogenous intoxication from metabolic and inflammatory derangements; (4) exogenous intoxication due to substances such as tobacco and alcohol; (5) systemic inflammation; and (6) mixed pathogenesis scenarios in which these factors intersect. The discussion centers on how these factors manifest in pulmonary TB and COPD, as these diseases exemplify the challenges encountered in pneumology. Drawing on the latest evidence, we aim to elucidate the underlying mechanisms behind these cardiac effects and highlight their clinical implications. Ultimately, increasing awareness of negative cardiotropic factors will facilitate the development of more effective, integrated care strategies for patients with TB and COPD with the goal of reducing the high cardiovascular morbidity and mortality associated with these conditions.

Research Aim.

The objective of this research is to provide a comprehensive analytical review of negative cardiotropic effects in pneumology. It will examine the clinical manifestations, pharmacological contributors, and pathophysiological mechanisms by which pulmonary diseases, especially TB and COPD, adversely impact the cardiac function. This study aims to identify and evaluate the principal factors, including drug effects, hypoxia, intoxication, inflammation, and their interactions, that contribute to cardiac dysfunction in these conditions. By synthesizing the current evidence, elucidating the underlying mechanisms, and proposing targeted recommendations, we aim to inform strategies for reducing cardiovascular risks in the management of TB and COPD.

Materials and Methods.

We conducted a narrative literature review using a systematic approach to evaluate negative cardiotropic effects in pneumology. English-language literature published between 2015 and 2025 was retrieved from PubMed/MEDLINE databases, with an emphasis on recent studies from 2018 to 2025. Searches combined keywords such as "tuberculosis", "TB", , "COPD", "COPD" with cardiovascular-related terms including "heart failure", „cor pulmonale", "arrhythmia", "QT prolongation", "cardiotoxicity", "hypoxia", "inflammation", "smoking" as well as specific anti-

TB drugs like „Bedaquiline" and „Delamanid". Relevant guidelines and policy documents from the World Health Organization (WHO IRIS library), Global TB Reports, and GOLD COPD guidelines were also reviewed.

Selected materials comprised peer-reviewed clinical trials, cohort studies, meta-analyses, systematic reviews, authoritative guidelines, observational studies, and relevant case series, providing data on cardiovascular effects in patients with TB or COPD. Studies involving mixed chronic lung disease populations were included if TB or COPD specific data could be extracted. Historical studies from before 2015 were incorporated solely to provide essential foundational context.

Extracted data encompassed clinical outcomes, pharmacological side effects, and pathophysiological insights. Findings were thematically organized, integrating qualitative analyses with quantitative risk data. Ethical approval was not required, as no human participants or confidential data were involved. MLA citation standards were strictly followed.

Results and Discussion.

Pharmacological Factors and Cardiotoxicity in TB and COPD

Anti-Tuberculosis Drug Effects

The pharmacological cornerstone of TB treatment is combination antimicrobial therapy, which is effective against *Mycobacterium tuberculosis* but can impart unintended stress on the heart. Traditional first-line TB drugs (isoniazid, rifampicin, ethambutol, and pyrazinamide) generally have limited direct cardiac toxicity. However, the emergence of drug-resistant TB has necessitated the use of newer agents and repurposed drugs, some of which are known to be cardiotoxic. The most prominent example is Bedaquiline, a diarylquinoline introduced in the past decade. Although Bedaquiline has demonstrated efficacy against resistant TB, its use is associated with effects on cardiac electrophysiology, specifically through blockade of cardiac potassium channels (hERG channels) responsible for repolarization, thereby prolonging the QT interval on electrocardiography (ECG) [7]. In pivotal clinical trials, a higher incidence of QT prolongation and unexplained deaths was observed in the Bedaquiline treatment arm, raising early concerns about potential arrhythmic fatalities [21]. Although definitive causal relationships were not established, these safety concerns prompted the implementation of strict monitoring recommendations. Both WHO and Centers for Disease Control and Prevention (CDC) guidelines now advise regular ECG surveillance for patients receiving Bedaquiline, particularly when used in combination with other QT-prolonging drugs [10]. A WHO policy update explicitly states that Bedaquiline and Delamanid (another new TB drug) may be co-administered for multidrug-resistant TB only with careful ECG monitoring for arrhythmias [28]. This underscores the importance of pharmacovigilance: as novel TB therapies are introduced; it remains essential to monitor and mitigate negative cardiotropic side effects.

Delamanid, a nitroimidazole, similarly causes dose-dependent QT prolongation through a similar mechanism. While each drug alone typically results in a modest increase in QTc (averaging 8-12 msec), their combined use is approximately additive in effect. A recent controlled trial demonstrated that the mean QT prolongation reached was in average 20.7 msec, when Bedaquiline and Delamanid were co-administered for 24 weeks, compared to ~12 msec with Bedaquiline alone [7]. Although no serious arrhythmias (such as Torsades de Pointes) or sudden deaths were reported in that limited study, the potential for life-threatening arrhythmias remains, particularly in patients with additional risk factors, such as electrolyte imbalances and baseline prolonged QT. Furthermore, TB treatment? regimens often include other QT-prolonging agents: fluoroquinolone antibiotics like moxifloxacin and levofloxacin (commonly used as second-line TB drugs) as well as clofazimine (an antimicrobial sometimes used off-label in TB), are also known to lengthen the QT interval. When several of these drugs are combined, a common scenario in extensively drug-resistant TB the risk of QT prolongation increases is further amplified. Clinical monitoring data indicate that patients receiving combination therapy (e.g., Bedaquiline plus a Fluoroquinolone and Clofazimine) exhibit a significantly higher incidence of grade 3 QT prolongation (>500 msec) [12]. Thus, the pharmacological impact on the cardiac electrical stability is a major concern in phthisiology. Physicians must mitigate this risk by avoiding the co-prescription of multiple cardiotoxic drugs when possible, correcting hypokalemia or hypomagnesemia (which exacerbate QT issues), and scheduling frequent ECGs. In clinical practice, if a patient's QTc exceeds dangerous thresholds, regimen adjustments – such as dose modification or drug substitution – are implemented to prevent arrhythmia [10].

Beyond arrhythmias, some anti-TB drugs may contribute to myocardial dysfunction or other CV effects through indirect mechanisms. For example, high-dose intravenous rifampicin can cause profound hypotension, likely via histamine release, which, if

recurrent, may strain cardiac output. The older TB drug Thioacetazone, now largely discontinued due to its toxicity, was infamous for cardiovascular collapse in some cases. While such drugs are primarily of historical interest, they exemplify that drug-related negative cardiac tropism can manifest in forms other than arrhythmia. Even isoniazid, which is generally considered safe for cardiac function, can, in rare cases, induce a lupus-like syndrome with associated carditis or cause pyridoxine deficiency leading to neuropathy that might include autonomic heart rate dysfunction. Although these occurrences are uncommon, they serve as a reminder that the multi-organ side effects of TB therapy can also involve the heart.

COPD Medication Effects

In COPD, pharmacotherapy primarily involves bronchodilators and anti-inflammatory agents, yet some parallels with TB treatment exist regarding cardiovascular risk. β2-adrenergic agonists, such as salbutamol and formoterol, are central to COPD symptom control as they relax airway smooth muscle. However, these agents can also bind to β1-receptors in the heart, particularly at higher doses or with non-selective agents, leading to tachycardia and increased myocardial contractility. This results in elevated cardiac workload and a heightened risk of arrhythmias, which are recognized side effects. Inhaled short-acting β2-agonists commonly cause palpitations; more concerningly, high-dose or nebulized albuterol can precipitate atrial fibrillation or supraventricular tachycardia in patients with pre-existing cardiac disease. Although long-acting β2-agonists (LABAs), which are used daily in COPD management, have a better safety profile, they have still been scrutinized for possible links to atrial arrhythmias. Some studies reported a slight increase in the risk of hospitalization due to arrhythmia among COPD patients who initiate LABA therapy. However, confounding factors related to disease severity must be considered. A study published in an American Heart Association journal highlighted that COPD patients are at high arrhythmia risk due to three factors: chronic hypoxemia, cor pulmonale (right heart strain), and use of β-agonist medications [11]. This triad predisposes to arrhythmias such as multifocal atrial tachycardia or atrial fibrillation, which are frequently observed in advanced COPD. Consequently, while bronchodilators are essential for symptom relief, clinicians must exercise caution when treating patients with co-existing ischemic heart disease or heart failure, as sympathetic stimulation from these drugs can provoke ischemia or dysrhythmia.

Another medication used in COPD, theophylline – a methylxanthine possesses well-documented cardiotoxic potential at supratherapeutic levels. Theophylline toxicity can cause severe sinus tachycardia, atrial fibrillation, or even ventricular arrhythmias, in addition to hypotension. This is essentially an adrenergic overdrive combined with direct myocardial irritability. Although the use of theophylline has declined in recent years due to its narrow therapeutic index and side effects, it is still used in settings with limited resources and select patient populations. Careful monitoring of theophylline levels in the blood can prevent overt toxicity, however, even minor elevations may contribute to symptoms such as insomnia, palpitations, or ectopic beats, indicating a milder negative impact on the heart.

Systemic corticosteroids, which are often administered during acute COPD exacerbations, can also indirectly stress the heart. Steroids cause fluid retention and elevate blood pressure, potentially worsening heart failure in susceptible patients. They may also induce hyperglycemia, which, over time, contributes to vascular damage. Although they are not „cardiotoxic" in the traditional sense, their widespread use in COPD requires careful management of these side effects to protect cardiovascular health.

In summary, the pharmacological management of TB and COPD represents a double-edged sword: these therapies are essential for disease but are also associated with potential cardiac side effects. The concept of negative cardiac tropism underscores the need for healthcare providers to remain vigilant. This includes performing baseline cardiac evaluations, anticipating drug interactions, and tailoring regimens to minimize risk. For example, a COPD patient taking a βblocker for heart disease may have a blunted tachycardia response to albuterol, which can mask symptoms of overuse. As new therapies continue to emerge (e.g., novel anti-TB drugs and biologics for COPD), rigorous assessment of their cardiovascular safety must remain a priority.

Impact of Chronic Hypoxemia on the Heart

Chronic hypoxemia is a hallmark of advanced pulmonary diseases. Whether resulting from alveolar destruction in COPD, extensive lung infiltrates in TB, or residual fibrosis in post-TB lung disease, prolonged oxygen deprivation sets off a cascade of pathophysiological changes affecting both the pulmonary circulation and heart. The human body's immediate response to localized lung hypoxia is pulmonary vasoconstriction – an adaptive mechanism known as the Euler-Liljestrand reflex, which redirects blood flow away from poorly ventilated

alveoli toward better-ventilated regions , thereby optimizing gas exchange. However, in diffuse lung disease, where large areas of the lung are hypoxic, this mechanism becomes maladaptive. Widespread alveolar hypoxia causes generalized constriction of pulmonary arterioles, increasing resistance in the pulmonary vascular bed [25]. Over time, the small muscular arteries in the lung wall undergo remodeling, which includes medial hypertrophy and intimal thickening, leading to the development of pulmonary hypertension .

Pulmonary hypertension serves as the critical link between chronic lung disease and right heart failure. It is defined by an elevated mean pulmonary arterial pressure (mPAP) exceeding 20 mmHg at rest, with severe cases often surpassing 40 mmHg. As mPAP rises, the right ventricle (RV) normally a thin-walled, low-pressure pump increased afterload. Initially, the RV compensates through muscle hypertrophy, enabling it to generate higher pressures and maintain near-normal cardiac output. Clinically, this compensatory stage may be asymptomatic or present only as an accentuated P2 heart sound, indicative of elevated pulmonary pressure [9]. However, with persistent or worsening pulmonary hypertension, the RV eventually decompensates, leading to dilatation, reduced systolic function, and impaired ability to effectively pump blood through the lungs. This condition, known as cor pulmonale, “literally”, “pulmonary heart”, describes structural and functional alterations of the heart caused by lung disease [9]. Cor pulmonale refers to chronic right-sided heart failure due to pulmonary issues, excluding cases where left heart failure or congenital defects are the primary cause.

COPD is by far the leading cause of cor pulmonale in developed countries. Epidemiological studies report a wide range in the prevalence of cor pulmonale among COPD patients, from 20% to over 50%, due/attributable to differences in disease severity and diagnostic criteria [25]. Nevertheless, even mild COPD can cause some degree of RV strain, particularly during exercise or exacerbations. Overt cor pulmonale is less common during active infection. However, it can occur in disseminated (miliary) TB or tuberculous fibrotic sequelae, that severely impair ventilation. More often, TB contributes to cor pulmonale indirectly: post-TB lung disease can result in COPD – like changes and chronic hypoxia, thereby initiating the same pathway leading to pulmonary hypertension [14]. Additionally, TB may cause fibrous constriction of the pulmonary vasculature or recurrent pulmonary thromboembolism due to inflammation-induced hypercoagulability. Both of these conditions increase pulmonary artery pressure.

Chronic hypoxemia, induced cor pulmonale, has substantial clinical significance. As the RV fails, patients develop peripheral edema (e.g., swollen ankles), hepatic congestion, jugular venous distension and decreased forward output from the right heart. Common symptoms include worsened exercise tolerance, fatigue, and new onset exertional angina-like chest discomfort. Notably, chest pain in cor pulmonale is often angina caused by RV ischemia, rather than coronary disease. The hypertrophied RV wall outgrows its blood supply, resulting in demand ischemia under stress. Some COPD patients with cor pulmonale experience chest pain unresponsive to nitrates, underscoring a mechanism distinct from typical angina [23]. Ultimately, untreated cor pulmonale carries a poor prognosis, reflecting advanced pulmonary pathology and often signaling end-stage disease. According to patient management guidelines, long-term oxygen therapy is one of the few interventions shown to improve survival, once cor pulmonale is present in COPD. By correcting hypoxemia, long-term oxygen therapy can lower pulmonary artery pressures and reduce strain on the RV.

From a pathophysiological perspective, chronic hypoxia not only causes vasoconstriction but also induces polycythemia - an increase in red blood cell production - as the body attempts to enhance its oxygen-carrying capacity. In turn, polycythemia increases blood viscosity, which further burdens the heart. Chronic hypercapnia (elevated CO_2 levels) in COPD patients can lead to acidosis, which also induces pulmonary vasoconstriction [25]. Therefore, the heart is damaged by a combination of different aspects of gas exchange derangement acting in a synergistic way. The net effect is a vicious cycle: an ailing lung leads to a failing heart, and a failing heart impairs systemic oxygen delivery, thus compounding the hypoxia.

It is also important to note the severity of the cardiac impact of hypoxemia. During COPD or asthma exacerbations, acute drops in oxygen saturation and surges in pulmonary artery pressure can lead to acute cor pulmonale or arrhythmias. Many COPD patients have concomitant coronary artery disease, due to shared risk factors, such as smoking. In this case, an acute hypoxic episode may trigger myocardial infarction. Indeed, acute exacerbations of COPD are associated with a several fold increase in the short-term risk of acute coronary syndromes and arrhythmias. Hypoxemia likely plays a central role in these events in this process by causing coronary

vasoconstriction and increasing cardiac workload via tachycardia. This emphasizes that maintaining adequate oxygenation is not only a comfort measure, but also a critical cardioprotective strategy for patients with advanced lung disease.

In conclusion, chronic hypoxemia represents fundamental link between phthisiopulmonary diseases and cardiac pathology. The insidious development of pulmonary hypertension and cor pulmonale due to unresolved hypoxia exemplifies a direct negative cardiotropic effect, wherein the heart undergoes structural and functional alterations as a consequence of lung failure. Early recognition of these changes such as a loud P2, RV heave, or echocardiographic evidence of elevated pulmonary artery pressure should prompt clinicians to intensify efforts to improve oxygenation, whether through supplemental oxygen, pulmonary rehabilitation, or advanced therapies. Clinicians should also consider pulmonary hypertension treatments in appropriate cases. Preventing or delaying the onset of cor pulmonale can significantly improve quality of life and outcomes for patients with TB and COPD, reinforcing the imperative to address hypoxemia proactively.

Endogenous Intoxication and Metabolic Effects

The term endogenous intoxication refers to the accumulation of toxic metabolites and byproducts *within* the body as a result of disease processes. In the context/field of pneumology, severe infections such as TB or advanced COPD can cause a state of internal "poisoning". In this condition, the patient's own inflammatory response and tissue breakdown generate factors that circulate in the bloodstream and are detrimental to organ function, including the heart. Although this concept has its origins in older clinical literature, it is receiving renewed attention as our understanding of the systemic effects of localized diseases expands.

In TB, particularly in cases of disseminated or severe pulmonary TB, the host mounts a robust/ strong immune response that can become a double-edged sword. The granulomatous inflammation in TB results in/leads to tissue necrosis (caseation) and the release of numerous cellular components and cytokines into the bloodstream. Patients with high mycobacterial burdens often present with a syndrome historically termed "toxemia" or "TB intoxication", characterized by fever, night sweats, wasting, and tachycardia that is disproportionate to the degree of fever. Modern research has quantified some of these aspects. For example, patients with TB have elevated levels of circulating Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF-α), interleukins (IL-1, IL-6), and acute phase proteins, all of which are markers of systemic inflammation and potential contributors to vascular damage. Furthermore, increased oxidative stress markers indicate that reactive oxygen species generated by immune cells can affect distant organs.

In a 2016 study, Todoriko and Yeremenchuk investigated the pathways of endogenous intoxication in TB. Their findings indicate that TB triggers multiple self-perpetuating processes, including cytotoxic hypoxia (where cellular oxygen utilization is impaired by toxins), disruption? of intracellular homeostasis, and the "massive generation and resorption of tissue decay products" [24]. As TB bacilli destroy lung tissue, the resulting debris, including DNA and cell wall components such as mycolic acids, enters the circulation. The body is tasked with clearing this debris, a function handled in part by the reticuloendothelial system. However, if the burden is excessive, these products act as toxins, interfering with cellular metabolism. For the myocardium, this environment may result in suboptimal energy production due to mitochondrial dysfunction caused by circulating toxins, as well as direct depression of contractility by inflammatory mediators. Studies in septic shock a different context of endogenous intoxication have shown that myocardial cells reduce their contractile function under conditions of high cytokine exposure a phenomenon termed "septic cardiomyopathy". Although TB is a more chronic condition, a parallel can be drawn: in severe TB infection, sustained immune activation and metabolic derangements may lead to a mild form of reversible cardiomyopathy.

One quantifiable aspect of endogenous intoxication is the leukocytic index of intoxication (LII) along with other laboratory markers such as the level of medium-weight molecules in the blood. TB patients frequently show/exhibit abnormal LII values that correlate with disease severity [8]. These markers serve as indirect measures of the toxic burden to which leukocytes are responding. Elevated states of endogenous intoxication have been associated with more extensive lung lesions on X-rays and more severe clinical symptoms, suggesting that the heart is also exposed to this toxic internal milieu [20]

Another factor is the impact of chronic infection on metabolic organs, such as the liver and adrenal glands, which can result in secondary cardiac complications. TB may involve the adrenal glands, causing adrenal insufficiency (Addison's disease). If left unrecognized, it can lead to hypotension, electrolyte disturbances (such as hyperkalemia/ high potassium levels), cardiac arrhythmias or heart failure.

This scenario exemplifies how TB's endogenous effects, destroying hormone-producing glands, can intoxicate the body through hormonal imbalance. In general, chronic infections frequently cause anemia of chronic disease, which reduces oxygen-carrying capacity and forces the heart to pump harder, creating an increased cardiac output state. Over time, this high-output strain can cause dilated cardiomyopathy if the condition is severe and prolonged.

In COPD, the concept of endogenous intoxication is less frequently discussed, yet remains relevant. Advanced COPD is commonly associated with CO_2 retention and respiratory acidosis, particularly in patients with chronic bronchitis phenotype. CO_2 narcosis and acidemia function as internal toxins: acidosis decreases/impairs the efficiency of cardiovascular contractile proteins and increases myocardial susceptibility to arrhythmias. Additionally, COPD patients often experience muscle wasting and cachexia, driven both by systemic inflammation and the caloric cost of breathing. Cachexia leads to breakdown of muscle proteins and adipose tissue, releasing free fatty acids and other metabolites in excess. If the renal function is impaired or even if normal but overwhelmed some of these metabolites can accumulate, contributing to a uremic-like or toxic state. Notably, uric acid levels are often elevated in severe COPD and have been found to correlate with mortality, potentially reflecting ongoing tissue breakdown and hypoxemic stress. Another way to view endogenous intoxication is through the lens of cytokine imbalance. The previously mentioned study by Todoriko and Yeremenchuk identified an imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines, such as IL-6 and IL-10, which correlated with disease severity in patients with multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). IL-6 is a pro-inflammatory cytokine that, in high levels, causes fever, coagulation activation, and endothelial dysfunction [24]. IL-10, on the other hand, is an anti-inflammatory cytokine. An insufficient level of IL-10 relative to IL-6 results in unrestrained inflammation. This imbalance, essentially representing an "intoxicated" immune system, can lead to endothelial injury in coronary arteries, thereby increasing the likelihood of plaque rupture. It may also promote arrhythmogenic substrates via myocardial inflammation (myocarditis). Although full-scale tuberculous myocarditis is rare, subclinical myocarditis resulting from a cytokine storm is conceivable/possible in severe cases. This condition can lead to arrhythmias or a reduced ejection fraction.

In practical terms, these endogenous factors may present clinically in several ways. Patients may exhibit persistent tachycardia despite adequate treatment/management of fever or lung issues – an indication that the heart is being stimulated by factors such as anemia, or circulating catecholamines due to stress. Non-specific ECG changes, including flattened T waves or ST-segment alterations, may also be observed. These changes often resolve after TB treatment is completed, suggesting transient myocardial strain. Some patients recovering from TB have reported palpitations or atypical chest pain that is difficult to attribute to coronary disease. One hypothesis is that these symptoms may be related to autonomic dysfunction secondary to chronic inflammation (as TB can cause autonomic neuropathy), or to a toxic syndrome affecting cardiac nerve conduction. These phenomena are not yet fully understood and warrant further investigation.

From a management perspective, addressing endogenous intoxication primarily involves effective treatment of the underlying disease, achieving rapid mycobacterial clearance with appropriate anti-tuberculosis therapy, or optimizing COPD management to minimize exacerbations and reduce CO_2 retention. Adjunct therapies that have been considered include antioxidants to reduce oxidative stress, nutritional support to counteract cachexia and facilitate the rebuilding of muscle mass (including cardiac muscle), and, in certain cases, immunomodulatory agents. For example, in TB pericarditis, adjunctive corticosteroids are recommended; part of their therapeutic benefit may be attributed to the reduction of the inflammatory toxin burden that would otherwise impair cardiac function. In COPD, some studies have investigated the use of N-acetylcysteine to decrease oxidative stress or statins for their anti-inflammatory properties, the latter primarily aimed at reducing cardiovascular events. These approaches illustrate the overlap between managing endogenous "toxins" and protecting cardiac health.

In summary, endogenous intoxication in pneumology represents an internal, biochemical assault on the cardiovascular system, arising from chronic infection and respiratory failure. Although less overt than hypoxemia or drug-induced toxicity, it underlies many of the systemic manifestations observed in TB and COPD. Recognizing this process underscores the necessity of a holistic approach, one that not only targets the infectious agent or dilates airways, improves airway function, but also supports the patient's overall metabolic and inflammatory balance. In essence, this approach seeks to "detoxify" the patient from the ravages of chronic disease.

Exogenous Intoxication: Smoking and Environmental Factors

While endogenous factors originate within the body, exogenous intoxication refers to harmful influences arising from external sources, primarily substances or environmental exposures to which patients are subjected or which they ingest. In the context of TB and COPD, the most ubiquitous and detrimental exogenous toxin is tobacco smoke. Decades of epidemiological research have established smoking as a central risk factor for both respiratory and cardiovascular diseases. For patients already affected by TB or COPD, continued exposure to such toxins significantly worsens clinical outcomes and further contributes to the "negative cardiotropic" burden.

Tobacco smoking is the leading cause of COPD worldwide and a major contributor of the global TB epidemic. Smokers exhibit impaired mucociliary clearance and compromised local lung immunity, making them more susceptible to infections such as TB. Smokers have approximately twice the risk of developing active TB compared to non-smokers. It is estimated that over 20% of global TB cases are attributable to smoking, implying that one in five TB patients might have avoided infection had they not smoked [26]. Among individuals with TB, those who smoke are more likely to experience severe disease, delayed sputum conversion, and higher relapse rates.

From a cardiovascular perspective, smoking is one of the most potent risk factors for coronary artery disease, peripheral vascular disease, and stroke. It contributes to endothelial dysfunction, accelerates atherosclerosis, and promotes thrombogenesis. The combined impact of smoking in patients with TB or COPD is therefore twofold: it exacerbates lung disease while simultaneously increasing the risk of cardiovascular events, including heart attack, sudden cardiac death.

Interestingly, despite the well-established link between smoking and negative health effects, support of smoking cessation is often underemphasized in TB programs. A recent study pointed out that smoking cessation programs/interventions are not routinely integrated into TB care, even though smoking is a recognized risk factor for numerous CVDs and negatively affects TB outcomes [3]. This represents a significant missed opportunity for intervention. For patients with TB, quitting smoking improves long-term lung/pulmonary health, reduces the risk of developing COPD, and rapidly decreases cardiovascular risk. Excess coronary risk drops significantly within the first year of cessation. Therefore, one key recommendation emerging from the recognition of exogenous intoxication is to incorporate smoking cessation as a standard component of both TB and COPD management.

Beyond smoking, air pollution, both outdoor and household, acts as a pervasive exogenous intoxicant. In many low- and middle-income countries, indoor air pollution from biomass fuel, such as wood, charcoal, and animal dung, is a leading cause of COPD among nonsmokers, especially women. Biomass smoke contains a toxic mixture of particulate matter and chemicals. These constituents injure the airways – causing chronic bronchitic-type lung damage – and also enter the systemic circulation. Epidemiological evidence links long-term exposure to fine particulate matter (PM 2.5) with increased rates of heart attacks and heart failure. For example, hospital admissions for arrhythmias and myocardial infarction/heart attack tend to spike on days with high pollution levels. In individuals with compromised pulmonary function, pollution exacerbates hypoxemia and oxidative stress, further increasing the cardiac strain. Thus, COPD patients who reside in a polluted urban environment face an elevated risk of acute CV events because the environment effectively "intoxicates" them on a daily basis. Addressing this issue may involve advising patients to minimize exposure, for example, by wearing masks or using air filtration systems at home, and advocating for broader public health efforts/initiatives to reduce pollution levels.

Occupational exposures, such as silica, coal dust, and chemical fumes, represent another exogenous factor contributing to the burden of pulmonary and cardiovascular disease. Silica dust is well-established as a cause of silicosis and markedly increases the risk of TB, as silica-damaged lung tissue provides a favorable environment for TB infection. Beyond its pulmonary effects, silica exposure induces systemic inflammation and has been associated with a higher prevalence of rheumatologic diseases, some of which can involve the heart. Although the direct correlation between occupational lung toxins and heart disease is not as strong as that observed with smoking, these exposures nonetheless contribute to overall disease burden and elevate cardiac risk through mechanisms involving chronic inflammation and hypoxia.

Another critical exogenous factor, particularly relevant in the context of TB, is alcohol abuse. A significant proportion of TB patients especially in regions such as Eastern Europe present with alcohol use disorder. Alcohol acts as a direct myocardial toxin; chronic heavy consumption can lead to alcoholic cardiomyopathy, characterized by ventricular dilation and reduced ejection fraction. Additionally, alcohol

consumption is known to induce arrhythmias. So-called "holiday heart" syndrome, or atrial fibrillation, is a classic example of how excessive drinking can lead to arrhythmia. Among TB patients, excessive alcohol consumption is not only associated with poor adherence to treatment? and increased risk of hepatotoxicity from anti-TB medications, but also with the cardiovascular risks mentioned above. One study has demonstrated that TB patients with alcohol consumption experience significantly higher mortality rates. This is partly because they are prone to lethal arrhythmias or heart failure in addition to their infectious disease. For clinicians, it is therefore essential to screen for and addressing alcohol use in TB patients, as it is as crucial as the TB treatment itself in preventing negative cardiotropic consequences/outcomes such as arrhythmias or exacerbations of heart failure during TB therapy. From a pathophysiological standpoint, chronic alcohol consumption can lead to hypertension and promote the development of arrhythmogenic substrates, such as myocardial fibrosis. It can also deplete essential nutrients, like thiamine, which can result in wet beriberi, a form of cardiac failure.

In summary, exogenous intoxication from sources such as tobacco smoke, pollution, and substances like alcohol significantly aggravates cardiac risk in populations affected by TB and COPD. These external factors often act in concert with endogenous and disease-specific processes. For example, a smoker with COPD experiences both smoke-induced systemic inflammation and COPD-related/associated hypoxemia, each contributing to the instability of coronary artery plaques. Similarly, an individual with TB who abuses alcohol may develop dilated cardiomyopathy due to chronic alcohol exposure, while simultaneously facing pericardial constriction from TB, an especially hazardous combination. Recognition of these exogenous contributors is essential for comprehensive patient management. Effective interventions include smoking cessation programs, reduction of indoor pollution (e.g., adoption of clean cookstoves), enhancement of occupational safety, and alcohol cessation programs. These measures should be integrated into a holistic phthisiopulmonology strategy. By eliminating or mitigating exposure to these external toxins, the overall cardiovascular burden on the patient can be reduced, thereby improving the heart's capacity to withstand the physiological stress imposed by chronic pulmonary disease.

Systemic Inflammation and Immune-Mediated Cardiac Damage

One of the central mechanisms linking chronic lung disorders to cardiovascular diseases is systemic inflammation. Both TB and COPD are now recognized as diseases that primarily manifest in the lungs but have whole-body inflammatory components. The ongoing presence of inflammatory mediators in the circulation can adversely impact the heart and vasculature, promoting processes such as atherosclerosis, plaque rupture, and thrombosis.

In COPD, systemic inflammation is characteristically low-grade yet chronic. The lungs of patients with COPD release a variety of pro-inflammatory molecules into the bloodstream, such as IL- 6, C-reactive protein (CRP), and fibrinogen. These mediators are often elevated, even during periods of clinical stability [23]. Elevated levels of these markers are associated with poorer outcomes and increased comorbidities. IL-6, in particular, initiates signaling cascades that activate vascular endothelial cells, thereby facilitating the formation of atherosclerotic plaques. CRP, while often used as a biomarker, may also contribute to plaque instability.

Studies have shown that COPD doubles the risk of hospitalization and death due to cardiovascular disease, independent of smoking. This strongly suggests that factors inherent to COPD, such as inflammation, are responsible. One hypothesis is that systemic inflammation facilitates? the growth and rupture of atherosclerotic plaques. Autopsy and imaging studies have shown that patients with COPD exhibit more extensive atherosclerosis in both carotid and coronary arteries compared to non-COPD controls, even when adjusting for smoking status. Furthermore, inflammatory cells such as neutrophils and monocytes are primed in COPD; when these cells infiltrate coronary plaques, they can render the plaques "vulnerable", characterized by a thin cap and a large necrotic core, making them more likely to precipitate acute coronary events such as myocardial infarction [23].

Another important observation is that exacerbations of COPD flare-ups often triggered by infections are associated with transient surges in inflammation, such as rises in IL-6 and TNF-α. These inflammatory spikes coincide with a short-term increase in the risk of acute myocardial infarction or stroke. Studies have reported that the risk of acute myocardial infarction is several times higher in the weeks following a COPD exacerbation than at baseline. Systemic inflammation and hypercoagulability during these episodes are believed to mediate this heightened risk. This

situational vulnerability underscores the connection between lung episodes and heart events, highlighting the role of inflammation

In TB, systemic inflammation is even more pronounced in the active phase of the disease. TB elicits cell-mediated immunity, resulting in the release of cytokines such as interferon-gamma, TNF-α, IL-1, and IL-12. While these cytokines play essential roles in containing the infection, they also induce an acute phase response. Notably, TB has been shown to cause endothelial dysfunction. Studies demonstrated that flow-mediated dilation, a marker of endothelial health, is reduced in TB patients. This reduction is likely a consequence of inflammation and may predispose patients to atherosclerosis. Epidemiological evidence links chronic TB infection to an increased long-term risk of ischemic heart disease. A systematic review and meta-analysis found that individuals with a history of TB have a significantly higher risk of coronary heart disease compared to those without TB [29]. Proposed mechanisms include TB-induced systemic inflammation and direct vascular damage. Some autopsy studies have found *M. tuberculosis* DNA in atherosclerotic plaques, suggesting that the bacteria or its antigens may invade arteries and induce/provoke/elicit local inflammation).

TB also exemplifies immune-mediated cardiac damage through manifestations such as TB pericarditis and myocarditis. Tuberculous pericarditis is characterized by inflammation of the pericardium due to the infection with *M. tuberculosis*., However, constrictive pericarditis often arises from the host immune response, which leads to the deposition of fibrin and collagen and subsequent scarring of the pericardium. This process can result in chronic constriction of the heart, representing a severe negative cardiotropic outcome. The high mortality associated with TB pericarditis underscores the severeness of this immune-mediated cardiac complication. For example, the mortality rate can be as high as 26% with treatment for HIV-negative patients and even higher for HIV-positive patients. Although rare, TB myocarditis may occur either through direct infection of the myocardium or via immune-mediated mechanisms. It may result in arrhythmias, heart block, or heart failure. In many cases, TB myocarditis is only discovered at autopsy following sudden cardiac death. These direct cardiac involvements demonstrate that TB is not merely a pulmonary disease but also poses a significant cardiovascular threat. This supports the assertion that: "Tuberculosis cardiac involvement is frequent and can lead to heart failure, constrictive pericarditis, or death" [1]. Early recognition of cardiac involvement in TB is crucial to preventing fatal outcomes.

From a systemic inflammation standpoint, TB can be likened to a state of chronic sepsis, whereas COPD can be compared to a state of chronic sterile inflammation. Both conditions, however, converge on the activation of harmful pathways within the cardiovascular system. For example, the transcription factor NF-κB, which regulates the expression of numerous inflammatory genes, is activated in both severe COPD and active TB. Activation of the NF-κB pathway in blood vessels leads to the expression of adhesion molecules and chemokines, facilitating the recruitment of inflammatory cells into the vessel walls, a key event in the initiation of plaque formation. Oxidative stress is closely intertwined with inflammation: COPD patients who smoke generate substantial quantities of free radicals, while TB patients experience oxidative bursts from activated macrophages. This oxidative stress can oxidize low-density lipoprotein cholesterol, increasing its atherogenic potential and promoting plaque formation [15].

Clinical guidelines are increasingly emphasizing the importance of addressing systemic effects. The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) strategy for COPD now recommends that comorbidities, particularly cardiovascular disease, should be proactively identified and managed., This shift recognizes that standard COPD therapies, such as inhalators, do not sufficiently address the underlying systemic inflammation that may contribute to the development and progression of comorbid conditions. Some trials have explored the potential of anti-inflammatory medications beyond inhaled corticosteroids to reduce cardiac events in COPD patients. Examples include low-dose methotrexate or statins, which are investigated for their anti-inflammatory properties. Although the results have been variable, this represents a growing area of interest in research.

In TB management, international organizations such as the WHO are increasingly aware of the importance of integrated care. For example, the management of diabetes in TB patients is now recognized as essential, given that diabetes exacerbates systemic inflammation, increases the risk of developing TB threefold, and TB itself can destabilize glycemic control. This bidirectional relationship underscores the importance of comprehensive care. Looking forward, there is a growing consensus that cardiovascular risk factors such as hypertension and dyslipidemia should be systematically addressed within TB care programs. Some experts propose the

implementation of a "TB – CVD screening bundle", which would involve routine screening of TB patients for elevated blood pressure and blood glucose, along with basic counseling on diet and physical activity. Such integrated interventions aim to mitigate inflammation, driven cardiovascular risk and improve overall patient outcomes.

In conclusion, systemic inflammation serves as a nexus linking pulmonary and cardiovascular pathology. It functions as a pervasive negative cardiotropic influence in pneumology. Even if a patient's symptoms are limited to cough or dyspnea, underlying immune activation may silently damage the arteries and myocardium. Addressing this issue requires a comprehensive approach to patient care. Effective anti-tuberculosis therapy gradually reduces TB-associated inflammation, as evidenced by declining CRP levels with successful treatment. Similarly, optimal COPD management that minimizes exacerbations helps to prevent acute inflammatory surges. Some patients may benefit from therapies that specifically target inflammation, such as colchicine. Colchicine has been shown to reduce cardiac events in other high-inflammatory states. However, the use of such agents in TB or COPD is speculative and not currently the standard of care. At a minimum, regularly monitoring inflammatory markers, such as CRP, may help identify high-risk individuals who could benefit from a referral to a cardiologist or from primary prevention strategies, such as initiating aspirin or statin therapy, in middle-aged TB patients with an elevated inflammatory burden and additional risk factors.

In summary, the inflammatory milieu is a central driver of negative cardiac tropism, exacerbating the damage caused by hypoxia, intoxication, and other previously mentioned factors. This environment represents a promising target for future interventions and underscores the necessity of managing diseases such as TB and COPD not merely as localized conditions, but as systemic syndromes with widespread physiological consequences.

Mixed Pathogenesis and Overlapping Scenarios

Real-world cases in pneumology frequently involve the convergence of multiple pathogenic factors, each amplifying the deleterious effects on the heart. It is uncommon for a patient to experience a single, isolated mechanism of cardiac stress; more often, a combination of disease processes and external influences culminates in a "perfect storm" of negative cardiotropic impact. Recognizing these overlapping scenarios is essential for clinicians to anticipate risks and implement comprehensive management strategies.

Consider the example of a patient with advanced pulmonary TB who also has a history of heavy smoking or concurrent COPD. Such an individual may simultaneously experience:

- Severe hypoxemia: Resulting from extensive TB lung involvement or fibrocavitary disease, leading to hypoxic pulmonary hypertension and the early development of cor pulmonale.
- Systemic intoxication: Manifested by high fevers, tachycardia, and hypotension (particularly in cases of miliary TB or sepsis-like presentations), indicating cardiac strain due to alterations in volume status and cytokine load.
- Pharmacological strain: Upon initiation of anti-TB therapy, especially for multidrug-resistant TB, exposure to agents such as Bedaquiline may increase the risk of arrhythmias.
- External toxins: Continued smoking perpetuates vascular damage and impairs oxygen delivery via carbon monoxide exposure. Concurrent alcohol use may further reduce cardiac contractility. Inflammatory burden: Due to their shared risk factors, TB and smoking-related COPD changes may lead to inflammatory processes.

The interplay of these factors can have devastating consequences. A patient may present with difficulty breathing primarily attributed to TB, yet may be concurrently developing acute right heart failure or arrhythmia. Indeed , cases of sudden cardiac death have been reported in patients with active TB, often attributed to a combination of TB myocarditis and drug-induced arrhythmias [13, 29]. The presence of mixed pathogenesis complicates clinical decision-making, making it difficult to prioritize which factor to address first. Taking a parallel approach here is essential: initiate anti-TB therapy to reduce infection and inflammation, provide supplemental oxygen or ventilatory support to counter hypoxia and CO_2 hypercapnia, counsel the patient on smoking cessation to eliminate ongoing toxic exposure, monitor heart rhythm to detect QT prolongation or arrhythmias early, and support blood pressure/heart function as needed (e.g., with fluids or inotropes in cases of TB-associated septic shock).

Another common mixed scenario involves a patient with COPD who subsequently develops TB. COPD itself predisposes individuals to lung infections, including TB, and the diagnosis of TB can be challenging in this population due to overlapping clinical features When these conditions coexist, outcomes are often poor. The patient's already compromised lung function deteriorates further due to TB, exacerbating hypoxia and CO_2 retention.

Additionally, pharmacological interactions may arise; for example, rifampicin induces hepatic? metabolism of corticosteroids, potentially leading to suboptimal control of COPD. Moreover, Acute infection superimposed on chronic inflammatory processes is likely to cause systemic inflammation to surge. Studies have shown that COPD patients who develop pneumonia or TB are more likely to experience cardiovascular complications. This is partly due to the acute inflammatory response that an already inflamed cardiovascular system experiences. For instance, consider an elderly COPD patient on home oxygen who contracts TB and subsequently suffers a pulmonary embolism or heart failure exacerbation. Thromboembolic events are more likely in this context, as TB can induce a hypercoagulable state, further compounded by the immobility associated with COPD. This complex interplay can ultimately result in o multi-organ failure. This underscores the necessity of multidisciplinary co-management ideally involving pulmonologists, infectious disease specialists, and cardiologists to optimize outcomes in such complex cases.

Post-tuberculosis lung disease (PTLD) is a noteworthy example of mixed pathogenic state. PTLD refers to chronic lung impairments that persist after the microbiological cure of TB. These can include bronchiectasis, chronic airflow obstruction (similar to COPD), fibrotic scars/scarring, and residual cavitation. Patients with PTLD often experience chronic breathlessness, recurrent infections, and may require long-term inhaled therapies analogous to COPD treatment [18, 30]. Importantly, emerging data indicate that individuals with PTLD have increased long-term mortality, predominantly due to cardiopulmonary causes, including cardiovascular disease [5]. The pathogenesis of PTLD involves prior TB infection, which can cause direct cardiac damage, such as pericardial thickening or subtle myocardial fibrosis due to TB toxins, as well as chronic lung injury that resembles COPD, with attendant hypoxia and inflammation These patients are often overlooked by healthcare systems because, although classified as "TB survivors," they present with chronic pulmonary symptoms and substantial ongoing healthcare needs. From a cardiotropic perspective, PTLD patients likely benefit from similar interventions as those with COPD, such as cardio-vascular risk factor management and regular screening for heart disease. However, structured follow-up after TB treatment is frequently lacking, representing an area for potential improvement, such as the establishment of dedicated post-TB clinics, that include cardiovascular evaluation.

HIV co-infection is another overlapping factor, particularly relevant to TB. HIV-infection can result in HIV-associated cardiomyopathy and, in combination with antiretroviral therapy, can contribute to metabolic syndrome, thereby increasing the CVD risk. In patients with HIV/TB co-infection, the immunosuppression caused by HIV alters the body's inflammatory response to TB. This often results in fewer granulomas and more disseminated disease. TB may also present atypically in these patients, with a higher incidence of pericardial effusions or myocarditis. These patients are also prone to immune reconstitution inflammatory syndrome upon initiation of TB treatment, which can manifest as acute pericarditis or vasculitis involving the heart. Furthermore, certain antiretroviral medications can cause dyslipidemia or have direct cardiotoxic effects. Thus, infection, immune dysregulation, and medication-related factors all interplay, further complicating the clinical picture. These cases highlight the importance of considering comorbid conditions and patient context, as these additional layers can significantly increase the complexity of post-TB care.

Given these multifactorial scenarios, a key lesson is the importance of a holistic, patient-centered approach to care. Clinical guidelines are often developed in isolation, separately addressing tuberculosis (TB), COPD (COPD) or cardiovascular disease, yet individual patients may require integrated elements from all these domains. For instance, a patient with concurrent TB and heart failure should have their TB regimen carefully tailored to avoid agents that could exacerbate heart failure, such as intravenous medications with high sodium content. Simultaneously, standard heart failure therapies (e.g., ACE inhibitors, beta-blockers) may need to be administered with caution, particularly in the context of active infection. Such cases demand individualized, multidisciplinary management.

Another crucial aspect is vigilant surveillance and early detection of complications. In complex clinical scenarios, proactive assessment is essential. For example, clinicians should consider performing echocardiography in TB patients presenting with difficulty dyspnea to evaluate for pericardial effusion or pulmonary hypertension. In post-TB patients with obesity, overnight oximetry or sleep studies may be warranted to screen for obstructive sleep apnea, which can further burden the cardiovascular system. Additionally, basic laboratory investigations such as B-type natriuretic peptide or troponin levels should be considered during COPD exacerbations to identify potential cardiac involvement. There is evidence that

a significant proportion of COPD hospitalizations are complicated by unrecognized co-occurring cardiac event, such as silent myocardial infarction, indicated by troponin level. Early recognition of these events is critical, as timely cardiology intervention can be life-saving.

Finally, patient education and secondary prevention are paramount in managing individuals with overlapping conditions. TB survivors should be informed of their increased risk for developing diabetes and heart disease, emphasizing the importance of lifestyle modifications and regular medical follow-up, essentially managing them as one would other high-risk populations. Similarly, patients with COPD should be educated to recognize the signs and symptoms of heart failure or angina and to seek medical attention promptly, rather than attributing all new or worsening symptoms to the pulmonary disease.

In conclusion, mixed pathogenesis scenarios are more common than isolated disease processes in phthisiopulmonology. These cases present a complex clinical picture, but careful identification and understanding of each contributing factor are essential for developing a comprehensive care plan. When hypoxia, pharmacological agents, toxins, and inflammation converge, the cumulative burden on the heart can be substantial. Proactive management that targets each factor, coupled with coordinated multidisciplinary care, offers the best opportunity to mitigate negative cardiotropic effects and improve patient outcomes.

Conclusion.

Pulmonary diseases such as tuberculosis (TB) and COPD (COPD) significantly impact cardiovascular health, creating a multidimensional burden beyond the respiratory system. This review highlights the key mechanisms and consequences of this interplay, emphasizing the importance of early recognition and comprehensive management.

Cardiac involvement in both TB and COPD is common and clinically significant. TB can lead to complications like pericarditis, which may progress to constrictive pericardial disease and heart failure. Even after microbiological cure, TB survivors remain at elevated cardiovascular risk due to lingering immune activation. In COPD, cardiovascular comorbidities such as coronary artery disease, arrhythmias, and heart failure are prevalent and account for nearly half of disease-related deaths.

Several mechanisms contribute to this cardiopulmonary interaction. Chronic hypoxemia promotes pulmonary hypertension and eventually cor pulmonale. TB medications such as Bedaquiline and Fluoroquinolones may prolong QT intervals and trigger arrhythmias. Additionally, both endogenous toxicity from persistent inflammation and exogenous toxins like smoking and alcohol worsen myocardial stress and injury. Systemic inflammation serves as a unifying mechanism, accelerating atherosclerosis and raising the risk of acute cardiac events.

These effects are often synergistic and occur concurrently. For example, TB patients receiving multidrug therapy may also experience hypoxia and systemic inflammation, heightening their cardiovascular vulnerability. Similarly, COPD patients are exposed to ongoing hypoxia and environmental toxins, which, together, can overwhelm cardiac compensation mechanisms.

Evidence-based interventions can mitigate these risks. ECG monitoring and electrolyte correction during TB treatment may prevent fatal arrhythmias. Long-term oxygen therapy in COPD reduces cor pulmonale progression and improves survival. Smoking cessation slows pulmonary decline and substantially lowers cardiovascular risk. Adjunctive treatments like corticosteroids or antioxidants may also reduce cardiac inflammation in TB.

Integrated care is crucial. Management should involve collaboration between pulmonologists, cardiologists, and infectious disease specialists. Routine cardiovascular assessment, including ECGs, echocardiograms, and biomarker monitoring, should be standard in severe cases.

Finally, prevention and early intervention are key. Identifying at-risk patients and initiating preventive therapies – such as beta-blockers or vaccines – chronic obstructive pulmonary disease can significantly improve outcomes. Addressing broader determinants like nutrition and housing supports recovery and resilience, reinforcing the need for holistic patient care.

Based on the conclusions of this review, we recommend that healthcare systems and providers managing patients with tuberculosis (TB) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) integrate routine cardiovascular risk screening into care. All patients should be evaluated for hypertension, diabetes, dyslipidemia, and substance use; TB survivors should undergo cardiovascular risk scoring post-treatment given their elevated long-term risk; and COPD patients require regular screening for coronary artery disease and heart failure because of their high prevalence.

Monitoring for cardiotoxic medications should be strengthened. In TB, ECG monitoring should be routine when regimens Include Bedaquiline,

Delamanid, or Fluoroquinolones, with WHO guidance followed for ECG frequency and proactive management of electrolyte imbalances. Similarly, COPD patients on high-dose bronchodilators or theophylline should be assessed for arrhythmic symptoms, and ECG or Holter monitoring considered for those with known cardiac disease.

Hypoxemia should be addressed early and aggressively. Long-term oxygen therapy is essential in COPD with chronic hypoxia ($PaO_2 < 55$ mmHg or $SpO_2 < 88\%$). In TB-related respiratory failure, high-flow oxygen or ventilation must be initiated promptly to protect the myocardium. Patients with moderate COPD who are traveling to high altitude or flying should be evaluated for supplemental oxygen needs.

Lifestyle interventions should be integrated. Smoking and alcohol cessation support should be embedded in TB and COPD care. Nutrition should be prioritized in TB management, thiamine deficiency corrected in alcohol-dependent patients, and pulmonary rehabilitation and exercise promoted to improve cardiovascular fitness and reduce inflammation.

Multidisciplinary collaboration should be enabled through clear referral systems between pulmonology and cardiology. Cardiac symptoms in TB patients should prompt echocardiography and cardiology input. TB should be considered in unexplained heart disease, particularly in endemic regions. Joint cardio-pulmonary clinics can optimize follow-up and diagnostics.

Patients should be educated to recognize cardiac warning signs—such as orthopnea, palpitations, or sudden chest discomfort, which are often misattributed to lung disease–so they seek care promptly.

Ongoing research should be supported by collecting cardiovascular outcomes in TB and COPD cohorts, and by designing future clinical trials that assess cardiopulmonary endpoints to inform care guidelines.

In summary, integrated care that addresses both pulmonary and cardiovascular health is essential to improve outcomes for patients with TB and COPD.

References.

1. Adefuye M.A., Manjunatha N., Ganduri, V., et al. *Tuberculosis and Cardiovascular Complications: An Overview.* Cureus, 2022, vol. 14, no. 8, e28268.
2. Ahmed A.E., Ibrahim A.S., Elshafie S.M. *Pulmonary hypertension in patients with treated pulmonary tuberculosis: analysis of 14 consecutive cases.* Clinical Medicine Insights: Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine, 2011, vol. 5, pp. 1–5.
3. Baluku J.B., Nabwana M., Nalunjogi J., et al. *Cardiovascular risk factors among people with drug-resistant tuberculosis in Uganda.* BMC Cardiovascular Disorders, 2022, vol. 22, article 464.
4. Bhatt Surya P., Dransfield Mark T. *COPD and Cardiovascular Disease.* Translational Research, 2013, vol. 162, no. 4, pp. 237–251.
5. Cupido Gordon, Günther Gunar. *Post tuberculosis lung disease and tuberculosis sequelae: a narrative review.* Indian Journal of Tuberculosis, 2024, vol. 71, no. 1, pp. 64–72.
6. Djaharuddin I., Amir M., Qanitha A. *Exploring the link between cardiovascular risk factors and manifestations in latent tuberculosis infection: a comprehensive literature review.* Egyptian Heart Journal, 2023, vol. 75, article 43.
7. Dooley Kelly E., Rosenkranz Susan L., Conradie Francesca, et al. *QT effects of Bedaquiline, Delamanid, or both in patients with rifampicin-resistant tuberculosis: a phase 2, open-label, randomised, controlled trial.* The Lancet Infectious Diseases, 2021, vol. 21, no. 7, pp. 975–983.
8. Duntau A.P., Efremov A.V., Bakaev V.V. *Mechanisms of endotoxicosis in pulmonary tuberculosis.* Problemy tuberkuleza, 2000, no. 1, pp. 37–39.
9. Garrison Daniel M., Pendela Venkata Satish, Memon Jawedulhadi. *Cor pulmonale: clinical aspects.* StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, updated 8 Aug. 2023. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430739/
10. Katrak Shereen, Lowenthal Phil, Shen Richard, True Lisa, Henry Leslie, Barry Pennan. *Bedaquiline for multidrug-resistant tuberculosis and QTc prolongation in California.* Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases, 2021, vol. 23, 100216.
11. Leavitt Jonas, Coleman Kristie, Dumchin Gregory et al. Abstract 4123563: *High Prevalence of Unrecognized Actionable Cardiac Arrhythmias in Patients with Moderate to Severe COPD*. Circulation, 2024, vol. 150, suppl. 1.
12. Li R., Ma J., Yang H., et al. *Effects of Bedaquiline Combined with Fluoroquinolone and/or Clofazimine on QT Interval in Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis: a Retrospective Study.* Microbiology Spectrum, 2023, vol. 11.
13. López-López José Patricio et al. *Tuberculosis and the Heart.* Journal of the American Heart Association, 2021, vol. 10, no. 7, e019435.
14. Louw E.H., Van Heerden J.A., Kalla I.S. et al. *Scoping review of post-TB pulmonary vascular disease: Proceedings from the 2nd International Post-Tuberculosis Symposium.* Pulmonary Circulation, 2024, vol. 14, no. 3, e12424.
15. Marriott Eloise, Singanayagam Aran, El-Awaisi Juma. *Inflammation as the nexus: exploring the link between acute myocardial infarction and COPD.* Frontiers in Cardiovascular Medicine, 2024, vol. 11.
16. Martîniuc C., Pisarenco S., David A., Plămădeală O., Nicolaev V. *Prelungirea intervalului QT în co-infecția TB/HIV: interacțiuni medicamentoase, riscuri și recomandări clinice.* Buletinul Academiei de Ştiinţe a

Moldovei. Ştiinţe Medicale, 2024, nr. 2(79), pp. 166–169. DOI: 10.52692/1857-0011.2024.2-79.31.
17. Martynyuk K. I., Pisarenco S. *Prolongation of QT interval during chemotherapy of pulmonary tuberculosis.* Tuberculosis and Lung Diseases, 2018, nr. 6(96), p. 66. ISSN 2075-1230.
18. Meghji J., et al. *Post-tuberculosis lung disease: towards prevention, diagnosis, and care.* The Lancet Respiratory Medicine, 2023, vol. 13, no. 5, pp. 460–472.
19. Patient.Info. Cor Pulmonale. Peer reviewed by Dr Hayley Willacy, FRCGP. Last updated by Dr Colin Tidy, MRCGP, 15 Aug. 2022. https://patient.info/doctor/cor-pulmonale
20. Pavlova M.V., Ivanova L.A., Titarenko O.T., D'iakova M.E. *Characteristics of endogenous intoxication of adolescents with tuberculosis.* Problemy tuberkuleza, 2002, no. 9, pp. 22–25. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12524983/
21. Pontali E., Sotgiu G., Tiberi S. *Cardiac safety of Bedaquiline: a systematic and critical analysis of the evidence.* European Respiratory Journal, 2017, vol. 50, no. 5, article 1701462.
22. Sin D. D., Macnee W. *COPD and cardiovascular diseases: a 'vulnerable' relationship.* American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2013, vol. 187, no. 1, pp. 2–4.
23. Sin D. D., Man S.F. P. *Why Are Patients With COPD at Increased Risk of Cardiovascular Diseases? The Potential Role of Systemic Inflammation in COPD.* Circulation, 2003, vol. 107, no. 11, pp. 1514–1519.
24. Tidoriko L., Yeremenchuk I. *Features of Cytokine Regulation in Multidrug-Resistant Tuberculosis Depending on Severity of Endogenous Intoxication.* Actual Infectology, 2022, no. 1.10, pp. 59–65.
25. Tidy Colin, Willacy Hayley. Cor Pulmonale. In: *Patient.info*, updated 15 Aug. 2022. https://patient.info/doctor/cor-pulmonale
26. Wang E.Y., Arrazola R.A., Mathema B. et al. *The impact of smoking on tuberculosis treatment outcomes: a meta-analysis.* International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 2020, vol. 24, no. 2, pp. 170–175.
27. World Health Organization. COPD (COPD) – Key Facts. In: *WHO Fact Sheets*, 6 Nov. 2024. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)
28. World Health Organization. Use of bedaquiline in children and adolescents with multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis: Information note. Geneva: WHO, 2023. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/370100/9789240074286-eng.pdf
29. Yang J., Kim Sun H., Sim Jae K. et al. *Tuberculosis survivors and the risk of cardiovascular disease: analysis using a nationwide survey in Korea.* Frontiers in Cardiovascular Medicine, 2024, vol. 11, article 1364337.
30. Yarbrough C., Miller M., Zulu M. et al. *Post-tuberculosis lung disease: Addressing the policy gap.* PLOS Global Public Health, 2024, vol. 4, no. 9,
31. Zulficar Ali, et al. *Inflammation as the Nexus: Exploring the Link between Acute Myocardial Infarction and COPD.* Frontiers in Cardiovascular Medicine, 2024, vol. 11, article 1362564.

CZU: 616.24-036.12:616-056.8:005.334:614.2
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.3-83.31

NON-MEDICAL RISKS IN THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH COPD AND LONG COVID SYNDROME

Serghei PISARENCO, Dr. habil. (Med.), Assoc. Prof.
PMSI Institute of Pneumology "Chiril Draganiuc", Chișinău, Republic of Moldova
e-mail: *serghei.pisarenco@gmail.com*

Summary.
Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and long COVID represent chronic conditions that significantly affect patients' health and quality of life. Along with medical factors, non-medical risks are becoming increasingly important: social isolation, mental and cognitive disorders, advanced age, limited access to medical care and digital technologies, and low self-care ability. These factors reduce adherence to therapy, complicate the implementation of medical recommendations, and contribute to adverse outcomes. This paper analyzes their role in patient management and proposes strategies for a comprehensive approach that takes into account the social determinants of health and the biopsychosocial model of care.
Keywords: COPD, long COVID syndrome, non-medical risk factors, social determinants of health, biopsychosocial model, adherence to treatment.

Rezumat. Riscuri nemedicale în managementul pacienților cu BPOC și sindrom long COVID.
Boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) și sindromul long COVID (long COVID) sunt afecțiuni cronice care afectează în mod semnificativ sănătatea și calitatea vieții pacienților. Pe lângă factorii medicali, riscurile nemedicale capătă o importanță din ce în ce mai mare: izolarea socială, tulburările psihice și cognitive, vârsta înaintată, accesul limitat la asistență medicală și tehnologii digitale, precum și capacitatea redusă de autoservire. Acești factori reduc aderența la terapie, complică punerea în aplicare a recomandărilor medicale și contribuie la rezultate nefavorabile. Articolul analizează rolul acestora în managementul pacienților și propune strategii de abordare complexă, ținând seama de determinanții sociali ai sănătății și de modelul biopsihosocial de îngrijire.
Cuvinte cheie: BPOC, sindrom long COVID, factori de risc nemedicali, determinanți sociali ai sănătății, model biopsihosocial, aderența la tratament.

Резюме. Немедицинские риски в менеджменте пациентов с ХОБЛ и постковидным синдромом.
Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и постковидный синдром (long COVID) представляют собой хронические состояния, значительно влияющие на здоровье и качество жизни пациентов. Наряду с медицинскими факторами все большее значение приобретают немедицинские риски: социальная изоляция, психические и когнитивные расстройства, пожилой возраст, ограниченный доступ к медицинской помощи и цифровым технологиям, а также низкая способность к самообслуживанию. Эти факторы снижают приверженность терапии, осложняют реализацию врачебных рекомендаций и способствуют неблагоприятным исходам. В статье анализируется их роль в менеджменте пациентов и предлагаются стратегии комплексного подхода с учетом социальных детерминант здоровья и биопсихосоциальной модели ухода.
Ключевые слова: ХОБЛ, постковидный синдром, немедицинские факторы риска, социальные детерминанты здоровья, биопсихосоциальная модель, приверженность лечению.

Introduction.

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and long COVID are pressing challenges for modern medicine and healthcare. According to global studies, COPD ranks third among causes of death worldwide [6], and long COVID syndrome develops in 10–30% of people who have had COVID-19 [14]. These conditions are accompanied by a prolonged course, multiple symptoms—from shortness of breath and chronic fatigue to cognitive impairment—and significantly reduce patient quality of life [13; 24]. For a long time, specialists focused primarily on biomedical factors. However, recent studies show that treatment outcomes are largely determined by non-medical risks. These include advanced age, social isolation, low self-care ability [19], mental and cognitive disorders, and limited access to medical care and digital technologies [18]. These factors directly affect adherence to treatment, the patient's ability to follow medical instructions, and their willingness to participate in rehabilitation programs. Neglecting them can negate the achievements of

pharmacotherapy [10], increasing the frequency of exacerbations, the number of hospitalizations, and the risk of adverse outcomes [7; 16; 19; 24]. Contemporary international concepts emphasize the need to take social determinants of health into account. A report by the World Health Organization [21] states that health is shaped not only by biological factors, but also by socioeconomic conditions, culture, and the characteristics of the healthcare system [6].

An important methodological basis is the biopsychosocial model of health proposed by George Engel, which views disease as the result of the interaction of biological, psychological, and social factors [9].

In this way, a comprehensive risk assessment, including medical and non-medical aspects, becomes a prerequisite for the effective management of patients with COPD and long COVID syndrome. The inclusion of psychological support, social and organizational measures, educational programs, and telemedicine services in clinical [18] practice allows for the formation of a sustainable, human-centered approach. This opens up prospects for the integration of gerontology, psychology, and social work into pulmonology practice and makes it possible to transition from a biomedical to a biopsychosocial model of care [3; 6; 7; 13; 16].

The aim of the study is to determine the impact of non-medical risk factors on the management of patients with COPD and long COVID syndrome and to propose strategies for their consideration in clinical practice.

Materials and methods.

The study was conducted in the form of a literature review with an analytical analysis of international clinical guidelines on the management of patients with COPD and long COVID syndrome. Sources were searched in the PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar databases, as well as on the official websites of the World Health Organization, Centers for Disease Control and Prevention, UCLA Health, and other relevant organizations. The analysis included publications published over the past 15 years in key areas: socioeconomic factors, behavioral risks, mental health, cognitive impairment, organizational aspects of the healthcare system, and environmental conditions.

A comparative approach allowed us to identify common patterns and differences in the influence of these factors on the course of COPD and long COVID syndrome. The main criterion for selecting publications was their relevance to the research objective.

Results and discussion.

Comprehensive understanding of risk: from medical to non-medical aspects

In medicine, risk is defined as the probability of an adverse event occurring—a disease, complication, or other negative outcome—taking into account the severity of its consequences. It reflects the degree of threat to health and serves as a tool for predicting and planning medical interventions. Its most important characteristic is uncertainty: the presence of risk means that the outcome is not predetermined, but there is always a possibility of harm.

In a clinical context, risk is dual in character. On the one hand, it is objective and can be expressed quantitatively, for example in the probability of complications calculated on the basis of clinical and epidemiological data. On the other hand, it is linked to subjective perception: patients assess the same probability of an adverse outcome differently. For some, low risk seems insignificant, while for others it is a serious threat. These differences directly influence behavior, willingness to follow medical recommendations, and adherence to treatment, which emphasizes the need to take into account not only statistical data, but also the patient's psychological attitude to the disease [14].

Another important feature of risk is its dynamism. The level of threat changes over time under the influence of internal factors—the state of the body, concomitant diseases, psycho-emotional background—and external circumstances, including lifestyle, living conditions, and access to medical care. Therefore, risk should be considered a variable category that requires regular assessment and review during patient management.

Contemporary international concepts emphasize the multidimensional nature of risk. In its report on the social determinants of health, the World Health Organization notes that health is shaped not only by biological factors, but also by socioeconomic and cultural factors, as well as by the characteristics of the healthcare system [6].

An additional methodological basis represents the biopsychosocial model of health proposed by George Engel, according to which disease is viewed as the result of the interaction of biological, psychological, and social factors [9].

Risks to human health are usually classified according to their nature and sources. Traditionally, medical or clinical risks are identified that are directly related to the disease itself and its treatment, including complications of therapy and concomitant pathologies. For example, patients with chronic

obstructive pulmonary disease remain at risk of exacerbations or the development of respiratory failure if they do not comply with therapy.

However, clinical risks do not tell the whole story. In recent decades, increasing attention has been paid to non-medical factors, which often have a decisive influence on the prognosis. This category includes behavioral risks associated with lifestyle: smoking, alcohol abuse, poor nutrition, low physical activity, or non-compliance with medical prescriptions. These factors are often key determinants in the development of chronic diseases, and correcting them can radically reduce the likelihood of complications [6; 18].

Psychological risks, including depression, anxiety disorders, chronic stress, and cognitive impairment, are also significant factors. They not only exacerbate the course of somatic diseases, but also reduce adherence to treatment, leading to poorer disease control and an increase in adverse outcomes [20; 24].

Socioeconomic risks depend on income level, education, working and living conditions, and the availability of social support. Poverty, limited access to healthcare, and low levels of education are inevitably associated with higher morbidity and poorer treatment outcomes [6].

Organizational risks are caused by deficiencies in the healthcare system: a shortage of specialists, poor quality of diagnostics, and gaps in patient routing. Even with high motivation and resources, poor organization of medical care can lead to delays in treatment and increase the likelihood of complications.

Finally, environmental risks are associated with the impact of the environment: air pollution, adverse climatic conditions, and poor housing quality. For patients with respiratory diseases, it is often the state of the external environment that determines the frequency of complications [18].

All of the above types of risk are interrelated. Socioeconomic difficulties can cause psychological stress, which contributes to unhealthy behavior, while environmental factors increase the vulnerability of patients. Deficiencies in the healthcare system enhance these adverse effects, forming a complex set of interacting factors. That is why modern medicine considers risk not only as a statistical probability of an adverse outcome, but also as a dynamic phenomenon reflecting the intertwining of biological, psychological, social, and organizational determinants [6].

The global significance of COPD and long COVID

COPD is widespread throughout the world (about 64 million patients) [25], predominantly among the elderly and those with low socioeconomic status [6]. The disease is accompanied by progressive symptoms of breathlessness, which not only physically limit the patient, but are also associated with psychosocial problems. According to research, in COPD patients, breathlessness is often combined with anxiety, feelings of loneliness, and social isolation; these [4] phenomena are caused by both the stress of constant suffocation and the socioeconomic isolation, stigmatization, and exclusion associated with chronic respiratory disease [19]. Socioeconomic factors significantly determine outcomes in COPD. Studies show that patients living in disadvantaged urban areas have higher mortality rates from COPD, probably due to poorer environmental conditions (e.g., air pollution) and limited access to resources [15]. Psychological factors also play a role: depression and anxiety are common in a significant proportion of COPD patients and lead to reduced physical activity, enhancement of shortness of breath, more frequent exacerbations, and an increased need for hospitalizations [20]. In this way, mental disorders make COPD worse and increase the risk of bad outcomes. In turn, the behavioral risks of COPD are clear–continuing to smoke makes it way more likely that the disease will get worse and cause complications, while quitting smoking is a key factor in improving the outlook [25].

Organizational issues are equally important: for example, the lack of rehabilitation programs or difficulties in obtaining inhalers can lead to poorer symptom control [10; 17]. The financial problems of COPD patients also have an impact: as the disease progresses, people may lose their ability to work and face a significant financial burden due to treatment costs [25]. All these non-medical risks must be taken into account by the doctor when planning patient management (e.g., prescribing supportive psychotherapy or social assistance along with medication) [6]. COVID-19, which affects the respiratory system, has exacerbated the situation: patients with COPD are at high risk of severe COVID-19, which has forced them to strictly observe social distancing and isolation during the pandemic [19]. This, in turn, increased problems such as loneliness and reduced access to medical services [4], especially for vulnerable groups. Long COVID syndrome as a new condition has also received global attention: it can occur in people of any age, but particularly severe manifestations are often observed in individuals with comorbidities and in older adults. This syndrome is characterized by a variety of long-term symptoms after a coronavirus infection, affecting not only physical health but also social well-being [6]. According to research, the development of long

COVID is facilitated not only by biological factors, but also by certain non-medical factors: women, members of ethnic minorities [15], and people with low incomes are more susceptible to this condition, possibly due to differences in access to treatment and living conditions [13]. Psychological state can also influence risk: it has been noted that increased anxiety and stress before or during infection are associated with a higher likelihood of prolonged long COVID symptoms. After the development of the syndrome, the socioeconomic consequences become particularly significant. Many patients with severe long COVID syndrome are unable to return to work, leading to job loss and financial hardship. At the same time, constant fatigue, shortness of breath, cognitive impairment, and other symptoms limit daily activities, reducing quality of life and causing psychological distress. Depressive and anxiety disorders are very common in this category of patients, creating a vicious circle: stress exacerbates somatic manifestations, and prolonged symptoms increase stress [6].

Organizational risks in the context of long COVID are evident, for example, in the fact that the healthcare system was not immediately prepared for the influx of patients with the new syndrome. This led to delays in diagnosis and a lack of specialized care and rehabilitation programs. In response, current clinical guidelines [10] for the management of long COVID emphasize an interdisciplinary and patient-centered approach: doctors should not only treat physical symptoms, but also recognize and alleviate patient's social and psychological problems, referring them to appropriate support services when necessary [6; 13; 20; 24].

Impact of non-medical risks on the course and outcome of COPD with long COVID syndrome

Non-medical risks—social, psychological, behavioral, and organizational—significantly influence the course and outcome of chronic conditions such as COPD and long COVID syndrome. Taking them into account and actively managing them (e.g., through lifestyle support, psychosocial assistance, and improved care organization) is an integral part of modern clinical management, complementing traditional drug and procedural treatment. A comprehensive approach that takes into account the full range of risks improves the quality of medical care and the prognosis for patients [18].

Advanced age and comorbidity

Advanced age itself is a factor that complicates the management of patients with COPD and long COVID. Older individuals tend to have more comorbidities and age-related functional decline, including cognitive decline. The literature notes that elderly patients with COPD often have other chronic diseases (coronary heart disease, diabetes mellitus, hypertension, etc.), polypharmacy, and associated compliance issues: the patient may forget to take their medication or use their inhaler incorrectly [11]. It has been shown that in patients over 65 years of age, the most common type of non-compliance with therapy is unintentional dose skipping and incorrect use of inhalation devices; reasons include multiple medications, difficulties with inhalation technique, as well as cognitive impairment and depression [3; 23].

In long COVID, older age also increases the severity of the condition: older people are more vulnerable to severe acute infection, which increases the likelihood of long-term consequences. After COVID-19, they often experience significant physical limitations (decreased endurance, muscle weakness, pain) against a background of less severe anxiety and depressive symptoms compared to younger people; At the same time, age-related cognitive impairments (mild dementia, Alzheimer's disease) can contribute to the problem of "brain fog" and interfere with rehabilitation. Therefore, older patients require simpler treatment regimens, frequent monitoring, involvement of relatives, and a multidisciplinary approach [10; 13; 24].

Social isolation and loneliness

Social connections and support play a key role in long-term treatment, but many patients with COPD and long COVID suffer from isolation. It is estimated that about 20% of COPD patients experience social isolation — almost twice as often as in the general elderly population. This is due to both the nature of the disease itself (shortness of breath and reduced physical activity make it difficult to participate in social activities) and the accompanying depression and fear of leaving home. Social isolation is recognized as an objective condition (minimum contact) that is independently associated with worse outcomes: studies show that isolation increases the risk of death in COPD, and loneliness and poor social integration are associated with more frequent hospitalizations. In a British long-term study, older adults living alone had a 32% higher risk of hospitalization due to respiratory diseases, and low social activity increased this risk by 24% compared to those who were not isolated [6].

The COVID-19 pandemic has made the problem worse: forced self-isolation has protected patients from infection but has led to increased anxiety, depression, and fewer scheduled doctor visits. Up to a third of older adults postponed or canceled medical care in 2020–2021, which negatively affected the

management of chronic diseases. COPD patients feared becoming infected in the hospital and feared being "rejected" in the context of an overburdened healthcare system–a phenomenon known as "coronaphobia".

Social isolation directly reduces adherence to treatment: a lack of support from family or community makes it difficult to comply with medication and rehabilitation regimens. Conversely, the presence of people who help monitor medication intake and support the patient improves outcomes. In long COVID, loneliness aggravates symptoms: people who live alone are more likely to report worsening emotional well-being and less access to necessary care [6].

In this way, social isolation is an important social determinant of health and a risk factor for adverse outcomes in patients with COPD and long COVID. Treatment should include measures to strengthen the patient's social environment, including support from family, community, and social services, as well as psychological support to overcome anxiety and depression.

Cognitive impairment and mental health

Cognitive and mental disorders are common among patients with COPD and those who have had COVID-19 and significantly affect their ability to follow prescriptions. According to the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [27], an average of 32% of COPD patients experience cognitive decline. This is significantly higher than in the general population of the same age and is due to chronic hypoxia and vascular changes in COPD. Cognitive impairment (impaired memory, attention, and executive function) makes it difficult to teach patients self-management skills, such as proper inhalation technique or adherence to medication schedules, and is associated with poor adherence to therapy [24].

Mental disorders add to this picture. The prevalence of depression in patients with stable COPD ranges from 10% to 57%, and anxiety disorders from 7% to 50%. These disorders contribute to reduced adherence, increased hospitalizations, and increased mortality. The problem is just as relevant for long COVID: many survivors of the infection develop chronic fatigue, concentration problems, depression, and anxiety. All of this requires early detection and treatment (pharmacological and psychotherapy), as well as the adaptation of informational materials and the involvement of relatives so that patients do not forget their appointments [24].

Digital inequality and access to medical care

The pandemic has triggered a massive shift to telemedicine, but a significant proportion of elderly patients are not ready for this. A study in the US showed that 38% of adults over 65 are not ready for video consultations, and among patients over 85, this figure is 72%; The reasons for this include problems with hearing, vision, cognitive functions, and lack of access to internet devices. In addition, 82% of patients in one home care program needed the help of a caregiver to participate in virtual visits [18]. Consequently, the active introduction of remote services without taking age characteristics into account reinforces the "digital divide".

Restrictions are also linked to geographical/economic factors: in rural areas and low-income countries, access to specialists and medicines was difficult even before the pandemic. In 2020, the WHO reported that 75% of countries experienced disruptions in the provision of services for patients with chronic noncommunicable diseases, including COPD; scheduled appointments were canceled, there were interruptions in the supply of medicines, and rehabilitation programs were suspended [13].

Low level of self-care

The patient's ability to self-care and self-manage their disease is a critical factor in outcome. This includes performing daily activities (hygiene, cooking, mobility) and adhering to treatment regimens (medication, inhalation, peak flow measurement, etc.). In many patients with severe COPD, this ability is reduced due to severe shortness of breath and muscle weakness; maintaining a complex treatment regimen requires assistance. Patients with low levels of self-care are more likely to skip procedures, unable to stick to a diet or engage in therapeutic exercise; they are at higher risk of injury, malnutrition, and depression. Cognitive impairment, as noted above, further reduces the ability to manage the disease independently. Therefore, they require additional support from medical staff and social services, regular monitoring, and the involvement of relatives. In this regard, the issue of safety becomes particularly important.

Patient safety

The safety of patients with COPD is considered to be a set of measures aimed at minimizing physical, psychological, and social threats. Patients with severe shortness of breath and muscle weakness are at increased risk of falls, so adapting the home, installing handrails, and using mobility aids are essential elements of care. Teaching patients how to use inhalers and oxygen systems safely remains

an important task: errors in inhalation technique or improper handling of oxygen concentrators can reduce the effectiveness of therapy and represent a real danger.

Psychological safety is equally important [28]. Social isolation, anxiety, and depression increase the likelihood of treatment refusal, which requires regular contact with medical professionals, psychotherapists, and support groups. Infectious safety is ensured through vaccination, hygiene measures, and proper equipment care. Monitoring at home (e.g., using pulse oximeters and telemedicine) allows for the timely detection of exacerbations, but requires training and support for elderly patients.

Particular attention should be paid to the risks of medical error in this category of patients. Cognitive impairment, depression, and social isolation increase the likelihood of medication errors, dosing errors, missed inhalations, and incorrect use of equipment. Communication difficulties between doctor and patient, as well as healthcare system overload, increase the likelihood that some prescriptions will be misunderstood or not followed at all. In addition, digital inequality complicates the use of telemedicine and leads to delays in diagnosis and treatment correction. In this way, patient safety in this context means not only preventing injuries or infections, but also reducing the risk of medical error caused by the vulnerability of this group.

In this way, patient safety is a fundamental part of management and is closely linked to subsequent steps in rehabilitation and the organisation of long-term care.

Increasing self-care and involving caregivers

For patients with limited self-care abilities, support and rehabilitation are key. In addition to pulmonary rehabilitation (a program aimed at strengthening the respiratory muscles and improving exercise tolerance, which helps reduce shortness of breath and improve quality of life [12], general strengthening activities are also beneficial: physical therapy, endurance exercises, and breathing exercises. Even simply walking around the room with breaks improves physical fitness and helps with everyday tasks.

When a patient is unable to cook, go to the store, or maintain hygiene on their own, it is important to formally recognize their need for assistance: arrange for a social worker or nurse to make regular visits. Relatives should be trained in basic care skills, from replacing oxygen cannulas to assisting with breathing exercises and monitoring changes in condition. Involved caregivers become part of the patient's care team, and technical aids (walkers, oxygen concentrators, nebulizers, adapted bath seats) make life easier. However, the initiative to prescribe such aids should come from the doctor and social services.

Features of the inpatient stage

Although the main focus is on outpatient care, the inpatient stage is also important. Elderly patients are at high risk of delirium due to their new environment and acute illness. Prevention requires creating an orienting environment: maintaining a familiar daily routine, preventing dehydration, and controlling pain. In cases of cognitive impairment, staff should pay more attention to the patient, helping them adapt to the hospital environment. It is important to start preparing for discharge in advance, involving relatives or social services; the practice of follow-up calls after severe COVID-19 has proven effective in monitoring recovery and identifying needs in a timely manner. A consultation with a psychiatrist may be necessary in the hospital, especially if the patient is depressed or anxious, and the interactions of psychotropic drugs with the main treatment should be carefully considered.

The pandemic has shown that access to technology (video conferencing, telephone) is becoming critical for maintaining contact. Healthcare professionals should help patients connect with relatives to reduce anxiety and loneliness. Hospitalization also provides an opportunity to involve a multidisciplinary team–physical therapists, dietitians, social workers–and teach the patient and their family self-care skills, including the proper use of inhalers and breathing exercises.

Transition to a biopsychosocial model of care

Practical experience has shown that the management of patients with COPD and long COVID should be carried out by an extended team: doctors, nurses, rehabilitation specialists, psychologists, social workers, and, if necessary, legal representatives. Non-medical factors–social, cognitive, behavioral–significantly modify disease outcomes. Neglecting these factors can negate the effect of modern inhalers or antiviral therapy. Adherence to treatment is a key variable: a high level of adherence to inhalation therapy reduces the risk of hospitalization by 51% [24], while socially disadvantaged and lonely patients are more likely to discontinue treatment.

The risks discussed are interrelated and often form a "vicious circle": old age is often associated with social isolation and cognitive impairment, which reduces the ability to self-care and makes it difficult to use telemedicine. A comprehensive approach involves identifying such groups and targeting resources: creating registries of lonely patients, regular calls

from healthcare workers, assigning a social worker to each patient after discharge, and providing free internet access for retirees. All of this requires cross-sectoral collaboration and the contribution of a patient-centered healthcare system. Countries with strong home care and developed family doctor services are better at managing chronically ill patients during crises.

Conclusion.

Non-medical factors–advanced age, social isolation, cognitive and mental disorders, limited access to medical care and technology, and low self-care ability–have a significant impact on the management of patients with COPD and long COVID.

These factors reduce adherence to treatment, make it difficult to follow medical recommendations, and can negate the effects of even modern therapeutic interventions, increasing the risk of acute complications, hospitalizations, and death. Optimal management requires a multidimensional, person-centered approach: social and psychological support, education and involvement of caregivers, regular monitoring of psycho-emotional status, and assistance in overcoming the digital divide. The development of primary home care, accessible telemedicine services, and social support programs, as well as the work of multidisciplinary teams, can increase adherence and improve prognosis. Ultimately, effective treatment of chronic respiratory diseases requires the integration of medical and social determinants of health and the creation of a supportive environment for each patient.

Bibliography.

1. Ambrose A.F., Paul G., Hausdorff J.M. *Risk factors for falls among older adults: A review of the literature.* Maturitas, 2013, vol. 75, no. 1, pp. 51-61. ISSN 0378-5122. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23415203/
2. Bandura A. *Principles of Behavior Modification*. New York: Holt, Rinehart and Winston, 1969. ISBN 0137099819. https://openlibrary.org/works/OL74897W/Principles_of_behavior_modification
3. Bolton D., Gillett G. *The Biopsychosocial Model of Health and Disease: New Philosophical and Scientific Developments*. Cham: Palgrave Pivot, 2019. ISBN 9783030169203. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK552030/
4. Bu Feifei, Philip K., Fancourt D. *Social isolation and loneliness as risk factors for hospital admissions for respiratory disease among older adults.* Thorax, 2020, vol. 75, no. 7, pp. 597-599. ISSN 0040-6376. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32317268/
5. Campbell N.L. et al. *Association between cognitive impairment and medication self-management in older adults: A systematic review.* Journal of the American Geriatrics Society, 2012, vol. 60, no. 10, pp. 2081-2090. ISSN 0002-8614. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23039254/
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Health Effects of Social Isolation and Loneliness*. CDC Social Connection, 15 May 2024. https://www.cdc.gov/social-connectedness/risk-factors/index.html
7. Choi N. G., Choi B. Y., Marti C. Nathan. *Digital divide among homebound and semi-homebound older adults.* Journal of Applied Gerontology, 2025, vol. 44, no. 6, pp. 970-980. ISSN 0733-4648. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39412183/
8. Cleveland Clinic. *Pulmonary Rehabilitation.* Cleveland Clinic, 2025. https://my.clevelandclinic.org/health/treatments/pulmonary-rehabilitation
9. Engel George L. *The need for a new medical model: a challenge for biomedicine.* Science, 1977, vol. 196, no. 4286, pp. 129-136. ISSN 0036-8075. DOI: 10.1126/science.847460.
10. Garvey C. *Pulmonary rehabilitation in persons with COPD*. Respiratory Care, 2023, vol. 68, no. 7, pp. 983-997. ISSN 0020-1324. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37353335/
11. Giraud V., Roche N. *Misuse of corticosteroid metered-dose inhaler is associated with decreased asthma stability.* European Respiratory Journal, 2002, vol. 19, no. 2, pp. 246-251. ISSN 0903-1936. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11866004/
12. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). *GOLD report 2025: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD*. 2025. https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2024/11/GOLD-2025-Report-v1.0-15Nov2024_WMV.pdf
13. Haileamlak Abraham. *The impact of COVID-19 on non-communicable diseases.* Ethiopian Journal of Health Sciences, 2022, vol. 32, no. 1, pp. 1-2. ISSN 1029-1857. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8864391/
14. Huerne Katherine, Rolles Julie, Laster Noar et al. *Epidemiological and clinical perspectives of long COVID syndrome.* American Journal of Medicine Open, 2023, vol. 9, 100033. ISSN 2667-0892. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36687833/
15. Kim D. *A nationwide study of risk factors for long COVID and its economic and mental health consequences in the United States.* Communications Medicine, 2025, vol. 5, Article 104. ISSN 2730-664X. https://www.nature.com/articles/s43856-025-00759-0
16. Lam K., Lu Amy D., Shi Ying, Covinsky Kenneth E. *Assessing telemedicine unreadiness among older adults in the United States during the COVID-19 pandemic.* JAMA Internal Medicine, 2020, vol. 180, no. 10, pp. 1389-1391. ISSN 2168-6106. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32744593/
17. Le Khac Bao, Nguyen Dang K., Le Thi K. Chi, Nguyen Tuan Anh. *Prevalence and factors affecting appropriate inhaler use in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease: A prospective study.* Journal of Clinical Medicine, 2023, vol. 12, no. 13, 4420. ISSN 2077-0383. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37445455/

18. Mao Alice, Tam Lydia, Xu Audrey et al. *Barriers to telemedicine video visits for older adults in independent living facilities: Mixed methods cross-sectional needs assessment.* JMIR Aging, 2022, vol. 5, no. 2, e34326. ISSN 2562-7604. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9066341/
19. McCormick Brooke. *Social isolation linked to increased mortality in patients with COPD.* American Journal of Managed Care, 26 Nov 2024. ISSN 1088-0224. https://www.ajmc.com/view/social-isolation-linked-to-increased-mortality-in-patients-with-copd
20. Rahi Mandeep Singh, Thilagar Bright, Balaji Swetha et al. *The impact of anxiety and depression in chronic obstructive pulmonary disease.* Advances in Respiratory Medicine, 2023, vol. 91, no. 2, pp. 123-134. ISSN 2451-9024.
21. Satcher D. *Include a social determinants of health approach to reduce health inequities.* Public Health Reports, 2010, vol. 125, suppl. 4, pp. 6-7. ISSN 0033-3549. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2882968/
22. Siraj R. A. *Comorbid cognitive impairment in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Current understanding, risk factors, implications for clinical practice, and suggested interventions.* Medicina (Kaunas), 2023, vol. 59, no. 4, 732. ISSN 1010-660X. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37109690/
23. Unni E. J., Farris Karen B. *Unintentional non-adherence and belief in medicines in older adults.* Patient Education and Counseling, 2011, vol. 83, no. 2, pp. 265-268. ISSN 0738-3991. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20576339/
24. Wang Jun, Li Xuanlin, Lei Siyuan, et al. *Risk of dementia or cognitive impairment in COPD patients: A meta-analysis of cohort studies.* Frontiers in Aging Neuroscience, 2022, vol. 14, Article 962562. ISSN 1663-4365. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36158542/
25. World Health Organization (WHO). Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Geneva: WHO Regional Office for the Eastern Mediterranean, 2025. https://www.emro.who.int/health-topics/chronic-obstructive-pulmonary-disease-copd/index.html
26. World Health Organization Commission on Social Determinants Of Health. *Closing the Gap in a Generation: Health Equity through Action on the Social Determinants of Health*. Geneva: World Health Organization, 2008. ISBN 9789241563703. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-IER-CSDH-08.2
27. World Health Organization. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Geneva: WHO Regional Office for the Eastern Mediterranean, 2025. https://www.emro.who.int/health-topics/chronic-obstructive-pulmonary-disease-copd/index.html
28. World Health Organization. *Patient safety: Global action on patient safety*. Geneva: World Health Organization, 2019. ISBN 9789241516358. https://apps.who.int/iris/handle/10665/310941
29. World Health Organization. Post COVID-19 condition (long COVID). In: *WHO Fact Sheet*, 26 February 2025. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/long COVID-19-condition-(long-covid)

CZU : 616.24-002-036.8:61-071:61-084.4
DOI : https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.3-83.32

NATIONAL CLINICAL PROTOCOLS IN PHTHISIOPULMONOLOGY: EVALUATION AND ENSURING QUALITY AND SAFETY

Serghei PISARENCO[1], Dr. Habil. (Med.), Assoc. Prof.
Constantin PISARENCO[2], Doctor of Law, Assoc. Prof.
[1]PMSI Institute of Pneumology "Chiril Draganiuc", Chișinău
[2] Free International University of Moldova (ULIM), Chisinau
e-mail: *serghei.pisarenco@gmail.com*

Summary.
In the context of healthcare reform in the Republic of Moldova, national clinical protocols are becoming particularly important. Their main purpose is to standardize diagnosis and treatment, reduce medical risks, improve patient safety, and serve as a guideline for medical and forensic examinations. This study is devoted to the analysis of phthisiopulmonological protocols. It identified the most significant nosologies, assessed the frequency of protocol updates, and examined the medical and legal risks associated with the untimely revision of documents. In the Republic of Moldova, 10 protocols for adults and 14 for children have been approved. They cover diseases and conditions such as tuberculosis, pneumonia, chronic obstructive pulmonary disease, sarcoidosis, idiopathic interstitial pneumonitis, bronchiectasis, obstructive sleep apnea syndrome, smoking cessation, and a number of rare diseases. The average age of the protocols for adults is 5.7 years, which indicates the need for their accelerated revision. A medical-legal analysis has shown that untimely updating of protocols reduces their evidential value and increases the risk of liability for healthcare professionals.
Keywords: phthisiopulmonology, national clinical protocols, patient safety, quality of medical care, medical error, forensic examination.

Rezumat. Protocoale clinice naționale în ftiziopneumologie: evaluarea și asigurarea calității, și siguranței.
În contextul reformării sistemului de sănătate din Republica Moldova, protocoalele clinice naționale capătă o importanță deosebită. Scopul lor principal este de a asigura standardizarea diagnosticării și tratamentului, reducerea riscurilor medicale, creșterea nivelului de siguranță a pacienților, precum și utilizarea lor ca orientare în efectuarea expertizelor medicale și judiciare. Prezenta cercetare este dedicată analizei protocoalelor ftiziopneumologice. În cadrul acesteia, a fost determinată acoperirea celor mai semnificative nozologii, a fost evaluată frecvența actualizării protocoalelor și au fost analizate riscurile medicale și juridice care apar în condițiile revizuirii întârziate a documentelor. În Republica Moldova au fost aprobate 10 protocoale pentru adulți și 14 pentru copii. Acestea acoperă boli și afecțiuni precum tuberculoza, pneumonia, boala pulmonară obstructivă cronică, sarcoidoza, pneumonita interstițială idiopatică, bronșiectazia, sindromul de apnee obstructivă în somn, renunțarea la fumat, precum și o serie de boli rare. Vârsta medie a protocoalelor pentru adulți este de 5,7 ani, ceea ce indică necesitatea revizuirii accelerate a acestora. Analiza medico-juridică a arătat că actualizarea întârziată a protocoalelor reduce semnificația lor probatorie și crește riscul de răspundere a personalului medical.
Cuvinte cheie: ftiziopneumologie, protocoale clinice naționale, siguranța pacienților, calitatea asistenței medicale, erori medicale, expertiză judiciară.

Резюме. Национальные клинические протоколы во фтизиопневмологии: оценка и обеспечение качества, и безопасности.
В условиях реформирования системы здравоохранения Республики Молдова особую значимость приобретают национальные клинические протоколы. Их основная цель заключается в обеспечении стандартизации диагностики и лечения, снижении медицинских рисков, повышении уровня безопасности пациентов, а также в использовании в качестве ориентира при проведении медицинских и судебных экспертиз. Настоящее исследование посвящено анализу фтизиопневмологических протоколов. В его рамках был определен охват наиболее значимых нозологий, проведена оценка частоты обновления протоколов, а также рассмотрены медицинские и правовые риски, возникающие в условиях несвоевременного пересмотра документов. В Республике Молдова утверждено 10 протоколов для взрослых и 14 – для детей. Они охватывают такие заболевания и состояния, как туберкулез, пневмония, хроническая обструктивная болезнь легких, саркоидоз, идиопатические интерстициальные пневмонии, бронхоэктазы, синдром обструктивного апноэ сна, отказ от курения, а также ряд редких заболеваний. Средний возраст протоколов для взрослых составляет 5,7 года, что свидетельствует о необходимости ускоренного их пересмотра. Медико-правовой анализ показал, что несвоевременное обновление протоколов снижает их доказательную значимость и повышает риск наступления ответственности медицинских работников.
Ключевые слова: фтизиопневмология, национальные клинические протоколы, безопасность пациентов, качество медицинской помощи, медицинские ошибки, судебная экспертиза.

Introduction.

Modern healthcare is unthinkable without mechanisms that ensure the quality and safety of medical care. The World Health Organization defines clinical protocols as systematically developed guidelines designed to facilitate informed solutions in the provision of medical care [17]. They are based on a systematic review of evidence and an assessment of the balance between benefits and risks. The use of protocols reduces unnecessary variability in medical practice, improves clinical effectiveness, enhances patient safety, and promotes a consistent approach to diagnosis and treatment [11, 17]. In addition, the use of protocols contributes to the formation of a culture of safety: healthcare professionals receive clearly structured algorithms, patients are better informed about the treatment process, and the effectiveness of the system becomes measurable and transparent [17].

At the national level, clinical protocols are not only tools for practical medicine, but also regulatory acts that are mandatory for implementation [13, 14]. In accordance with Moldova's "Methodology for the Development and Implementation of Regulatory Standardization Acts for Health Services" clinical guidelines, protocols, and algorithms are considered acts that ensure the quality and safety of medical services [14]. At the same time, protocols are not an absolute legal standard for doctors, which requires careful analysis of the legal context [5].

The Law on the Medical Profession in the Republic of Moldova defines "medical error" as a professional action or inaction that causes harm to a patient and civil liability [15].

The fundamental principles of the profession include respect for patient rights, maintaining professional competence, and maintaining confidentiality [17]. In addition, the Law on Patient Rights enshrines the right to receive quality medical care, the possibility of informed choice, and participation in decision-making. In this way, failure to comply with current protocols may be considered a violation of a doctor's professional duties [15].

The significance of this issue is amplified in the field of phthisiopulmonology. Tuberculosis remains one of the leading causes of death from infectious diseases: in 2023, according to the World Health Organization, 10.8 million people fell ill, and the number of deaths reached 1.25 million [19]. Other respiratory diseases also represent a significant threat. For example, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) was the fourth leading cause of death worldwide in 2021, resulting in 3.5 million deaths [21]. Pneumonia, in turn, remained the leading cause of death among children under five years of age [17].

The Republic of Moldova continues to have a high incidence of tuberculosis, with an increase in the number of resistant strains and exacerbating socio-economic factors, which requires the improvement of preventive and therapeutic strategies [19]. However, to date, there have been no systematic studies aimed at evaluating the effectiveness of national clinical protocols and identifying the legal consequences of their untimely updating [13, 15].

The aim of this study is to conduct a comprehensive analysis of national clinical protocols in phthisiopulmonology as a tool for improving the quality of medical care and ensuring patient safety [17].

Materials and methods.

The work was analytical in nature and was carried out using a comprehensive methodological approach that included regulatory, statistical, and comparative legal analysis. The sources used were national regulatory legal acts governing the activities of medical workers. In addition, orders of the Ministry of Health regulating clinical protocols for phthisiopulmonology were studied. The dates of their introduction were verified on the official website of the Ministry of Health, with each protocol being compared with the order. A systematic search for scientific literature was conducted in the PubMed, Cochrane Library, Scopus, and Clarivate databases, as well as in the national resources ibn.idsi.md, legis.md, and dissercat.com. Publications on clinical protocols, medical errors, patient safety, and lung diseases were analyzed. Particular attention was paid to WHO documents from 2024–2025, which made it possible to assess the compliance of MD protocols with international recommendations.

Results and discussion.

Structure and coverage of national clinical protocols

As of early September 2025, there are ten clinical protocols in place in the Republic of Moldova that regulate the diagnosis and treatment of adult patients with pulmonary diseases [13]. These include the protocol on community-acquired pneumonia, approved by order of March 30, 2020 [13, 17], and the document on Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), adopted by the same regulatory act [21]. Of particular importance is the new version of the tuberculosis protocol, which covers diagnosis, treatment, and prevention [19]. In April 2020, protocols on sarcoidosis and idiopathic interstitial pneumonitis were additionally approved [6, 9, 10]. The current documents also include a protocol for nosocomial pneumonia, regulations for bronchiectasis

[4], guidelines for obstructive sleep apnea syndrome [16], a smoking cessation program for adults, and a protocol for allergic bronchopulmonary aspergillosis [4]. This list demonstrates a fairly broad coverage of both infectious and chronic respiratory diseases [12, 17]. However, the average age of most documents exceeds five years, indicating the need for their updating [13].

Fourteen approved clinical protocols are used in pediatric practice [13]. They cover such nosologies as tuberculosis in children [19], cystic fibrosis [2], wheezing in children, aspiration of foreign bodies into the respiratory tract in children, community-acquired pneumonia in children [17], chronic bronchitis in children, bronchiectasis in children [4], acute bronchiolitis in children, pulmonary aspergillosis in children, bronchopulmonary dysplasia in children, pneumocystosis in children, obliterative bronchiolitis in children, primary ciliary dyskinesia in children, smoking cessation in children and adolescents [20]. The dates of approval of these documents vary from 2016 to 2025 [13].

Analysis of the coverage of nosological categories

An analysis of current clinical protocols allows us to identify several main groups of diseases [12]. Respiratory tract infections include community-acquired and nosocomial pneumonia [17], as well as bronchiolitis. Chronic obstructive diseases include COPD [21], bronchiectasis [4], and chronic bronchitis. Specific infections, represented by tuberculosis [19] and pneumocystosis, constitute a separate category. The group of systemic inflammatory diseases includes sarcoidosis [9] and idiopathic interstitial pneumonitis [6, 10]. Among rare genetic pathologies, cystic fibrosis [2] and primary ciliary dyskinesia are regulated. In addition, allergic and fungal diseases are covered, including allergic bronchopulmonary aspergillosis [4]. Protocols have also been developed for obstructive sleep apnea syndrome and smoking cessation programs [20].

In this way, the Moldavian clinical protocols cover a wide range of nosologies relevant to both adults and children [13]. At the same time, significant gaps have been identified: there are no separate protocols for bronchial asthma, sarcoidosis in children [9] and interstitial diseases in children [6, 10], as well as for COVID-19 infection [18]. It should be noted that the official protocol for COVID-19 (NCP-371 Provisional NCP "New Coronavirus Infection") was developed in 2020, but was subsequently archived after the epidemiological situation stabilized [18].

A quantitative analysis showed that of the 24 clinical protocols, ten are intended for the adult population and fourteen for children [13]. Among them, 45% of the documents are devoted to infectious and inflammatory diseases, including tuberculosis and pneumonia [17, 19], and bronchiolitis; 25% are devoted to chronic obstructive diseases such as COPD, bronchiectasis and chronic bronchitis [4, 21]; about 20% are protocols for rare genetic and allergic pathologies [2, 6]; 10% are devoted to smoking cessation programs [20]. This structure reflects the priority of diseases with a high epidemiological burden and generally corresponds to the structure of morbidity in the population [17]. However, the limited number of documents regulating the management of patients with COPD and bronchiectasis indicates insufficient attention to these pathologies, which, according to the World Health Organization, rank fourth among the causes of mortality worldwide [21].

Updates and frequency of updates

To assess the relevance of national clinical protocols, the time interval between their approval date and September 12, 2025 was calculated [13]. The analysis showed that the average "age" of documents for the adult population is 5.7 years, while for pediatric protocols it is 3.1 years. Of the ten protocols for adults, eight (80%) were approved more than five years ago, indicating that they are outdated [13].

The most critical situation appears to be with documents on bronchiectasis [4] and obstructive sleep apnea syndrome [16], which have not been revised since 2017. In pediatric practice, protocols are updated more regularly: by the end of 2025, only one document (community-acquired pneumonia in children) was more than five years old [17]. It is noteworthy that in 2025, several protocols were updated simultaneously, including wheezing in children, chronic bronchitis in children, bronchiectasis in children [4], which indicates increased attention to the problems of pediatric respiratory pathology.

International sources emphasize that clinical guidelines need to be revised when new evidence emerges, new therapeutic interventions are introduced, key clinical outcomes change, or the resource base for treatment transforms [11]. The rapid evolution of medical knowledge in the field of phthisiopulmonology, including the introduction of short-term tuberculosis chemoprophylaxis regimens [19], the use of new drugs [6, 10], and the revision of approaches to the treatment of COPD [21], makes it necessary to regularly update national documents [12]. In 2024, the World Health Organization represented new recommendations for the preventive treatment of tuberculosis, including a six-month regimen with Levofloxacinum for contacts of patients with multidrug-resistant forms of the disease [19].

Table 1.

National Clinical Protocols for Phthisiopulmonology

№	Title of National Clinical Protocol (NCP)		Anul aprobării
Adult			
1.	NCP-3	Community-acquired pneumonia in adults	**2020**
2.	NCP-18	Chronic obstructive pulmonary disease	2024
3.	NCP-123	Tuberculosis in adults	**2020**
4.	NCP-186	Sarcoidosis in adults	**2020**
5.	NCP-187	Idiopathic interstitial pneumonitis	**2020**
6.	NCP-203	Nosocomial pneumonia in adults	**2020**
7.	NCP-275	Bronchiectasis in adults	**2017**
8.	NCP-276	Obstructive sleep apnea syndrome	**2017**
9.	NCP-335	Smoking cessation	**2018**
10.	NCP-391	Allergic bronchopulmonary aspergillosis	2021
Child			
1.	NCP-55	Tuberculosis in children	2023
2.	NCP-93	Cystic fibrosis	2021
3.	NCP-98	Wheezing in children	2025
4.	NCP-99	Aspiration of foreign bodies into the respiratory tract in children	2021
5.	NCP-100	Community-acquired pneumonia in children	**2016**
6.	NCP-101	Chronic bronchitis in children	2025
7.	NCP-126	Bronchiectasis in children	2025
8.	NCP-149	Acute bronchiolitis in children	2021
9.	NCP-392	Pulmonary aspergillosis in children	2021
10.	NCP-393	Bronchopulmonary dysplasia in children	2021
11.	NCP-407	Pneumocystosis in children	2022
12.	NCP-415	Obliterative bronchiolitis in children	2022
13.	NCP-416	Primary ciliary dyskinesia in children	2022
14.	NCP-430	Smoking cessation in children and adolescents	2024

Note: *NCPs subject to urgent review are highlighted in bold.*

The prompt inclusion of such changes in national protocols is critical to maintaining their compliance with international standards [11, 17].

The WHO has previously noted that a number of European countries lack a unified regulatory framework for the development of clinical guidelines, and that the implementation of recommendations largely depends on the activity of professional associations. In the Republic of Moldova, the protocol system is developing more consistently: according to the WHO report on non-communicable diseases, 147 clinical protocols have been developed since 2008 in priority areas of healthcare, with a key feature being the presence of mandatory implementation indicators and their link to the remuneration scheme. At the same time, international recommendations point to the need for an accelerated review of protocols on priority topics, as well as the expansion of the competencies of nurses and primary care doctors.

Medical and legal risks of outdated protocols

The existence of a clinical protocol contributes to the standardization of diagnosis and treatment, ensuring the predictability of therapeutic outcomes and reducing variability in medical practice [17]. However, excessive formalization without taking into account new evidence can lead to the

inclusion of outdated or even potentially harmful recommendations in documents [12]. In the field of phthisiopulmonology, such risks are particularly significant: incorrectly chosen therapeutic tactics in the treatment of tuberculosis contribute to the development of drug resistance, and suboptimal management regimens for patients with COPD worsen disease control and increase the risk of complications [21].

International literature emphasizes that clinical guidelines are not an absolute legal standard; their use in court practice is limited due to the possibility of obsolescence, conflicts of interest, and the lack of consideration of individual patient characteristics [11]. At the same time, in a number of countries, compliance with protocols is considered by the courts as a sign of conscientious patient care, while ignoring them may be interpreted as a disregard for professional standards [15].

The legislation of the Republic of Moldova explicitly establishes the concept of "medical error" and liability for its commission. In accordance with the Law on the Doctor Profession, healthcare professionals are civilly liable for any harm caused. The Law on Health Protection imposes on the healthcare system the duty to ensure the quality and timeliness of medical care, while the Law on Patient Rights establishes the need to take into account the patient's opinion, ensure the availability of information, and respect the patient's dignity [15]. In a situation where the treatment provided does not comply with current protocols, the patient has legal grounds for making a claim. If the protocols themselves are no longer relevant, the doctor finds himself in a contradictory situation: to follow the official national document or to be guided by more modern international recommendations [5]. This conflict creates legal uncertainty and increases the likelihood of litigation [11].

Additional difficulties arise when interpreting clinical protocols in forensic medical examinations. An expert opinion should be based on a combination of factors: the provisions of the current protocol, modern scientific data, and the individual characteristics of the patient [11]. The absence of a regulatory document on a specific nosology or the existence of an outdated protocol significantly complicates the determination of the standard of medical care and increases the risk of conflicting interpretations [15].

International practice shows that clinical guidelines should be considered only as one source of information, which does not replace the professional judgment of an expert and does not exempt them from the need to take into account all the circumstances of a particular case [11]. It is important for the Republic of Moldova to enshrine a similar approach in law, supplementing it with mechanisms for regular review of protocols and systematic monitoring of their implementation in practice [13].

At the same time, statistical analysis confirms the scale of the problem. In 2019–2024, more than 1.200 forensic medical examinations were conducted in the Republic of Moldova, half of which were related to the assessment of the quality of medical care. The total number of examinations decreased by 2021, probably due to the COVID-19 pandemic, but later recovered. The proportion of cases related to the quality of medical care remains consistently high, at around 50%, and significantly exceeds the figures for previous decades [15].

A notable feature is the predominance of criminal proceedings: more than 98% of such examinations are initiated in the context of criminal cases, with a minimal number of civil claims. At the same time, there has been a shift in focus from surgical specialties to therapeutic disciplines (≈58% of cases). In the vast majority of situations (~70%), the reason for conducting an examination is the death of a patient [15].

In this way, forensic medical practice clearly demonstrates that the absence of up-to-date clinical protocols or their formal application creates significant difficulties in assessing the quality of medical care. This strengthens the argument in favor of a systematic update of documents, their regulatory rethinking, and the integration of international experience into national practice.

Liability for violation of medical care rules

Failure to comply with clinical protocols may result not only in civil liability but also, as noted above, in criminal liability. In accordance with Article 213 of the Criminal Code of the Republic of Moldova, negligent violation of the rules and methods of providing medical care by a doctor or other medical professional, resulting in serious harm to the health or death of a patient, shall be punished by up to three years' detention, with the additional revocation of the right to hold certain positions or engage in certain activities for a period of two to five years. In this way, criminal law reinforces civil law mechanisms of liability, emphasizing the need for strict compliance with current medical standards [15].

Case law demonstrates the practical application of this provision. In particular, in a 2016 court case, a neurosurgeon was found guilty under this article for violating surgical care standards, which led to the death of two patients. the court imposed a suspended prison

revocation and obliged him to pay compensation for moral damage to the families of the deceased. Such cases demonstrate that the absence of modern clinical protocols or their outdated nature complicates the conduct of forensic medical examinations and at the same time increases the likelihood of criminal prosecution of medical workers [15].

Consequently, the regular updating and expansion of national clinical protocols should be considered not only a medical task, but also a legal one, which is of key importance for protecting the interests of patients and the legal security of medical professionals.

The impact of protocols on patient safety

Research in the field of patient safety culture shows that countries with a developed system of clinical guidelines achieve higher levels of public satisfaction and trust in the healthcare system. In the Republic of Moldova, there is currently no systematic collection of data on patient safety, and no reliable national indicators have been developed. The results of surveys of medical staff using HSOPSC (Hospital survey on patient survey culture, HSOPSC) questionnaires revealed a need to improve infrastructure, supplies, staffing, and to foster a culture of mutual respect within medical teams, which is consistent with the findings of similar foreign studies [17].

It should be noted that the introduction of clinical protocols without simultaneous strengthening of the material and technical base and without appropriate training of medical personnel risks remaining a formal measure. At the same time, the existence of transparent and uniform standards allows patients to better understand their rights and regulatory authorities to objectively assess the quality of medical services provided [17].

In this way, clinical protocols should be considered an integral part of the patient safety system. Their effectiveness directly depends on institutional support, regular training of medical staff, systematic monitoring, and open dialogue between the medical community and society.

Comparison with international recommendations

National clinical protocols should be updated taking into account international experience and current recommendations from leading professional organizations [11, 12]. In the field of tuberculosis, the World Health Organization updated its guidelines for preventive treatment in 2024, including a 6-month regimen with Levofloxacinum for contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis and expanding the list of approved regimens [19]. NCP-18 Bronhopneumopatia obstructivă cronică 2024 takes into account standard approaches to therapy, but requires the adaptation of the latest recommendations and enhancement of control of preventive treatment. Studies conducted in the Republic of Moldova and Georgia have identified barriers to chemoprophylaxis, including limited availability of diagnostic tests, staff shortages, and low motivation among primary care doctors. This necessitates the inclusion of issues related to the training of medical staff, the clear organization of patient routing, and the development of motivational strategies in national documents.

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) remains one of the leading causes of death worldwide, with nearly 90% of fatalities occurring in low- and middle-income countries [21]. Contemporary GOLD international guidelines emphasize the importance of early diagnosis, individualized selection of bronchodilator therapy, smoking cessation, and vaccination [21]. NCP-18 on COPD notes the importance of inhalation therapy and pulmonary rehabilitation, but needs to be updated to reflect the emergence of fixed combinations of modern drugs, new inhalers, and improved approaches to risk stratification [1]. The smoking cessation protocol (NCP-335 Smoking cessation), approved in 2018, also needs to be revised, synchronized with the COPD protocol, and supplemented with a section on electronic cigarettes, which have become widespread in recent years [20, 21].

Pneumonia remains a significant infectious disease and the leading cause of death among children: in 2019, 740,180 children died from it, accounting for 14% of all deaths in this age group. International guidelines emphasize vaccination against Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae, early detection of severe forms, and rational use of antibiotics [17]. National clinical protocols for pneumonia – NCP-100 Community-acquired pneumonia in children (2016) and NCP-3 Community-acquired pneumonia in adults (2020) – include detailed algorithms for diagnosis and treatment [13]. However, they need to be updated to reflect data on antimicrobial resistance and the introduction of modern antibacterial drugs, including new macrolides and respiratory fluoroquinolones. In addition, integration with the national vaccination program and training of medical staff in methods of early detection of complications should be provided for [17].

With regard to sarcoidosis and rare and interstitial diseases, national protocols for sarcoidosis and idiopathic interstitial pneumonitis were approved in 2020, were an important step in the development of the regulatory framework. However, international professional communities, including the ERS and

ATS, are currently revising classifications and therapeutic approaches. The emergence of antifibrotic drugs such as Nintedanibum and Pirfenidonum should be reflected in national documents. The lack of protocols for children with interstitial diseases should be considered a significant gap that can lead to delays in diagnosis and uncertainty in the choice of therapeutic tactics.

The role of protocols in cost-effectiveness

The use of clinical protocols affects not only the quality of medical care, but also the rational use of healthcare system resources. The World Health Organization report on noncommunicable diseases notes that the Republic of Moldova has actively linked the implementation of clinical protocols to performance indicators and the remuneration system for healthcare workers [17]. This approach encourages compliance with standards, optimizes medical practice, and reduces the number of unnecessary interventions [11]. At the same time, economic efficiency directly depends on the relevance of the protocols. The use of outdated treatment regimens not only reduces clinical effectiveness but also leads to irrational use of resources [12]. In this regard, timely updating of documents and systematic monitoring of their implementation should be considered as an investment in the sustainability of the national health system, ensuring its financial balance and long-term effectiveness [17].

Recommendations.

As a priority, it is necessary to accelerate the process of updating clinical protocols [13, 17]. A clear schedule for their revision should be approved, with a frequency of at least once every three to five years, in accordance with the recommendations of the World Health Organization and the principles of evidence-based medicine [17]. For areas where the evidence base is changing particularly rapidly, such as tuberculosis [19] or COVID-19 [18], it is advisable to provide for an annual review of documents [11]. The implementation of this task requires the formation of interdisciplinary working groups, including clinicians, pharmacologists, lawyers, and representatives of patient organizations.

The next step is to expand the coverage of nosological categories [12]. In particular, it is necessary to develop separate protocols for bronchial asthma [1, 8], childhood sarcoidosis [9], interstitial lung diseases in children [6, 10], long COVID syndromes [18], and multifactorial rehabilitation after severe forms of pneumonia [12]. Such documents are already presented in international guidelines and are clinically relevant for the conditions in Moldova [7, 21].

It is important to integrate the legal aspect into the national protocol system [5]. Regulatory documents should include provisions establishing the legal status of clinical protocols: they should be considered as recommended standards based on the best available empirical evidence, without replacing clinical judgment. Failure to comply with a protocol without sufficient medical justification may be interpreted as a breach of professional duty [15]. To ensure uniform practice, guidelines should be developed for forensic medical experts on the use of protocols in assessing cases of medical errors [11].

Monitoring of implementation and the reporting system require special attention. The Ministry of Health should guarantee free access to protocols [13], conduct regular audits of their application, and publish reports on compliance with key indicators [17]. It would be rational to create an electronic platform where healthcare institutions can track the implementation of recommendations and the timeliness of their updates [11]. Implementation indicators should be integrated into the financial incentive system, as has already been done for programs aimed at combating non-communicable diseases [17].

Finally, training and transforming professional culture are of particular importance. Systematic training of doctors and medical staff in the application of clinical protocols [13], the adoption of modern therapeutic approaches, and effective communication with patients will contribute to the formation of a culture of safety. Compliance with protocols should be seen as part of professional ethics, not just a formal requirement. Educational programs for medical professionals should include courses on evidence-based medicine, clinical guidelines, and bioethics, as well as develop mechanisms for feedback from patients.

Prospects for further research

This study represents only some of the issues related to the development, updating, and implementation of national clinical protocols. Further empirical research is needed to assess their practical impact. Of particular interest is the analysis of the impact of protocol use on clinical outcomes, mortality rates, and patient satisfaction with the medical care provided [17]. Another promising area is a comparative study of court cases related to medical errors before and after the implementation of protocols. Such an analysis will allow for an objective assessment of their role in shaping law enforcement practices and reducing the legal vulnerability of healthcare professionals [15].

The development of digital tools to support clinical decision-making, integrated into electronic medical

records, is gaining importance. The use of such technologies can improve protocol accuracy, reduce the likelihood of errors, and ensure a personalized approach to patient care [10, 11]. It is equally important to study the attitudes of patients toward treatment standards and their level of involvement in the medical decision-making process [17]. Taking into account the cultural and social characteristics of the Republic of Moldova will increase the level of trust in protocols and adapt them to the expectations of society, which will be an important condition for the successful implementation of the strategy to improve the quality and safety of medical care [13].

Conclusion.

National clinical protocols represent a key tool for ensuring patient safety, improving the quality of medical care, and strengthening legal certainty in the healthcare field. An analysis of the Republic of Moldova's phthisiopulmonological protocols has shown that significant progress has been made in recent years in establishing a regulatory framework that covers a wide range of diseases, including tuberculosis, chronic obstructive pulmonary disease, various forms of pneumonia, and rare genetic and allergic pathologies.

At the same time, a significant part of the documents regulating the provision of care to the adult population has become outdated. The average age of the protocols exceeds five years, and more than half of them have not been revised since 2017, which reduces their clinical value and increases the probability of legal conflicts. International organizations emphasize the need for regular and dynamic updating of guidelines, taking into account new scientific evidence and the introduction of innovative technologies.

Patient safety and legal protection for healthcare professionals should be viewed as complementary components of a single system. The patient has a legal right to receive modern and high-quality medical care, while the state is responsible for ensuring the availability, accessibility, and relevance of clinical protocols. Achieving these goals requires a comprehensive approach that includes regulatory consolidation of the status of protocols, regular review and expansion of the range of nosologies covered, systematic training of medical staff, introduction of digital decision support tools, and active patient participation in the development and evaluation of standards.

Only if these measures are implemented will national clinical protocols become an effective mechanism for improving the safety and quality of medical care and helping to strengthen public confidence in the healthcare system.

Bibliography.

1. Agusti A., Vogelmeier C. F. *GOLD 2024: a brief overview of key changes.* Jornal Brasileiro de Pneumologia, 2023, vol. 49, nr. 6, e20230369. DOI 0.36416/18063756/e20230369.
2. Alameeri A., Capraz Yavuz Burcu, Lucca Francesca, Bambir Ivan, Famulska Paulina; Wrobel Folescu Cohen Renata. *Cystic fibrosis year in review 2024.* Journal of Cystic Fibrosis, 2025, vol. 24, nr. 2, p. 218223. DOI 10.1016/j.jcf.2025.02.012.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). RSV vaccine guidance for adults – interim recommendations. 8 июля 2025 г. https://www.cdc.gov/rsv/recommendations/adults.html.
4. Choi Hayoung, McShane Pamela J., Aliberti Stefano, Chalmers James D. *Bronchiectasis management in adults: state of the art and future directions.* European Respiratory Journal, 2024, vol. 63,
5. Commonwealth of Independent States (CIS). Legislation of 11 countries members of CIS. Moldova [online]. CISLegislation.com. https://cis-legislation.com/search.fwx?countryid=7.
6. Cottin V. *Criteria for Progressive Pulmonary Fibrosis: Getting the Horse Ready for the Cart.* American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2023, vol. 207, nr. 1, p. 1113.
7. Global Initiative for Asthma (GINA). COVID19 and asthma – global strategy for asthma management and prevention [online]. 26 апреля 2021 г. https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/04/200421-25COVID-19-and-Asthma.pdf.
8. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2025. Updated May 2025". https://ginasthma.org/2025-gina-strategy-report/.
9. Kashyap Surender, Bhardwaj Manisha. *New sarcoidosis guidelines: Are we near to perfection?* Lung India, 2022, vol. 39, nr. 3, p. 217219. DOI 10.4103/lungindia.lungindia_159_22.
10. Kondoh Yasuhiro, Inoue Yoshikazu. *Progressive Pulmonary Fibrosis: Current Status in Terminology and Future Directions.* Advances in Therapy, 2025 Jul., vol. 42, nr. 7, p. 29883001.
11. Matthys B., Jafaar L., Ahmed S. et al. *Development and implementation of a digital clinical decision support system to improve primary healthcare delivery in a refugee setting in Chad.* BMC Primary Care, 2025, vol. 26, article 113.
12. Migliori Giovanni B., Marx F. M., Ambrosino N. et al. *Clinical standards for the assessment, management and rehabilitation of posttuberculosis lung disease.* International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 2021, vol. 25, nr. 10, p. 769783.
13. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. Ghiduri, protocoale, standarde [online]. https://ms.gov.md/legislatie/ghiduri-protocoale-standarde/.

14. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. Metodologia de elaborare și implementare a actelor normative de standardizare a serviciilor de sănătate (Ordinul MS nr. 1024 din 12.12.2024) [online]. https://ms.gov.md/wp-content/uploads/2025/07/Ordinul-MS-nr.-1024-din-12.12.2024-cu-privire-la-aprobarea-Metodologiei-de-elaborare-si-implementare-a-actelor-normative-de-standardizare-a-serviciilor-de-sanatate.pdf.
15. Republica Moldova. Parlamentul. COD Nr. 985 din 18-04-2002. Codul Penal al Republicii Moldova* Publicat: 14-04-2009 în Monitorul Oficial Nr. 72-74 art. 195. MODIFICAT LP257 din 16.12.20, MO353-357/22.12.20 art.288; în vigoare 01.01.21. https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=125325&lang=ro
16. Slowik Jennifer M., Sankari Abdulghani, Collen Jacob F. *Obstructive Sleep Apnea.* StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; updated 4 March 2025. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499876/.
17. World Health Organization (WHO). Global patient safety action plan 2021–2030: towards eliminating avoidable harm in health care. Geneva: WHO, 2021. ISBN 9789240032705.
18. World Health Organization (WHO). Post COVID19 condition (long COVID). Fact sheet, 26 February 2025 [online]. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/post-covid-19-condition-(long-covid).
19. World Health Organization (WHO). TB preventive treatment: new recommendations on levofloxacin for contacts of multidrug and rifampicinresistant tuberculosis. News release, 9 September 2024 [online]. https://www.who.int/news/item/09-09-2024-who-releases-updated-guidelines-on-tuberculosis-preventive-treatment.
20. World Health Organization (WHO). WHO clinical treatment guideline for tobacco cessation in adults. Geneva: WHO, 2024. ISBN 9789240096431.
21. World Health Organization (WHO); Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2025 report) [online]. Geneva: GOLD, 15 Nov 2024. https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2024/11/GOLD-2025-Report-v1.0-15Nov2024_WMV.pdf.
22. World Intellectual Property Organization (WIPO). Obstructive Sleep Apnea Treatment: Biological Tendon Tether Technology [online]. https://www.wipo.int/portal/en/index.html.

CZU: 616.2:614.39(478)
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.3-83.33

TELEMEDICINE IN PHTHISIOPULMONOLOGY MOLDOVA: MEDICAL EFFECTS AND LEGAL FRAMEWORK

Constantin PISARENCO[1], Doctor of Law, Assoc. Prof.
Serghei PISARENCO[2], Dr. Habil. (Med.), Assoc. Prof.
[1] Free International University of Moldova (ULIM), Chisinau
[2] PMSI Institute of Pneumology "Chiril Draganiuc", Chișinău
e-mail: *constantin.pisarenco@gmail.com*

Summary.
Telemedicine, defined as the provision of medical care through information and communication technologies, has become an effective tool for improving the management of respiratory diseases. In Moldova, where the prevalence of tuberculosis, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), asthma, and cystic fibrosis remains high, the implementation of telemedical solutions can expand access to specialized care, enhance patients' adherence to therapy, and reduce the burden on the healthcare system. This article analyzes international studies, national legal frameworks, and the experience of pilot projects. The advantages and barriers are identified, including insufficient infrastructure, low digital literacy, legal uncertainty, and the risk of criminal liability of physicians for negligence. Measures are proposed to improve legislation, strengthen infrastructure, and introduce a system of professional liability insurance.
Keywords: telemedicine, phthisiopulmonology, Republic of Moldova, tuberculosis, COPD, asthma, criminal liability.

Rezumat. Soluții de telemedicină pentru ftiziopneumologie în Republica Moldova: oportunități și limitări.
Telemedicina, definită ca acordarea la distanță a asistenței medicale prin utilizarea tehnologiilor informaționale și de comunicații, devine un instrument eficient pentru îmbunătățirea tratamentului bolilor pulmonare. În Republica Moldova, unde se menține o incidență ridicată a tuberculozei, bolii pulmonare obstructive cronice (BPOC), astmului și fibrozei chistice, implementarea soluțiilor de telemedicină poate crește accesul la îngrijiri specializate, îmbunătăți aderența pacienților la terapie și reduce povara asupra sistemului de sănătate. Articolul analizează studii internaționale, acte normative naționale și experiența proiectelor pilot. Sunt identificate avantaje și bariere, inclusiv infrastructura insuficientă, nivelul scăzut de alfabetizare digitală, incertitudinea juridică și riscul răspunderii penale a medicilor pentru neglijență. Sunt propuse măsuri pentru perfecționarea legislației, dezvoltarea infrastructurii și instituirea unui sistem de asigurare a răspunderii profesionale.
Cuvinte cheie: telemedicină, ftiziopneumologie, Republica Moldova, tuberculoză, BPOC, astm, răspundere penală.

Резюме. Телемедицинские решения для фтизиопульмонологии в Республике Молдова: возможности и ограничения.
Телемедицина, понимаемая как дистанционное оказание медицинской помощи с использованием информационно-коммуникационных технологий, становится эффективным инструментом для улучшения лечения заболеваний легких. В Республике Молдова, где сохраняется высокая заболеваемость туберкулезом, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), астмой и муковисцидозом, внедрение телемедицинских решений способно повысить доступность специализированной помощи, улучшить приверженность пациентов к терапии и снизить нагрузку на систему здравоохранения. В статье анализируются международные исследования, национальные нормативные акты и опыт пилотных проектов. Определены преимущества и барьеры, включая недостаточную инфраструктуру, низкий уровень цифровой грамотности, неопределенность правового регулирования и риск уголовной ответственности врачей за халатность. Предлагаются меры по совершенствованию законодательства, модернизации инфраструктуры и созданию системы страхования профессиональной ответственности.
Ключевые слова: телемедицина, фтизиопульмонология, Республика Молдова, туберкулез, ХОБЛ, астма, уголовная ответственность.

Introduction.

Telemedicine has long ceased to be perceived as an exotic phenomenon and is now considered a key element in the transformation of the healthcare system [3]. The World Health Organization defines it as the use of digital technologies to exchange medical information and provide remote care [22]. Telemedicine includes video consultations, mobile applications, remote health monitoring, and collaboration between specialists in electronic systems [21]. International experience shows that such technologies can improve treatment outcomes for patients with chronic respiratory diseases, including tuberculosis [23], chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [11], bronchial asthma [2], and cystic fibrosis [5]. Their advantages include closer monitoring of patient condition, maintaining high adherence to therapy [18], and timely detection of complications. The effectiveness of telemedicine is confirmed by the results of numerous systematic reviews and practical projects [10].

This topic is particularly relevant in the Republic of Moldova. According to WHO reports, the country is among the European countries with the highest prevalence of tuberculosis [23]. Demographic and economic challenges have led to a chronic shortage of medical personnel, especially in rural areas [20], which makes it difficult for the population to access specialized care. COPD and asthma also represent serious challenges to public health, requiring long-term monitoring, regular treatment adjustments, and a comprehensive approach to managing patients [2, 11]. All this creates an objective need for new organizational models of healthcare delivery, among which telemedicine occupies a special place, providing regular monitoring and coordination of treatment without the need for physical visits.

However, the introduction of telemedicine technologies in the Republic of Moldova is fraught with a number of problems. First and foremost, these are infrastructure limitations [20], including uneven Internet coverage and the technical unpreparedness of healthcare institutions. The lack of specialized legislation remains a significant barrier: issues of liability, patient consent procedures, and quality standards for telemedicine services are currently unregulated [14-16]. Cultural and social factors, such as low digital literacy and patient distrust of the security of medical data transmission, are no less significant [7, 13].

The aim of this study is to analyze the possibilities of applying telemedicine solutions in phthisiopulmonology in the Republic of Moldova, identify key barriers, and develop practical recommendations for overcoming them.

Materials and methods

The study was conducted in an interdisciplinary paradigm combining a clinical and epidemiological review of the literature and a regulatory and legal analysis. Sources were searched in PubMed/MEDLINE, Cochrane Library, Scopus, Web of Science (Clarivate), HeinOnline, as well as in the national resources of the Republic of Moldova – IBN and LEGIS.md. The analytical focus was on recent publications on video-observed therapy (VOT), telemonitoring, and remote consultations for respiratory pathology. The legal database included laws, regulations, strategies, and regulatory clarifications. The methodological tools covered content analysis, comparative legal and historical legal approaches; a narrative review with stratification of levels of evidence was applied. WHO documents, including the Global Strategy on Digital Health 2020–2025, served as the regulatory and methodological framework. Official publications were used as legal sources, and peer-reviewed publications were used as scientific sources.

Results and discussion.

Definition and capabilities of telemedicine

Telemedicine covers a wide range of medical practices implemented remotely using modern information and communication technologies [22]. Its key objective is to optimize interaction between medical specialists and between doctors and patients, thereby improving the accessibility, efficiency, and quality of medical care.

One of the priority areas of telemedicine is the organization of remote consultations and the exchange of clinical information between healthcare institutions [3]. This format of cooperation allows doctors to quickly transfer examination results, medical images, and expert opinions, thereby speeding up the diagnostic process and ensuring clinically sound solutions. In conditions of limited access to highly specialized consultations, this mechanism is particularly important, as it helps to compensate for the shortage of human resources.

An important component of telemedicine is distance learning and professional development for medical staff [13]. With the help of specialized online platforms, doctors and other specialists have the opportunity to participate in webinars, take advanced training courses, and access current scientific data without leaving their place of work. This model promotes continuous professional growth, the dissemination of advanced clinical practices, and the

harmonization of medical training standards at the national and international levels.

The practice of remote medical observation is of particular importance [2, 11]. It involves regular remote assessment of the patient's health by the attending doctor with the possibility of scheduling an in-person appointment or additional examinations if necessary. This approach has proven to be highly effective in the management of patients with chronic diseases and in situations requiring surgical intervention, where the physical presence of the patient in a medical facility is difficult or impractical.

Telemonitoring of physiological parameters is another promising area. Using portable digital devices, patients can independently record vital signs, including blood pressure, heart rate, and blood glucose levels, at home [5, 11]. This data is automatically transmitted to the attending doctor via secure communication channels, ensuring continuous monitoring and timely intervention when abnormalities are detected. This model is particularly relevant for patients with limited mobility, minimizing the number of visits to healthcare institutions without compromising the quality of medical care.

It should be emphasized that any telemedicine intervention must comply with established quality and safety standards, including ISO/IEC 27001 requirements [9]. This implies strict protection of the confidentiality of medical information [15], the application of current clinical protocols and standards, as well as compliance with ethical and legal principles governing the provision of medical care [21]. In this way, telemedicine does not replace the traditional healthcare model, but complements it, expanding the capabilities of the system and increasing its resilience and adaptability to modern challenges.

The current state of telemedicine in the Republic of Moldova

The development of e-health in Moldova began in the early 2000s. In 2004–2005, strategic documents were adopted, including the Concept of an Integrated Medical Information System (SIMI) and the "Electronic Moldova" program. They identified the need for the digitalization of healthcare, but a full-fledged national telemedicine program was not created. Attempts were made to develop a conceptual framework, including with the participation of the Telemedicine Association, but they remained incomplete.

The COVID-19 pandemic was a turning point. In the fall of 2020, the Ministry of Health introduced the practice of remote consultations in hospitals to coordinate the treatment of severe cases. With the support of international partners, intensive care unit doctors received equipment to participate in online consultations with specialists from Chisinau. Medical information was transmitted via secure channels, ensuring timely expertise and support. This experience confirmed the potential of telemedicine and became the basis for new initiatives.

After the pandemic, pilot projects were launched with the assistance of international organizations. In 2022, the "Digital Inclusion of Social Services and e-Health" project was launched with the participation of UNFPA, USAID, the Government of Sweden, and Moldcell. As part of this project, 603 elderly citizens received mobile devices and access to free consultations [1], as well as digital literacy training with the support of volunteers. The project was overseen by the e-Government Agency.

In 2022–2023, the state focused its attention on the regulatory framework. The expert community, in particular IDEP Moldova, emphasized the need to legislate telemedicine, drawing on the Romanian experience [20]. In response, the Ministry of Health initiated the development of regulations, including in the context of European initiatives such as EU4Health.

At the same time, training was provided. The N. Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, with the support of international partners, launched the Future HealthTech project, in which more than 200 doctors and residents learned methods of remote interaction and the application of artificial intelligence in clinical practice [7].

In this way, Moldova is gradually moving from isolated experiments to the systematic implementation of telemedicine. However, further development requires consistent steps in the legislative, organizational, and infrastructural spheres [8].

Examples of the application of telemedicine technologies

The experience of applying telemedicine in the Republic of Moldova consists mainly of pilot projects implemented with the support of international organizations. The first significant results were obtained during the coronavirus pandemic, when doctors in regional intensive care units began consulting with specialists from clinics in the capital via secure video links. This practice significantly improved the quality of treatment for patients with severe COVID-19 and became a model for the subsequent use of remote consultations in other clinical situations [6].

In 2017-2018, with the support of UNDP and the Ministry of Health, a project was implemented to introduce video-observed therapy (VOT) for the

treatment of tuberculosis. Patients sent videos of themselves taking their medication to their doctor, which resulted in an 87% adherence rate to treatment, compared to only 43% in the traditional observation (DOT) group. The success of the experiment allowed the project to be scaled up to ten regions of the country with the support of the Global Fund [18].

In 2022, Caritas Czech Republic, in collaboration with the Moldovan Home Care Association, introduced telemedicine services in rural areas. Eight medical and social centers received the necessary equipment, 24 specialists were trained, and about 4.000 remote consultations were planned for elderly patients with chronic diseases and limited mobility. This practice made it possible to reduce barriers to access to medical care and, at the same time, continue monitoring patients under pandemic restrictions [7].

Since the same year, the Voinicel Early Intervention Center, with the support of the European Union, has been implementing a program of remote counseling for families with children from rural areas of Cahul and Ungheni. Online consultations with neurologists, psychologists, and speech therapists have accelerated diagnosis and the start of corrective work, while retaining the option of referring patients for face-to-face appointments if necessary.

Great importance is attached to the training of medical personnel. In the summer of 2025, FutureCardio, FutureMentalHealth, and FutureUro summer schools were organized for 200 young doctors and residents, where they were taught methods of remote diagnosis and the application of artificial intelligence in specialized fields [7]. At the same time, universities are developing partnerships with foreign educational institutions, including plans to create a joint Chisinau-Bucharest telemedicine laboratory.

In this way, examples of the practical application of telemedicine in the Republic of Moldova cover a wide range of areas, from the treatment of infectious diseases and expanding access for rural residents to early intervention in pediatrics and the training of medical specialists. This demonstrates the country's transition to the sustainable use of telemedicine technologies in the healthcare system.

International experience

International practice in telemedicine demonstrates its effectiveness in the treatment and monitoring of lung diseases. Video-observed therapy (VOT) allows doctors to monitor the intake of medication by tuberculosis patients via video: the patient records the process of taking the medication and sends it to the doctor. Systematic reviews confirm that VOT provides comparable or better adherence to treatment compared to traditional "directly observed treatment" (DOT). A 2024 study by Sundaram et al. shows that in most of the clinical trials analyzed, the treatment completion rate using VOT exceeded 90%, and patients reported convenience and reduced psychological pressure [10]. Lygidakis et al. reached similar conclusions, emphasizing that remote programs were particularly effective during the COVID-19 pandemic in maintaining treatment continuity while reducing patient contact with healthcare personnel and the risk of infection. The US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) reports that electronic directly observed therapy (eDOT) not only allowed treatment to be monitored, but also saved money on transportation costs, with a course completion rate of over 95% [6].

For COPD, telemonitoring and remote counseling reduce the frequency of hospitalizations and improve patient quality of life [4]. A Cochrane review by McLean et al. notes that telemedicine promotes early detection of exacerbations, improves self-management, and reduces the burden on the primary care network. Another study shows that patient participation in online communities and regular interaction with medical staff via mobile apps leads to a reduction in hospitalizations and increases patient activity.

For asthma, telemedicine solutions include mobile apps for tracking symptoms, treatment plans, and peak expiratory flow monitoring [2]. According to a systematic review, telemedicine improves asthma management by enhancing adherence, symptom monitoring, and remote education, although evidence on cost reduction remains limited. Remote monitoring technologies allow doctors to adjust inhaled medication doses in a timely manner and patients to receive personalized recommendations and feedback.

Cystic fibrosis, a genetic disease requiring a comprehensive approach, has also benefited from the introduction of telemedicine [5]. Melnikov's review emphasizes that regular virtual visits allow for monitoring of patient status, improved adherence to daily therapy, and faster detection of deterioration. At the same time, it is noted that telemedicine cannot completely replace a physical examination, especially when microbiological tests are required, and requires a stable internet connection. The authors emphasize that elderly patients and people with low digital literacy may experience difficulties in using such services.

National situation and legal aspects

In the Republic of Moldova, telemedicine is still being implemented in a fragmented manner. In

its strategy for 2021-2030, the Ministry of Health identifies the need to digitalize the healthcare system and introduce electronic medical records [12]. However, the absence of a specific law on telemedicine services leaves doctors and patients in a state of legal uncertainty. The existing laws "On Medical Services" and "On Personal Data Protection" only partially address the use of information technology, but do not contain specific provisions regarding remote diagnosis and consultations. Unlike Moldova, in Romania and Lithuania there are already separate laws regulating the provision of telemedicine services, quality standards, and the distribution of responsibility among participants in the process.

The legal regulation of telemedicine in the Republic of Moldova is linked to a number of related areas. It touches on pharmaceutical law in terms of prescribing medicines, insurance law in relation to the mechanisms for paying for telemedicine services, and tax law, which determines the specifics of how private digital platforms operate. The issue of remote prescriptions requires particular attention. Although electronic prescriptions have already been introduced in the country, there remains uncertainty regarding the prescription of potent drugs without a face-to-face examination. A striking example of the complexity of regulation was the 2023 debate on the possibility of drug-induced abortion through telemedicine, which demonstrated the need for clear and transparent regulations.

In the future, the telemedicine bill should contain a clear distinction between acceptable and unacceptable forms of remote intervention. Acceptable forms include follow-up appointments, psychotherapeutic consultations, monitoring of chronic conditions, and adjustment of prescribed treatment [14, 15]. At the same time, it is unacceptable to use telemedicine technologies for the initial diagnosis of serious diseases without a face-to-face examination, for performing surgical operations (with the exception of robotic telesurgery), or for prescribing narcotic analgesics without visual control.

Given the lack of a structured regulatory framework, Moldova can draw on the experience of countries that have achieved significant success in regulating this area. The example of Romania is particularly relevant, where in 2020 amendments were made to Law No. 95/2006 "On Health Care Reform," legalizing telemedicine and defining its permissible forms [20]. The country has developed educational programs to train specialists in the field of telemedicine and is implementing projects to create telemedicine centers in rural areas. The Romanian side has expressed its willingness to cooperate with Moldova in adapting the regulatory framework to local realities. In December 2022, Moldavian experts proposed the creation of an interdepartmental working group with the participation of parliament and the executive branch to prepare comprehensive legislation on telemedicine based on the Romanian model.

In the context of European integration, Moldova will also have to ratify a number of international agreements related to the cross-border exchange of medical information, the recognition of electronic signatures, and the standardisation of digital identity requirements. Joining the European Digital Identity Framework will open up opportunities for the integration of national telemedicine services into a single European digital space.

When developing national legislation, it is necessary to take into account the principles of the WHO's global digital health strategy. The document emphasizes that the institutionalization of digital health requires political will, a comprehensive strategy, and consideration of the challenges faced by the least developed countries. Among the priorities are the development of national digital strategies, the strengthening of digital health governance mechanisms, and the introduction of patient-centered systems. These guidelines should be adapted to the regulatory framework in Moldova and taken into account when developing technical standards.

It is equally important to clearly define the boundaries of responsibility for all participants in telemedicine interactions. Doctors bear professional and legal responsibility for the solutions and recommendations they provide, regardless of whether the care is provided in person or remotely. In inter-doctor consultations, the final responsibility for treatment remains with the attending doctor, who uses the consultant's opinion. The healthcare institution is responsible for ensuring that the technical and organizational conditions meet the requirements for the security and reliability of the telemedicine session. In the event of harm to the patient due to a technical failure or data leak, responsibility may be attributed to the institution or the information system operator. The operator, in turn, is obliged to ensure the protection of personal data, provide the patient with complete information about the system for storing it, as well as their legal and contact details [13, 15].

The patient also bears certain responsibilities: they are obligated to provide accurate information about their health and to follow the doctor's recommendations. The patient's informed consent

confirms their conscious participation in the remote form of interaction and records their acceptance of the terms and conditions for the provision of telemedicine services.

Medical effects and limiting factors

The effectiveness of telemedicine in the treatment of tuberculosis has been confirmed by both international and national studies. As part of a UNDP pilot project in the Republic of Moldova, patients using video monitoring of medication adherence demonstrated a level of adherence to therapy of around 87%, while among those who continued to visit a healthcare institution for directly observed treatment, this figure did not exceed 43% [7]. An economic analysis revealed additional benefits in the form of reduced transportation costs, shortened time for medical staff, and fewer treatment interruptions. These findings are consistent with the results of systematic reviews, which consider video-monitored therapy to be a patient-friendly and highly effective tool. However, technical limitations remain: the need for a stable internet connection, the availability of high-quality cameras and smartphones, and the need to train patients to use the platforms.

In the treatment of chronic obstructive pulmonary disease, telemonitoring makes it possible to track indicators such as peak expiratory flow rate, respiratory rate, and oxygen saturation level, transmitting the data to the doctor in real time [4, 11]. According to Cochrane reviews, such programs help reduce hospitalizations and improve patient quality of life, although they do not always result in significant resource savings. Additional data from a study by Bourne and co-authors indicate that patient participation in online communities and the use of telemedicine sessions reduces the burden on clinics: patients are less likely to seek emergency care when they receive remote consultations.

In bronchial asthma, telemedicine technologies not only allow monitoring the frequency of attacks, but also organizing patient education in real time [2]. Systematic reviews confirm that such solutions improve symptom control, quality of life, and adherence to therapy. However, there is still insufficient data in the literature on the long-term economic effects. Mobile applications that allow parents of children with asthma to record data on inhaler use and quickly contact a doctor in case of exacerbations are particularly important, especially in rural areas.

In the management of patients with cystic fibrosis, telemedicine platforms create conditions for continuous interdisciplinary interaction between pulmonologists, physiotherapists, and dietitians [7]. However, the remote format cannot replace laboratory monitoring of the respiratory tract microflora and physical examination. Studies emphasize the need to combine telemedicine with periodic visits to the clinic. In addition, barriers of digital inequality remain: elderly patients and low-income families often lack access to high-speed internet and modern devices, which limits the coverage and effectiveness of telemedicine programs.

Management solutions

A comprehensive approach is needed to overcome existing barriers and successfully integrate telemedicine into phthisiopulmonology practice. First and foremost, a special law on telemedicine services needs to be developed and adopted to establish the legal status of remote consultations, define quality standards, technical equipment requirements, and certification procedures. The law should contain clear rules for the distribution of responsibility between the doctor, the medical organization, and the telemedicine platform operator, which will eliminate legal uncertainty.

An important step is the introduction of a professional liability insurance system for healthcare professionals providing remote services [13]. This practice is widely used in European countries and ensures a balance of interests: doctors are protected from unfounded claims, and patients are protected from the risk of not receiving compensation in the event of adverse outcomes.

It is also necessary to adapt clinical protocols and treatment standards to the conditions of telemedicine [14, 15, 20]. They should include instructions for conducting video consultations, data transfer procedures, recording patient consent, and maintaining medical records. The protocols should cover not only tuberculosis, but also diseases such as COPD, bronchial asthma, and cystic fibrosis [2, 5, 11].

An essential condition for the development of telemedicine is public-private partnership in the field of infrastructure [1, 7]. First and foremost, this involves establishing sustainable broadband connectivity in rural areas, equipping healthcare institutions with modern video systems, and integrating telemedicine platforms with electronic medical records.

Staff training requires special attention [7, 13]. Doctors, nurses, IT specialists, and lawyers must receive specialized training that covers issues of remote interaction, personal data protection, and the legal aspects of using electronic evidence. At the same time, it is necessary to improve the digital literacy of

patients and conduct information campaigns aimed at building trust in telemedicine technologies and understanding the responsibilities of both parties.

Areas of development

The future development of telemedicine in phthisiopulmonology should be based on systematic scientific research [18]. The primary focus should be on randomized controlled trials that will allow for a comparison of the effectiveness of video-monitored therapy, telemonitoring, and standard approaches not only for tuberculosis but also for other lung diseases, including COPD, asthma, and cystic fibrosis. The results of such studies will help determine the optimal models of remote care and their economic feasibility.

Equally important is the development of a legal framework for electronic document management [15]. Mechanisms for recording electronic consent and storing digital evidence that will be recognized as admissible in court should be explored. A comparative analysis of international experience will allow the best solutions to be adapted to the legal system of Moldova.

Another promising area is the study of professional liability insurance models in telemedicine [13]. The task of such studies should be to determine fair rates and compensation mechanisms that take into account the specific risks of remote practice.

Special attention should be paid to studying the social and cultural factors that influence the acceptance of telemedicine [7]. These include patient trust, digital literacy, and the stigmatization of tuberculosis in society. The results of such studies will help develop effective communication strategies.

Finally, the integration of telemedicine with artificial intelligence and big data technologies opens up new horizons. The use of predictive algorithms to monitor breathing parameters in real time, prevent exacerbations and outbreaks of tuberculosis, optimize patient routes, and manage resources can take phthisiopulmonology practice to a whole new level [20]. These areas should form the basis for future interdisciplinary projects combining medicine, law, and information technology.

Conclusion.

Telemedicine is one of the most promising areas for modernizing healthcare in Moldova. Experience in recent years has clearly demonstrated its effectiveness and high demand. Remote solutions provide rural residents and vulnerable groups with access to qualified care without having to go anywhere, expand opportunities for doctors to hold consultations and engage in continuous training, and increase adherence to treatment: video-monitored tuberculosis therapy recorded an 87% adherence rate, compared to 43% with traditional monitoring. For the state, telemedicine means preventing complications, cost rationalization, and improving service quality.

Systemic steps are needed to realize its potential. Pilot practices should be scaled up and integrated into the standard of care at all levels, from regional hospital to rural clinics. This requires reliable broadband connectivity, modern equipment, staff training and motivation, increased digital literacy and patient trust, as well as clear legal rules to ensure safety and certainty.

It is positive that these tasks have already been recognized as a priority: legislation is under development, European funds are being attracted, and universities are training personnel. In the coming years, telemedicine should become an integrated part of the system: video consultations for residents of remote villages, home sensors for chronically ill patients, and real-time support for ambulance crews. Consistent reforms will make this a reality and allow Moldova the opportunity to take the lead. Ultimately, patients, doctors, and the healthcare system will benefit from a more flexible, sustainable, modern, and equitable model of care.

Bibliography.

1. Moldova E-Governance Agency. Telemedicine – A new digital concept to be test-launched. AGE, 2022-09-07. https://www.egov.md/en/node/39631.
2. Almasi S., Shahbodaghi A., Asadi F. *Efficacy of telemedicine for the management of asthma: a systematic review.* Tanaffos. 2022, 21(2), pp. 132–145. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36879729/
3. Bashshur R. L., Shannon G.W., Smith Bruce R. et al. *The empirical foundations of telemedicine interventions in primary care.* Telemedicine and e-Health. 2016, 22(5), pp. 342–375. DOI 10.1089/tmj.2016.0045.
4. Bourne S., Devos R., North M. et al. *Online versus face-to-face pulmonary rehabilitation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: randomised controlled trial.* BMJ Open. 2017-07-17, 7(7), e014580. DOI 10.1136/bmjopen-2016-014580.
5. Brodlie M., GARDNER, A. *Telemedicine in cystic fibrosis: a review of the current landscape.* Paediatric Respiratory Reviews. 2021, 40, pp. 53–58. DOI 10.1016/j.prrv.2021.03.004.
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Electronic directly observed therapy for active TB disease. High-Impact Prevention Case Study. Atlanta, 2023–2024. https://www.cdc.gov/high-impact-prevention/php/case-studies/directly-observed-therapy-tb.html
7. Central European Initiative (CEI). Cross-border partnership supports health operators in piloting telemedicine in Moldova. Trieste, 2022. https://www.

cei.int/news/9076/cross-border-partnership-supports-health-operators-in-piloting-telemedicine-in-moldova
8. European Commission. eHealth Action Plan 2012–2020: Innovative healthcare for the 21st century. COM(2012) 736 final. Brussels, 2012. EUR-Lex: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex:52012DC0736
9. Federal Law of the Russian Federation of July 29, 2017 No. 216-FZ. About the innovative scientific and technology centers and about modification of separate legal acts of the Russian Federation (as amended on 31-07-2025). Accepted by the State Duma on July 21, 2017. Approved by the Federation Council on July 25, 2017. https://cis-legislation.com/document.fwx?rgn=99349
10. International organization for standardization. ISO/IEC 27001:2013 — Information technology — Security techniques — Information security management systems — Requirements. Geneva: ISO, 2013. https://www.iso.org/contents/data/standard/05/45/54534.html
11. Lygidakis Nikolaos A., Ran Angela, Markoglou, Nikos, Rawaf, Salma, Zamagni Alessia, López Mauricio S. et al. *Telemedicine for tuberculosis management during COVID-19: a systematic review.* Journal of Telemedicine and Telecare. 2023, 29(4), pp. 219–229. DOI 10.1177/1357633X221125827.
12. McLean S., Nurmatov U., Liu J.L. et al. *Telehealthcare for chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane Review and meta-analysis.* British Journal of General Practice. 2012-11, 62(604), e739–e749. DOI 10.3399/bjgp12X658269.
13. Melnikov Victoria. *Telemedicine: a comprehensive review of the impact and evolution in the healthcare service.* Intellectus (AGEPI). 2024, 1, pp. 167–173. DOI 10.56329/1810-7087.24.1.15. https://agepi.gov.md/sites/default/files/intellectus/Intellectus_1_2024_167.pdf
14. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. Strategia națională de sănătate „Sănătatea 2030". Aprobata prin HG nr. 387/2023. Chișinău, 2023. https://faolex.fao.org/docs/pdf/mol223407.pdf
15. Parlamentul Republicii Moldova. Legea Nr. 133 din 08.07.2011 privind protecţia datelor cu caracter personal. Publicat: 14.10.2011 în Monitorul Oficial Nr. 170–175, art. 492; cu modificări. https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=144823&lang=ro
16. Parlamentul Republicii Moldova. Legea Nr. 264 din 27.10.2005 cu privire la exercitarea profesiunii de medic. Publicat: 23.12.2005 în Monitorul Oficial Nr. 172–175, art. 839; cu modificări. https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=133165&lang=ro
17. Russian Federation. Federal Law No. 242-FZ of 29 July 2017 on amendments to certain legal acts of the Russian Federation regarding the use of information technology in health care. Moscow, 2017. https://www.dataguidance.com/news/russia-president-signs-telemedicine-bill-law
18. Scott Richard E., Mars Maurice. *Principles and framework for eHealth strategy development.* Journal of Medical Internet Research. 2013, 15(7), e155. DOI 10.2196/jmir.2250.
19. Sundaram Kartik K., Zaki Rafdzah A., Shankar Divya, Hoe Victor; Ahmad Nur Ar Rabiah, Kuan Wong Chee; Anhar Aziezah Binti Norul. *Effectiveness of video-observed therapy in tuberculosis management: a systematic review.* Cureus. 2024-10-16, 16(10), e71610. DOI 10.7759/cureus.71610.
20. Technovator & Startup Moldova. White Paper: About Digital Health in Moldova. Chișinău: Technovator World, 2024-06-13. https://technovator.world/wp-content/uploads/2024/06/White-Paper-Digital-Health-2024.pdf
21. United nations. Roadmap for Digital Cooperation: implementation of the recommendations of the High-Level Panel on Digital Cooperation. New York, 2020 https://www.un.org/en/content/digital-cooperation-roadmap/assets/pdf/Roadmap_for_Digital_Cooperation_EN.pdf
22. World Health Organization. Global strategy on digital health 2020–2025. Geneva: WHO, 2021. https://www.who.int/docs/default-source/documents/gs4dhdaa2a9f352b0445bafbc79ca799dce4d.pdf
23. World Health Organization. Global tuberculosis report 2024. Geneva: WHO, 2024-10-29. https://www.who.int/publications/i/item/9789240101531
24. World Health Organization. Telemedicine: opportunities and developments in Member States. Report on the second global survey on eHealth. Geneva: WHO, 2010. https://apps.who.int/iris/handle/10665/44497/
25. World health organization. The End TB Strategy: global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. Geneva: WHO, 2015. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HTM-TB-2015.19.

C.Z.U.: 613.253
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.3-83.34

AVANSAREA SIGURANȚEI PACIENTULUI ÎN SĂNĂTATEA MODERNĂ: POLITICI, STRATEGII ȘI PRACTICI

Olga ALEXEI[1,2], masterand nursing avansat,
Galina BUTA[2], dr. în șt. med., conf. univer.

[1]IMSP Institutul de Pneumologie „Chiril Draganiuc", Chișinău, Republica Moldova
[2]IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu",
Chișinău, Republica Moldova

e-mail: *galina.buta@usmf.md*

Rezumat.

Siguranța pacientului este recunoscută la nivel global drept o prioritate strategică, având în vedere că erorile medicale reprezintă o cauză majoră de morbiditate și mortalitate prevenibilă, cu impact medical, etic, social și economic semnificativ. Organizația Mondială a Sănătății estimează că în țările cu venituri mici și medii apar anual aproximativ 134 de milioane de evenimente adverse prevenibile, asociate cu 2,6 milioane de decese, iar în Europa între 8–12% dintre pacienții internați sunt afectați de evenimente adverse, jumătate fiind evitabile.

Lucrarea are ca scop evaluarea particularităților culturii siguranței pacienților în Republica Moldova, compararea acesteia cu modele europene și formularea unor recomandări de consolidare.

Metodologia a constat într-o revizuire narativă a 131 de surse internaționale și naționale (2000–2025), selectate prin criterii SANRA, cu focalizare pe cadrul legislativ, politicile publice și instrumentele validate internațional (HSOPS, MaPSaF, SAQ, MOSPSC).

Rezultatele arată că, în Republica Moldova, există reglementări generale și Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate, dar lipsește o lege-cadru dedicată, un sistem nepunitiv de raportare și programe obligatorii de instruire. Prin comparație, România, Franța și Marea Britanie au implementat cadre legislative și instituționale consolidate, bazate pe „just culture"/ încurajează raportarea și învățarea din erori, raportare transparentă și integrarea siguranței în procesele de acreditare.

Concluziile subliniază necesitatea adoptării unei legislații dedicate, elaborarea unui registru electronic național de raportare, integrarea instrumentelor validate în evaluările periodice și dezvoltarea instruirii continue. Consolidarea culturii organizaționale orientate spre siguranță reprezintă o condiție de bază pentru alinierea Republicii Moldova la standardele europene și internaționale.

Cuvinte cheie: siguranța pacientului, cultură organizațională, just culture, politici de sănătate, Republica Moldova

Summary. Advancing patient safety in modern healthcare: policies, strategies, and practices.

Patient safety is globally recognized as a strategic priority, as medical errors remain a leading cause of preventable morbidity and mortality with major medical, ethical, social, and economic consequences. The World Health Organization estimates that in low- and middle-income countries, approximately 134 million preventable adverse events occur annually, resulting in 2.6 million deaths, while in Europe 8–12% of hospitalized patients are affected, half of these events being avoidable.

This study aims to evaluate the particularities of patient safety culture in the Republic of Moldova, compare them with European models, and formulate recommendations for strengthening the national framework. The methodology was based on a narrative review of 131 international and national sources (2000–2025), selected using SANRA criteria, with a focus on the legislative framework, public policies, and internationally validated instruments (HSOPS, MaPSaF, SAQ, MOSPSC).

The results indicate that in Moldova, the regulatory framework is fragmented: general regulations and the National Council for Health Evaluation and Accreditation (established in 2024) exist, but a dedicated patient safety law, a non-punitive incident reporting system, and mandatory training programs are still lacking. In contrast, Romania, France, and the United Kingdom have established consolidated legal and institutional frameworks based on „just culture" transparent reporting, and integration of safety into accreditation processes.

The conclusions highlight the need to adopt dedicated legislation, create a national electronic reporting registry, integrate validated instruments into periodic evaluations, and develop continuous training programs. Strengthening an organizational culture of safety is essential for Moldova's alignment with European and international standards.

Keywords: patient safety, organizational culture, just culture, health policy, Republic of Moldova.

Резюме. Повышение безопасности пациента в современной системе здравоохранения: политика, стратегии и практики.

Безопасность пациента признана на глобальном уровне стратегическим приоритетом, поскольку медицинские ошибки продолжают оставаться одной из ведущих причин предотвратимой заболеваемости и смертности, оказывая значительное медицинское, этическое, социальное и экономическое влияние. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в странах с низким и средним уровнем дохода фиксируется около 134 миллионов предотвратимых неблагоприятных событий, приводящих к 2,6 миллионам смертей, а в Европе от 8 до 12% госпитализированных пациентов сталкиваются с нежелательными явлениями, половины из которых можно было избежать. Цель исследования заключается в оценке специфики культуры безопасности пациентов в Республике Молдова, её сопоставлении с европейскими моделями и выработке рекомендаций по укреплению национальной системы. Методология основывалась на нарративном обзоре 131 источника международного и национального уровня (2000–2025 гг.), отобранных по критериям SANRA, с акцентом на законодательные основы, государственную политику и международно-валидированные инструменты (HSOPS, MaPSaF, SAQ, MOSPSC).

Результаты показывают, что в Республике Молдова функционирует Национальный совет по оценке и аккредитации в здравоохранении и действуют общие нормативные акты, однако отсутствуют специализированный закон, система некарательной отчетности и обязательные программы обучения. В отличие от этого, Румыния, Франция и Великобритания внедрили комплексные законодательные и институциональные механизмы, основанные на принципах «справедливой культуры»: стимулирование отчетности и обучение на ошибках, прозрачность процессов и интеграция безопасности в процедуры аккредитации.

В заключение подчеркивается необходимость принятия специального законодательства, создания национального электронного регистра отчетности, интеграции валидированных инструментов в регулярные оценки и развития системы непрерывного обучения. Укрепление организационной культуры, ориентированной на безопасность, является ключевым условием гармонизации системы здравоохранения Республики Молдова с европейскими и международными стандартами.

Ключевые слова: безопасность пациента, организационная культура, справедливая культура, политика здравоохранения, Республика Молдова.

Introducere.

Siguranța pacientului este recunoscută în ultimele două decenii drept o prioritate strategică globală. Conform Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), anual apar circa 134 de milioane de evenimente adverse prevenibile în spitalele din țările cu venituri mici și medii, determinând aproximativ 2,6 milioane de decese [27]. În statele dezvoltate, unul din zece pacienți internați este afectat de erori medicale, iar impactul acestora este multiplu: medical, etic, social și economic [11, 28].

La nivel european, Consiliul Uniunii Europene a emis în 2009 o Recomandare privind siguranța pacientului, solicitând dezvoltarea unor sisteme de raportare a incidentelor, programe de instruire și măsuri pentru prevenirea infecțiilor asociate asistenței medicale [8]. Franța a implementat *Programme national pour la sécurité du patient* (HAS), axat pe prevenirea IAAM și consolidarea culturii organizaționale [22]. În Marea Britanie, *NHS Patient Safety Strategy* promovează raportarea transparentă și principiul „just culture” /, cultura de învățare din erori [10, 18], iar în România Legea 185/2017 și mecanismul de acreditare ANMCS au instituit un cadru unitar de management al calității și siguranței [30].

Experiențele internaționale au arătat că tehnologiile și protocoalele nu sunt suficiente pentru reducerea erorilor, iar cultura organizațională este decisivă. Modelele punitive determină sub-raportare, în timp ce „just culture”/ încurajează raportarea și învățarea din erori [10, 18].

În Republica Moldova, cadrul normativ privind sănătatea și drepturile pacientului este reglementat prin Legea nr. 411/1995 privind ocrotirea sănătății și Legea nr. 263/2005 privind drepturile și responsabilitățile pacientului [7, 12]. În anul 2024 au fost actualizate standardele de acreditare ale Consiliului Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate (CNEAS) prin Ordinul Ministerului Sănătății nr. 660/2024, consolidând cerințele de calitate și siguranță la nivel instituțional. Decalajul dintre intențiile strategice, exprimate în Strategia Națională de Sănătate 2023–2030 și implementarea practică limitează dezvoltarea unei culturi organizaționale moderne orientate spre siguranță.

În asistența medicală primară (AMP), povara erorilor este comparabilă cu cea spitalicească. OMS estimează că până la patru din zece pacienți pot fi afectați, majoritatea incidentelor fiind prevenibile [3,14]. Analize recente subliniază că erorile sunt concentrate pe diagnostic, prescriere și comunicare, în special în tranzițiile de îngrijire [9, 15, 20].

Scopul lucrării.

Lucrarea urmărește evaluarea particularităților culturii siguranței pacientului în Republica Moldova, compararea acesteia cu modele europene și formularea de recomandări pentru consolidarea cadrului normativ și instituțional.

Obiective specifice: Prezentarea datelor internaționale și europene privind amploarea și impactul erorilor medicale. Analiza conceptelor fundamentale de siguranță a pacientului și cultură organizațională. Descrierea cadrului legislativ și instituțional din Republica Moldova și compararea cu modelele europene. Identificarea posibilităților de implementare a elementelor de siguranță în instituțiile medicale autohtone. Formularea de recomandări pentru implementarea unei culturi organizaționale pozitive și a unor instrumente moderne de management al siguranței.

Metodologia cercetării.

Lucrarea este un reviu al literaturii, construit pe baza analizei cadrului legislativ, al politicilor publice și a literaturii științifice internaționale. Metodologia a urmat criteriile SANRA (Scale for the Assessment of Narrative Review Articles) pentru asigurarea transparenței și validității. Surse și selecție: Baze de date consultate: PubMed, Scopus, Web of Science și Google Scholar. Perioada acoperită: 2000–2025 (ultima actualizare: septembrie 2025). În etapa inițială au fost identificate 131 de surse, dintre care, în urma procesului de selecție, au fost incluse 30 de lucrări relevante (articole originale, recenzii, ghiduri, documente normative). Criterii de includere: articole publicate în reviste indexate, documente oficiale OMS, UE și reglementări naționale din Franța, Marea Britanie, România și Republica Moldova.

Criterii de excludere: surse publicate înainte de 2000, materiale neindexate sau cu acces restricționat, lucrări secundare neverificate. Analiză: datele au fost sintetizate tematic, conform obiectivelor studiului, în patru axe majore: (1) amploarea și impactul erorilor medicale, (2) concepte fundamentale, (3) cadrul legislativ și instituțional, (4) perspective de implementare și recomandări.

Rezultate.

1. Date internaționale și europene

Analizele internaționale confirmă că erorile medicale și evenimentele adverse constituie o problemă globală de sănătate publică. Raportul *To Err is Human* (1999) a estimat zeci de mii de decese anuale în SUA cauzate de erori prevenibile [17]. Conform OMS, în țările cu venituri mici și medii apar anual circa 134 de milioane de evenimente adverse prevenibile, asociate cu 2,6 milioane de decese [27]. În Europa, prevalența evenimentelor adverse este de 8–12% dintre pacienții internați, dintre care jumătate ar putea fi prevenite [51]. Impactul economic este estimat la miliarde USD anual [11].

2. Conceptele fundamentale

Siguranța pacientului este definită ca „reducerea riscului de daune nenecesare asociate cu îngrijirea medicală până la un nivel minim acceptabil” [40]. Cultura organizațională este un determinant critic al siguranței, influențând raportarea incidentelor și modul de gestionare a erorilor [1, 2, 6, 24 ,26]. Instituțiile cu „just culture”/ încurajează raportarea și învățarea din erori, raportează mai frecvent incidente și înregistrează mai puține evenimente adverse severe [10].

Instrumentele validate internațional (HSOPS, MaPSaF, SAQ) sunt utilizate pe scară largă pentru evaluarea dimensiunilor culturii siguranței [22, 23].

3. Cadrul legislativ și instituțional – comparație internațională

Rezultatele din tabelul 1 arată că în Republica Moldova s-au inițiat procese menite să valorifice domeniul siguranței pacientului, comparativ cu alte state europene.

4. Exemple punctuale din Republica Moldova

Implementarea *WHO Surgical Safety Checklist* a redus complicațiile și a îmbunătățit comunicarea [5]. Codul deontologic al lucrătorului medical, HG nr. 192/2017, oferă un cadru etic pentru raportarea incidentelor [4].

Studiile locale indică niveluri reduse de raportare a evenimentelor adverse, din cauza lipsei de instruire și a fricii de sancțiuni [25].

Discuții.

Rezultatele confirmă că siguranța pacientului este o prioritate globală, dar nivelul de implementare diferă între țări. În statele dezvoltate, strategiile integrate (ex. *NHS Patient Safety Strategy* sau *PNSP*) au demonstrat că trecerea de la modele punitive la o „just culture”/ încurajează raportarea și învățarea din erori este esențială pentru stimularea raportării și învățării organizaționale [10, 18].

În Republica Moldova, există progrese prin aprobarea standardelor actualizate în 2024 ale CNEAS și Strategia Națională de Sănătate 2023–2030, însă lipsesc elemente fundamentale: o lege dedicată, un sistem electronic de raportare și programe de instruire obligatorie. Aceasta plasează Moldova la un nivel de maturitate redus comparativ cu România (unde ANMCS aplică acreditarea obligatorie), Franța (PNSP) sau Marea Britanie (NHS) [18, 22, 30].

Tabel 1.

Elemente cheie ale cadrului de siguranță a pacientului în Republica Moldova comparativ cu modele internaționale

Domeniu	Republica Moldova	România	Franța	Marea Britanie
Act legislativ cadru	Nu există lege specifică; reglementări generale prin Legea 411/1995 și Legea 263/2005 [12, 7]	Legea 185/2017 privind calitatea și siguranța în sănătate [30]	Integrare prin PNSP și reglementările HAS [22]	NHS Patient Safety Strategy (2019) [18]
Sistem raportare incidente	Fragmentat, fără registru național	ANMCS colectează date, implementarea variabilă	Registru centralizat, accent pe IAAM [5]	National Reporting and Learning System (NRLS), nepunitiv [27]
Instituție responsabilă	CNEAS (din 2024)	ANMCS	HAS	NHS England
Cultura organizațională	În stadiu incipient; puține evaluări publicate [25, 60]	HSOPS utilizat în studii de spital [24, 25]	Integrată în PNSP	„Just culture" la nivel de sistem
Programe de formare	Limitate, ocazionale	Instruire în acreditare	Formare obligatorie	Formare continuă, coordonată național

Literatura internațională subliniază câteva direcții prioritare: Lucrul în echipă și comunicarea – factori critici pentru prevenirea erorilor [23]. Standardizarea proceselor și checklists – reduc riscul erorilor în diagnostic și tratament [1, 9]. Climatul de siguranță psihologică – încurajează raportarea fără teamă [13]. Tranzițiile AMP–spital și schimbul de informații – recunoscute ca zone cu risc major [20]. Economie și eficiență – analizele OECD arată că investițiile în siguranță sunt cost-eficiente pe termen mediu [6, 15, 26].

Pentru Republica Moldova, adaptarea acestor recomandări presupune: Instituționalizarea unei legislații dedicate siguranței pacientului. Crearea unui registru electronic nepunitiv, interoperabil cu mecanisme de feedback. Integrarea instrumentelor validate (HSOPS, MOSPSC) pentru evaluări periodice. Dezvoltarea obligatorie a formării continue pe siguranța pacientului în EMC și curriculă universitară. Promovarea unei „just culture"/ încurajează raportarea și învățarea din erori, care să transforme erorile în oportunități de învățare.

Concluzii.

Siguranța pacientului reprezintă o prioritate globală și un pilon al calității în sănătate. Analiza comparativă arată că Republica Moldova se află într-un stadiu de dezvoltare a culturii organizaționale orientate spre siguranță: există reglementări generale și o instituție responsabilă (CNEAS), dar este in creare legea-cadru și și programe de instruire.

Comparativ cu România, Franța și Marea Britanie, în Republica Moldova se evidențiază necesitatea unor investiții legislative, educaționale și organizaționale. Promovarea unei culturi de învățare din erori, combinată cu utilizarea instrumentelor validate internațional și integrarea siguranței pacientului în documentele de politici, constituie un pas esențial pentru alinierea la standardele europene și internaționale pentru creșterea încrederii pacienților în sistemul medical.

Bibliografie.

1. Abrampah, N.M., et al. *Quality improvement, and emerging global health priorities.* International Journal for Quality in Health Care. 2018, vol. 30(S1), pp. 5–9.
2. Agency for Healthcare Research and Quality. *Surveys on Patient Safety* Culture: International use – countries where SOPS® has been administered. Rockville (MD): AHRQ; 2022.
3. Antonakos I, Souliotis K, Psaltopoulou T, Tountas Y, Kantzanou M. *Patient Safety Culture Assessment in Primary Care Settings in Greece.* Healthcare. 2021; 9 (7):880.
4. Avocatul Poporului/Ombudsman. *Evaluarea nivelului de asigurare a dreptului pacientului la siguranța și calitatea echipamentelor medicale:* Raport tematic. Chișinău; 2019 [cited 2023-03-03].
5. Baltaga R. *Siguranța pacientului în timpul sedării procedurale în gastroenterologie.* Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. 2017;74 (7):33–7.
6. Buta G, Tereanu C, Roncali J., Ghelase M., Cara M. What Do Family Doctors Think *About Patient Safety Culture in the Republic of Moldova?* ICNBME 2021, IFMBE Proceedings 87, pp. 699–705, 2022.
7. Ciocanu M, Macarova T, Rotaru M, et al. *Aspecte conceptuale privind asigurarea și managementul calității asistenței medicale.* Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. 2009;4:6–28.

8. Consiliul Uniunii Europene. Recomandarea Consiliului din 9 iunie 2009 *privind siguranța pacienților, inclusiv prevenirea și controlul infecțiilor asociate asistenței medicale*. Jurnalul Oficial al Uniunii Europene. 2009;(1982):1–6.
9. Cooper J, Williams H, Hibbert P, Edwards A, Butt A, Wood F, et al. *Classification of patient-safety incidents in primary care*. Bull World Health Organ. 2018; 96(7):498–505.
10. Dekker S. *Just Culture: Restoring Trust and Accountability in Your Organization*. 3rd ed. Boca Raton: CRC Press; 2017.
11. Dhingra N. *WHO Patient Safety Flagship – A decade of patient safety* 2021–2030: Implementing WHA72.6 (Global action on patient safety) and WHA74.13 (Global patient safety action plan 2021–2030). Geneva: WHO; 2023.
12. Guvernul Republicii Moldova. *Politica Națională de Sănătate a Republicii Moldova 2007–2021.* Chișinău; 2007. 64 p.
13. Hickner J, Smith SA, Yount N, Sorra J. *Differing perceptions of safety culture across job roles in the ambulatory setting: analysis of the AHRQ Medical Office Survey on Patient Safety Culture*. BMJ Qual Saf. 2016; 25(8):588–594.
14. HO patient safety research: *better knowledge for safer care*. World Health Organization. https://apps.who.int/iris/handle/10665/70145
15. https://www.oecd.org/health/health-*systems/TheEconomics-of-Patient-Safety-in-Primary-and-Ambulatory*-Care-April2018.pdf
16. Institute of Health and Medical Social Assistance. *Public Health Monitor Policies on Patient Safety 2011*. Electronic bulletin No. 4.
17. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, editors. *To Err Is Human: Building a safer health system. Washington (DC): National Academies Press; 2000.*
18. NHS England; NHS Improvement. *The NHS Patient Safety Strategy: Safer culture, safer systems, safer patients.* Redditch: NHS England and NHS Improvement; 2019. 84 p.
19. OECD. *The economics of patient safety*. Paris: OECD; 2020.
20. Panesar SS, Silva D, Carson-Stevens A, Cresswell KM, Salvilla SA, Slight SP, et al. *How safe is primary care?* A systematic review. BMJ Qual Saf. 2016; 25(7):544–553.
21. Parlamentul Republicii Moldova. *Legea nr. 263/2005 privind drepturile pacientului*. Monitorul Oficial al RM.
22. Pittet D, Allegranzi B, Storr J. The WHO *„Clean Care is Safer Care" programme: Field-testing to enhance sustainability and spread of hand hygiene improvements.* J Infect Public Health. 2008;1:4–10. doi:10.1016/j.jiph.2008.08.006.
23. Sexton JB, Helmreich RL, Neilands TB, Rowan K, Vella K, Boyden J, et al. *The Safety Attitudes Questionnaire: psychometric properties, benchmarking data, and emerging research*. BMC Health Serv Res. 2006; 6:44.
24. Tereanu C, Noll A, Herghea D, Malancea RI, Tinca A, Eclemea I, et al. *Trends in staff perception of patient safety culture in Romanian hospitals.* Curr Health Sci J. 2020;46 (3):236–43. doi:10.12865/CHSJ.46.03.04.
25. Tereanu C, Sampietro G, Sarnataro F, Siscanu D, Palaria R, Savin V, et al. Survey on patient safety culture in the Republic of Moldova: *A baseline study in three healthcare settings*. Med Pharm Rep. 2018;91(1):65–74.
26. Tereanu C, Smith SA, Ghelase S, Sampietro G, Molnar A, Moraru D, et al. *Psychometric properties of the Romanian version of the Hospital Survey on Patient Safety Culture (HSOPS). Maedica (Bucur).* 2018;13(1):34–43. doi:10.26574/medica.2018.13.1.34.
27. World Health Organization. *Global action on patient safety: Resolution WHA72.6. In: Seventy-second World Health Assembly*. Geneva: WHO; 2019.
28. World Health Organization. *Global patient safety action plan 2021–2030*: Towards eliminating avoidable harm in health care [Internet]. Geneva: WHO; 2021.
29. World Health Organization. *Global Patient Safety Action Plan 2021–2030*. Geneva: WHO; 2021.
30. World Health Organization. *WHO Safe Childbirth Checklist implementation guide: Improving the quality of facility-based delivery for mothers and newborns.* Geneva. WHO; 2015.

CZU: 616.24-002-02:616-056.3+612.017.1
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.3-83.35

CONTROVERSE DIAGNOSTICE ȘI TERAPEUTICE ÎN PNEUMOPATIILE INTERSTIȚIALE ASOCIATE CU ANCA

Diana CALARAȘ[1,2], dr. șt. med., conferențiar universitar,
Akmal SHARAF[1], student,
Alexandru CORLĂTEANU[1], dr. hab. în șt. med., prof. univer.

[1]IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Disciplina de Pneumologie și alergologie
[2]IMSP Institutul de Pneumologie „Chiril Draganiuc”
e-mail: *diana.calaras@usmf.md*

Rezumat.

Vasculitele asociate cu ANCA (AAV) sunt boli rare, dar cu impact prognostic major. Tot mai multe date arată că acestea nu se limitează la inflamația vasculară, ci pot asocia boală interstițială pulmonară (PID), frecvent cu pattern UIP, asociat cu mortalitate crescută. Situația este deosebit de relevantă deoarece PID poate preceda diagnosticul de vasculită, fiind adesea confundată cu fibroză pulmonară izolată, ceea ce crește riscul de subdiagnostic. Tratamentele standard pentru vasculite s-au dovedit ineficiente în controlul fibrozei și au amplificat riscul infecțios, în timp ce agenții antifibrotici deschid noi perspective, dar dovezile rămân limitate. Lipsa unor ghiduri și a studiilor dedicate generează incertitudine clinică, iar AAV-PID se conturează ca un domeniu emergent în pneumologie și reumatologie, unde nevoia de cercetare este urgentă și potențialul de a îmbunătăți prognosticul este considerabil.

Cuvinte cheie: Vasculite ANCA, Pneumopatii interstițiale, terapie antifibrotică

Резюме. Диагностические и терапевтические особенности АНЦА-ассоциированных интерстициальных заболеваний лёгких.

АНЦА-ассоциированные васкулиты — редкие заболевания с высоким прогностическим значением. Все больше данных свидетельствует о том, что они не ограничиваются воспалением сосудов, но могут сочетаться с интерстициальным заболеванием легких (ИЗЛ), чаще всего с паттерном UIP, что связано с высокой смертностью. Проблема особенно актуальна, поскольку ИЗЛ может предшествовать васкулиту и имитировать изолированный легочный фиброз, что повышает риск поздней диагностики. Стандартные схемы терапии васкулитов оказались неэффективными в контроле фиброза и повышают инфекционный риск, тогда как антифибротические препараты открывают новые перспективы, но доказательная база ограничена. Отсутствие четких рекомендаций и клинических исследований формирует неопределенность, а AAV-ИЗЛ становится актуальной междисциплинарной проблемой, требующей срочных научных решений и способной улучшить прогноз пациентов.

Ключевые слова: АНЦА-васкулиты, Интерстициальные заболевания лёгких, Антифибротическая терапия.

Summary. Diagnostic and management controversies in ANCA-associated interstitial lung diseases.

ANCA-associated vasculitides (AAVs) are rare but carry major prognostic significance. Increasing evidence shows that they extend beyond vascular inflammation and frequently involve interstitial lung disease (ILD), most often with a UIP pattern, which is linked to high mortality. The issue is particularly relevant since ILD may precede vasculitis and mimic isolated pulmonary fibrosis, raising the risk of underdiagnosis. Conventional vasculitis therapies have proven ineffective in halting fibrosis and increase infection risk, while antifibrotic agents offer promise but remain insufficiently studied. The absence of clear guidelines and dedicated trials creates clinical uncertainty, making AAV-ILD an emerging field at the crossroads of pulmonology and rheumatology, where urgent research is needed and the potential to improve outcomes is considerable.

Key-words: ANCA vasculitis, Interstitial lung disease, Antifibrotic therapy.

Introducere.

Vasculitele asociate cu ANCA reprezintă un grup rar, dar sever de afecțiuni sistemice, care depășesc prin complexitatea lor paradigma clasică a inflamației vasculare. În ultimii ani, tot mai multe date au evidențiat asocierea lor cu pneumopatiile interstițiale difuze (PID), în special cu pattern-ul UIP, care determină o mortalitate semnificativ crescută și o rezistență la tratamentele convenționale. Problema este deosebit de actuală, întrucât PID poate preceda sau masca debutul vasculitei, ceea ce crește riscul de subdiagnostic și întârziere terapeutică. În același timp, strategiile de tratament rămân controversate: terapiile imunosupresoare clasice utilizate în vasculite par insuficiente în controlul fibrozei, iar introducerea agenților antifibrotici deschide perspective promițătoare, dar insuficient validate. În lipsa unor ghiduri clare și a unor studii clinice dedicate, AAV-PID se conturează ca un teritoriu de frontieră între pneumologie și reumatologie, unde o mai bună înțelegere a mecanismelor patogenice și a caracteristicilor clinico-imagistice este esențială pentru a contura protocoale terapeutice eficiente.

Scopul acestui articol este de a analiza particularitățile diagnostice și terapeutice ale pneumopatiilor interstițiale asociate cu vasculitele ANCA, prin evidențierea mecanismelor patogenice, a caracteristicilor clinico-imagistice și a strategiilor terapeutice actuale, cu accent pe controversele existente și pe necesitatea unor ghiduri și studii dedicate.

Materiale și metode.

Articolul reprezintă o revizuire narativă a literaturii, realizată prin analiza publicațiilor indexate în principalele baze de date medicale (PubMed, Scopus, Web of Science), incluzând studii originale, serii de cazuri, meta-analize și ghiduri internaționale relevante privind vasculitele ANCA și pneumopatiile interstițiale asociate. Au fost utilizate următoarele cuvinte cheie „ANCA vasculitis", „interstitial lung disease", „pulmonary fibrosis", „UIP pattern", „antifibrotic therapy"

Rezultate și Discuții.

Vasculitele asociate cu anticorpii anti-citoplasma neutrofilelor (ANCA) reprezintă un grup eterogen de boli rare, caracterizate printr-o inflamație necrozantă la nivelul vaselor de sânge mici și medii. Din punct de vedere clinic și anatomo-patologic, aceste vasculite sunt împărțite în patru entități principale: granulomatoza cu poliangeită (GPA), poliangeita microscopică (MPA), granulomatoza eozinofilică cu poliangeită (EGPA) și vasculita cu afectare exclusiv renală [1, 2]. În majoritatea cazurilor, vasculitele ANCA asociate se remarcă prin prezența unor autoanticorpi orientați împotriva componentelor granulelor neutrofilelor. Cele mai frecvente sunt proteinaza 3 (PR3-ANCA), întâlnită predominant în GPA, și mieloperoxidaza (MPO-ANCA), prezentă în MPA, EGPA și vasculita cu afectare exclusiv renală.

Dincolo de manifestările vasculare clasice, vasculitele ANCA sunt din ce în ce mai frecvent asociate cu boala interstițială pulmonară, fapt ce sugerează existența unor mecanisme patogenice comune între autoimunitate și remodelarea fibrotică [3]. Studii recente arată că vasculitele ANCA asociate nu se rezumă doar la inflamația vasculară, ci pot contribui și la apariția bolilor interstițiale pulmonare, conturând un fenotip pulmonar încă insuficient recunoscut[3, 4]. Date experimentale sugerează că MPO-ANCA poate contribui direct la patogeneza fibrozei pulmonare prin inducerea stresului oxidativ (acid hipocloros) și eliberarea enzimelor proteolitice neutrofile, precum elastaza, care au demonstrat capacitatea de a stimula proliferarea fibroblastelor și de a induce fibroză pulmonară în modele animale [4].

Semnificația anticorpilor ANCA și epidemiologie

Există mai multe trăsături caracteristice ale acestui tip de pneumopatie interstițială asociată cu ANCA. Este de obicei observată la pacienți cu vârsta peste 65 de ani [5], cu o ușoară predominanță a sexului masculin [6]. *Kagyama și colegii* au arătat că la momentul diagnosticului de FPI cca 4 % au fost pozitivi pentru MPO-ANCA și 3% pentru PR3-ANCA. Niciunul dintre acești pacienți ANCA-pozitivi nu prezenta semne sau simptome de PAM. [7]. Astfel, este de notat că implicarea pulmonară insterstițială poate apare concomitent sau precede vasculita ca diagnostic. Unele surse remarcă prezența pneumopatiei interstițiale înaintea diagnosticării vasculitei în 14–85% din cazuri, afectarea pulmonară interstițială simultan cu afectarea altor organe în 36–67% și raportată după diagnosticarea ca vasculită ANCA în 8–21%[7, 8]. Cazurile de fibroză pulmonară diagnosticată înaintea vasculitei puteau descrie o latență între cele 2 diagnostice de până la 12 ani. Pe de altă parte, prevalența anticorpilor ANCA în cohortele de pacienți care s-au prezentat inițial cu afectare pulmonară interstițială izolată (nu doar cu pattern UIP) variază între 4–36% pentru MPO-ANCA și 2–4% pentru PR3-ANCA [9, 10]. În timp, 1,7–25,7% dintre pacienții cu fibroză pulmonară idiopatică ANCA negativi au dezvoltat autoanticorpi împotriva MPO sau PR3 [7, 10].

Particularități comparative ale manifestărilor clinice

Simptomele dominante ale pacienților cu fibroză pulmonară izolată ANCA-pozitivă sunt dispneea progresivă (50–73%) și tusea seacă (21–60%) [11]. Alte manifestări, precum hemoragia pulmonară și hemoptizia (5%) sau simptomele constituționale – febră (31%) și scădere ponderală (5%) – au fost observate mai rar [11, 12]. Titrurile ANCA nu par să coreleze cu severitatea fibrozei pulmonare[11]. În schimb, pacienții cu PID care întruneau criteriile de MPA prezentau tipic simptome constituționale (aproximativ 80%) și afectare extrapulmonară (70–100%). În aceste cazuri, stare de rău (31–63%), febra (52–90%) și scăderea ponderală (52–58%) erau frecvent detectate la diagnostic [13]. În plus, implicarea vasculitică era frecventă la nivel cutanat (8–31%), al sistemului nervos periferic (8–53%), articulațiilor și mușchilor (23–31%) sau rinichilor (57–100%)[13, 14]. Manifestările pulmonare includeau dispneea progresivă (30–100%), hemoragia alveolară (21–49%) și tusea cronică (23–84%) [13, 14]. De remarcat că, la compararea pacienților cu MPA cu și fără fibroză pulmonară, unii autori au raportat că primii prezentau de obicei un răspuns inflamator sistemic mai puțin sever, evidențiat prin VSH mai scăzut și niveluri mai ridicate ale hemoglobinei, o frecvență redusă a hemoragiei alveolare difuze clinic evidente, precum și a afectării nervilor periferici și a rinichilor [6]. Aceste studii mai sugerează și alți factori predictivi de conversie a PID izolat ANCA pozitiv la vasculite ANCA: prezența altor autoanticorpi, cum ar fi factorul reumatoid, o viteză de sedimentare a hematiilor (VSH) >40 mm/h, eozinofilia în lavajul bronhoalveolar și ariile crescute de atenuare redusă pe imaginile de la tomografie computerizată (CT).

Aspecte imagistice

La pacienții cu AAV și PID *pattern*-ul imagistic predominant pe HRCT este UIP, raportat în 43–83% dintre cazuri [15, 16]. În AAV *pattern*-ul de UIP asociază și alte modificări precum opacități de tip sticlă mată, îngroșarea pereților bronșici, zone de consolidare și creșterea atenuării în jurul ariilor de tip fagure de miere [15]. Alte *pattern*-uri raportate includ NSIP, prezent la aproximativ 39% dintre pacienți [16], pneumonită organizantă (OP) în formele active de AAV[17] (Figura 1) și, mai rar, fibroza pulmonară combinată cu emfizem (CPFE) [15].

Evoluție și prognostic

Prognosticul pacienților este puternic influențat de *pattern*-ul imagistic și morfologic al PID. Dintre acestea, UIP se distinge prin impactul negativ major asupra supraviețuirii, fiind asociat cu o eficiență redusă a terapiei imunosupresoare și cu un risc crescut de complicații infecțioase. Prezența UIP cu predilecție la pacienții cu MPA explică, în parte, evoluția mai nefavorabilă a acestora comparativ cu GPA[6, 15]. Supraviețuirea altor tipuri de PID a fost studiată în unele studii pe cohorte mici și serii de caz. Astfel, pacienții cu AAV și NSIP asociază mai multe simptome sistemice, însă nu există date solide care ar evalua supraviețuirea în acest subgrup[15, 16]. Forma cu OP pare să fie cu potențial de recuperare completă spontan, dar mai ales sub acțiunea tratament cu corticosteroizi și imunosupresoare [18]. Aceste date sugerează că prognosticul pacienților non-UIP este relativ mai bun, ceea ce ar putea fi atribuit răspunsului mai bun la glucocorticoizi și imunosupresoare. Prin urmare, diferențele dintre *pattern*-urile de PID funcție de subtipurile AAV pot explica variațiile de evoluție: MPA este asociată cu un prognostic mai prost, în timp ce GPA răspunde mai bine la terapia imunosupresoare, dar prezintă o tendință mai mare la recădere.

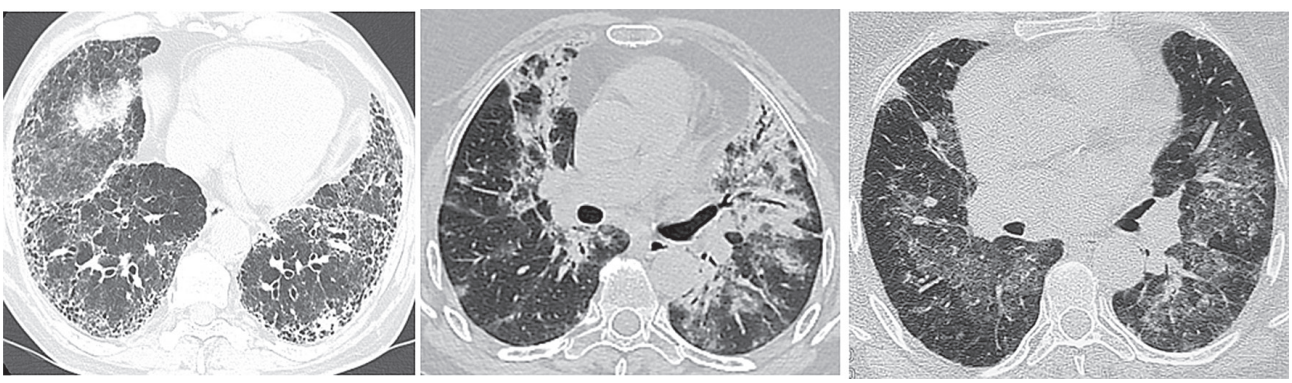


Figura 1. Pattern-uri imagistice la pacienții cu vasculite ANCA pozitive (MPA) și afectare pulmonară. A. Pattern UIP: fagure de miere subpleural și zone de sticlă mată adiacent. B. Pattern OP: zone de consolidări cu predilecție în regiunile peribronchovasculare, cu bronhogramă aerică, sticlă mată. C. Pattern NSIP: sticlă mată răspândită difuz, central cu respectarea zonelor subpleurale.

De notat este că riscul de mortalitate a fost chiar mai mare în studiile cu o durată mai scurtă de urmărire (de până la 48 de luni), sugerând că afectarea pulmonară în AAV nu este asociată doar cu supraviețuirea proastă pe termen lung, ci reprezintă și un factor de prognostic nefavorabil pentru supraviețuirea pe termen scurt. Una dintre posibilele explicații pentru aceste diferențe este abordarea terapeutică controversată.

Controverse terapeutice

În ciuda importanței sale clinice, AAV cu implicare pulmonară interstițială nu beneficiază de un tratament standardizat din cauza lipsei studiilor controlate, iar strategiile terapeutice actuale se bazează în mare măsură pe tratamentele sistemice utilizate în AAV [19, 20]. De regulă, activitatea inflamatorie din vasculită este redusă prin administrarea de corticosteroizi (CS) în combinație cu ciclofosfamidă (CYC) sau, cel mai frecvent, rituximab (RTX). În studiul publicat de *Comarmond C. și colegii*, rata decesului a fost de 83% la pacienții tratați doar cu glucocorticoizi, comparativ cu 48% la cei care au primit glucocorticoizi în asociere cu CYC, subliniind importanța terapiei combinate în reducerea mortalității [14]. Printre alte opțiuni imunomodulatoare Metotrexatul (MTX), azatioprina (AZA) și micofenolatul mofetil (MMF) reprezintă alternative eficiente. Este de remarcat că MMF se asociază cu un risc crescut de recădere. RTX (rituximab) este considerat un tratament sigur la pacienții cu PID cauzate de colagenoze, deși se asociază cu un risc crescut de infecții și toxicitate pulmonară acută, pe lângă reacțiile adverse legate de infuzie [21, 22]. Aceste studii și au servit drept fundamentul aplicării acestor scheme de tratament și la pacienții cu AAV și afectare pulmonară interstițială. Ulterior, mai multe cercetări pe pacienți cu AAV-PID au confirmat lipsa de eficacitate a acestora [16, 23]. Mai mult, terapia de menținere cu corticosteroizi și imunosupresoare a crescut riscul de infecții, ce de cele mai dese ori a determinat creșterea mortalității în acest grup [24, 25].

În plus, la pacienții cu *pattern* UIP, asemănările histologice și radiologice cu FPI pot sugera utilizarea terapiilor antifibrotice, respectiv pirfenidonă și nintedanib în conformitate cu ghidurile existente. Studiul INBUILD, un studiu, dublu-orb, controlat placebo, a demonstrat eficacitatea nintedanibului nu doar în fibroza pulmonară idiopatică, ci și într-o gamă largă de boli pulmonare fibrozante [26]. Deși evidențele sunt solide despre beneficiul acestui medicament antifibrotic la pacienții cu fibroză pulmonară progresivă, o limitare este că în cohorta

Tabel 1.

Profil comparativ al spectrului de entități cu anticorpi ANCA

Caracteristică	**AAV (fără PID)**	**AAV + PID**	**PID izolat ANCA-pozitiv**	**PID idiopatic (ANCA negativ)**
Particularități clinice	**Simptome constituționale** + **afectare multi-organ**	**Semne sistemice similare AAV**, + **predomină dispnee progresivă și tuse cronică**; +/-hemoragia alveolară posibilă	Tabloul clinic aproape identic cu FPI	**Dispnee progresivă, tuse cronică**
Manifestări imagistice	**Fără modificări interstițiale pulmonare specifice**; **hemoragie alveolară acută**	**Pattern predominant UIP** (43–83%), **NSIP** (≈39%) sau **OP**;	**UIP frecvent**, **NSIP fibrotic**	**UIP tipic, NSIP** etc
Tratament	CS ± CYC/RTX; (AZA, MMF, MTX)	CS± CYC/RTX; răspuns slab în UIP; risc crescut de infecții; +/- (nintedanib, pirfenidonă)	- Inițial tratați ca FPI; -necesită reevaluare; - terapie antifibrotică +/- monitorizare imunologică	Antifibrotice (nintedanib, pirfenidonă); corticoterapia în UIP nu aduce beneficii
Prognostic	**Variabil**, dependent de severitatea organelor implicate; mortalitate prin insuficiență renală sau complicații vasculitice	**Prognostic nefavorabil, mai ales în UIP**; mortalitate ridicată;	**Prognostic intermediar**; un subset evoluează către AAV; mortalitate legată de progresia fibrozei	**Prognostic nefavorabil** (în special UIP); supraviețuire ≈ redusă la 3–5 ani în FPI

Abrevieri: AAV – vasculite ANCA pozitive, PID – pneumopatie interstițială difuză, UIP – pneumonită interstițială uzuală/comună, NSIP – pneumonită interstițială nespecifică, OP- pneumonită organizantă, CS – cortizosteroizi, MTX – metotrexat, MMF – micofenolat mofetil, AZA – azatioprină, CYC – ciclofosfamidă, RTX - rituximab

de studiu au fost incluși în special pacienți cu sclerodermie și PID, eficiența nintedanibului anume la pacienții cu AAV-PID rămâne incertă. Reperele clinice, imagistice de pronostic și particularități de evoluție și tratament au fost sumarizate în tabelul 1.

Concluzii.

PID este o complicație rară a vasculitelor MPO-ANCA și PR3-ANCA, asociată cu un prognostic nefavorabil. De cele mai multe ori, fibroza pulmonară precede sau apare concomitent cu debutul simptomelor de vasculită sistemică. Vasculita ANCA trebuie inclusă în diagnosticul diferențial al fibrozei pulmonare „idiopatice", astfel testarea ANCA ar trebui să facă parte din algoritmul diagnostic al pneumopatiilor interstițiale difuze, atât la debut, cât și periodic pe parcursul evoluției bolii. Sunt necesare studii dedicate pe cohorte extinse de pacienți cu pneumopatii interstițiale asociate ANCA pentru elaborarea unor protocoale terapeutice optimizate pentru această subpopulație de pacienți.

Bibliografie.

1. Watts R.A., Scott D.G. *ANCA vasculitis: to lump or split? Why we should study MPA and GPA separately*. Rheumatology (Oxford), 2012; 51(12): p. 2115-7.

2. Qasim A., Patel J.B. *ANCA-Associated Vasculitis*. 2025. https://doi.org/ NBK554372 [bookaccession]

3. Doliner B., Rodriguez K., Montesi S.B., et al. I*nterstitial lung disease in ANCA-associated vasculitis: associated factors, radiographic features and mortality*. Rheumatology (Oxford), 2023; 62(2): p. 716-725.

4. Alba M.A., Flores-Suarez L.F., Henderson A.G., et al. *Interstital lung disease in ANCA vasculitis*. Autoimmun Rev, 2017; 16(7): p. 722-729.

5. Schirmer J.H., Wright M.N., et al. *Clinical presentation and long-term outcome of 144 patients with microscopic polyangiitis in a monocentric German cohort*. Rheumatology (Oxford), 2016; 55(1): p. 71-9.

6. Fernandez Casares M., Gonzalez A., et al. *Microscopic polyangiitis associated with pulmonary fibrosis*. Clin Rheumatol, 2015; 34(7): p. 1273-7.

7. Kagiyama N., Takayanagi N., et al. *Antineutrophil cytoplasmic antibody-positive conversion and microscopic polyangiitis development in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.* BMJ Open Respir Res, 2015; 2(1): p. e000058.

8. Eleftheriou D., Katsenos,S. et al. *Pulmonary fibrosis presenting as an early manifestation of microscopic polyangiitis*. Monaldi Arch Chest Dis, 2012; 77(3-4): p. 141-4.

9. Tanaka T., Otani K., Egashira R., et al. I*nterstitial pneumonia associated with MPO-ANCA: clinicopathological features of nine patients*. Respir Med, 2012; 106(12): p. 1765-70.

10. Kono M., Nakamura Y., et al. *Usual interstitial pneumonia preceding collagen vascular disease: a retrospective case control study of patients initially diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis*. PLoS One, 2014; 9(4): p. e94775.

11. Nozu T., Kondo M., Suzuki K., et al. *A comparison of the clinical features of ANCA-positive and ANCA-negative idiopathic pulmonary fibrosis patients.* Respiration, 2009; 77(4): p. 407-15.

12. Ando M., Miyazaki E., Ishii T., et al. *Incidence of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody positivity and microscopic polyangitis in the course of idiopathic pulmonary fibrosis*. Respir Med, 2013; 107(4): p. 608-15.

13. Huang H., Wang Y.X., Jiang C.G., et al. *A retrospective study of microscopic polyangiitis patients presenting with pulmonary fibrosis in China*. BMC Pulm Med, 2014; 14: p. 8.

14. Comarmond C., Crestani B., Tazi A., et al. *Pulmonary fibrosis in antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis: a series of 49 patients and review of the literature*. Medicine (Baltimore), 2014; 93(24): p. 340-349.

15. Yamagata M., Ikeda K., Tsushima K., et al. *Prevalence and Responsiveness to Treatment of Lung Abnormalities on Chest Computed Tomography in Patients With Microscopic Polyangiitis: A Multicenter, Longitudinal, Retrospective Study of One Hundred Fifty Consecutive Hospital-Based Japanese Patients*. Arthritis Rheumatol, 2016; 68(3): p. 713-23.

16. Maillet T., Goletto T., Beltramo G., et al. *Usual interstitial pneumonia in ANCA-associated vasculitis: A poor prognostic factor.* J Autoimmun, 2020; 106: p. 102338.

17. Imokawa S., Uehara M., Uto T., et al. *Organizing pneumonia associated with myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody.* Respirol Case Rep, 2015; 3(4): p. 122-4.

18. Takada K., Miyamoto A., Nakahama H., et al. *Myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with a unique imaging presentation of organizing pneumonia: A case report*. Respir Med Case Rep, 2020; 31: p. 101294.

19. Yates M., Watts R.A., Bajema I.M., et al. *EULAR/ ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis.* Ann Rheum Dis, 2016; 75(9): p. 1583-94.

20. Hellmich B., Sanchez-Alamo B., Schirmer J.H., et al. *EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update.* Ann Rheum Dis, 2024; 83(1): p. 30-47.

21. Xu C., Xu Z., Ren J. *Use of rituximab in connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a narrative review.* Front Med (Lausanne), 2025; 12: p. 1555442.

22. Vacchi C., Manfredi A., Cassone G., et al. *Efficacy and safety of rituximab in the treatment of connective tissue disease-related interstitial lung disease.* Drugs Context, 2021; 10.

23. Shi J., Shen Q., Chen X.M., et al. *Clinical characteristics and outcomes in microscopic polyangiitis patients with renal involvement: a study of 124 Chinese patients.* BMC Nephrol, 2019; 20(1): p. 339.

24. Ono N., Inoue Y., Miyamura T., et al. *The Association of Airway Comorbidities With the Clinical Phenotypes and Outcomes of Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-associated Vasculitis*. J Rheumatol, 2021; 48(3): p. 417-425.

25. Zhao W., Dai H., Liu Y., et al. *Clinical features and prognosis of microscopic polyangiitis with usual interstitial pneumonia compared with idiopathic pulmonary fibrosis.* Clin Respir J, 2019; 13(7): p. 460-466.

26. Flaherty K.R., Wells A.U., Cottin V., et al. *Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases*. N Engl J Med, 2019; 381(18): p. 1718-1727.

C.Z.U.: 616.839:616.858:616.988-08:578.834.1
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.3-83.36

MANAGEMENTUL PACIENȚILOR CU BOLI NEURODEGENERATIVE ÎN PERIOADA POST-COVID-19: LECȚII ÎNVĂȚATE ȘI DIRECȚII VIITOARE

Mădălina CEBUC[1,2], medic neurolog rezident,
Lilia ROTARU[1], dr. în șt. med.,
Stela ODOBESCU[1], dr. hab. în șt. med.,
Ion MOLDOVANU[1], dr. hab. în șt. med, prof. univer.,
Galina CORCEA[1], dr. în șt. med.,
Oxana GROSU[1], dr. în șt. med.

[1]IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman", Chișinău, Republica Moldova
[2]IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova
e-mail*: madalinacebuc@gmail.com*

Rezumat.

Introducere: Bolile neurodegenerative (BND) sunt afecțiuni progresive cu impact major asupra independenței și calității vieții, iar pandemia COVID-19 le-a amplificat povara prin restricționarea accesului la îngrijire.

Scop: Sintetizarea datelor post-pandemice și experiența clinică pentru a propune direcții de optimizare a managementului pacienților cu BND.

Metodologie: Studiul a utilizat o abordare mixtă, combinând sinteză narativă a literaturii (PRISMA, PubMed/Scopus, 2024–2025) și interviuri în profunzime cu neurologi, pacienți și aparținători la Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman", analizate tematic.

Rezultate: Analiza articolelor (n=10) și interviurile (neurologi n=7; pacienți și aparținători n=15) au evidențiat patru direcții principale: adaptarea serviciilor, impactul social și al izolării, modificările mediului de îngrijire individual și perspectivele asupra sistemului de sănătate, subliniind totodată digitalizarea consultațiilor, dezvoltarea îngrijirii la domiciliu și comunitare și persistența unor lacune în accesul la management multidisciplinar în Republica Moldova.

Concluzie: Rezultatele subliniază necesitatea consolidării resurselor și standardizării serviciilor pentru un management echitabil și centrat pe pacient al BND în perioada post-pandemică.

Summary. Management of patients with neurodegenerative diseases in the post-COVID-19 era: lessons learned and future directions.

Background: Neurodegenerative diseases (NDs) are progressive disorders with a major impact on autonomy and quality of life, and the COVID-19 pandemic has exacerbated their burden by limiting access to care.

Objective: To synthesize post-pandemic data and clinical experience to propose directions for optimizing the management of patients with NDs.

Methods: The study used a mixed-methods approach, combining a narrative literature review (PRISMA, PubMed/Scopus, 2024–2025) and in-depth interviews with neurologists, patients, and caregivers at the „Diomid Gherman" Institute of Neurology and Neurosurgery, analyzed thematically.

Results: Analysis of the included articles (n=10) and interviews (neurologists n=7; patients and caregivers n=15) identified four main directions: service adaptation, social impact and isolation, changes in individual care environments, and perspectives on the healthcare system, highlighting the digitalization of consultations, the development of home- and community-based care, and persistent gaps in access to multidisciplinary management in the Republic of Moldova.

Conclusion: The findings emphasize the need to strengthen resources and standardize services to ensure equitable, patient-centered management of NDs in the post-pandemic period.

Резюме. Ведение пациентов с нейродегенеративными заболеваниями в постковидный период: извлечённые уроки и перспективы.

Введение: Нейродегенеративные заболевания (НД) представляют собой прогрессирующие расстройства с существенным влиянием на независимость и качество жизни, при этом пандемия COVID-19 усилила их тяжесть за счет ограничения доступа к медицинской помощи.

Цель: Синтезировать постпандемические данные и клинический опыт для предложения направлений оптимизации управления пациентами с НД.

Методология: Исследование использовало смешанный подход, сочетая нарративный обзор литературы (PRISMA, PubMed/Scopus, 2024–2025) и глубинные интервью с неврологами, пациентами и их опекунами в Институте неврологии и нейрохирургии «Диомид Герман», проанализированные тематически.

Результаты: Анализ включенных статей (n=10) и интервью (неврологи n=7; пациенты и опекуны n=15) выявил четыре основные направления: адаптация услуг, социальное воздействие и изоляция, изменения в индивидуальной среде ухода и перспективы системы здравоохранения, при этом отмечались цифровизация консультаций, развитие домашнего и общественного ухода и сохраняющиеся пробелы в доступе к мультидисциплинарному управлению в Республике Молдова.

Заключение: Результаты подчеркивают необходимость укрепления ресурсов и стандартизации услуг для обеспечения справедливого и ориентированного на пациента управления НД в постпандемический период.

Introducere.

Bolile neurodegenerative (BND) reprezintă un grup eterogen de afecțiuni progresive ale sistemului nervos, caracterizate prin deteriorarea treptată și ireversibilă a neuronilor și a conexiunilor neuronale. Aceste procese conduc la pierderea progresivă a funcțiilor sistemului nervos central și, implicit, la afectarea treptată a independenței și calității vieții pacientului.

BND constituie una dintre principalele cauze de dizabilitate și mortalitate la nivel global, având un impact major asupra individului, familiei și societății. Prevalența lor crește semnificativ odată cu vârsta, ceea ce le conferă o importanță deosebită în contextul îmbătrânirii populației. Printre cele mai frecvente BND se numără tulburările cognitive, de la forme ușoare până la demențe severe, boala Alzheimer – cea mai frecventă formă de demență, și boala Parkinson – principala tulburare neurodegenerativă de tip motor. Aceste afecțiuni sunt caracterizate de evoluție lent progresivă, debut insidios și lipsa unui tratament curativ, ceea ce impune necesitatea diagnosticării precoce și a unei abordări multidisciplinare de îngrijire [1].

Studiul acestora devine relevant în legătură cu fenomenul global de îmbătrânire demografică, observat inclusiv în Republica Moldova [1, 2]. Astfel, problema BND constituie o preocupare de sănătate publică din ce în ce mai stringentă.

Debutul pandemiei Covid-19 în 2020 a perturbat activitatea instituțiilor medicale și a suspendat programele de sprijin pentru pacienții cu boli cronice, inclusiv BND [3]. Limitarea accesului la servicii medicale și sociale, izolarea, fragilitatea pacienților vârstnici și dificultățile economice au contribuit la agravarea evoluției bolii și la lipsa evaluării în stadii critice [4–6]. În plus, unii pacienți au decedat sau au dezvoltat sechele post-Covid-19, iar date recente sugerează creșterea prevalenței tulburărilor cognitive și posibila asociere a infecției cu SARS-CoV-2 cu declinul cognitiv [7, 8]. Se cunoaște încă din perioada pre-pandemică, conform studiului Global Burden of Disease 2017, că demențele reprezentau a doua cea mai frecventă cauză de povară asociată patologiilor neurologice [1]. În acest context, studierea perioadei post-pandemice este esențială pentru a evalua modul în care adaptările impuse de criză au influențat managementul BND și pentru a ghida strategii de intervenție mai eficiente în viitor.

Deși literatura a documentat impactul imediat al pandemiei asupra îngrijirii pacienților cu boli cronice, există în continuare un deficit de informații privind modul în care pacienții cu BND au fost afectați în perioada post-pandemică. În acest context, prezentul studiu își propune să realizeze o sinteză narativă a situației internaționale, completată de perspectivele neurologilor, pacienților și aparținătorilor, cu scopul de a analiza transformările survenite și de a contura direcțiile viitoare pentru îmbunătățirea managementului pacienților cu boli neurodegenerative în perioada post-COVID-19

Metodologie.

Studiul a fost realizat printr-o abordare mixtă, îmbinând analiza narativă a literaturii cu un studiu calitativ bazat pe interviuri în profunzime.

1. Metodologia sintezei narativă a literaturii

Prima etapă a studiului a fost sinteza narativă a literaturii efectuată urmând criteriile PRISMA. Au fost consultate bazele de date PubMed și Scopus, și motorul de căutare Google Scholar pentru a extinde aria de identificare a literaturii relevante. A fost aplicat intervalul de publicare 01/2024 – 08/2025 și restricția de limbă pentru engleză. Căutările au fost efectuate utilizând termenii-cheie (în limba engleză) : („*post-pandemic*” OR „*post-COVID”)* AND („*dementia*” OR „*neurodegenerative disorders*” OR „*Parkinson disease*”) AND („*healthcare*” OR „*challenge*”). Screening-ul publicațiilor identificate a fost realizat în baza relevanței titlului și a rezumatului pentru tema propusă, ulterior fiind excluse lucrările care nu prezentau date de interes pentru obiectivele studiului sau care aveau un conținut nespecific (Figura1).

Au fost incluse 10 articole de tip studii originale și articole de sinteză, fără limitări stricte de design metodologic (Figura 1). Datele extrase au fost

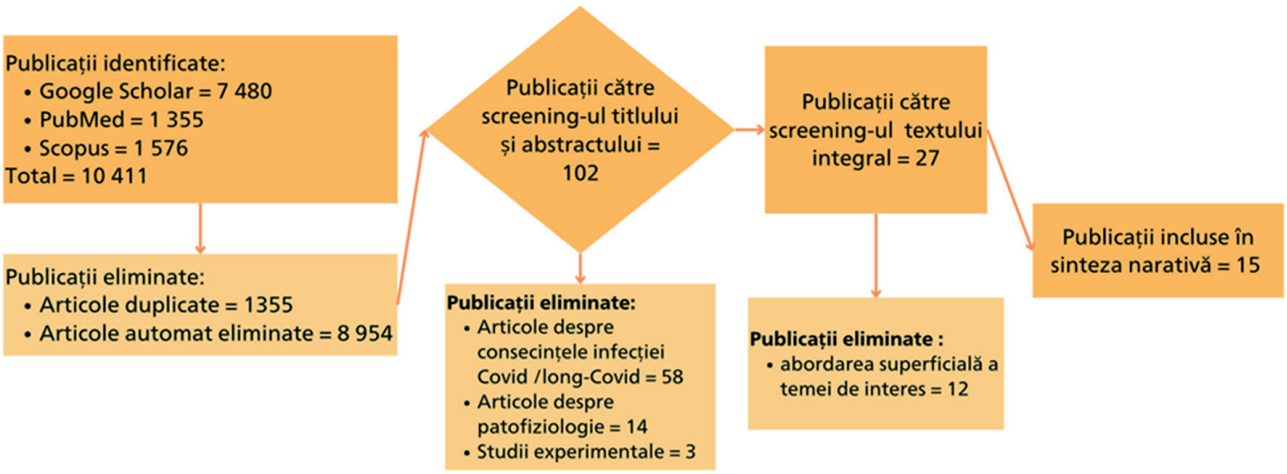


Figura 1. Schema de flux PRISMA

sintetizate, punând accent pe dificultățile întâmpinate și modificările intervenite în managementul pacienților cu boli neurodegenerative în perioada post-COVID-19.

2. Metodologia studiul calitativ

A doua etapă, a fost realizarea unui studiu calitativ, bazat pe interviuri în profunzime cu medici din nivelul terțiar și universitar ale sistemului de sănătate. Participanții au fost selectați prin metoda convenience sampling, pe baza disponibilității și experienței lor în îngrijirea pacienților cu boli neurodegenerative în Republica Moldova. Suplimentar, au fost incluse relatările personale a pacienților cu BND și a rudelor acestora examinate în staționar sau ambulatoriu Institutului de Neurologie și Neurochirugie „Diomid Gherman", care este centru terțiar neurologic pentru pacienții respectivi la nivel național

Interviurile au fost desfășurate în perioada august 2025 în persoană. Fiecare interviu a fost înregistrat audio, transcris integral și analizat tematic, folosind temele recurente identificate în etapa de revizie narativă ca schemă conceptuală. Analiza a vizat investigarea perspectivelor medicilor asupra temelor de interes în perioada post-pandemică.

Rezultate.

1. Rezultatele sintezei narativă a literaturii

Articolele incluse (n=10) au fost analizate tematic, iar temele recurente au fost utilizate pentru a construi o imagine integrată a efectului pandemiei asupra managementului pacienților cu patologii neurodegenerative . Rezultatele sunt structurate în patru direcții principale: (1)adaptări ale strategiilor de management la nivel de servicii, (2) mediul social stigmatizarea și efectele izolării, și (3) adaptări ale mediului de îngrijire la nivel individual, (4)perspective asupra serviciilor și sistemului de sănătate.

Adaptări ale strategiilor de management la nivel de servicii

Tehnologiile avansate s-au înscris în cotidianul post-pandemic, inclusiv în serviciile medicale specializate acordate pacienților cu tulburări neurodegenerative. În prim plan, se remarcă utilizarea mai largă a telemedicinii în perioada pandemiei și persistența acesteia până în prezent [13, 14]. O sinteză narativă evidențiază eficacitatea și siguranța acordării tele-reabilitării în cazul pacienților cu BP, care se dezvoltă și devine o practică curentă în Canada post-pandemică [15]. Deocamdată, o alternativă greu tolerată de către unii fie din lipsa dotării tehnice, fie din dificultăți de însușire a modului lor de utilizare, în multe cazuri fiind necesară implicarea unui îngrijitor [6, 13, 16]. La nivel de serviciu, telemedicina a rezolvat problema de acces la asistență medicală în perioada pandemiei, însă a fost asociată cu sentimentul de depersonalizare a asistenței medicale [5, 6]. Suplimentar, inovațiile tehnologice oferă noi modalități de evaluare a pacienților cu boli neurodegenerative, spre exemplu se evidențiază aportul ceasurilor conectate în monitorizarea evoluției simptomelor motorii la pacienții cu boala Parkinson [16, 17]. De asemenea, este notabil avansul în controlul la distanță a sistemelor de stimulare cerebrală profundă (DBS) în BP ceea ce oferă noi oportunități de management[16].

Mediul social, stigmatizarea și efectele izolării

Pe fondul măsurilor de distanțare socială, s-a observat o intensificare a izolării și a sentimentului de singurătate – factori de risc documentați pentru accelerarea declinului cognitiv [7, 8]. O revistă sistematizată și meta-analiză a documentat un declin semnificativ statistic a scorurilor MMSE pre-/ post-pandemic pentru subgrupurile cu tulburare cognitivă ușoară /majoră și cu boala Alzheimer [8].

Suplimentar, prin prelungirea izolării se remarcă creșterea numărului de complicații neuropsihiatrice [5], și a riscului de spitalizare și mortalitate [6, 7, 18], subliniind astfel impactul direct al factorilor sociali asupra sănătății creierului.

În perioada post-pandemică, percepția asupra bolilor neurodegenerative (BND) a suferit transformări semnificative. Contextul socio-politic actual contribuie la accentuarea stigmatizării tulburărilor cognitive, fenomen reflectat și printr-o tendință negativă tot mai vizibilă pe rețelele de socializare [10].

Sistarea restricțiilor a permis restabilirea contactului în persoană și a extinderii rețelei sociale benefice celor cu BND [8]. Un nou accent se pune pe necesitatea grupurilor de suport și implicării comunităților de pacienți. De asemenea, sunt propuse noi metode de profilaxie a tulburărilor cognitive – spre exemplu, terapia ocupațională virtuală, grupuri de suport pe platforme online [15].

Adaptări ale mediului de îngrijire/ trai la nivel individual

Politicile de sănătate publică aplicate în perioada acută a stării de urgență s-au reflectat în mediul de îngrijire a persoanelor cu BND prin sistarea deservirii pacienților primari sau cronici, ceea ce a dus la evaluări întârziate și progresia bolii [6]. O dată cu înlăturarea restricțiilor, se observă o revenire progresivă la normalitatea cunoscută anterior, dar cu unele ajustări care reflectă experiențele trăite în perioada pandemiei.

Rolul decisiv al familiei în îngrijirea pacientului cu BND remarcat în perioada de criză sanitară persistă în era post-COVID[9]. Această observație este susținută de analiza tematică a publicațiilor de pe rețelele de socializare din perioada anilor 2020-2022 în care subiectul dificultăților în îngrijirea demențelor a dominat și își menține tendința [10]. De la debutul pandemiei și până în perioada post-pandemică, s-a acordat un interes crescând strategiilor de *coping* aplicate la domiciliu. Dacă inițial acestea erau împărtășite informal între aparținători, spre exemplu prin rețele sociale [10], în prezent se conturează intervenții structurate, aflate în dezvoltare, care vizează promovarea comportamentelor adaptative la domiciliu destinată persoanelor cu BND și familiilor acestora [11]. Suplimentar, mecanismele și programele dezvoltate pentru asigurarea sprijinului psiho-emoțional, îngrijirilor medicale specializate (tratament medicamentos, terapii în grup) și suport social (asistența socială la domiciliu, suport financiar) întrerupte, și-au făcut reapariția treptat diminuând povara rudelor [5, 6].

Un alt element observat post-pandemic este dezvoltarea necesităților în neuropaliație și a ponderii doleanțelor pacienților referitor la îngrijirilor de sfârșit de viață. Un studiu efectuat în Marea Britanie a evidențiat că din martie 2022 decesele la domiciliu a pacienților cu demența asociată bolii Parkinson au crescut nefiind reflectate în populația generală, cu toate că anterior predominau cele în instituții [12].

Perspective asupra serviciilor și sistemului de sănătate

Studiile analizate au evidențiat tensiunea dintre abordarea medicală tradițională și necesitatea unei îngrijiri centrate pe pacient. Ajustările serviciilor în perioada (post-)pandemică au fost descrise ca insuficiente, afectând recuperarea dimensiunii de „persoană" a pacientului [6, 18]. Este subliniată necesitatea menținerii accesibilității serviciilor medicale celor cu BND, în special a celor față în față, inclusiv în perioade de crize [4, 6]. Cert este că implementarea telemedicinii, a revoluționat metoda de furnizare a asistenței în sănătate și persistă în perioada post-pandemică[13, 15]. Aceasta asigură populațiilor defavorizate sau care nu se pot deplasa echitate în acces la specialiști și soluționează parțial problema. Complimentar, în termenii abordării holistice, se acordă o nouă importanță neuropaliației. Se accentuează importanța implicării pacientului în deciziile despre managementul bolii și dezvoltării așa numitelor „*Advance Care Planning*" – din engleză, semnificând procesul prin care o persoană își exprimă din timp dorințele, valorile și preferințele legate de îngrijirea medicală, pentru situațiile în care, mai târziu, ar putea să nu mai fie capabilă să ia singură decizii [12]. Pentru instituționalizările de lungă durată - necesare în unele etape ale BND; au fost apreciate și favorizate acele organizații în care era recunoscut rolul important al familiei [18]. Ceea ce ar putea fi decisiv în selecția tipului de management al sfârșitului de viață.

Mai multe cercetări au subliniat importanța orientării serviciilor către sprijinul familial și social, în paralel cu menținerea continuității îngrijirii și a relațiilor pacient–familie–medic. Astfel, recunoașterea îngrijitorului ca un element important în managementul pacientului cu BND revine frecvent în populațiile europene interogate [6, 18]. Participanții unui studiu Canadian intervievați sugerează educarea cadrelor medicale despre valoarea adăugată a familiilor și necesitatea comunicării eficiente (explicații adaptate nivelului de înțelegere, indicații în scris, suport informațional)[9, 18]. În acest sens de idei, se atrage atenția asupra necesității formării și instruirii îngrijitorului de către specialiști

în domeniu în dependență de necesitățile pacientului și gradul de deteriorare a stării sale [9]. De asemenea, este recunoscut rolul pozitiv al grupurilor de suport pentru pacienți și apropiații acestora anume prin împărtășirea experiențelor proprii și propunerea variantelor de adaptare[6, 10].

2. Rezultate – partea de interviuri

Pe baza axelor tematice identificate în sinteza narativă, au fost aplicate interviuri în profunzime unui total de 7 medici neurologi disponibili și cu tangențe în managementul BND. Complementar, au fost incluse relatările personale ale 15 pacienți cu BND și ale rudelor acestora, care și-au exprimat acordul de participare.

Adaptări ale strategiilor de management la nivel de servicii

Specialiștii au raportat că, deși telemedicina era aproape inexistentă înainte de pandemie în Republica Moldova, în timpul crizei sanitare a devenit un instrument frecvent utilizat pentru asigurarea continuității îngrijirii pacienților cu BND. Chiar și după ridicarea restricțiilor, telemedicina a rămas disponibilă, fiind considerată pentru unii participanți un instrument util și inovator,

„Au fost create platforme care propun consultații online, activez pe una din ele aproximativ de la debutul pandemiei. Este o opțiune interesantă întrucât se pot adresa pacienți care în alt mod nu ar fi putut." (Neurolog G)

„Atunci când persista carantina, foloseam mai frecvent telemedicina. Însă, de când restricțiile au fost înlăturate, mult mai rar." (Neurolog A)

deși percepția asupra eficienței și aplicabilității sale rămâne controversată.

„Prefer consultațiile în persoană, multe aspecte pot fi omise la distanță în lipsa examenului neurologic." (Neurolog E)

Post-pandemic, au fost înființate noi centre pentru a răspunde nevoilor pacienților cu BND după modelul celor internaționale, precum Centrele Comunitare de Sănătate Mintală (CCSM) și Centrul de Tulburări de Mișcare și Boala Parkinson. În paralel, a crescut disponibilitatea tehnicilor moderne de imagistică și laborator, care facilitează evaluări detaliate a pacienților.

„Înainte de pandemie era mult mai complicat de investigat corespunzător un pacient. Astăzi, însă, dispunem de mijloace moderne atât în Chișinău, cât și în raioane. În unele cazuri este chiar mai ușor de evaluat un pacient [pe polița medicală] *în raion decât în capitală."* (Neurolog G)

Se remarcă creșterea accesului la informații actualizate privind diagnosticul și managementul BND, numeroase societăți neurologice internaționale oferind cursuri, conferințe și platforme educaționale gratuite sau la cost redus, ceea ce contribuie la îmbunătățirea formării specialiștilor.

„În perioada pandemiei a crescut semnificativ nivelul de cunoștințe la subiectul BND a medicilor din țară. Multe resurse [informaționale] *sunt disponibile, de exemplu pe site-ul Academiei de Neurologie Europeană."* (Neurolog F)

„Observ că comparativ anilor dinaintea pandemiei, diagnosticurile au devenit mult mai precise. Se folosesc mult mai des criteriile internaționale." (Neurolog B)

Mediul social, stigmatizarea și efectele izolării

Restricțiile pandemice, prin limitarea interacțiunilor sociale, au fost asociate cu deteriorarea funcțiilor cognitive la pacienții cu BND, aspect confirmat de aparținători, care au raportat agravarea declinului în perioada post-pandemică.

„În perioada carantinei, părinții nu au ieșit practic niciodată din ogradă, iar în marea majoritate a timpului comunicau cu noi fie când vizitam, fie prin Whatsapp. Cu timpul am observat că mama a început să uite, sau să repete aceleași istorioare." (Pacient cu tulburare cognitivă majoră, Îngrijitor K)

Specialiștii au remarcat că, post-pandemic, stigmatizarea pacienților cu BND a scăzut, fenomen susținut de extinderea CCSM și de creșterea conștientizării importanței sănătății mintale în rândul populației vulnerabile.

„Schimbarea abordării asupra sănătății mintale și încurajarea unui discurs non stigmatizant a avut un efect pozitiv. Astăzi, este mult mai ușor de redirecționat pacienții către CCSM." (Neurolog B)

Adaptări ale mediului de îngrijire/ trai la nivel individual

Mediul de îngrijire a pacientului cu BND în Republica Moldova nu a fost marcat de schimbări semnificative în era post-pandemică din spusele participanților în studiu. Se constată o revenire la ipostaza anterioară, cu toate că se schițează unele modificări.

„Nu pot zice că sunt unele schimbări semnificative post-pandemic..." (Neurolog nr. B)

Îngrijirea pacientului rămâne, în principal, responsabilitatea familiei, fiind condiționată de disponibilitatea și resursele acesteia. Accesul la servicii specializate rămâne adesea dificil, iar mulți îngrijitori au explorat opțiunea ospiciilor, însă oferta s-a dovedit limitată, cu standarde de îngrijire sub așteptări raportat la costurile ridicate

„Starea bunicii s-a înrăutățit cu vreun an înainte de Covid. Deja fiind în pandemie nu s-a mai sculat

din pat și nici nu ne mai recunoștea fiind total dependentă de noi. Situația devenind tensionată acasă am încercat să găsim soluții, poate o admitem într-o instituție specializată. Însă, când am văzut condițiile și a prețurile ne-am răzgândit. Acum, vine o doamnă acasă și ne ajută cu alimentarea și igiena corporală, dar și serviciile ei sunt costisitoare." (Pacient cu tulburare cognitivă majoră (hidrocefalee normotensivă), Îngrijitor A)

Cu toate acestea marea majoritatea îngrijesc de sine stătător pacientul.

„[soțul, pacient] *nu își mai poate aminti să ia tabletele singur și eu trebuie să i-le dau. Am grijă eu de el, dar mă mai ajută cu treburile din ogradă.. dacă îl rog. Singur parcă este pierdut și nu știe ce să facă. Acum, mai recent am început să încui poarta ca să nu iasă, deoarece l-am pierdut așa de vreo două ori prin sat."* (Pacient cu tulburare cognitivă majoră (boala Alzheimer), Îngrijitor C)

„De obicei, pacienții cu BND care se adresează pentru management specializat ajung la consultație la inițiativa și în prezența rudelor care îi îngrijesc. În stadiile avansate ale tulburărilor cognitive, capacitățile acestora de a se autodeservi scad semnificativ." (Neurolog A)

În același spectru de idei, se remarcă dificultățile financiare pe care le întâlnesc familiile în acordarea îngrijirilor. Majoritatea, nu au beneficiază de ajutor social.

„Am fost nevoită să mă întorc de peste hotare să am grijă de părinți. Era cam greu că a trebuit să las lucrul, dar nu avea cine să aibă grijă de ei. Dar mă mai ajutau cu medicamente și bani frații din Germania." (Pacient cu boala Parkinson, Îngrijitor nr.10)

„Când mama tot a început să dea semne de demență, a fost mai ușor deoarece avusesem experiența precedentă cu tata bolnav de Alzheimer. Fiind că suntem peste hotare, am decis să angajăm o îngrijitoare care să trăiască cu ea, dar este foarte scump și nici nu beneficiem de ajutoare sociale." (Pacient cu tulburare cognitivă majoră, Îngrijitor D)

Perspective asupra serviciilor și sistemului de sănătate

În practica post-pandemică persistă lacune în managementul pacienților cu BND, iar implementarea unei abordări centrate pe pacient este îngreunată de deficitul de personal.

„Medicul de familie este [responsabil] *pe câteva sate și nu mai reușește mereu să vină. Pentru noi este dificil să ne deplasăm până la spitalul raional, și chiar de ajungem... nu sunt specialiști."* (Pacient cu tulburare cognitivă majoră (boala Alzheimer), Îngrijitor C).

În mod similar, asistența socială pentru pacienții fără familie rămâne foarte limitată; dintre cei intervievați, puțini au raportat interacțiuni cu aceste servicii, mai ales după ridicarea restricțiilor pandemice.

„De când bunica este bolnavă medicul de familie nu s-a deplasat pentru a evalua starea ei, sau pentru a ajusta tratamentul, dar noi o sunasem în repetate rânduri. De altfel, niciun asistent social nu s-a interesat de situația noastră. Mereu am fost nevoiți să solicitam serviciile 112, care au fost permanent receptive, sau am consultat telefonic alți specialiști pe care îi cunoșteam." (Pacient cu tulburare cognitivă majoră (hidrocefalee normotensivă), Îngrijitor A)

Unii îngrijitori cu experiența traiului peste hotare, menționează interesul unor grupuri de suport și implicarea activă a comunității în facilitarea vieții pacienților cu BND.

Specialiștii confirmă că îngrijirile neuropaliative în Republica Moldova sunt aproape inexistente, deși, post-pandemic, se conturează primele tendințe de schimbare, aflate însă în stadii inițiale. În perspectivă fiind democratizarea accesului acestora.

„Consider că nu putem vorbi încă despre acces la servicii neuropaliative, care sunt sub-dezvoltate în Moldova. Anul acesta, în premiera, a fost aprobat un protocol în acest sens, dar mai este până la îndeplinirea acestuia." (Neurolog E)

Interogați despre planificarea sfârșitului de viață a pacientului cu BND, concluzia a fost că la moment nu este încă un concept dezvoltat și rareori este discutat subiectul cu pacienții sau rudele acestora.

Discuții.

Pandemia a acționat drept catalizator al unor schimbări în managementul pacienților cu BND. Telemedicina, aproape inexistentă anterior, a devenit un instrument care continuă a fi utilizat. Deși unii participanți o consideră interesantă, rămâne o soluție controversată din cauza accesului inegal la infrastructura digitală și superficialitatea evaluărilor la distanță. Totuși, aceasta a facilitat echitatea în acces pentru pacienții din deșerturile medicale și a accelerat educația profesională a medicilor din resurse online. Perspectiva dublă – utilă, dar incomplet integrată; sugerează nevoia unei reglementări și standardizări mai clare. Suplimentar, se remarcă dezvoltarea centrelor specializate care pot oferi îngrijiri calitative pacienților cu BND, precum în cazul celor cu BP; cu toate acestea, sunt încă necesare progrese pentru a acoperi un spectru cât mai larg de patologii neurodegenerative. Deocamdată, se remarcă menținerea unui decalaj între avansul tehnologic internațional și cel local, în special prin exemplul

modulării la distanță a implanturilor din cadrul DBS , serviciu care încă nu este disponibil în țară.

Un alt punct critic reflectat în sinteza narativă și în interviuri, îl constituie lipsa de personal și de resurse specializate în special în mediul rural. Medicii de familie acoperă populații mai extinse decât inițial preconizate, ceea ce limitează accesul pacienților cu BND la evaluări regulate. De asemenea, din spusele familiilor asistența socială este insuficientă, fiind necesare investiții în asistență la domiciliu din partea aparținătorilor. Persistența acestor probleme în perioada post-pandemică confirmă un decalaj rural-urban semnificativ și ridică întrebări legate de echitatea sistemului de sănătate.

Analiza literaturii, cât și interviurile efectuate confirmă rolul central al familiei de furnizor principal al îngrijirilor pacienților cu BND în perioada post-pandemică. Deși sprijinul familial este esențial, lipsa unor servicii sociale funcționale poate conduce la epuizarea îngrijitorilor. În Republica Moldova, intervențiile prestatorilor de servicii de sănătate sunt percepute drept limitate, iar implicarea comunității reprezintă o direcție importantă de acțiune. Acest aspect evidențiază decalajul dintre recomandările internaționale de suport integrat familial-social și resursele reale disponibile local.

Literatura evidențiază izolarea și stigmatul asociat BND, amplificate în perioada pandemiei. Totuși, specialiștii observă o reducere a stigmatizării în Republica Moldova, favorizată de extinderea Centrelor Comunitare de Sănătate Mintală și de promovarea unui discurs public deschis asupra tulburărilor neuropsihiatrice. Evoluția paradoxală între accentuarea izolării sociale și normalizării dialogului despre sănătatea mintală, constituie un punct relevant pentru direcțiile viitoare de politici și educație comunitară.

Un aspect în care discrepanța este evidentă între literatura internațională și realitatea locală privește îngrijirile neuropaliative și *Advance Care Planning*. Dacă cele din urmă în alte contexte reprezintă standarde de management, în Republica Moldova rămân aproape inexistente. Interviurile confirmă că subiectul sfârșitului de viață este insuficient discutat, iar implementarea recentului protocol național de neuropaliație se află abia la început. Această absență reflectă o nevoie urgentă de dezvoltare a serviciilor specializate, în special în contextul creșterii ponderii BND.

Avantajele studiului efectuat rezidă în combinarea sintezei narative a literaturii cu interviurile în profunzime permițând contextualizarea rezultatelor în cadrul tendințelor internaționale, cât și obținerea unei perspective detaliate asupra experiențelor locale. Această abordare metodologică evidențiază lacunele dintre recomandările actuale și practica curentă oferind o înțelegere mai nuanțată a nevoilor pacienților și aparținătorilor în contextul post-pandemic.

Rezultatele acestei cercetări nu pot fi generalizate deoarece prezintă limitările caracteristice unei sinteze narative și a unui studiu calitativ.

Concluzii.

În perioada post-pandemică, managementul bolilor neurodegenerative (BND) a cunoscut transformări semnificative, determinate atât de consecințele directe ale pandemiei COVID-19, cât și de impactul său asupra organizării sistemelor de sănătate. Reluarea și consolidarea serviciilor de asistență neurologică și neuropsihiatrică a devenit o prioritate, fiind totodată încurajată dezvoltarea serviciilor comunitare și a programelor de îngrijire la domiciliu, menite să asigure continuitatea îngrijirii pentru pacienții cu mobilitate redusă. În acest context, colaborarea multidisciplinară între neurologi, psihiatri, medici de familie, asistenți sociali, kinetoterapeuți și logopezi a fost esențială pentru asigurarea unei abordări integrate.

Un rol central l-a avut digitalizarea accelerată a serviciilor medicale, prin extinderea platformelor de telemedicină utilizate pentru consultații, monitorizarea tratamentului și consilierea familiilor. Totodată, au fost implementate instrumente digitale pentru evaluarea cognitivă și motorie la distanță, cu recomandarea validării periodice în cadrul consultațiilor față în față. Această tranziție a impus și creșterea nivelului de alfabetizare digitală a pacienților și aparținătorilor lor, pentru a facilita participarea activă la actul medical.

Pe plan terapeutic, perioada post-COVID a impus reevaluarea regimurilor de tratament, cu scopul de a limita polipragmazia și de a adapta schemele terapeutice la comorbiditățile frecvente, inclusiv tulburări cardiovasculare, simptome post-virale și tulburări afective. În paralel, s-a încurajat participarea pacienților la studii clinice și programe de reabilitare cognitivă și motorie, pentru a contracara efectele declinului funcțional accentuat în perioada de izolare.

Un alt pilon important îl constituie sprijinul psihosocial, prin programe de suport pentru aparținători și campanii de informare destinate reducerii stigmatizării tulburărilor cognitive, fenomen accentuat în contextul socio-politic post-pandemic. Inițiativele societății civile și crearea de rețele de suport pentru pacienți și familiile acestora contribuie la promovarea incluziunii și la îmbunătățirea calității vieții în rândul persoanelor afectate de BND.

Totuși, spre deosebire de aceste progrese observate pe plan internațional, în Republica Moldova persistă numeroase deficiențe în gestionarea BND, precum lipsa serviciilor de suport social, limitarea accesului la management multidisciplinar, absența unor rețele comunitare de îngrijire și insuficiența programelor de sprijin psihologic și educațional pentru aparținători. Aceste carențe contribuie la întârzierea diagnosticării și tratamentului, precum și la o calitate scăzută a vieții pacienților și familiilor acestora.

Aceste constatări subliniază necesitatea consolidării resurselor, standardizării serviciilor și implicării comunității pentru a asigura un management echitabil și centrat pe pacient al bolilor neurodegenerative în Republica Moldova.

Referințe.

1. Deuschl, G., Beghi, E., Fazekas, F., Varga, T., Christoforidi, K.A., et al. *The burden of neurological diseases in Europe: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017.* Lancet Public Heal. 5, e551–e567 (2020).

2. Ou, Z., Pan, J., Tang, S., Duan, D., Yu, D., Nong, H., Wang, Z.: *Global Trends in the Incidence , Prevalence , and Years Lived With Disability of Parkinson ' s Disease in 204 Countries / Territories From 1990 to 2019.* Front. Public Heal. 9, (2021).

3. World Health Organisation: *Global action plan on the public health response to dementia 2017 - 2025*. Geneva World Heal. Organ. 52 (2017).

4. Moon, J., Lee, K.S., Sung, H.K., Kim, S.: *Changes in the Emergency Department Visits Among the Older Adults With Dementia Before, and After the Nationwide Social Distancing Measures: An Interrupted Time Series Analysis.* Int. J. Geriatr. Psychiatry. 40, 1–9 (2025). https://doi.org/10.1002/gps.70100.

5. Macchi, Z.A., Ayele, R., Dini, M., Lamira, J., Katz, M., et al. *Lessons from the COVID-19 pandemic for improving outpatient neuropalliative care: A qualitative study of patient and caregiver perspectives.* Palliat. Med. 35, 1258–1266 (2021).

6. Gridley, K., Poole, M., Birks, Y., Hicks, B., Dixon, J., et al. *The Importance of the Social Environment for People Living With Dementia and Their Carers: Qualitative Evidence From DETERMIND and PriDem on the Impact of COVID-19 Service Changes and Restrictions in England and Wales*. Dementia. 0, 1–23 (2025).

7. Harb, A., Souza-Talarico, J.N., Willey, G., da Silva, F.C., et al. *Loneliness during the COVID-19 pandemic: A potential risk factor for post-pandemic cognitive decline in older adults without dementia.* ACTA Paul. Enferm. 19, (2025). https://doi.org/10.1590/1980-5764-DN-2024-0256.

8. Landsteiner, I., Pinheiro, J.A., Leles Vieira De Souza, B., et al. *Effect of COVID-19 Related Social Isolation on Cognitive Decline in Neurocognitive Disorder Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis.* Neurol. India. 73, 10–16 (2025).

9. Webber, J., Mulroney, E., Tatasciore, M., Smith, B., Duggan, P.J., et al. *Post-Pandemic Needs of Unpaid Family and Friend Caregivers to Effectively Continue Caregiving Duties in one Northern Ontario Health Authority*. Patient Exp. J. 11, 106–116 (2024).

10. Ang, L.C., Malhotra, R., Roy Chowdhury, A., Liew, T.M.: *Pre- and post- COVID-19 trends related to dementia caregiving on Twitter.* Sci. Rep. 15, 1–11 (2025).

11. Rhodus, E.K., Kryscio, R., Jicha, G., Baum, C., Henley, L., et al. *Creating harmony at home via environmental cueing: A feasibility trial of a non-pharmacological intervention for rural caregivers of persons with dementia.* Alzheimer's Dement. 21, 1–8 (2025)..

12. Wilson, E., Baker, A., Stockley, L., Allgar, V., Richfield, E.*Place of death in Parkinson's disease and related disorders in England and Wales: Post-pandemic trends and implications for care planning*. Age Ageing. 53, 1–7 (2024).

13. Adler-Milstein, J., Gopalan, A., Huang, J., Toretsky, C., Reed, M.: *Patterns of Telemedicine Use in Primary Care for People with Dementia in the Post-pandemic Period.* J. Gen. Intern. Med. 39, 2895–2903 (2024). https://doi.org/10.1007/s11606-024-08836-1.

14. Khanassov, V., Cetin-Sahin, D., Feldman, S., et al.: *Virtual primary care for people living with dementia in Canada: cross-sectional surveys of patients, care partners, and family physicians.* BMC Prim. Care. 26, (2025). https://doi.org/10.1186/s12875-025-02710-7.

15. Duncan, R.P., Earhart, G.M.: *Remote Delivery of Allied Health Therapies in Parkinson's Disease.* J. Parkinsons. Dis. 14, S219–S226 (2024). https://doi.org/10.3233/JPD-230214.

16. Esper, C.D., Valdovinos, B.Y., Schneider, R.B.: *The Importance of Digital Health Literacy in an Evolving Parkinson's Disease Care System.* J. Parkinsons. Dis. 14, S181–S189 (2024).

17. Triolo, G., Ivaldi, D., Lombardo, R., Quartarone, A., Lo Buono, V.: *Use of Smartphones and Wrist-Worn Devices for Motor Symptoms in Parkinson's Disease: A Systematic Review of Commercially Available Technologies.* Sensors. 25, (2025). 18. Abbott-Anderson, K., Higami, Y., Yamauchi, S., Chung, P., et al. *Family Caregivers' Experiences of Long-Term Care Residents Living With Dementia During the COVID-19 Pandemic: An International Grounded Theory Study.* J. Adv. Nurs. 81, 5038–5049 (2025).

C.Z.U: 616.2-08:616.98:578.834.1
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.3-83.37

RECUPERAREA RESPIRATORIE ÎN SINDROMUL POST-COVID-19

Paraschiva POSTOLACHE, prof. univ. habil. dr.
Vlad-Florin OIEGAR, doctorand,
Constantin GHIMUȘ, doctorand
Universitatea de Medicină și Farmacie ”Grigore T. Popa”, Iași, România.
e-mail: *postpar04@yahoo.com*

Rezumat.
Sindromul post-COVID-19 reprezintă o entitate clinică complexă, caracterizată prin persistența simptomelor la cel puțin două luni după infecția inițială cu SARS-CoV-2. Această afecțiune plurisistemică implică disfuncții respiratorii, cardiovasculare, neurologice și psihologice, generând un impact semnificativ asupra calității vieții pacienților. Articolul de față examinează mecanismele patogenetice implicate, incluzând dereglarea imună, persistența virală, disbioza intestinală și disfuncția endotelială. De asemenea, sunt prezentate modalitățile de diagnostic și evaluare a severității simptomatologiei, cu accent pe importanța testelor funcționale respiratorii, a evaluării capacității de efort și a calității vieții. Recuperarea respiratorie, ca piatră de temelie în managementul sindromului post-COVID-19, este detaliată, subliniind rolul antrenamentului fizic, al tehnicilor de respirație și al suportului multidisciplinar. În plus, sunt discutate aspecte specifice ale bolii pulmonare interstițiale post-COVID-19 (PC-ILD) și strategiile terapeutice aferente. Articolul evidențiază necesitatea unei abordări individualizate și a unei monitorizări atente a pacienților, pentru a optimiza rezultatele și a îmbunătăți prognosticul.
Cuvinte cheie: sindromul post-COVID-19, recuperare respiratorie, antrenament fizic, telerecuperare, boala pulmonară interstițială post-COVID-19.

Summary. Respiratory recovery in post-COVID-19 syndrome.
Post-COVID-19 syndrome represents a complex clinical entity characterized by the persistence of symptoms for at least two months after the initial SARS-CoV-2 infection. This multisystemic condition involves respiratory, cardiovascular, neurological, and psychological dysfunctions, generating a significant impact on patients' quality of life. The present article examines the pathogenic mechanisms involved, including immune dysregulation, viral persistence, intestinal dysbiosis, and endothelial dysfunction. Diagnostic modalities and symptom severity assessment are also presented, with emphasis on the importance of respiratory function tests, exercise capacity evaluation, and quality of life assessment. Pulmonary rehabilitation, as the cornerstone in the management of post-COVID-19 syndrome, is detailed, highlighting the role of physical training, breathing techniques, and multidisciplinary support. In addition, specific aspects of post-COVID-19 interstitial lung disease (PC-ILD) and related therapeutic strategies are discussed. The article highlights the need for an individualized approach and careful monitoring of patients to optimize outcomes and improve prognosis.
Keywords: post-COVID-19 syndrome, pulmonary rehabilitation, physical exercise, telerehabilitation, post COVID-19 interstitial lung disease.

Резюме. Респираторная реабилитация при постковидном синдроме.
Постковидный синдром представляет собой сложную клиническую сущность, характеризующуюся сохранением симптомов в течение как минимум двух месяцев после первичной инфекции SARS-CoV-2. Это мультисистемное состояние включает респираторные, сердечно-сосудистые, неврологические и психологические нарушения, оказывающие значительное влияние на качество жизни пациентов. В настоящей статье рассматриваются патогенетические механизмы, включая иммунную дисрегуляцию, вирусную персистенцию, дисбиоз кишечника и эндотелиальную дисфункцию. Также представлены методы диагностики и оценки тяжести симптомов с акцентом на важность тестов функции дыхания, оценки толерантности к физической нагрузке и оценки качества жизни. Подробно описана респираторная реабилитация как краеугольный камень в лечении постковидного синдрома, подчеркивается роль физических тренировок, дыхательных техник и мультидисциплинарной поддержки. Кроме того, обсуждаются специфические аспекты постковидного интерстициального заболевания легких и соответствующие терапевтические стратегии. В статье подчеркивается необходимость индивидуального подхода и тщательного мониторинга пациентов для оптимизации результатов и улучшения прогноза.
Ключевые слова: постковидный синдром, легочная реабилитация, физические упражнения, телереабилитация, постковидное интерстициальное заболевание легких.

1. Introducere.

Sindromul post-COVID-19 este caracterizat prin simptome care debutează în primele 4 săptămâni – 3 luni după infecția inițială cu virusul SARS-COV-2 și durează cel puțin două luni. Sindromul post-COVID-19 reprezintă o problemă de sănătate globală frecventă, prevalența globală, conform Organizației Mondiale a Sănătății, fiind de 6% [1]. Printre factorii de risc pentru dezvoltarea sindromului se numără: infecțiile COVID-19 repetate, infecțiile COVID-19 severe (cu necesitate de spitalizare/internare în ATI), genul feminin, statusul de fumător activ, vârsta înaintată, supraponderea/obezitatea, comorbiditățile (bolile pulmonare cronice, boala renală cronică, diabetul zaharat tip 2, bolile țesutului conjunctiv), deficitul de melatonină etc. Riscul de dezvoltare a sindromului post-COVID-19 este mai mic la pacienții anterior imunizați cu două doze de vacin (ARNm, cu vector viral sau combinație) împotriva SARS-COV-2 [2].

2. Patogeneză

Mecanismul fiziopatologic nu este pe deplin elucidat, însă există mai multe căi patogene, care interacționează și pot contribui la apariția simptomatologiei. Dereglarea imună poate fi cauzată de persistența virsului SARS-COV-2 sau de reactivarea unor virusuri (EBV, HSV6), disbioza intestinală, semnalizarea neurologică anormală, autoimunitate, disfuncție endotelială și hipercoagulabilitate. Un răspuns hiperinflamator, facilitat parțial de activarea mastocitelor, este legat de scăderea numărului de limfocite B și T și creșterea inflamației înnăscute, contribuind suplimentar la răspunsul inflamator cronic și activarea imună din sindromul post-COVID-19. Un răspuns imun insuficient în faza acută a COVID-19 poate contribui la persistența virusului (proteina spike și ARNm) în rezervoare tisulare și poate declanșa un răspuns imun repetat și susținut.

Infecția cu SARS-COV–2, cauzând disbioză intestinală, crește permeabilitatea intestinală și

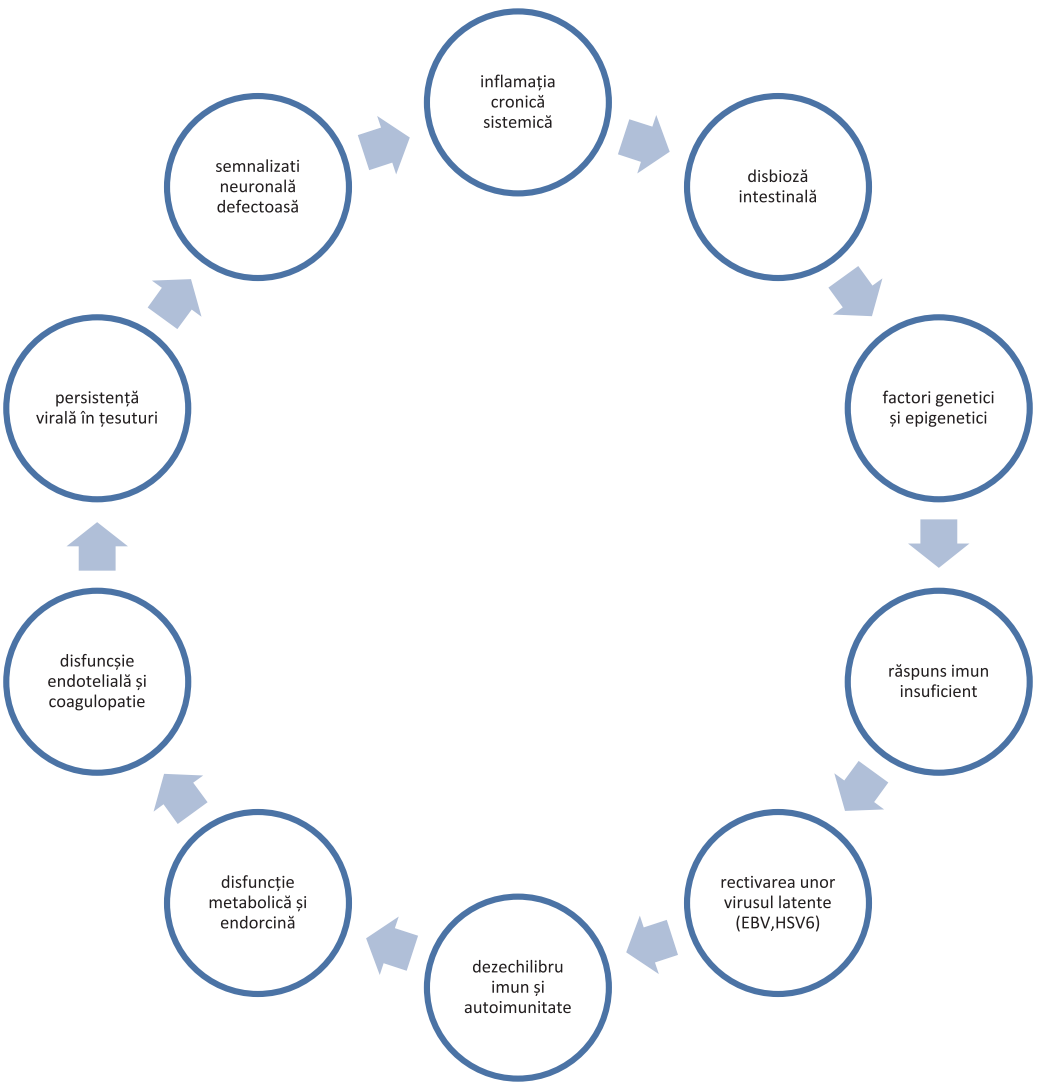


Figura 1. Căile patogene implicate în sindromul post-COVID-19

translocarea unor agenți patogeni în circulație, cu implicații în persistența inflamației cronice și disfuncție endotelială. Disfuncția endotelială, alterarea morfologiei și chiar apoptoza celulelor contribuie la starea de hipercoagulabilitate caracteristică COVID-19, ducând la hemoragii microscopice, microcheaguri și leziuni ischemice în toate teritoriile și organele, afectând cu predispoziție creierul și cordul [3].

Dezechilibrul metabolic și hormonal (disfuncția axei hipotalamo-hipofizo-suprarenaliană) caracterizează sindromul post-COVID-19. Hipofizita, leziunile hipotalamice, neuroinflamația sau mimetismul molecular (reziduu ACTH) pot fi asociate cu neurotoxicitate, neurodegenerescență, depresie, tulburări neurocognitive, precum și cu disfuncția sistemului nervos autonom. Mecanismul molecular al afectării concentrării îl reprezintă nivelul crescut al receptorilor AMPA (AMPARs), molecule importante în procesul de învățare și memorie. Nivelurile de AMPAR au fost corelate direct cu severitatea lipsei concentrării și markeri inflamatori crescuți [4].

3. Simptomatologie și diagnostic

Afectarea este plurisistemică, având răsunet clinic asupra plămânilor, inimii și vaselor de sânge, sistemului nervos, digestiv, reproducător, excretor, ORL și endocrin (Tabelul 1). Peste 200 de simptome au fost descrise de către pacienți, cele mai frecvente fiind: dispnee, fatigabilitate, artralgii, mialgii, cefalee, dificultăți de concentrare și disgeuzie [5]. O parte dintre pacienții care suferă de sindrom post-COVID-19 experimentează stare de rău post-efort (post-extertional malaise-PEM), ce reprezintă alterarea accentuată a stării generale și a simptomaptologiei după depunerea de efort fizic/mental de intensitate redusă. Evenimentele declanșatoare pot fi activitățile cotidiene, variațiile mari de sunete sau lumină, mediile agitate. Reacția poate fi imediată sau poate apărea la 24-72 de ore după efort și poate persista zile sau chiar săptămâni [6].

Până în prezent nu există teste specifice pentru sindromul post-COVID-19, diagnosticul implicând evaluarea istoricului medical și a simptomatologiei, examenul obiectiv și examinări paraclinice, în vederea excluderii altor cauze, care ar putea explica tabloul clinic. Pacienții pot prezenta modificări funcționale, radiologice și serologice:

- Reducerea funcției pulmonare: scăderea volumului pulmonar total (CPT), a difuziunii monoxidului de carbon prin membrana alveolo-capilară (DLCO) [7];
- Scăderea capacității de efort: scăderea distanței de mers cu până la 20% la testul de mers de 6 minute (6MWT), scăderea VO_2max cu până la 30% din valoarea prezisă la testul de efort cardio-pulmonar (CPET) [8];
- Modificări radiologice, obiectivate prin CT torace: condensare pulmonară, opacități în geam mat (cea mai frecventă modificare radiologică), reticulații, distorsiune arhitecturală până la fibroză pulmonară [9].
- Modificări serologice: creșterea markerilor inflamatori (PCR, IL-6, D-dimeri, Feritină, LDH), modificări hematologice (limfopenie, trombocitopenie, anemie, alterarea structurii hematiilor), scăderea cortizolului, creșterea endotelinei-1 (ET-1) și a angiopoietinei-2 (Ang-2), creșterea metaboliților de disfuncție mitocondrială, creșterea biomarkerilor de injurie neuronală [10].
- Indentificarea virusului SARS-COV-2 (proteina spike, antigene din nucleocapsidă) în plasmă, scaun,

Tabelul 1.

Simptomatologia sindromului post-COVID-19

AFECTARE	SIMPTOMATOLOGIE
Respiratorie	Tuse, dispnee, toracalgii
Cardiovasculară	Toracalgii, palpitații, miocardită, tahicardie posturală ortostatică, boală coronariană ischemică
Nervoasă	Fatigabilitate, lipsa concentrării, amnezie, parestezii
Psiho-emoțională	Anxietate, depresie, schimbări de dispoziție, tulburări de somn, PTSD
Musculoscheletală	Mialgii, artralgii
Gastrointestinală	Greață, diaree/constipație, dureri abdominale, scăderea apetitului
Endocrină	Diabet, hipercorticism
ORL	Tinitus, otalgie, faringodinie, vertij, disgeuzie
Tegumentară	Erupții cutanate, alopecie
Renală	Scăderea ratei de filtrare glomerulară
Reproducătoare	Menstruații neregulate, accentuarea sindromului premenstrual, disfuncție erectilă

mucoasa intestinală, plămân, mușchi, ochi, creier, ficat [11].

4. Tratamentul sindromului post-COVID-19 - Recuperarea respiratorie

Managementul sindromului post-COVID-19 necesită o echipă multidisciplinară formată din medic de medicină fizică și de reabilitare, pneumolog, cardiolog, medic de familie, kinetoterapeut, psiholog, nutriționist, terapeut ocupațional, iar, în funcție de heterogenitatea simtomatologiei, de neurolog, psihiatru, nefrolog, hematolog. Tratamentul farmacologic include tratament simptomatic, terapie cu agenți antifibrotici (în cazul fibrozei dovedite) și vaccinare împotriva virusului SARS-COV-2, studiile curente sugerând că vaccinul ar putea avea efecte protectoare și terapeutice asupra pacienților. Utilizarea de rutină a anticoagulantelor nu este recomandată [12].

Recuperarea respiratorie, definită conform ghidului American Thoracic Society (ATS) din 2023, este un set de intervenții multidisciplinare, conceput ca o abordare personalizată, care vizează ameliorarea stării fizice și psihosociale a pacienților cu boli respiratorii cronice. Recuperarea respiratorie reprezintă piatra de temelie în managementul sindromului post-COVID-19, cu beneficii dovedite privind ameliorarea simptomatologiei, creșterea capacității de efort, optimizarea funcției pulmonare (FEV1, FVC, IT, DLCO), efect pozitiv asupra sănătății mentale (anxietate, depresie) și îmunătățirea calității vieții [13].

4.1. Evaluarea pacienților cu sindrom post-COVID-19 în vederea includerii în programul de recuperare respiratorie:

- Anamneză și istoric medical;
- Examen obiectiv, măsurarea saturației oxigenului în sangele arterial periferic (SaO_2), tensiunii arteriale, frcvenței cardiace și respiratorii;
- Evaluarea capacității de efort: test de mers de 6 minute (6MWT), test de efort cardio-pulmonar (CPET);
- Explorarea funcției pulmonare: probe funcționale respiratorii simple (FEV1, FVC, IT) și complexe [DLCO, body-pletismografie (VR, CPT)];
- Testarea forței mușchilor respiratori prin determinarea presiunilor la nivelul cavității bucale: presiunea inspiratorie maximă (Pimax-MIP) și presiunea expiratorie maximă (Pemax-MEP)
- Testarea forței mușchilor periferici: evaluarea segmentară a mușchilor implică estimarea forței maxime și a rezistenței. Activitatea mușchilor este evaluată prin perimetrie musculară, testing muscular, dinamometrie, o repetare maximă (1RM) sau prin efectuarea testului Storm;
- Analiza severității simptomatologiei:
  - Dispnee: scala modified Medical Research Council (mMRC) pentru dispneea din repaus și scala BORG pentru dispneea din efort;
  - Fatigabilitate: Fatifue severity scale (FSS), Fatigue assessment scale (FAS), Chalder fatigue scale (CFS), Mutidimensional fatigue inventory (MFI-20);
- Evaluarea calității vieții: chestionare SF-36, EQ-5D-5L;
- Evaluarea anxietății și depresiei: scala Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS);
- Imagistică toracică: radiografie toracică, computer-tomograf;
- Măsurători antropometrice (pentru calcularea IMC) și Bioimpedanță electrică (pentru calcularea compoziției corporale);
- Evaluarea impactului bolii asupra activităților cotidiene: scala Lawton Instrumental Activities of Daily Living (IADL);
- Măsurarea intensității dependenței de nicotină: testul Fagerstrom;
- Consult cardiologic, ECG, Ecocardiografie;
- La nevoie consult neurologic, psihiatric, hematologic, gastroenterologic.

4.2. Structura programului recuperator

Programul de recuperare respiratorie reprezintă o intervenție complexă, multidisciplinară, care include următoarele componente: antrenament fizic al musculaturii scheletice și al musculaturi respiratorii, tehnici de respirație, consiliere nutrițională și educațională, suport psihologic și social, terapie ocupațională și tehnici de conservare a energiei, strategii de sistare a fumatului. Nu există un protocol în ceea ce privește recuperarea respiratorie în sindromul post-COVID-19. Durata optimă a programelor este de 6-8 săptămâni, cu o frecvență de cel puțin 3 ședințe pe săptămână, însă există dovezi că și intervenții mai scurte (4–5 săptămâni) pot aduce beneficii semnificative, mai ales dacă sunt susținute prin autoantrenament ghidat. Pacienților le sunt monitorizați, înainte, pe parcursul și la finalul antrenamentului, următorii parametri: SaO_2, frecvența cardiacă și percepția dispneei în efort (scala Borg pentru dispneea în efort), iar tensiunea arterială este măsurată înainte și la finalul antrenamentului. Continuitatea după încheierea programului organizat este esențială, fiind recomandate strategii de menținere a activității fizice la domiciliu [14]. Pacienții cu sindrom post-COVID-19 care manifestă PEM trebuie să urmeze un program de recuperare modificat, în limita toleranței individuale, iar cei cu simptome severe trebuie să se concentreze pe strategii

de management al activităților pentru evitarea declanșării simptomelor (scindarea activităților complexe, alternarea activităților solicitante cu cele de bază, programarea unor perioade de repus), identificarea factorilor declanșatori și corelarea cu simptomatologia [15].

4.2.1. Antrenamentul fizic

Acest antrenament este componenta centrală a programului de recuperare și include exerciții de tip aerobic și de forță. Exercițiile aerobice, la bandă, la cicloergometru, urcatul scărilor sau mersul pe jos, cu durată între 30-40 de minute/zi și frecvență de 3-5 sesiuni/săptămână, sunt inițiate la 60-70% și ajung la 70-90% din FC maximă atinsă la un test de efort efectuat în prealabil [16,17,18,19]. Exercițiile de forță sunt orientate către membrele inferioare și superioare (exerciții care se folosesc de greutatea corporală, cu benzi, greutăți), 2-4 tipuri de exerciții, câte 1-4 seturi, de 8–12 repetări, la 60–85% din 1RM (one-repetition maximum) [16,18].

Antrenamentul mușchilor respiratori este benefic pentru ameliorarea dispneei și a tusei, creșterea capacității de efort și a consumului de oxigen și sporirea calității vieții. Antrenamentul musculaturii inspiratorii (IMT – inspiratory muscle training) este indicat inițial la 40-50%, cu posibilitatea de creștere până la 80-90% din valoarea presiunii inspiratorii maxime la nivelul cavității bucale (MIP), în seturi de 3-5 minute, cu pauză de cel puțin 1 minut între seturi, cel puțin 30 minute în fiecare zi [17]. Antrenamentul musculaturii inspiratorii se poate efectua cu ajutorul dispozitivelor Powerbreath plus sau PrO2Fit [16,20,21]. Utilizarea dispozitivelor precum Threshold sau Oxygen-dual valve permite antrenamentul simultan atât al mușchilor inspiratori, cât și expiratori, începând încălzirea cu o intensitate de 30% din valoarea MIP/MEP (presiunea inspiratorie/expiratorie maximă la nivelul cavității bucale) și continuând cu o intensitate de 50% din MIP/MEP pe parcursul exercițiilor, cu o creștere suplimentară cu 3% în fiecare săptămână [22].

Exercițiile de respirație, precum respirația cu buze pensate sau respirația diafragmatică sunt importante pentru reeducare diafragmatică, mobilitate toracică și reprezintă și o metodă de antrenament al mușchilor inspiratori. [23,24] Pacienții pot efectua terapie de expansiune toracică (EPAP și PEEP de 5-20 cm H_2O), 3 seturi de câte 2 minute cu pauză de 2 minute între seturi. Presiunea poate fi crescută dacă scorul pe scala Borg de dispnee este între 4-6 puncte. [22].

4.2.2. Terapia ocupațională

Terapia ocupațională, prin intervenții complexe individualizate, ajută pacienții să își autogestioneze simptomatologia și să poată lua parte la activități, roluri și rutine importante pentru aceștia, promovând chiar și întoarcerea la muncă. Sunt adoptate strategii de conservare a energiei, utilizarea de dispozitive/echipamente de asistență și planificarea activităților și a rutinelor zilnice echilibrate în vederea optimizării proceselor de autoîngrijire, adaptare în cadrul activităților (în aer liber, de agrement și la locul de muncă) și călătoritul. Se recomandă evitarea activităților solicitante din punct de vedere fizic, dar și acelea de durată ce pot impune posturi incomode, care afectează respirația [25].

4.2.3. Educația pacientului

Componenta educațională este adaptată specificului sindromului post-COVID-19 și cuprinde informații despre complexitatea bolii și evoluția naturală, importanța aderenței la tratament, cu accent pe recuperarea respiratorie și încurajarea participării active, instruirea privind tehnicile de respirație, recunoașterea precoce a semnelor și simptomelor de afectare multiorganică și de agravare, utilizarea corectă a oxigenului suplimentar etc. [26].

4.2.4. Suportul psihologic și social

Pacienții cu sindrom post-COVID-19 prezintă frecvent depresie și anxietate, uneori chiar din faza acută a infecției cu virusul SARS-COV-2, mai ales pacienții cu forme critice, care au necesitat spitalizare în ATI. Până la 12-15% dintre pacinții cu sindrom post-COVID-19 suferă de tulburare de stres post-traumatic (PTSD), cu manfestări complexe fizice și psihice si rată scăzută de întoarcere la locul de muncă [27]. Participarea la grupurile de suport, consilierea psihologică și intervențiile cognitiv-comportamentale pot contribui la îmbunătățirea calității vieții și la creșterea aderenței la programele de recuperare. Utilizarea realității virtuale în programul de recuperare ameliorează anxietatea, depresia și stresul la pacienții cu boli pulmonare și cardiace cronice [28].

4.2.5. Managementul nutrițional

Sindromul post-COVID-19 este caracterizat de malnutriție, pierdere de masă non-adipoasă și inflamație de grad mic. Sarcopenia împreună cu inapetența, cauzată de fragilitate, de starea generală influențată și de modificările microbiomului intestional, au condus la prevalența mare a malnutriției la pacienții cu sindrom post-COVID-19. Intervențiile nutriționale trebuie să vizeze menținerea greutății optime, aportul adecvat de proteine (15-30 de grame/masă), aport zilnic de 1,5-3 g/zi de acizi grași omega-3, consumul de carbohidrați cu indice glicemic mic, creșterea consumului de fibre, suplimentare cu arginină, glutamină, vitamina D [29]. În cazul

pacienților care au manifestat forme critice COVID-19 și suferă de decondiționarea fizică din sindromul post-terapie intensivă (PICS) se impune colaborarea cu un nutriționist specializat în recuperarea post-îngrijire critică. Strategiile cheie la supraviețuitorii sindromului PICS sunt reprezentate de creșterea graduală a aportului caloric, dietă hiperproteică de 1,5-2,5 g/kg corp și zi, suplimente proteice orale, managementul disfagiei și al inapetenței (frecvente la pacienții intubați) și monitorizarea frecventă [30].

4.2.6. Renunțarea la fumat

Fumatul reprezintă un factor de risc pentru forma severă a bolii COVID-19 și dovezile clinice indică faptul că acesta joacă un rol în dezvoltarea sindromului post-COVID-19, se corelează cu paucitatea simptomatologiei și reprezintă un predictor al sechelelor pulmonare [31,32]. Datele disponibile în literatură recomandă ferm sistarea fumatului ca măsură de prevenire a dezvoltării sindromului post-COVID-19 și de management al acestuia.

4.3. Telemedicina și telerecuperarea respiratorie în sindromul post-COVID-19

Telemedicina, conform Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), implică furnizarea de servicii medicale prin mijloace de comunicare (telefonice, mass-media) în special când distanța geografică reprezintă un obstacol. Beneficiile majore ale telemedicinei includ: comunicarea audio și video în timp real între medic și pacient, colectarea și transmiterea de date specifice (mesaje, recomandări, filmulețe), monitorizarea la distanță a parametrilor vitali utilizând dispozitive portabile (senzori, ceasuri smart sau dispozitive de urmărire) și beneficiul financiar prin reducerea costurilor de spitalizare. Multiple trialuri clinice randomizate au demonstrat eficiența programelor de telerecuperare respiratorie pentru pacienții cu sindrom post-COVID-19. Beneficiile sunt creșterea capacității de efort, ameliorarea dispneei și fatigabilității și optimizarea calității vieților pacienților, rezultate similare cu cele obținute în urma efectuării programului recuperator în spital, sub supraveghere medicală [19, 23, 24, 33, 34]. Recuperarea respiratorie la domiciliu reprezintă o alternativă viabilă pentru pacienții cu sindrom post-COVID-19 fără acces facil la spital. Telerecuperarea respiratorie poate fi considerată un mijloc de terapie adjuvantă, ușor aplicabilă și economică pentru pacienții cu sindrom post-COVID-19.

5. Boala pulmonară interstițială post-COVID-19 (PC-ILD)

Boala pulmonară interstițială post-COVID-19 (Post-COVID-Interstitial Lung Disease) afectează <10% dintre pacienții cu forme critice sau moderate de infecție COVID-19. Factorii de risc pentru dezvoltarea fibrozei includ complicația bolii COVID-19 cu sindrom de detresă respiratorie acută (SDRA) și necesitatea instituirii ventilației mecanice (VI) a pacientului. Etiopatogenia PC-ILD include leziune tisulară directă și autoimunitate prin expunere la neoantigene. Mecanismul implică interacțiunea complexă dintre suscepitibilitate imunologică, injurie epitelială și endotelială (cauzată de virus și de ventilația mecanică), sindromul de detresă respiratorie (SDRA) și/sau leziune pulmonară indusă de ventilator (VILI), infiltrație și activarea macrofagică, hiperinflamație și hipercoagulabilitate, pe un fond de senescență celulară și epuizare de celule stem. Modul în care boala COVID-19 mai puțin severă duce la fibroză pulmonară este încă neclar la momentul redactării acestui material [35].

Simptomele, similare cu ale altor boli din sfera celor pulmonare interstițiale, sunt dispnee la efort, tuse seacă, anxietate, depresie și fatigabilitate. Paticularitatea simptomatologiei fibrozei pumonare post-COVID-19 e rezultată din afectarea secheleră multiorganică (cardiacă, neurologică, psiho-emoțională, musculoscheletală, gastrointestinală). Supraviețuitorii formei critice a bolii COVID-19 pot avea manifestările fizice, cognitive și emoționale debilitante, precum decondiționarea fizică a sindromului PICS (sindromul post-terapie intensivă).

Diagnosticul bolii PC-ILD se bazează pe simptomatologie, hipoxemie, semne de fibroză pe CT-ul cu rezoluție înaltă (HRCT) de torace și probe funcționale respiratorii modificate. Particularitatea radiologică a PC-ILD o reprezintă faptul că, spre deosebire de fibroza pulmonară idiopatică (FPI), aceasta are tipar non-progresiv, cu unele elemente reversibile [36].

Tratamentul PC-ILD include recuperare respiratorie, corticosteroizi orali, terapie antifibroasă (nintedanib, pifenidonă), oxigenoterapie la nevoie, sistarea fumatului și vaccinare (împotriva SARS-COV-2, anti-pneumococică, anti-gripală). Potențiale terapii, în curs de investigare, sunt Tocilizumab (inhibitor al legării IL-6 de receptorul său IL-6R) și Barcitinib (inhibitor de Janus Kinază-JAK), agenți imunomodulatori utilizați în boala severă COVID-19. Micofenolatul mofetil, agent imunosupresor, a arătat îmbunătățirea FVS și DLCO la pacienții cu PC-ILD, subliniind necesitatea de studii suplimentare [37, 38, 39].

Paticularitatea recuperării respiratorii la pacienții cu fibroza pulmonară post-COVID-19 este reprezentată de riscul crescut de desaturare la efort fizic și necesitatea suplimentării cu oxigen pe durata antrenamentului fizic. Aceste cazuri impun evaluarea

detaliată a rezervelor funcționale, monitorizare atentă în timpul exercițiului fizic și individualizare maximă a antrenamentului. Pentru a preveni accidentele de desaturare bruscă, se recomandă monitorizarea continuă a SaO_2, a frecvenței cardiace și a scorului de dispnee (scala BORG). Saturația în scădere sub 85% sau creșterea excesivă a frecvenței cardiace pot constitui criterii de oprire temporară a exercițiului. În aceste situații, se impune ajustarea intensității antrenamentului sau introducerea unor pauze intermitente. Consilierea educațională trebuie să cuprindă instruire cu privire la PC-ILD, înțelegerea simptomatologiei, a evoluției naturale și a prognosticului; importanța și beneficiile terapiei precoce și mijloacele de tratament [40].

6. Concluzie.

Sindromul post-COVID-19 reprezintă o provocare complexă și persistentă pentru sistemele de sănătate la nivel global. Caracterizat prin eterogenitatea manifestărilor clinice și printr-o patogeneză multifactorială, patologia necesită o abordare terapeutică personalizată și integrată. Recuperarea respiratorie, susținută de antrenament fizic specific, tehnici de respirație și suport multidisciplinar, se dovedește a fi o componentă esențială în ameliorarea simptomatologiei, optimizarea funcției pulmonare și îmbunătățirea calității vieții pacienților. În plus, managementul adecvat al comorbidităților și al complicațiilor specifice, precum boala pulmonară interstițială post-COVID-19, contribuie la un prognostic favorabil. Telemedicina și telerecuperarea respiratorie oferă perspective promițătoare pentru extinderea accesului la servicii specializate și pentru monitorizarea eficientă a pacienților la distanță. Studiile viitoare ar trebui să se concentreze pe identificarea biomarkerilor predictivi, pe validarea unor strategii terapeutice inovatoare și pe evaluarea impactului pe termen lung al intervențiilor de recuperare.

Bibliografie.

1. Global Burden of Disease Long COVID Collaborators, Wulf Hanson S, Abbafati C, et al. *Estimated Global Proportions of Individuals With Persistent Fatigue, Cognitive, and Respiratory Symptom Clusters Following Symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021.* JAMA. 2022;328(16):1604-1615.
2. Postolache P, Darcy D. M. *Handbook of Pulmonary Rehabilitation.* Nova Publishers, 2020.
3. Batiha, G.ES., Al-kuraishy, H.M., Al-Gareeb, A.I. et al. *Pathophysiology of Post-COVID syndromes: a new perspective.* Virol J. 2022; 158.
4. Fujimoto Y, Abe H, Eiro T, et al. *Systemic increase of AMPA receptors associated with cognitive impairment of long COVID.* Brain Commun. 2025;7(5):fcaf337.
5. Gutzeit J, Weiß M, Nürnberger C, et al. *Definitions and symptoms of the post-COVID syndrome: an updated systematic umbrella review.* Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2025;275(1):129-140.
6. Stussman B, Camarillo N, McCrossin G, et al. *Post-exertional malaise in Long COVID: subjective reporting versus objective assessment.* Front Neurol. 2025;16:1534352.
7. Christopher DJ, Isaac BTJ, John FB, et al. *Impact of post-COVID-19 lung damage on pulmonary function, exercise tolerance and quality of life in Indian subjects.* PLOS Glob Public Health. 2024;4(2):e0002884.
8. Ingul CB, Edvardsen A, Follestad T, et al. *Changes in cardiopulmonary exercise capacity and limitations 3-12 months after COVID-19.* Eur Respir J. 2023;61(2):2200745.
9. Keskin Z, Yeşildağ M, Özberk Ö, et al. *Long-Term Effects of COVID-19: Analysis of Imaging Findings in Patients Evaluated by Computed Tomography from 2020 to 2024.* Tomography. 2025;11(5):49.
10. Lechuga GC, Morel CM, De-Simone SG. *Hematological alterations associated with long COVID-19*. Front Physiol. 2023;14:1203472.
11. Tejerina F, Catalan P, Rodriguez-Grande C, et al. *Post-COVID-19 syndrome. SARS-CoV-2 RNA detection in plasma, stool, and urine in patients with persistent symptoms after COVID-19.* BMC Infect Dis. 2022;22(1):211.
12. Seo JW, Kim SE, Kim Y, et al. *Updated Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Long COVID.* Infect Chemother. 2024;56(1):122-157.
13. Li S, Dai B, Hou Y, et al. *Effect of pulmonary rehabilitation for patients with long COVID-19: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.* Ther Adv Respir Dis. 2025;19:17534666251323482.
14. Santana AV, Fontana AD, Pitta F. *Pulmonary rehabilitation after COVID-19.* J Bras Pneumol. 2021;47(1):e20210034.
15. Gloeckl R, Zwick RH, Fürlinger U, et al. *Practical Recommendations for Exercise Training in Patients with Long COVID with or without Post-exertional Malaise: A Best Practice Proposal.* Sports Med Open. 2024;10(1):47.
16. Mila Z, Sanz D, Nieto A, et al. *Effects of a respiratory and neurological rehabilitation treatment plan in post Covid-19 affected university students.Randomized clinical study.* Sage Journals. 2024; 2(I):1-10.
17. Dos Santos E, da Costa K,de Souza I, et al. *Effects of a cardiopulmonary rehabilitation protocol on functional capacity, dyspnea, fatigue, and body composition in individuals with post-COVID-19 syndrome: A randomized controlled trial.* Physiotherapy Research International.2024; e2086.
18. Lázaro F, Santamaría D, Sánchez-Serrano N, et al. *Efficacy of Therapeutic Exercise in Reversing Decreased Strength, Impaired Respiratory Function, Decreased Physical Fitness, and Decreased Quality*

of Life Caused by the Post-COVID-19 Syndrome. Viruses. 2022; 14: 2797.
19. Vallier J, Simon C, Bronstein A, et al. *Randomized controlled trial of home-based vs hospital-based pulmonaru rehabilitation in post COVID-19 patients.* European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine. 2023¸59(1):103-110.
20. McNArry M, Berg R, Shalley J, et al. *Inspiratory muscle training enhances recovery post-COVID-19: a randomised controlled trial.* European Respiratory Journal. 2022; 60:2103101.
21. Nagy E, Emily D, Ahmed A, et al. *Influence of manual diaphragm release technique combined with inspiratory muscle training on selected persistent symptoms in men with post-COVID-19 syndrome: a randomized controlled trial.* J Rehabil Med. 2022; 54: jrm00330.
22. del Corral T, Fabero-Garrido G, Izquierdo-García J, et al. *Effect of respiratory rehabilitation on quality of life in individuals with post-COVID-19 symptoms: A randomised controlled trial.* Annals of Physical and Rehabilitation Medicine. 2025; 68(1):101920.
23. Vian B, Ratti L, resende M, et al. *Fully remote versus hybrid supervision of pulmonary telerehabilitation in COVID-19: a randomized controled trial.* European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine. 2025; 61(1):141-53.
24. Arora H, Jaggi S, Aggarwal D, et al. *Effect of Home Based Versus Hospital Based Pulmonary Rehabilitation Program on Lung Functions in Recovered COVID-19 Patients.* Natl J Med Res. 2025;15(02):103-108.
25. Ghanbari S, Zamiran S, Rezaei A. *Exploring the Efficacy of Occupational Therapy (OT) in Addressing Post-COVID Symptoms: A Scoping Review.* Health Scope.2024;14(1):e141635.
26. Stacey J, Santosh L, Gupta S, et al. *Long COVID Pateint Fact Sheet.* Am J Respir Crit Care Med. 2022; 205: P5-P6.
27. European Respiratory Society. *People with long COVID at risk of depression and PTSD.* www.ersnet.org/news-and-festures/news/people-with-long-covid-at-high-risk-of-depression-and-ptsd/
28. Rutkowski S, Bogacz Czech O, Rutkowska A, et al. *Effectiveness of an Inpatient Virtual Reality-Based Pulmonary Rehabilitation Program among COVID-19 Patients on Symptoms of Anxiety, Depression and Quality of Life: Preliminary Results from a Randomized Controlled Trial.* Int. J. Environ. Res. Public Health. 2022, 19, 16980.
29. Jastrzebski D, Gumola A, Gawlik R, Kozielski J. *Dyspnea and quality of life in patients with pulmonary fibrosis after six weeks of respiratory rehabilitation.* J Physiol Pharmacol. 2006 Sep;57 Suppl 4:139-48.
30. van Zanten H, De Waele E, Wischmeyer P. *Nutrition therapy and critical illness: practical guidance for the ICU, post-ICU, and long-term convalescence phases.* Critical Care 23. 2019; 368(2019).
31. Friha M, Racil H, Chaabane M, et al. *Tabacco smoking and post COVID-19 syndrome.* European Respiratory Journal. 2023; 62(67):PA4564.
32. Trofor A, Robu Popa D, Melinte O, et al. *Looking at the Data on Smoking and Post-COVID-19 Syndrome-A Literature Review.* J Pers Med. 2024;14(1):97.
33. Elyazed T, Alsharawy L, Salem S, et al. *Effect of home-based pulmonary rehabilitation on exercise capacity in post COVID-19 patients: a randomized controlled trail.* Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation (2024) 21:40.
34. Li Jn, Xia W, Zhan C, et al. *A telerehabilitation programme in post discharge COVID-19 patients (TERECO): a randomised controlled trial.* Thorax. 2022;77:697–706.
35. Mehta P, Rosas I, Singer M. *Understanding post-COVID-19 interstitial lung disease (ILD): a new fibroinflammatory disease entity.* Intensive Care Med. 2022;48(12):1803-1806.
36. Sanna A, Pellegrino D, Messina E. *Post-Covid Interstitial Lund Disease (PC-ILD): the role of pulmonary function testing and lung imaging in the long-term follow-up of patients with COVID-19 pneumonia.* European Respiratory Journal. 2022; 60:3271.
37. Cojocaru E, Cojocaru T, Pînzariu G, et al. *Perspectives on Post-COVID-19 Pulmonary Fibrosis Treatment.* J Pers Med. 2023;14(1):51.
38. Gul S, Demirkol B, Eren R, et al. *The role of imunosuppresive therapy in post-COVID-19 intertsitial lung disease.* European Respiratory Journal 2023 62(suppl 67): PA4591.
39. Ohgushi M, Ogo N, Yanagihara T, et al. Tacrolimus *Treatment for Post-COVID-19 Interstitial Lung Disease.* Intern Med. 2021 Dec 4;61(4):585–589.
40. Sharvani B, Parida P, Manjunatha H. *Pulmonary Rehabilitation on Recovery in Patients with Post-COVID-19 Interstitial Lung Disease: A Case Report.* Frontiers in Medical Case Reports. 2025.

C.Z.U.: 616.831-005.1-07-08
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.3-83.38

ROLUL BIOMARKERILOR SERICI ÎN PREDICȚIA RECANALIZĂRII FUTILE ȘI PROGNOSTICULUI FUNCȚIONAL LA PACIENȚII CU AVC ISCHEMIC SUPUȘI TROMBECTOMIEI MECANICE

Elena COSTRU-TAȘNIC[1,2], dr. în șt.med., asist. univ.,
Olga GAVRILIUC[1], dr. în șt.med.,
Adriana ARABADJI[1, 2], medic rezident neurolog
Irina TEACĂ[1, 2], medic rezident neurolog
Cătălina GUȚU[1, 2], medic rezident neurolog
Ion PREGUZA[1], medic neurochirurg endovascular,
Alexandru DOROBEȚ[1], medic imagist,
Oxana GROSU[1], dr. în șt.med., conf. cercetător,

[1]IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman", Chișinău, Republica Moldova
[2]IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova
e-mail: *elenacostru@gmail.com*

Rezumat.

Introducere: În ciuda succesului tehnic al trombectomiei mecanice (TEM) la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic prin ocluzie de vas mare, peste 60% dintre pacienți rămân cu prognostic funcțional nefavorabil („recanalizare futilă"). Identificarea precoce a pacienților cu risc ridicat reprezintă o prioritate clinică.

Scop: Analiza narativă a literaturii privind valoarea predictivă a biomarkerilor serici (inflamatori, hemostatici și ai integrității barierei hemato-encefalice) în recanalizarea futilă și evoluția neurologică.

Material și metode: Revizuire narativă a literaturii prin consultarea bazei de date *PubMed*, utilizând atât cuvinte-cheie libere („ischemic stroke", „thrombectomy", „biomarkers", „prediction"), cât și termeni MeSH corespunzători, perioada 2016-2025. Au fost identificate 2043 de publicații cu includerea în analiza finală a 46 de studii.

Rezultate: Proteina C-reactivă și raportul neutrofile/limfocite sunt predictori independenți ai mortalității și dizabilității la 3 luni post-TEM. D-dimerii și trombocitopenia se asociază cu prognostic nefavorabil, iar MMP-9, S100B și NfL oferă date despre lezarea barierei hemato-encefalice și leziunea neuronală, cu rezultate prognostice variabile. Integrarea lor într-un panel multiparametric poate crește acuratețea stratificării riscului.

Concluzii: Biomarkerii serici pot completa parametrii clinico-imagistici, oferind un instrument valoros pentru identificarea pacienților cu risc crescut de recanalizare futilă și pentru dezvoltarea unor terapii personalizate.

Cuvinte cheie: accident vascular cerebral ischemic; trombectomie mecanică; recanalizare futilă; biomarkeri; CRP; NLR; D-dimer; MMP-9.

Studiul a fost realizat în cadrul proiectului de cercetare și inovare 25.80012.8007.09TC.

Summary. The role of serum biomarkers in predicting futile recanalization and functional outcome in patients with ischemic stroke undergoing mechanical thrombectomy.

Introduction: Despite the technical success of mechanical thrombectomy (MT) in patients with acute ischemic stroke due to large vessel occlusion, over 60% of patients remain with poor functional outcomes ("futile recanalization"). Early identification of high-risk patients represents a clinical priority.

Objective: To provide a narrative review of the literature regarding the predictive value of serum biomarkers (inflammatory, hemostatic, and blood–brain barrier integrity markers) for futile recanalization and neurological outcomes.

Materials and methods: A narrative literature review was conducted using the PubMed database, employing both free keywords ("ischemic stroke," "thrombectomy," "biomarkers," "prediction") and corresponding MeSH terms, covering the period 2016–2025. A total of 2.043 publications were identified, with 46 studies included in the final analysis.

Results: C-reactive protein and the neutrophil-to-lymphocyte ratio were found to be independent predictors of 3-month mortality and disability after MT. D-dimers and thrombocytopenia were associated with poor prognosis, while MMP-9, S100B, and NfL provided information on blood–brain barrier disruption and neuronal injury, with variable prognostic significance. Integrating these biomarkers into a multiparametric panel may enhance risk stratification accuracy.

Conclusions: Serum biomarkers may complement clinical and imaging parameters, providing a valuable tool for identifying patients at high risk of futile recanalization and for developing personalized therapeutic strategies.

Keywords: acute ischemic stroke; mechanical thrombectomy; futile recanalization; biomarkers; CRP; NLR; D-dimers; MMP-9.

The study was conducted within the framework of the research and innovation project 25.80012.8007.09TC.

Резюме. Роль сывороточных биомаркеров в прогнозировании неэффективной реканализации и функционального исхода у пациентов с ишемическим инсультом, подвергшихся механической тромбэктомии.

Введение: Несмотря на технический успех механической тромбэктомии (МТ) у пациентов с острым ишемическим инсультом при окклюзии крупных сосудов, более 60% пациентов сохраняют неблагоприятный функциональный исход («неэффективная реканализация»). Раннее выявление пациентов с высоким риском является клиническим приоритетом.

Цель: Провести нарративный обзор литературы относительно прогностической ценности сывороточных биомаркеров (воспалительных, гемостатических и маркеров целостности гематоэнцефалического барьера) для оценки риска неэффективной реканализации и неврологических исходов.

Материалы и методы: Проведен нарративный обзор литературы с использованием базы данных PubMed, с применением как свободных ключевых слов («ischemic stroke», «thrombectomy», «biomarkers», «prediction»), так и соответствующих MeSH терминов, за период 2016–2025 гг. Было выявлено 2 043 публикации, из которых в окончательный анализ включены 46 исследований.

Результаты: С-реактивный белок и соотношение нейтрофилы/лимфоциты оказались независимыми предикторами смертности и инвалидности через 3 месяца после МТ. D-димеры и тромбоцитопения ассоциированы с неблагоприятным прогнозом, а MMP-9, S100B и NfL предоставляют информацию о нарушении гематоэнцефалического барьера и повреждении нейронов, с переменной прогностической значимостью. Интеграция этих биомаркеров в мультипараметрическую панель может повысить точность стратификации риска.

Выводы: Сывороточные биомаркеры могут дополнять клинические и радиологические показатели, предоставляя ценный инструмент для выявления пациентов с высоким риском неэффективной реканализации и для разработки персонализированных терапевтических стратегий.

Ключевые слова: острый ишемический инсульт; механическая тромбэктомия; неэффективная реканализация; биомаркеры; CRP; NLR; D-димеры; MMP-9.

Исследование выполнено в рамках проекта научного исследования и инноваций 25.80012.8007.09TC.

Introducere.

Accidentul vascular cerebral ischemic (AVCI) determinat de ocluzie de vas mare (eng. LVO – *large vessel oclussion*) rămâne o cauză majoră de morbiditate și mortalitate la nivel global, iar tratamentul endovascular prin trombextracție mecanică (TEM) este opțiunea terapeutică standardă la acești pacienți. Ratele de succes ale procedurii, evaluate prin scorurile de revascularizare mTICI 2b (reperfuzie semnificativă) și 3 (reperfuzie completă), sunt semnificative, atingând până la 80% conform unor studii [1] și între 41-88% conform altor studii [2]. Paradoxal, în ciuda acestui succes tehnic, peste 60% dintre pacienții care beneficiază de recanalizare au un prognostic funcțional nefavorabil (definit ca un scor mRS ≥ 3), un fenomen cunoscut în literatură sub denumirea de „recanalizare futilă” [1]. Identificarea precoce a pacienților cu risc ridicat de recanalizare futilă este, prin urmare, o prioritate clinică majoră. În prezent, deciziile privind tratamentul și managementul post-procedural se bazează în principal pe parametri clinici (vârsta, scor NIHSS la prezentare, starea neurologică premergătoare) și de imagistică (volumul infarctului la prezentare evaluat prin ASPECTS, prezența și calitatea colateralelor). În timp ce acești factori sunt de valoare, puterea lor predictivă individuală rămâne imperfectă. Există o nevoie clinică nesatisfăcută de a rafina stratificarea riscului prin integrarea unor parametri obiectivi, ușor de obținut și reproductibili, care să reflecte procesele fiziopatologice subiacente care conduc la leziune cerebrală ireversibilă, chiar și după recanalizare eficientă.

În acest context, biomarkerii serici de laborator oferă o perspectivă promițătoare. Ei pot cuantifica în timp real răspunsul organismului la ischemia cerebrală și reperfuzie, oferind o cuantificare a proceselor de inflamație sistemică și locală, ale stării de hipercoagulabilitate și ale disfuncției endoteliale și a barierei hemato-encefalice. Markerii inflamatori, precum proteina C reactivă (CRP) și raportul neutrofile-limfocite (NLR), sunt investigați pentru rolul lor în amplificarea leziunii ischemice. Parametrii hemostatici, cum ar fi D-dimerii și numărul de trombocite, reflectă activarea sistemică a coagulării care poate compromite microcirculația. De asemenea, markerii de leziune neuronală și ai permeabilității barierei hemato-encefalice (e.g., MMP-9, NfL, S100B) ar putea oferi informații unice despre amploarea leziunii și riscul de complicații, precum transformarea hemoragică.

Scopul acestei lucrări a fost de a realiza o analiză narativă comprehensivă a literaturii de specialitate recente, sintetizând dovezile privind utilitarea prognostică a principalilor biomarkeri serici (inflamatori, ai hemostazei și ai integrității barierei hemato-encefalice) la pacienții cu AVCI-LVO tratați prin TEM, inclusiv prin elucidarea mecanismelor

fiziopatologice prin care acești markeri influențează evoluția post-TEM, evaluarea puterii lor predictive individuale și combinate pentru recanalizare futilă și outcome-uri funcționale nefavorabile precum și menționarea potențialul lor în îmbunătățirea managementului clinic și în ghidarea viitoarelor strategii terapeutice adjuvante.

Material și metode.

A fost efectuată o revizuire narativă a literaturii de specialitate privind rolul biomarkerilor serici în predicția recanalizării futile și a prognosticului funcțional la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic supuși trombectomiei mecanice. Sursele bibliografice au fost identificate prin consultarea bazei de date *PubMed*, utilizând atât cuvinte-cheie libere („ischemic stroke", „thrombectomy", „biomarkers", „prediction"), cât și termeni MeSH corespunzători. Perioada investigată a cuprins intervalul ianuarie 2016 – august 2025.

Au fost incluse studiile observaționale prospective și retrospective, trialurile clinice și meta-analizele care au vizat pacienți adulți diagnosticați cu accident vascular cerebral ischemic prin ocluzie de vas mare, tratați prin trombectomie mecanică, și care au raportat date privind asocierea biomarkerilor serici cu prognosticul clinic (mortalitate, dizabilitate funcțională, recanalizare futilă), cu excluderea studiilor experimentale, precum și articolelor de tip editorial, comentariu sau scrisoare. Au fost identificate 2043 de articole, cu selectarea ulterioară a 144 de articole pentru screening. În urma analizei titlurilor, abstractele a 85 de studii cu accent pe biomarkerii de laborator au fost analizate, cu selecția finală a 46 de surse (Figura 1). Pentru fiecare publicație au fost extrase date referitoare la biomarkerul investigat, caracteristicile designului, numărul de pacienți, momentul recoltării probelor, rezultatele principale și valoarea predictivă. Informațiile au fost organizate într-un tabel comparativ (Tabelul 1) și analizate calitativ, cu scopul de a evidenția relevanța clinică a biomarkerilor în contextul recanalizării futile.

Rezultate și discuții.

Literatura analizată a evidențiat mai multe categorii de biomarkeri serici utili în predicția evoluției pacienților cu AVC ischemic supuși TEM, incluzând markeri inflamatori, markeri ai hemostazei, precum și markeri ai integrității barierei hemato-encefalice și ai leziunii neuronale.

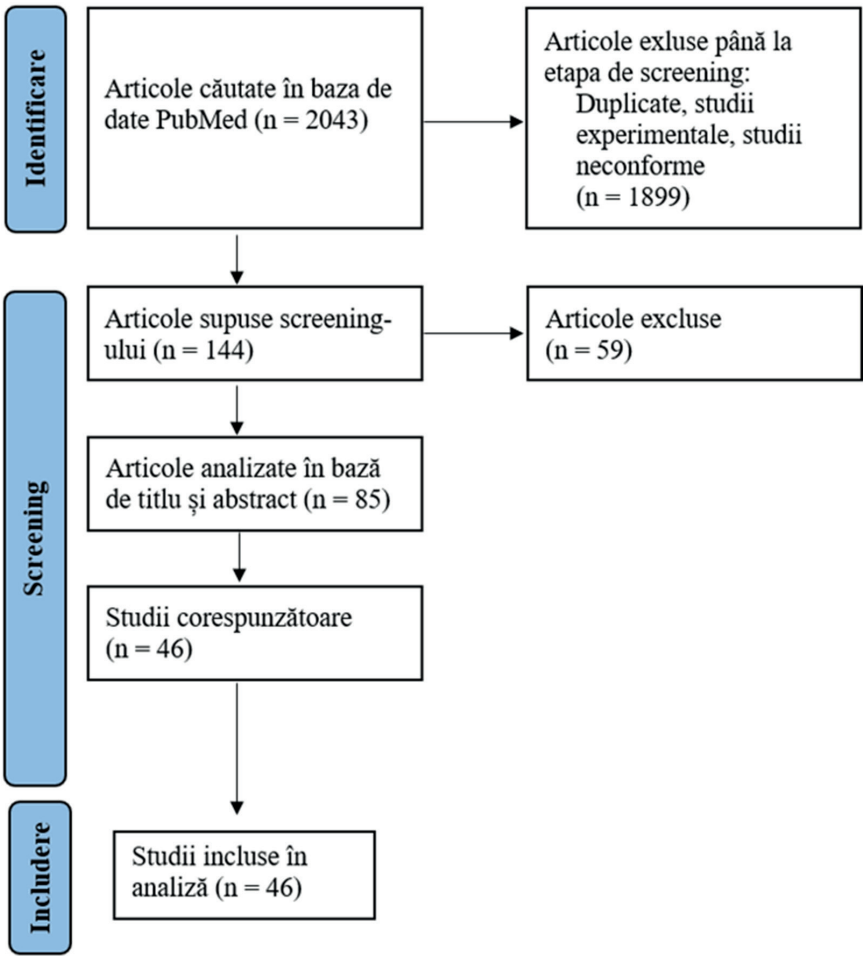


Figura 1. Algoritmul de selectare a articolelor incluse în studiu

Markeri inflamatori în predicția evoluției nefavorabile

Proteina C reactivă (CRP) reprezintă un marker serologic sensibil pentru predicția outcome-urilor adverse în evenimentele cardiovasculare. În context cerebrovascular, CRP este considerat un biomarker al inflamației vasculare și a aterosclerozei, având un rol critic în procesul imunologic care promovează remodelarea vasculară și formarea plăcilor aterosclerotice. Deși mecanismul exact nu este pe deplin elucidat, se știe că CRP poate: (1) altera funcția celulelor progenitor endoteliale; (2) crește degradarea colagenului; (3) perturba fibrinoliza; (4) activa sistemul complement; și (5) facilita captarea colesterolului LDL de către macrofage, ducând la formarea celulelor spumoase. Prin urmare, este plauzibil că inflamația influențează în mod direct patogeneza accidentului vascular cerebral (AVC) ischemic [3-6].

Există mai multe studii cu metodologie și rezultate diferite în ceea ce privește puterea de predicție a nivelului de PCR. Potrivit unui studiu care a inclus 1012 pacienți, nivelul PCR măsurat preoperator este puternic și independent asociat cu risc crescut de mortalitate (OR: 3.41 (95% CI, 2.11, 5.65) și prognostic funcțional nefavorabil (OR: 3.13 (95% CI, 2.06, 5.95) [4]. Paradoxal, această asociere a persistat chiar și în ciuda faptului că pacienții cu CRP ridicat au avut, în medie, infarcte de volum mai mic și au răspuns mai bine la procedura de trombextractie din punct de vedere tehnic. Astfel, mediul inflamator sistemic preexistent, marcat de CRP crescut, afectează negativ recuperarea prin mecanisme care sunt independente de mărimea leziunii cerebrale sau de succesul tehnic al intervenției. Același studiu sugerează ca idee terapeutică întreruperea cascadei de ischemie-inflamație posibil prin utilizarea statinelor, care inhibă unii biomarkeri inflamatori, inclusiv proteina C reactivă, într-un mod dozo-dependent [4]. Aceste date coincid cu rezultatele altui studiu care a inclus 35 de pacienți, care în urma analizei multivariate au identificat proteina C reactivă ca factor de predicție independent pentru deteriorarea clinică a pacientului, cu un cut-off de 0,14 mg/dl (OR 10,16; IC 1,38-75,13; p=0,01) [6]. Totuși, un alt studiu care a inclus 118 pacienți a indentificat o corelație slabă între nivelul proteinei C reactive de sensibilitate înaltă la analiza statistică izolată (AUC 0,616), cu excluderea acestui parametru în urma testelor statistice care au luat în considerație multiple variabile [3]. Totodată, unii autori identifică raportul proteină C reactivă/albumină, ca reflectând mai precis statutul inflamator, fiind un instrument mai bun în predicția mortalității la 3 luni (OR 1,049; 95% IC, 1,032-1,066) a pacienților după recanalizare de succes: studiul a inclus 558 de pacienți [5]. Rezultatele variate ar putea fi datorate atât numărului diferit de pacienți din studii, cât și populațiile neomogene, de ex. proporția diferită a pacienților cu fibrilație atrială (dat fiind corelația bine-cunoscută între nivelul proteinei C reactive și riscul fibrilației atriale [7]).

Neutrofilele, Limfocitele, Raportul neutrofile-limfocite

Procesul inflamator este declanșat imediat după blocarea unui vas sanguin în AVC-ul ischemic acut, afectând celulele endoteliale și trombocitele sanguine. Stagnarea sângelui determină aceste structuri să elibereze P-selectină, o moleculă care se leagă de leucocitele din circulație și determină formarea de aglomerări celulare ce obstrucționează vasul. În acest proces, neutrofilele și trombocitele sunt elemente centrale care amplifică atât inflamația, cât și formarea trombilor. În acest context, raportul neutrofile/limfocite (RNL) și raportul trombocite/limfocite (RTL) au fost propuși ca indicatori utili pentru a măsura intensitatea răspunsului inflamator sistemic. Se presupune că valorile crescute ale acestor rapoarte ar putea indica un risc mai mare de eșec al procedurii de restabilire a fluxului sanguin (reperfuzie). În paralel cu fenomenul intravascular, inflamația subminează integritatea barierei hemato-encefalice, permițând pătrunderea citokinelor și a moleculelor de adeziune în țesutul cerebral, ceea ce agravează leziunea [8]. Totodată, AVC-ul ischemic induce limfopenie [9]. Luând în considerație că anumite tipuri de limfocite sunt imunomodulatori neuroprotectori majori [10], valorile RNL și RTL ridicate ar putea prezice atât o rată mai mică de succes a reperfuziei după trombextracție, cât și un volum mai mare de țesut infarctat. [8].

Mai multe studii au pus accent pe raportul neutrofile-limfocite la internare, nivelul scăzut al acestuia fiind asociat cu un scor NIHSS la internare mai scăzut și scor mRS la 3 luni mai scăzut ($p<0,01$) [11]. Un alt studiu a asociat RNL scăzut cu șanse crescute de revascularizare completă în urma trombextracției [12]. Alt studiu, deși a identificat o relație statistic-semnificativă între NLR și recanalizarea futilă, aceasta a fost moderată (AUC = 0,63) [8].

Alte studii au identificat raportul neutrofile-limfocite măsurat post-operator ca factor de prognostic nefavorabil: pentru scor mRS la 3 luni OR 1,85; IC 95%, 1,57-2,17 (Pikija et al., 2022.); prognostic al supraviețuirii după trombextracție: NLR <14,1 (OR: 0,09; 95% IC, 0,03-0,25; $p<0,001$) [14].

Markerii hemostazei

D-dimerii (D-D) sunt produsul principal prin fibrinoliză secundară după formarea trombului,

reprezentând rezultatul degradării fibrinei stabilizate, prin acțiunea plasminelor asupra fibrinei încrucișate [15-16]. D-D sunt un biomarker sensibil al activării simultane a proceselor de coagulare și fibrinoliză, fiind utilizat pe scară largă în practica clinică, în special pentru excluderea tromboembolismului venos (tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară) [15-17]. Datele actuale sugerează că nivelul D-D corelează cu severitatea clinică și extinderea leziunilor ischemice, având valoare predictivă pentru prognosticul la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic (AVCI) [15-16]. Un studiu pe 161 de pacienți a arătat că 78 din pacienți (48,4%) au prezentat recanalizare futilă, aceasta fiind asociată cu niveluri crescute de D-dimer plasmatic în primele 6 ore post-tratament endovascular (OR 1.33; 95 % CI, 1.11–1.65; *P* = 0.005). În plus, creșterea semnificativă a valorilor D-D serice post-procedurale s-a corelat independent cu rezultate funcționale nefavorabile la 90 de zile (mRS 3–6; OR 1,33) [15]. Aceasta confirmă și un alt studiu retrospective care a inclus 170 pacientu interveniti prin trombextracție, în care s-a determinat că nivelurile crescute de D-D s-au asociat statistic semnificativ și independent cu prognostic nefavorabil după revascularizarea endovasculară, determinând rate mai mari de dizabilitate la 3 luni (OR. 4,399 [IC 95%, 1,594–12,135]) și deces la 6 luni (OR, 5,441 [IC 95%, 1,560–18,978]; test log-rank, P<0,001) [18].

Trombocitele (Tr) au un rol important în patogeneza aterotrombozei și a accidentului vascular cerebral ischemic, prin facilitarea formării tromboembolilor. Un studiu retrospectiv a inclus 53 pacienți și a analizat numarul de Tr și vârsta înaintă ca factori de predicție. Astfel numărul crescut de Tr este un predictor independent al rezultatului nefavorabil la pacienții cu AVCI (când valorile Tr au fost folosite singure, aria sub curba ROC a fost 0.68; când valorile Tr au fost combinate cu vârsta, a fost 0.79) [19]. În susținerea acestei concluzii este un alt studiu in care au fost înrolați 162 pacienți (curba ROC a relevat că Tr >16,0 fL prezicea evoluția proastă cu o sensibilitate de 57,3% și o specificitate de 73,1% (aria sub curba ROC 0,637, interval de încredere de 95% 0,558–0,711, P = 0,004) [20].

Având în vedere diversitatea mecanismelor fiziopatologice ale AVCI, Tr ar putea avea o valoare prognostică diferită în funcție de etiologia fiecărui AVCI. Cu acest scop s-a efectuat un studiu prospectiv în care au fost incluși 129 pacienți cu AVCI cardioembolic (51,9%), aterotrombotic (17,8%) și de cauză necunoscută (27,1%). Astfel nr. de Tr s-a demonstrat că este factor de predicție pentru prognostic nefavorabil la 3 luni pentru AVCI cardioembolic [(55,2% vs 78,3% vs 82,9%); p=0,009], în timp ce nu au existat diferențe statistic semnificative în valoarea medie a Tr (p=0,222), recanalizarea de succes (p=0,464) și mortalitatea (p=0,343) atunci când au fost evaluate pentru toate etiologiile AVCI [21].

Doar câteva studii au evaluat impactul trombocitopeniei în contextul trombectomiei, sugerând importanța acesteia ca factor prognostic. O meta-analiză a comparat pacienții cu număr normal de trombocite cu cei cu trombocitopenie (<150.000/μL), demonstrând că aceasta din urmă se asociază cu un prognostic semnificativ mai nefavorabil (mRS >2 la 90 de zile; RR 0,80 [IC 95%: 0,69–0,94], p = 0,006) [22]. Rezultate similare au fost evidențiate și într- o cohortă combinată din 3 studii, incluzând 1125 pacienți. Pacienții din grupul cu număr scăzut de Tr aveau un risc semnificativ mai mare de mortalitate (raport de risc 1,93, interval de încredere 95% 1,43–2,60, P < 0,0001, I2 = 0%), dar nu au fost observate diferențe în rezultatele clinice (raport de risc 0,66, interval de încredere 95% 0,40–1,11, P = 0,12, I2 = 0%) sau în hemoragia intracraniană simptomatică (raport de risc 2,03, interval de încredere 95% 0,87–4,70, P = 0,10, I2 = 15%) [23].

Alți markeri ai hemostazei

Un studiu retrospectiv în care au fost analizați markerii moleculari hemostatici, inclusiv complexul trombină-antitrombină (TAT), PIC (complexul plasmină-inhibitor de plasmină α2), t-PAIC (complexul activator de plasminogen tisular-inhibitor de activator de plasminogen) și sTM (trombomodulină solubilă); 79 din 240 de pacienti au prezenta mRS nefavorabil la 90 zile, unde fiecare creștere de 1 unitate în TAT (aOR, 1.076 [IC 95%, 1.016–1.139]; P=0.013; AUC, 0.797), PIC (aOR, 1.554 [IC 95%, 1.194–2.022]; P=0.001; AUC, 0.798) și sTM (aOR, 0.769 [IC 95%, 0.615–0.961]; P=0.021; AUC, 0.756) [24]. Prin urmare deteriorarea endotelială și disfuncția hemostatică a sistemului de coagulare-fibrinoliză pot contribui la eșecul reperfuziei și la prognosticul nefavorabil după EVT [25-26].

Markerii integrității barierei hemato-encefalice și de leziune neuronală

Metaloproteinazele matriceale (MMP) sunt enzime exprimate în sistemul nervos central de către celulele inflamatorii infiltrate, precum macrofagele și neutrofilele, ca răspuns la ischemia cerebrală acută. Ele joacă un rol important în cascada care duce la perturbarea integrității barierei hemato-encefalice și la dezvoltarea edemului vasogenic.[27]

Expresia MMP-9 este semnificativ amplificată în cadrul accidentului vascular cerebral ischemic [28], independent de etiologie [29], cu expresie ușor mărită

în subtipul cardioembolic [30]. Este bine documentat faptul că nivelurile serice ale acestei proteaze depind de localizarea ocluziei, dimensiunea ariei infarctate și intervalul de timp scurs de la debut, corelându-se de asemenea cu scorul NIHSS [5-6, 28-29]. Nivelurile crescute de MMP-9 sunt asociate cu risc procedural sporit, în special în contextul lezării arteriale intra-procedurale în timpul trombextracției sau al utilizării concomitente a trombolizei și trombectomiei [31-32].

Alți markeri ai ischemiei cerebrale:

– *S100B* - o proteină glială care aparține familiei proteinelor care leagă calciul. Ea este eliberată în sânge ca răspuns la infarctul celulelor gliale și al celulelor Schwann. S-a constatat că concentrația serică de S100B a fost semnificativ mai mare la pacienții cu accident vascular cerebral comparativ cu populația sănătoasă. De asemenea, există o corelație puternică între nivelurile de S100 și severitatea accidentului

Tabelul 1.

Analiza comparativă a studiilor incluse în studiu*

Marker studiat	Studiu (autor, an)	Tip studiu, nr pacienți	Momentul colectării, tip colectare	Principala constatare	Concluzie/ puterea predictivă
Proteina C Reactivă (PCR)	T. Finck, 2023 [4]	Retrospectiv, 1012	Preoperator / Postoperator, Secvențială	PCR preoperator majorată: mortalitate (OR: 3.41 (95% CI, 2.11, 5.65) prognostic funcțional nefavorabil (OR: 3.13 (95% CI, 2.06, 5.95)	Predictor independent puternic
Raportul Neutrofile-Limfocite (RNL)	R. Bartt, 2022 [11]	Retrospectiv, 592	Preoperator/ Postoperator, Secvențială	Nivelul scăzut preoperator asociat cu NIHSS la internare mai mic și scor mRS la 3 luni mai scăzut (p<0,01)	Predictor puternic
Raportul Neutrofile-Limfocite (RNL)	Li S-J, 2022 [13]	Retrospectiv, 258	Preoperator/ Postoperator, Secvențială	RNL postoperator majorat: scor mRS nefavorabil la 3 luni OR 1,85; IC 95%, 1,57-2,17	Predictor independent puternic
D-dimeri (D-D)	M.Zhao, 2025 [15]	Prospectiv, 161	Preoperator/ Postoperator, Unică	Creșterea D-D seric, postprocedură asociată cu recanalizare futilă OR 1.33; 95 % CI, 1.11–1.65; *P* = 0.005.	Predictor puternic
D-dimeri (D-D)	K. W. Nam, 2023 [16]	Retrospectiv, 170	Preoperator/ postoperator, Unică	Nivelul D-D asociat independent cu un prognostic nefast la 3 luni după TEM (raportul de șanse [OR], 4.399 [95% CI, 1.594–12.135]) și mortalitate sporită la 6 luni (OR, 5.441 [95% CI, 1.560–18.978]; testul log-rank, P<0.001).	Predictor puternic
Trombocite (Tr)	B. B. Ozkara, 2023 [19]	Retrospectiv, 53	Preoperator, Unică	Tr - sensibilitate de 66.7% și specificitate de 73.1%. Trombocite+vârstă medie de 67.89 (±18.19): sensibilitate 77.8% și specificitate 76.9%.	Predictor independent.
Trombocite (Tr)	Y. Li, 2021 [20]	Retrospectiv, 162	Preoperator, Unică	Tr. >16,0 fL a fost un predictor independent al evoluției nefavorabile la 3 luni (raport de șanse 4,572, interval de încredere de 95% 1,896–11,026, P = 0,001).	Predictor independent.
Metaloproteinaza 9 (MMP-9)	A.Huang, 2024 [42]	Prospectiv, 30	Preoperator/ Postoperator, Secvențială	AUC 0,71 pentru modificarea procentuală a MMP-9 în prognosticul transformării hemoragice post-TEM.	Predictor moderat.
S100B (proteina S100B)	S. Luger, 2021 [43]	Prospectiv, 171	Postoperator (48h), Unică	S100B scăzut - asociere cu evoluție favorabilă OR 1.364 [CI 1.105–1.683]; *p* = 0.004	Predictor moderat.
NfL *(eng. Neurofilament light polypeptide)*	K. Lin, 2025 [44]	Prospectiv, 110	În timpul intervenției, Unică	NfL local – mortalitate: OR, 2.431; IC 95%, 1.099–5.378, *p* = 0.028; NfL local – mRS nefavorabil: OR, 2.596; IC 95%, 1.267–5.312, *p* = 0.009	Predictor puternic.

***În tabel au fost incluse studiile cu predicție moderată/puternică a evoluției post-TEM.**

vascular cerebral. Totuși, concentrația sa nu atinge valoarea maximă decât la 1–5 zile după eveniment, ceea ce limitează importanța sa diagnostică pentru intervenția precoce în AVC ischemic acut [27, 33].

– *GFAP* - o proteină glială fibrilară expresată în astrocite, a cărei expresie crete semnificativ crescută în special în hemoragia intracraniană și în faze mai târzii în AVC-ul ischemic [34-35].

– *Neurofilament light chain* (NfL) – componente ale citoscheletului neuronal, corelând cu dimensiunea injuriei cerebrale ischemice [36].

Deși unele studii au demonstrat că, la pacienții tratați prin tromboliză, nivelurile crescute de MMP-9 se asociază cu un risc crescut de transformare hemoragică, în cazul pacienților cu ocluzie de vas mare eligibili pentru trombectomie mecanică rezultatele disponibile rămân controversate. Astfel, un studiu a raportat că biomarkerii serici investigați nu au reușit să prezică riscul de transformare hemoragică sau de edem cerebral malign [37], În contrast, un alt studiu a arătat că nivelul seric de MMP-9, determinat la 6 ore de la debut, se corelează cu un risc crescut de expansiune a leziunii ischemice și de transformare hemoragică [38].

Alț studiu arată că nivelul MMP-9 colectat din sângele din vasele colaterale în timpul procedurii de trombectomie mecanică corelează cu riscul de transformare hemoragică [39]. De asemenea, un nivel scăzut de MMP-9 a fost asociat cu un status colateral bun înainte de tratament la pacienții cu cu AVC ischemic acut cu ocluzie de vas mare[40].

Deși nu există încă o claritate a rolului biomarkerilor de leziune neuronală în cazul pacienților supuși trombectomiei mecanice pentru predicția complicațiilor sau a prognosticului, aceste proteine pot deveni factori țintă pentru terapiile adjuvante în aspectul diminuării neuroinflamației, edemului și hiperpermeabilizării barierei hematoencefalice [41].

Concluzii.

Biomarkerii serici reprezintă un domeniu promițător în evaluarea pacienților cu accident vascular cerebral ischemic supuși trombectomiei mecanice. Proteina C reactivă, raportul neutrofile/limfocite și D-dimerii s-au confirmat drept predictori consistenți ai prognosticului funcțional, în timp ce MMP-9 și alți markeri de leziune neuronală pot oferi informații suplimentare, deși cu o valoare predictivă mai variabilă.

Includerea acestor parametri biologici într-un model integrativ, alături de datele clinice și imagistice, ar putea îmbunătăți semnificativ selecția pacienților și ar deschide perspectiva unei medicine personalizate în managementul trombectomiei mecanice. Sunt necesare însă studii multicentrice, prospective și standardizate, pentru a valida rolul biomarkerilor în practica clinică curentă.

Finanțare.

Studiul a fost realizat în cadrul proiectului de cercetare și inovare 25.80012.8007.09TC.

Bibliografie.

1. Xu Z.et al., *A retrospective observational study on the prognostic role of inflammatory markers in futile recanalization after endovascular treatment for large-vessel stroke*, Journal of International Medical Research, vol. 53, no. 7, Jul. 2025.
2. Wang H. et al., *Inflammatory biomarkers may be associated with poor outcomes after mechanical thrombectomy*, Thromb J, vol. 22, no. 1, Dec. 2024.
3. Wu X. et al., *Outcome prediction for patients with anterior circulation acute ischemic stroke following endovascular treatment: A single-center study*, Exp Ther Med, Sep. 2019.
4. Finck T. et al., *Inflammation in stroke: initial CRP levels can predict poor outcomes in endovascularly treated stroke patients*, Front Neurol, vol. 14, 2023.
5. Akpınar C. K. et al., *Can C-reactive protein/albumin ratio be a prognostic factor in acute stroke patients undergoing mechanical thrombectomy?*, Clin Neurol Neurosurg, vol. 231, p. 107856, Aug. 2023.
6. Uemura J., Ohta M., Yamashita S., Yagita Y., and Inoue T., *C-reactive Protein is A Predictor of Deterioration of Acute Internal Carotid Artery M1 Qcclusion Following Recanalization*, Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, vol. 29, no. 7, Jul. 2020.
7. Li X. et al., *C-reactive protein and atrial fibrillation: Insights from epidemiological and Mendelian randomization studies*, Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, vol. 32, no. 6, pp. 1519–1527, Jun. 2022.
8. Lee S. H. et al., *The neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios predict reperfusion and prognosis after endovascular treatment of acute ischemic stroke*, J Pers Med, vol. 11, no. 8, Aug. 2021.
9. Delibaş Ş. Katı and Uçan F. E. Tokuç, *Can the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Platelet-to-Lymphocyte Ratio, and C-Reactive Protein-to-Albumin Ratio Always Predict Mortality in Acute Ischemic Stroke Patients Undergoing Mechanical Thrombectomy? A Single-Center Experience*, Brain Sci, vol. 15, no. 3, Mar. 2025.
10. Liao J. sheng, Guo C., Zhang B., Yang J., Zi W., and Li J. lun, *Low neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios predict favorable outcomes after endovascular treatment in acute basilar artery occlusion: subgroup analysis of the BASILAR registry*, BMC Neurol, vol. 23, no. 1, Dec. 2023.
11. Bartt R., Sercy E., Pirahanchi Y., Frei D., and Bar-Or D., *Associations of Neutrophil-Lymphocyte Ratios with Reperfusion and Functional Outcomes in Ischemic Stroke after Endovascular Therapy*, Journal

of Stroke and Cerebrovascular Diseases, vol. 31, no. 12, Dec. 2022.
12. Li X., Yang D., Wei Y., Zhi Y., Lu L., and Tang Z., *Relationship between the blood neutrophil:lymphocyte ratio and response to intravascular mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke with anterior circulation large vessel occlusion*, Int J Clin Pharmacol Ther, vol. 63, no. 9, Sep. 2025.
13. Li S-J, Cao S-S, Huang P-S, Nie X, Fu Y and Liu J-R, *Post-operative neutrophil-to-lymphocyte ratio and outcome after thrombectomy in acute ischemic stroke*, Front. Neurol. 13:990209. 2022.
14. Shi H. et al., *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio is Associated with Clinical Outcomes in Patients Treated with Mechanical Thrombectomy for Posterior Circulation Large Vessel Occlusion*, World Neurosurg, vol. 193, pp. 628–635, Jan. 2025.
15. Zhao M., Dai Z., Liu R., Liu X., and Xu G., *Post-procedural plasma D-dimer level may predict futile recanalization in stroke patients with endovascular treatment*, Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, vol. 34, no. 5, May 2025.
16. Nam K. W., Kwon H. M., and Lee Y. S., *Clinical significance of D-dimer levels during acute period in ischemic stroke*, Thromb J, vol. 21, no. 1, Dec. 2023.
17. Favresse J. et al., *D-dimer: Preanalytical, analytical, postanalytical variables, and clinical applications*, Nov. 17, 2018.
18. Taylor and Francis Ltd. Nam H. S. et al., *D -Dimer Level After Endovascular Treatment Can Help Predict Outcome of Acute Ischemic Stroke* , Stroke: Vascular and Interventional Neurology, vol. 3, no. 3, May 2023.
19. Ozkara B. B. et al., *Prediction of Poor Outcome after Successful Thrombectomy in Patients with Severe Acute Ischemic Stroke: A Pilot Retrospective Study*, Neurol Int, vol. 15, no. 1, pp. 225–237, Mar. 2023.
20. Li Y. et al., *Platelet distribution width: A significant predictor of poor outcome after mechanical thrombectomy*, Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, vol. 31, no. 3, Mar. 2022.
21. Sabença F. et al., *Mean platelet volume and mechanical thrombectomy: Mean Platelet Volume is not associated with functional outcome in acute stroke patients treated with mechanical thrombectomy*, Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, vol. 29, no. 8, Aug. 2020.
22. Muzaffar M. T. et al., *Abstract 246: Effect of platelet count on outcome in ischemic stroke patients with LVO undergoing MT;a meta-analysis*, Stroke: Vascular and Interventional Neurology, vol. 3, no. S2, Nov. 2023.
23. Domingo R. A. et al., *Influence of Platelet Count on Procedure-Related Outcomes After Mechanical Thrombectomy for Large Vessel Occlusion: A Systematic Review and Meta-Analysis*, World Neurosurg, vol. 157, pp. 187-192.e1, Jan. 2022.
24. Xu X. et al., *Alterations of Hemostatic Molecular Markers During Acute Large Vessel Occlusion Stroke*, J Am Heart Assoc, vol. 13, no. 3, Feb. 2024.
25. Ryu J. C. et al., *Hypercoagulability on Thromboelastography Can Predict the Functional Outcomes in Patients with Acute Ischemic Stroke*, Thromb Haemost, vol. 123, no. 12, pp. 1180–1186, Jul. 2022.
26. Ryu J. C. et al., *Thromboelastography as a predictor of functional outcome in acute ischemic stroke patients undergoing endovascular treatment*, Thromb Res, vol. 225, pp. 95–100, May 2023.
27. Bsat S. et al., *Acute ischemic stroke biomarkers: a new era with diagnostic promise?*, Acute Medicine & Surgery, vol. 8, no. 1, p. e696, Jan. 2021.
28. Douglas A. S., Shearer J. A., Okolo A., Pandit A., Gilvarry M., and Doyle K. M., *The Relationship Between Cerebral Reperfusion And Regional Expression Of Matrix Metalloproteinase-9 In Rat Brain Following Focal Cerebral Ischemia*, Neuroscience, vol. 453, pp. 256–265, Jan. 2021.
29. Rahmig J., Chanpura A., Schultz A., Barone F. C., Gustafson D., and Baird A. E., *Blood-based protein biomarkers during the acute ischemic stroke treatment window: a systematic review*, Front Neurol, vol. 15, p. 1411307, 2024.
30. Alhazmi H. et al., *Large vessel cardioembolic stroke and embolic stroke of undetermined source share a common profile of matrix metalloproteinase-9 level and susceptibility vessel sign length*, Eur J Neurol, vol. 28, no. 6, pp. 1977–1983, Jun. 2021.
31. Bani-Sadr A. et al., *Blood-Brain Barrier Permeability and Kinetics of Inflammatory Markers in Acute Stroke Patients Treated With Thrombectomy*, Neurology, vol. 101, no. 5, p. e502, Aug. 2023.
32. Sasaki R. et al., *Direct arterial damage and neurovascular unit disruption by mechanical thrombectomy in a rat stroke model*, J Neurosci Res, vol. 98, no. 10, pp. 2018–2026, Oct. 2020.
33. Nash D. L., Bellolio M. F., and Stead L. G., *S100 as a marker of acute brain ischemia: a systematic review,* Neurocrit Care, vol. 8, no. 2, pp. 301–307, Apr. 2008.
34. Foerch C. et al., *Diagnostic accuracy of plasma glial fibrillary acidic protein for differentiating intracerebral hemorrhage and cerebral ischemia in patients with symptoms of acute stroke*, Clin Chem, vol. 58, no. 1, pp. 237–245, Jan. 2012.
35. Ren C. et al., *Assessment of Serum UCH-L1 and GFAP in Acute Stroke Patients*, Sci Rep, vol. 6, no. 6, p. 24588, 2016.
36. Onatsu J. et al., *Serum Neurofilament Light Chain Concentration Correlates with Infarct Volume but Not Prognosis in Acute Ischemic Stroke*, Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, vol. 28, no. 8, pp. 2242–2249, Aug. 2019.
37. Iwamoto T., Kitano T., Oyama N., and Yagita Y., *Predicting hemorrhagic transformation after large vessel occlusion stroke in the era of mechanical thrombectomy*, PLoS One, vol. 16, no. 8, p. e0256170, Aug. 2021.
38. Mechtouff L. et al., *Matrix Metalloproteinase-9 Relationship With Infarct Growth and Hemorrhagic*

Transformation in the Era of Thrombectomy, Front Neurol, vol. 11, p. 473, Jun. 2020.
39. Kollikowski A. M. et al., *MMP-9 release into collateral blood vessels before endovascular thrombectomy to assess the risk of major intracerebral haemorrhages and poor outcome for acute ischaemic stroke: a proof-of-concept study*, EBioMedicine, vol. 103, p. 105095, May 2024.
40. Mechtouff L. et al., *Matrix Metalloproteinase-9 and Monocyte Chemoattractant Protein-1 Are Associated With Collateral Status in Acute Ischemic Stroke With Large Vessel Occlusion*, Stroke, vol. 51, no. 7, pp. 2232–2235, Jul. 2020.
41. Weiss A. and Ding Y., *Beyond Reperfusion: Adjunctive Therapies Targeting Inflammation, Edema, and Blood-Brain Barrier Dysfunction in Ischemic Stroke*, Cerebrovasc Dis, pp. 1–14, Jul. 2025.
42. Huang J. A. et al., *MMP-9 upregulation may predict hemorrhagic transformation after endovascular thrombectomy*, Frontiers in Neurology , vol. 15, p. 1400270, 2024.
43. Luger S. et al., *Role of S100B Serum Concentration as a Surrogate Outcome Parameter After Mechanical Thrombectomy*, Neurology, vol. 97, no. 22, p. e2185, Nov. 2021.
44. Lin K. et al., *Local cerebral neurofilament light chain during acute stage is associated with clinical outcomes in stroke patients receiving endovascular thrombectomy*, BMC Neurol, vol. 25, no. 1, p. 285, Dec. 2025, doi: 10.1186/S12883-025-04290-6.

C.Z.U.: 612.017.1:616.98-08
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.3-83.39

EVOLUȚIA MANAGEMENTULUI PACIENȚILOR CU PATOLOGIE INFECȚIOASĂ ȘI AUTOIMUNĂ ÎN PERIOADA POST-COVID-19

Cătălina GUȚU[1,2], medic rezident
Evelina ȘABANOV[1,2], medic rezident,
Oxana GROSU[1], dr. în șt. med.,
Elena MANOLE[2], dr. în șt. med., conf. univ.,
Olesea ODAINIC[1], dr. în șt. med.,
Vitalie LISNIC[1,2], dr. hab. în șt. med., prof. univer.

[1]IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”
[2]IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
e-mail: *catalinagutu1997@gmail.com*

Rezumat.

Introducere: Pandemia de COVID-19 a impus provocări semnificative în managementul pacienților cu boli autoimune și infecțioase: acces redus la serviciile medicale, întreruperea tratamentelor, nevoia de adaptare la metode noi precum telemedicina și telereabilitarea.

Scop: Analizarea schimbărilor implementate și tendințelor emergente în managementul pacienților cu patologii neurologice autoimune și infecțioase în perioada postCOVID-19, cu accent pe experiența clinică și epidemiologică.

Materiale și metode: Revizuire sistematică a literaturii conform criteriilor PRISMA, folosind bazele de date Google Scholar și PubMed. Cuvintele cheie: „neuromuscular diseases”, „infectious disease”, „multiple sclerosis”, „autoimmune diseases”, „telemedicine”, „post-Covid-19 era”. Au fost selecționate articole publicate între 20232025; au fost identificate 369 de lucrări, dintre care 24 au fost incluse după evaluarea titlului și rezumatului.

Rezultate: Telemedicina și telereabilitarea au devenit instrumente complementare importante pentru pacienții cu scleroză multiplă și alte boli autoimune, deși cu limitări legate de acces și competență tehnologică. Dispozitivele digitale și biomarkerii digitali sunt în creștere ca metode de monitorizare, dar necesită validare suplimentară. În patologia infecțioasă, relaxarea restricțiilor a condus la creșterea incidenței meningitelor bacteriene și virale, parțial din cauza scăderii acoperirii vaccinale. Inclusiv pentru pacienții cu boli autoimune, există provocări legate de adaptarea tratamentelor imunosupresoare după infecția cu SARS-CoV-2 și de echipe multidisciplinare.

Concluzii: Managementul pacienților cu patologii autoimune și infecțioase în perioada postCOVID-19 necesită modele mai flexibile și personalizate, consolidarea infrastructurii digitale, programe de supraveghere epidemiologică și vaccinare, precum și integrarea biomarkerilor digitali și a echipelor multidisciplinare pentru îngrijire optimă.

Cuvinte cheie: boli autoimune; boli infecțioase; telemedicină; biomarkeri digitali; vaccinare; scleroză multiplă.

Summary. The evolution of patient management in infectious and autoimmune diseases in the post-COVID-19 era.

Aim: To examine the changes implemented and emerging trends in managing patients with autoimmune and infectious neurologic pathology in the postCOVID-19 period, with focus on clinical and epidemiological experience.

Materials and Methods: A systematic literature review was carried out following PRISMA criteria, using Google Scholar and PubMed databases. Keywords included: „neuromuscular diseases”, „infectious disease”, „multiple sclerosis”, „autoimmune diseases”, „telemedicine”, „post-Covid-19 era”. Articles published between 2023–2025 were considered; 369 articles were initially identified, of which 24 were included after screening titles and abstracts.

Results: Telemedicine and telerehabilitation have become important complementary tools for patients with multiple sclerosis and other autoimmune diseases, although limitations remain in terms of access and technological literacy. The use of digital devices and digital biomarkers for monitoring is increasing, but further validation is needed. In infectious pathology, after easing restrictions there is a notable rise in the incidence of bacterial and viral meningitis, partly due to decreased vaccination coverage. For autoimmune disease patients, challenges include adapting immunosuppressive or biologic therapies after SARS-CoV-2 infection, and ensuring multidisciplinary care.

Conclusions: Management of autoimmune and infectious pathologies in the post-COVID-19 era requires more flexible and personalized care models, strengthening digital infrastructure, epidemiological surveillance and vaccination programs, as well as integrating digital biomarkers and multidisciplinary teams for optimal patient outcomes.

Keywords: autoimmune diseases; infectious diseases; telemedicine; digital biomarkers; vaccination; multiple sclerosis.

Резюме. Эволюция ведения пациентов с инфекционной и аутоиммунной патологией в постковидный период.

Введение: Пандемия COVID-19 создала серьёзные трудности в управлении пациентами с аутоиммунными и инфекционными неврологическими заболеваниями: ограниченный доступ к медицинской помощи, прерывание лечения и необходимость адаптации к новым методам, таким как телемедицина и телереабилитация.

Цель: Исследовать изменения, внедрённые и тенденции, появившиеся в управлении пациентами с аутоиммунной и инфекционной неврологической патологией в пост-COVID-19 периоде, с акцентом на клинический и эпидемиологический опыт.

Материалы и методы: Систематический обзор литературы в соответствии с критериями PRISMA, с использованием баз данных Google Scholar и PubMed. Ключевые слова: „neuromuscular diseases", „infectious disease", „multiple sclerosis", „autoimmune diseases", „telemedicine", „post-Covid-19 era". Учитывались статьи, опубликованные в период 20232025 годов; было обнаружено 369 статей, из которых после отбора по названию и аннотации включены 24.

Результаты: Телемедицина и телереабилитация стали важными дополнительными инструментами у пациентов с рассеянным склерозом и другими аутоиммунными заболеваниями, хотя существуют ограничения, связанные с доступом и технологической грамотностью. Использование цифровых устройств и цифровых биомаркеров для мониторинга увеличивается, но требует дальнейшей валидации. В инфекционной патологии после снятия ограничений наблюдается заметный рост числа бактериальных и вирусных менингитов, частично изза снижения охвата вакцинацией. У пациентов с аутоиммунными заболеваниями возникают трудности с адаптацией иммуносупрессивной или биологической терапии после SARS-CoV-2 инфекции, а также необходимость мультидисциплинарного подхода.

Выводы: Управление аутоиммунной и инфекционной патологией в пост-COVID-19 период требует более гибких и персонализированных моделей ухода, укрепления цифровой инфраструктуры, эпидемиологического надзора и программ вакцинации, а также интеграции цифровых биомаркеров и мультидисциплинарных команд для достижения оптимальных результатов у пациентов.

Ключевые слова: аутоиммунные заболевания; инфекционные заболевания; телемедицина; цифровые биомаркеры; вакцинация; рассеянный склероз.

Introducere.

Pandemia a devenit o provocare în mod special pentru pacienții cu boli cronice autoimune din cauza sistemului imun compromis, accesului limitat la serviciile medicale, întreruperea tratamentului de susținere, impactului psihologic și nesiguranța privind vaccinarea. Managementul acestor pacienți a suferit adaptări noilor realități. Telemedicina a devenit un instrument valoros pentru monitorizarea evoluției bolii și minimizarea contactelor neesențiale.

Unele schimbări se vor regăsi și în perioada post-pandemică – introducerea telemedicinei și inovațiilor tehnologice pe larg este inevitabilă, iar crearea și implementarea biomarkerilor digitali pentru monitorizarea pacienților în habitatul lor obișnuit este doar o chestiune de timp.

Și patologia infecțioasă a înregistrat modificări, deoarece măsurile de restricție au influențat circulația agenților patogeni și profilul bolilor infecțioase. Pe lângă asta însuși virusul SARS-CoV-2 a creat porți de intrare pentru diferiți agenți patogeni. Rămâne neclar prin ce mecanisme autoimune ar putea acest virus să declanșeze, chiar și la distanță, procese patologice în organism. Posibil ca interacțiunea dintre factori genetici, răspunsul inflamator persistent și mimetismul molecular să contribuie la dereglarea toleranței imune, favorizând apariția unor boli cronice sau reactivarea unor condiții latente.

Scopul cercetării este analiza schimbarilor care s-au produs și care urmează a fi implimentate în managementul pacienților cu patologie neurologică infecțioasă și autoimună în perioada postpandemica.

Materiale și metode.

Revista literaturii a fost realizată în conformitate cu criteriile PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Bazele de date utilizate pentru căutarea articolelor au fost Google Scholar și PubMed. Cuvinte cheie au fost: `neuromuscular diseases`, `infectious disease`, `multiple sclerosis`, `autoimmune diseases`, `Telemedicine`, `post-Covid-19 era`. Au fost considerate eligibile articolele publicate în perioada 2023-2025, au fost excluse articolele care vizau cercetări fundamentale. În rezultat au fost identificate 369 de articole, dintre care au fost considerate eligibile 24, după evaluarea titlului și rezumatelor.

Rezultate și discuții.

Patologia autoimună. Pandemia de COVID-19 a constituit o provocare majoră pentru pacienții cu boli autoimune, nu doar prin susceptibilitatea majorată la infecție, ci și prin restricționarea accesului la tratamente specifice, monitorizare periodică, investigații paraclinice și servicii de reabilitare. Această criză a creat oportunități pentru implementarea rapidă a TeleNeurologiei în special

pentru monitorizarea și reabilitarea pacienților cu boli autoimune cronice[1]. În cazul bolilor autoimune în fazele acute (Sindrom Guillain-Barre, Criză miastenică, Encefalite) telemedicina are un rol limitat dar poate fi cu success utilizată în perioada de reabilitare și monitorizare.

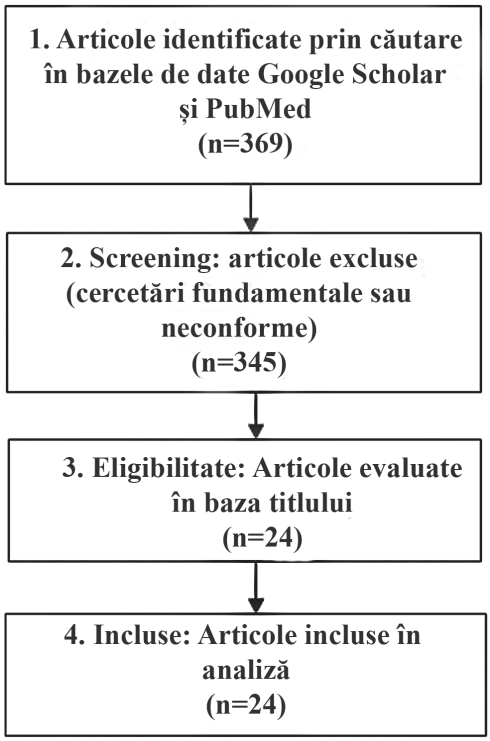


Figura 1. Etapele de evaluare a articolelor.

Scleroză multiplă. În managementul sclerozei multiple au fost identificate următoarele probleme[2].

1. Dovezi insuficiente privind factorii de risc pentru formele severe de Covid-19

2. Lipsa datelor epidemiologice privind efectele infecției SARS-CoV-2 asupra evoluției sclerozei multiple

3. Ezitări privind vaccinarea și lipsa standardizării administrării antiviralelor

4. Restricționarea accesului la servicii medicale, inclusiv la re-evaluări clinice, investigații paraclinice și tratament.

5. Întreruperea serviciilor de reabilitare.

Problemele identificate au creat oportunități de rezolvare:

1. Crearea de rețele ad-hoc de tip big data pentru generarea de dovezi din practica reală.

2. Diseminarea rezultatelor privind siguranța și eficiența vaccinelor

3. Îmbunătățirea infrastructurii digitale și a siguranței cibernetice

4. Crearea ghidurilor de utilizare a telemedicinei.

5. Dezvoltarea medicinei de precizie prin dezvoltarea biomarkerilor de laborator ce vor stabili scheme de dozaj personalizate pentru a îmbunătăți raportul risc-beneficiu al terapiilor modificatoare de boală.

6. Dezvoltarea programelor de Telereabilitare.

Pandemia a impulsionat introducerea telemedicinei pentru monitorizarea pacienților cu scleroză multiplă [3].

Deși pandemia s-a terminat și activitatea clinică revine la rutina anterioară, utilizarea telemedicinei va rămâne ca instrument de re-evaluare periodică a pacienților cu scleroză multiplă. Însă, vor fi necesare studii prospective pentru a clarifica în ce măsură telemedicina ar trebui utilizată în practica de rutină, pe baza rezultatelor îngrijirii pacienților [4].

Totuși, telemedicina prezintă și anumite limite, fiind în prezent mai accesibilă persoanelor cu condiții socioeconomice favorabile și cu un nivel mai ridicat de familiaritate tehnologică. Conform unui studiu, platformele de telemedicină ar trebui adaptate mai bine nevoilor pacienților, pentru a încuraja utilizarea pe scară mai largă, a spori ușurința în folosire și a crește gradul de aderență al pacienților [5].

Telemedicina și-a găsit aplicabilitate și în reabilitare, studiile arată că telereabilitarea și VR-ul pot avea aceeași eficacitate ca și terapiile convenționale [6 7].

Pe lângă telemedicină, se utilizează tot mai des dispozitivele portabile pentru colectarea biomarkerilor digitali [8]. Se evaluează mersul, căderile, fatigabilitatea, sedentarismul sau calitatea somnului cu ajutorul senzorilor de mișcare [9]. Aceste dispozitive îmbunătățesc evaluarea clinică și permit elaborarea planurilor personalizate de tratament, însă este nevoie de mai multe studii pentru a evalua acuratețea datelor colectate și aderența pacienților pentru a le integra în practica clinică cotidiană [10].

Revoluția digitală a determinat și crearea aplicațiilor mobile destinate pacienților cu scleroză multiplă, care acoperă necesități cum ar fi educația continuă, monitorizarea simptomelor, comunicarea cu alți pacienți sau cu personalul medical [11].

Bolile neuromusculare autoimune (Miastenia gravis și Polineuropatia demielinizantă infamatorie cronică). Standardul de aur al îngrijirii medicale este abordarea multidisciplinară, însă aceasta implică adesea dezavantaje, deoarece pacienții și familiile lor pot petrece multe ore călătorind și rămânând în spital, cu oboseala și povara pe care aceasta le presupune. Mai mult, pe măsură ce boala progresează și problemele de mobilitate și oboseală se accentuează, devine din ce în ce mai dificil să călătorești și, în același timp, contactul cu serviciile medicale devine tot mai necesar. Serviciile de telemedicină trebuie concepute ca o activitate complementară vizitelor față în față. Prin urmare, asistența la distanță reprezintă o oportunitate

esențială pentru pacienții cu maladii neuromusculare. Monitorizarea poate fi realizată prin interviuri telefonice, chestionare completate în aplicații mobile sau prin dispozitive digitale. De asemenea, se pot adapta scale funcționale precum Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT disability score), Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale (I-RODS) sau ALSFR-R. Evaluarea se poate face și prin utilizarea dinamometrelor, examinare fizică la distanță ori prin întrebări legate de activitățile zilnice, oboseală și căderi, deși aceste instrumente ar trebui validate prin studii clince[12].

Însă evaluarea virtuală are și unele limitări, deoarece examinările online nu pot înlocui complet examinarea fizică în mod special pentru bolile neuromusculare, existând riscul de a interpeta greșit semnele și simptomele clinice și întârzia diagnoticul și inițierea tratamentului[13].

Encefalitele autoimune. Encefalitele autoimune reprezintă o complicație extrem de rară a infecției cu Covid-19, însă manifestările clinice și paraclinice pot fi foarte variate, de aceea există riscul de a omite sau a întârzia diagnosticul [14–16].

Se pare că pandemia a modificat fenotipul encefalitelor autoimune, astfel un alt studiu relevă că pacienții cu encefalită autoimună (AE) din grupul post-epidemie COVID-19 au prezentat simptome mai severe, scoruri CASE mai ridicate și o rată mai mare de complicații, precum pneumonie și alte boli autoimune[17].

Rezultatele acestor studii clinice sunt susținute de datele morfologice și de laborator, care arată că pacienții cu sechele neurologice prezintă în continuare niveluri crescute ale markerilor de inflamație neuroglială și o reducere a volumului substanței cenușii[18,19].

Riscul de deficit cognitiv, demență, tulburări psihiatrice și epilepsie sau convulsii a rămas crescut la 2 ani după diagnosticul de COVID-19[20].

Patologia infecțioasă. Covid-19 a alterat circulația microoorganismelor virale, bacteriene și multi-drog rezistente, astfel influențând incidența și distribuția meningitelor bacteriene și virale, datorată, probabil, schimbării accesului la serviciile sanitare, coinfecțiile virale și prioritizarea sănătății publice. Factori ce ar determina diminuarea incidenței bolilor infecțioase ar fi implementarea măsurilor de prevenire a infecției (distanțarea socială și purtarea măștilor), însă, în același timp infecția propriu-zisă cu Covid-19 și complicațiile asociate majorează riscul de meningită. Deși în pandemie s-a observat micșorarea incidenței infecțiilor enterovirale, infecțiilor determinate de *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, și *Haemophilus influenzae*, *B. pertussis*, totuși, după eliminarea restricțiilor se observă creșterea incidenței acestora [21,22]

Pe lângă asta, în perioada pandemiei s-a înregistrat o diminuare semnificativă a acoperirii vaccinale, fapt ce a determinat creșterea incidenței unor maladii infecțioase în perioada post-pandemică

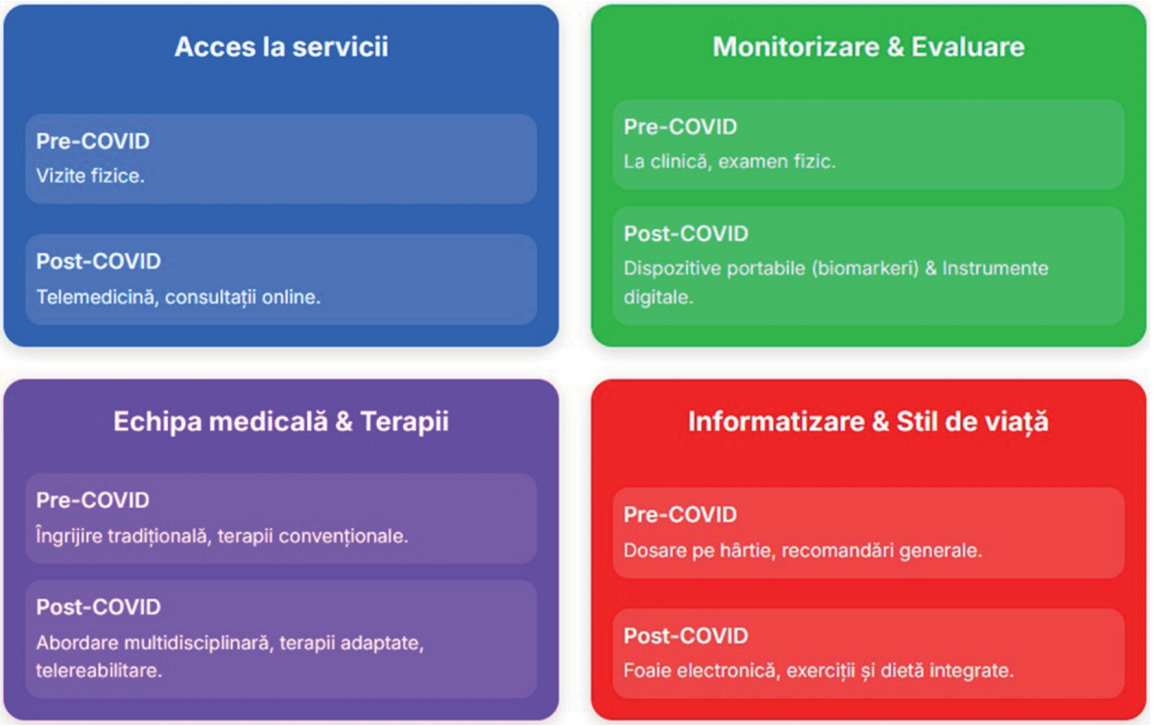


Figura 2. Conduita de monitorizare și tratament în domeniul patologiilor autoimune și infecțioase în perioada pre- vs. post-Covid

după relaxarea restricțiilor, cum ar fi meningita meningococică[23]

De asemeni, s-a înregistrat și o creștere a incidenței meningitei acute streptococice, fenomen determinat de creșterea incidenței infecțiilor auriculare în perioada post-pandemică, deși motivele nu sunt pe deplin înțelese, se explică totuși prin reducerea transmiterii streptococilor și diminuarea rezistenței naturale la streptococi ca urmare a reducerii contactului interuman în pandemie [24]

Este necesar ca autoritățile din domeniul sănătății să dezvolte programe de vaccinare, să promoveze informarea corectă privind siguranța vaccinării și să adopte strategii pentru limitarea rezistenței antimicrobiene.

Concluzii.

Pandemia de COVID-19 a generat perturbări majore în organizarea și funcționarea sistemelor de sănătate, cu impact semnificativ asupra diagnosticării și tratării patologiilor infecțioase și autoimune. În perioada post-pandemică, eforturile s-au concentrat pe restabilirea serviciilor medicale de rutină și pe adaptarea strategiilor de management la noile realități clinice și epidemiologice. În domeniul bolilor infecțioase, a fost necesară consolidarea programelor de supraveghere epidemiologică și a capacității de răspuns rapid la focare, concomitent cu recuperarea activităților de vaccinare și screening, afectate sever în perioada restricțiilor. De asemenea, a fost evidențiată importanța diagnosticării precoce și a utilizării judicioase a antibioticelor și antiviralelor, pentru a preveni rezistența microbiană și a asigura eficiența tratamentului.

În cazul patologiilor autoimune, perioada post-COVID a adus provocări suplimentare, legate atât de riscul de exacerbări post-virale, cât și de necesitatea de a adapta terapiile imunosupresoare sau biologice pentru pacienții care au trecut prin infecția cu SARS-CoV-2. Monitorizarea atentă a statusului imun și a comorbidităților asociate a devenit esențială, iar echipele multidisciplinare au căpătat un rol central în coordonarea îngrijirilor. În paralel, s-a accentuat utilizarea telemedicinei pentru consultații și urmărirea evoluției pacienților, facilitând accesul la îngrijire în condiții de siguranță și reducând riscul de expunere la infecții.

În plus, perioada post-pandemică a impus dezvoltarea unor programe integrate de suport psihologic și educație medicală, menite să crească aderența la tratament și să reducă impactul anxietății și depresiei, frecvente în rândul pacienților cu boli cronice. Astfel, gestionarea patologiilor infecțioase și autoimune după pandemia de COVID-19 presupune nu doar reluarea activităților clinice obișnuite, ci și implementarea unor modele de îngrijire mai flexibile, personalizate și orientate spre prevenție, continuitate și suport multidimensional.

Totuși, aceste progrese nu s-au reflectat semnificativ în Republica Moldova, unde sistemul de asistență medicală pentru pacienții cu afecțiuni precum scleroza multiplă și encefalitele autoimune rămâne insuficient dezvoltat. Lipsa infrastructurii specializate, a serviciilor de suport și a abordării multidisciplinare limitează implementarea strategiilor moderne de management, menținând un decalaj considerabil față de standardele internaționale.

Bibliografie.

1. Bloem, B. R., Dorsey, E. R. & Okun, M. S. *The Coronavirus Disease 2019 Crisis as Catalyst for Telemedicine for Chronic Neurological Disorders.* JAMA Neurol **77**, 927–928 (2020).

2. Prosperini, L. et al. *COVID-19 and multiple sclerosis: challenges and lessons for patient care.* The Lancet Regional Health - Europe 44, (2024).

3. Sumner, L. et al. *Use of Telemedicine Among People with Multiple Sclerosis Before and During the COVID-19 Pandemic*. Telemed J E Health **29**, 1152–1163 (2023).

4. Krett, J. D., Salter, A. & Newsome, S. D. *Era of COVID-19 in Multiple Sclerosis Care.* Neurol Clin 42, 319–340 (2024).

5. Landi, D. et al. *Patient's point of view on the use of telemedicine in multiple sclerosis: a web-based survey*. Neurol Sci 43, 1197–1205 (2022).

6. Truijen, S. et al. *Effect of home-based virtual reality training and telerehabilitation on balance in individuals with Parkinson disease, multiple sclerosis, and stroke: a systematic review and meta-analysis.* Neurol Sci 43, 2995–3006 (2022).

7. Seron, P. et al. *Effectiveness of Telerehabilitation in Physical Therapy: A Rapid Overview*. Phys Ther 101, (2021).

8. Channa, A., Popescu, N., Skibinska, J. & Burget, R. *The Rise of Wearable Devices during the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review.* Sensors (Basel) 21, (2021).

9. Sparaco, M., Lavorgna, L., Conforti, R., Tedeschi, G. & Bonavita, S. *The Role of Wearable Devices in Multiple Sclerosis*. Mult Scler Int 2018, 1–7 (2018).

10. Salaorni, F., Bonardi, G., Schena, F., Tinazzi, M. & Gandolfi, M. *Wearable devices for gait and posture monitoring via telemedicine in people with movement disorders and multiple sclerosis: a systematic review*. Expert Rev Med Devices 21, 121–140 (2024).

11. Vacchi, L., Zirone, E., Strina, V., Cavaletti, G. & Ferrarese, C. *Mobile Applications to Support Multiple Sclerosis Communities: The Post-COVID-19 Scenario*. Telemed J E Health 30, e1615–e1628 (2024).

12. Bertran Recasens, B. & Rubio, M. A. *Neuromuscular Diseases Care in the Era of COVID-19*. Front Neurol 11, (2020).

13. Zubair, A. S., Zubair, A. S. & Desai, K. *Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy During the COVID-19 Pandemic: Telemedicine Limitations and Strategies for Improvement.* Cureus 13, (2021).

14. Lee, H. *et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis after coronavirus disease 2019: A case report and literature review*. Medicine 101, E30464 (2022).

15. Sanchez, C. V., Theel, E., Binnicker, M., Toledano, M. & McKeon, A. *Autoimmune encephalitis after SARS-CoV-2 infection*. Neurology 97, E2262–E2268 (2021).

16. Dahshan, A. & Abdellatef, A. A. *Autoimmune encephalitis as a complication of COVID-19 infection: a case report.* Egypt J Intern Med 34, (2022).

17. Que, X. et al. *The characteristic change of autoimmune encephalitis after the COVID-19 epidemic in Guangxi, China.* Sci Rep 15, (2025).

18. Michael, B. D. *et al. Para-infectious brain injury in COVID-19 persists at follow-up despite attenuated cytokine and autoantibody responses*. Nat Commun 14, (2023).

19. Wood, G. K. *et al. Posthospitalization COVID-19 cognitive deficits at 1 year are global and associated with elevated brain injury markers and gray matter volume reduction.* Nat Med 31, 245–257 (2025).

20. Taquet, M. *et al. Neurological and psychiatric risk trajectories after SARS-CoV-2 infection: an analysis of 2-year retrospective cohort studies including 1 284 437 patients.* Lancet Psychiatry 9, 815–827 (2022).

21. Farias, L. A. B. G. *et al. Alterations and Dynamics of Major Meningitis Etiological Agents During and Post-COVID-19 Pandemic: A Systematic Review. T*rop Med Infect Dis 10, (2025).

22. Lee, P. I., Hsueh, P. R., Chuang, J. H. & Liu, M. T. *Changing epidemic patterns of infectious diseases during and after COVID-19 pandemic in Taiwan*. Journal of Microbiology, Immunology and Infection 57, 685–690 (2024).

23. Bloom, D. E. *et al. Meningococcal Disease in the Post-COVID-19 Era: A Time to Prepare* Infect Dis Ther 12, 2649–2663 (2023)..

24. Džupová, O., Bartoš, H., Sýkorová, B. & Beneš, J. *Changing trends in Streptococcus pyogenes bacteraemia in adults in the post-COVID era*. BMC Infect Dis 25, (2025).

У.Д.К.: 616.24-002.1-089
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.3-83.40

ГЕМОТОРАКС. АЛГОРИТМ ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ.

Рафик КЕРИМОВ, канд. мед. наук,
Рашид ГУЛИЕВ, канд. мед. наук

НИИ Легочных Заболеваний МЗ Азербайджанской Республики,
Азербайджан, Баку
e-mail: *konul.macnun75@gmail.com*

Резюме.
Статья посвящена диагностике и лечению гемоторакса. Рассмотрены основные причины (травматический, спонтанный, ятрогенный варианты), методы лечения и показания к хирургическому вмешательству. Подчёркивается значение раннего дренирования плевральной полости, применения видеоассистированной торакоскопии (VATS) у стабильных пациентов и торакотомии при нестабильности. Отмечена роль антибиотикопрофилактики и внутриплевральной фибринолитической терапии в снижении осложнений. Своевременная диагностика и индивидуализированный выбор тактики уменьшают смертность и улучшают исходы.
Ключевые слова: гемоторакс; травма грудной клетки; дренирование; VATS; алгоритм лечения.

Summary. Hemothorax. Algorithm of treatment tactics.
The article focuses on the diagnosis and treatment of hemothorax. It discusses major causes (traumatic, spontaneous, iatrogenic), therapeutic approaches, and surgical indications. Emphasis is placed on early chest tube drainage, video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) in stable patients, and thoracotomy in unstable cases. The role of antibiotic prophylaxis and intrapleural fibrinolytic therapy in reducing complications is highlighted. Timely diagnosis and individualized strategies decrease mortality and improve outcomes.
Keywords: hemothorax; chest trauma; drainage; VATS; treatment algorithm.

Rezumat. Hemotorax. Algoritmul tacticilor de tratament.
Articolul se concentrează pe diagnosticul și tratamentul hemotoraxului. Discută cauzele majore (traumatice, spontane, iatrogene), abordările terapeutice și indicațiile chirurgicale. Accentul este pus pe drenajul precoce cu tub toracic, chirurgia toracoscopică video-asistată (VATS) la pacienții stabili și toracotomia în cazurile instabile. Rolul profilaxiei antibiotice și al terapiei fibrinolitice intrapleurale în reducerea complicațiilor este evidențiat. Diagnosticul la timp și strategiile individualizate reduc mortalitatea și îmbunătățesc rezultatele.
Cuvinte cheie: hemotorax; traumatism toracic; drenaj; VATS; algoritm de tratament.

Введение.

Гемоторакс – это скопление крови в плевральной полости. Эта проблема, часто встречающаяся в медицинской практике, и чаще всего она связана с открытой или закрытой травмой грудной клетки или с инвазивными процедурами на грудной клетке. Точная частота гемоторакса неизвестна. Травмы грудной клетки происходят примерно в 60% всех случаев политравмы, а гемоторакс чаще всего вызван травмой грудной клетки. По неточным данным частота гемоторакса, связанного с травмой в Соединенных Штатах приближается к 300 000 случаев в год. В зависимости от этиологии гемоторакс можно разделить на две категории: спонтанный и травматический.

Спонтанный гемоторакс встречается реже и может иметь различные причины, такие как Основной причиной гемоторакса является острая или тупая травма грудной клетки. Ятрогенный и спонтанный гемоторакс встречаются реже. Ятрогенный гемоторакс, как известно, возникает как осложнение кардиопульмональной хирургии, установки подключичных или яремных катетеров или биопсии легких и плевры. В литературе имеются сообщения о таких причинах, как, например, склеротерапия варикозно расширенных вен пищевода, разрыв легочных артерий после установки катетеров Шванна-Ганца, грудная симпатэктомия и транслюмбальная аортография. Использование антикоагулянтов, неоплазия, буллезная болезнь и разрыв плевральных спаек также являются причиной гемоторакса (6).

Обычно диагностируется клинически и с помощью лучевых методов диагностики, самым простым из которых является рентгенография и торакоцентез.

Спонтанный гемоторакс обычно вызывается разрывом плевральных спаек (3–7% всех случаев), новообразованиями (шванномы, опухоли мягких тканей и гепатоцеллюлярная карцинома), метастазами в плевру и осложнением антикоагулянтной терапии при тромбоэмболии легочной артерии [3]. Менее частыми причинами, о которых сообщалось в литературе, являются разрыв аневризматических грудных артерий, таких как аорта, грудные артерии и межреберные артерии (например, синдром Элерса-Данлоса и нейрофиброматоз), разрыв легочных сосудистых мальформаций (синдром Рандю-Ослера-Вебера), эндометриоз и экзостозы. [2, 3]

Цель исследования.

Определить современные подходы к диагностике и лечению гемоторакса на основе анализа литературы, с акцентом на алгоритм лечебной тактики, включая роль дренирования, видеоассистированной торакоскопии (VATS), торакотомии, антибиотикопрофилактики и внутриплевральной фибринолитической терапии, а также их влияние на исходы заболевания

Материалы и методы.

Работа выполнена в форме литературного обзора. В качестве материалов использованы публикации за последние десятилетия, посвящённые этиологии, диагностике и лечению гемоторакса. В обзор включены:

- международные и национальные руководства по лечению травм грудной клетки;
- статьи из рецензируемых медицинских журналов (Surgery Clinics of North America, Chest, Journal of Trauma, Annals of Thoracic Surgery и др.);
- результаты проспективных, ретроспективных и рандомизированных клинических исследований по вопросам дренирования, VATS, торакотомии и внутриплевральной фибринолитической терапии;
- метаанализы и обзорные статьи по профилактике инфекционных осложнений.

Поиск и отбор источников проводился в базах данных PubMed, Scopus, Google Scholar, а также по библиографическим ссылкам из найденных публикаций. Приоритет отдавался работам с высокой доказательной ценностью и клинической значимостью.

Результаты и обсуждение.

В первую очередь следует рентгенологически исключить разрыв кровеносных сосудов и другие сосудистые нарушения, например, аневризму аорты, долевую секвестрацию и артериовенозную мальформацию.

Ниже представлен алгоритм оказания медицинской помощи пострадавшим с гемотораксом. (Рисунок 1.)

Дренирование плевральной полости. Лечение основной травмы должно начинаться немедленно. После установки большой грудной дренажной трубки с широким просветом (≥28 French) следует проводить антибиотикопрофилактику в течение первых 24 часов. В большинстве случаев дренаж грудной клетки является адекватным первоначальным подходом, если только не подозревается расслоение или разрыв аорты [2, 3]. После выполнения торакостомии с помощью трубки необходимо повторное рентгенологическое исследование грудной клетки для определения состояние органов грудной клетки, а также другие изменения с целью выявления наличия или отсутствия крови в плевральной полости.

Хирургическое вмешательство. Критериями для хирургического лечения, как подробно описано в литературе, являются кровопотеря через грудную дренажную трубку 1500 мл в течение 24 часов или 200 мл в час в течение нескольких последовательных часов и необходимость повторных переливаний крови для поддержания гемодинамической стабильности [4, 5, 6]. Проводить выжидательную тактику в течение 24 часов с потерей 1500 мл и более не считается целесообразным, так как потеря 200 мл и более каждые 2 часа в течение этого времени вызывает необходимость в гемотрансфузии и сопровождается серьезными осложнениями в послеоперационном периоде (анемия, нагноение, ДВС синдром и пр.). Пациентов с активной кровопотерей, но со стабильной гемодинамикой можно лечить с помощью видеоассистированной торакоскопической хирургии (VATS), не только для остановки кровотечения, но и для эвакуации сгустков крови и удаление образовавшихся спаек. Торакотомия является процедурой выбора для пациентов с гемодинамической нестабильностью из-за активного кровотечения [2]. Хирургическое вмешательство позволяет установить источник кровотечения, остановить его и эвакуировать скопившуюся в плевральной полсти кровь.

Профилактическая антибиотикотерапия. Антибиотикотерапия после гемоторакса значительно снижает частоту инфекционных осложнений [7, 8, 9, 10]. Лечение пострадавших с проникающими травмами грудной клетки и спонтанным гемотораксом не омет принципиальных различий. Исследования

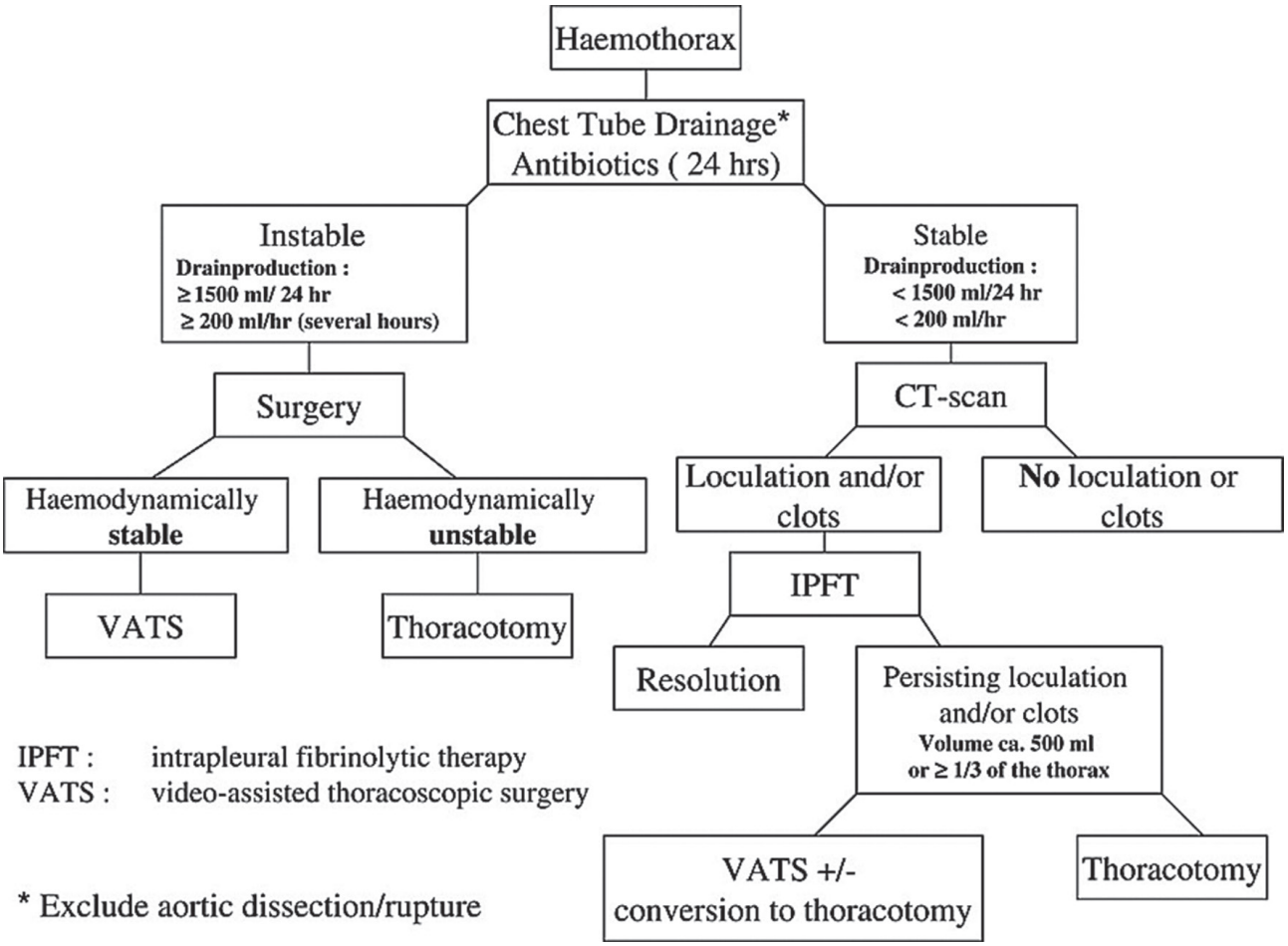


Рисунок 1. Алгоритм оказания медицинской помощи пострадавшим с гемотораксом.

показали, что хорошие результаты получены при использовании цефалоспоринов первого поколения в течение первых 24 часов пациентам с гемотораксом после дренирования плевральной полости. Однако в других исследованиях применялся широкий спектр антибиотиков. Если дренированный гемоторакс осложняется эмпиемой, антибактериальное лечение должно быть направлено на микроорганизмы из групп *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus* [8].

Исследования показали, что профилактическое использование антибиотиков в течение как минимум 24 ч после дренирования грудной клетки при гемотораксе снижает частоту пневмоний с 14,8% до 4,1%.9 и эмпиемы плевры с 8,7% до 0,8%.

Другое рандомизированное контролируемое исследование, проведенное после публикации этих рекомендаций, также выявило меньшее количество инфекционных осложнений в группе пациентов, получавших профилактическое лечение антибиотиками [10]. Длительность лечения антибиотиками остается предметом обсуждения и рекомендации варьируют от 24 ч до момента удаления дренажа из грудной клетки. В целом, при травматическом гемотораксе рекомендуется как минимум 24-часовое лечение антибиотиками [8]. Вопрос о том, показана ли профилактическая антибиотикотерапия при спонтанном гемотораксе, точно не изучен.

Внутриплевральная фибринолитическая терапия. Внутриплевральная фибринолитическая терапия (IPFT) применяется с целью эвакуировать оставшиеся сгустки крови и выполнить лизис спаек. Это обычно происходит, когда дренирование плевральной полости было неадекватным. Скопившаяся кровь в плевральной полости может привести к ателектазу легкого, хроническому фиброторакcу с последующим нарушением функции легких и инфицированием. Несколько небольших нерандомизированных исследований сообщают о IPFT со стрептокиназой (250 000 МЕ), урокиназой (100 000 МЕ или 250 000 МЕ) или тканевым активатором плазминогена (TPA) [11, 12, 13, 14, 15, 16]. Интервалы между возникновением гемоторакса и началом лечения варьировались от 4 до 165 дней. Из опубликованных отчетов не ясно, можно ли начинать IPFT на самом раннем

этапе. Как правило, оптимальное время начала лечения свернувшегося гемоторакса это первые 7–10 дней (4). Продолжительность лечения с применением IPFT варьируются от 2 до 9 дней для стрептокиназы и от 2 до 15 дней для урокиназы.

В большинстве случаев лечение с помощью IPFT приводит к полному разрешению аномалий путем эвакуации сгустков крови и осумкованных выпотов, подтвержденных рентгенологически. Менее чем в 10% случаев требуется более агрессивное лечение с помощью оперативного вмешательства, что включает в себя декортикацию легкого.

Такие осложнения как повторное кровотечение из-за возможного системного эффекта фибринолитических веществ с использованием стрептокиназы и урокиназы зарегистрированы не были. Исследование с использованием рекомбинантного тканевого активатора плазминогена в качестве фибринолитического агента было опубликовано у одного пациента, у которого развилась гематурия, требующая переливания крови [16].

Связь между сроками IPFT или конверсией в хирургическое вмешательство и риском развития долгосрочных осложнений не была установлена в опубликованной литературе. Если дренаж грудной клетки и IPFT не приводят к лизису оставшихся сгустков, вопрос решается в пользу хирургического вмешательства.

Хирургическое лечение можно разделить на 2 части: торакоскопическое вмешательство с видеоподдержкой (VATS) и открытая операция (торакотомия). Вмешательство с видеоподдержкой (VATS). С ее помощью производится оптимальная эвакуация остаточных сгустков, удаление спаек и осумкованных выпотов. Она важна для предотвращения последующих осложнений, таких как эмпиема или фиброторакс. Объем крови от 500 мл до 1/3 гемиторакса, считается показанием к оперативному вмешательству [17, 18, 19, 20].

Рентгенография грудной клетки, по-видимому, является недостаточным диагностическим методом для установления показаний к VATS, поэтому хирургической процедуре должна предшествовать компьютерно-томографическое исследование (КТ), с целью точного определения локализации остаточных сгустков [18, 21, 22]. Было выявлено, что предполагаемое количество жидкости на КТ-сканировании очень хорошо коррелирует с истинным количеством жидкости, удаленной с помощью VATS [22].

Необходимо отметить, что торакоскопическая эвакуация гемоторакса или оставшегося сгустка, может быть выполнена безопасно и с минимальной травматичностью. Как правило, однолегочная вентиляция не требуется. Однопросветная трубка Карленса используется анестезиологом при необходимости уменьшить дыхательный объем или периодически поддерживать необходимую вентиляцию во время процедуры. Если обнаружено повреждение сердца, крупных сосудов или трахеобронхиальных сосудов, то в той ситуации необходимо быстро перейти на торакотомию. Рандомизированное исследование пациентов с неполным удалением сгустков и крови после дренирования грудной клетки дренажной трубкой снизила продолжительность пребывания в стационаре и сократила продолжительность дренирования трубкой в группе пациентов, получавших лечение с помощью VATS, по сравнению с группой, получавшей лечение с помощью дополнительного дренирования дренажной трубкой [17].

Несколько проспективных и ретроспективных нерандомизированных исследований в небольших группах пациентов показывают благоприятные результаты VATS (80%–100%) с высокой эффективностью и низкими показателями осложнений [6, 19, 21, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28]. Однако методы оценки не были представлены во всех этих исследованиях, и IPFT не была интегрирована в терапевтическую стратегию. Оптимальный период между травмой и VATS составляет 48–72 часа, хотя более длительный посттравматический период встречается чаще [6, 19, 21, 26]. По мнению некоторых авторов, более длительные интервалы между появлением гемоторакса и торакоскопическим лечением (VATS) приводят к увеличению частоты осложнений [19, 20].

Торакотомия.

Торакотомия является процедурой выбора для хирургического лечения травматических повреждений грудной клетки при наличии массивного гемоторакса или продолжающегося кровотечения. Во время хирургического вмешательства можно быстро выявить источник кровотечения, произвести гемостаз и ликвидировать гемоторакс. Торакотомия обычно требуется для адекватного дренирования эмпиемы и/или декортикации легкого. Только в 10% случаев выполнена торакотомия для лечения гемоторакса [6]. Более длительный промежуток времени между возникновением гемоторакса

и торакоскопическим вмешательством (VATS) увеличивает вероятность интраоперационного перехода на торакотомию, продлевает время послеоперационного дренирования и ассоциируется с более высокой частотой госпитализаций [19, 27]. Когда гемоторакс осложняется эмпиемой, продолжительность пребывания в больнице также увеличивается [19].

Заключение.

Гемоторакс является относительно распространенной проблемой, чаще всего возникающей из-за повреждения интраторакальных структур грудной стенки. Нетравматический гемоторакс может быть осложнением по различным причинам. Крайне важно быстро определить его причину и начать своевременное лечение. У гемодинамически нестабильных пациентов показано дренирование плевральной полости трубкой с большим просветом и хирургическое вмешательство. У гемодинамически стабильных пациентов следует проводить эвакуацию крови из плевральной полости с помощью торакальной дренажа с IPFT или без нее. Если это лечение не дает желаемого результата, показано хирургическое вмешательство с целью профилактики отдаленных осложнений и нарушения функции легких.

Литература.

1. Richardson J.D., Miller F.B., Carrillo E.H., Spain D.A. *Complex thoracic injuries.* Surg Clin North Am, 76 (1996), pp. 725-748.
2. Yeam I., Sassoon C.. *Haemothorax and chylothorax*. Curr Opin Pulm. Med, 3 (1997), pp. 310-314.
3. Baumann M.H., Strange C., et. al. AACP Pneumothorax Consensus Group. Management of spontaneous pneumothorax: an American College of Chest Physicians Delphi consensus statement. Chest, 119 (2) (2001 Feb), pp. 590-602. View PDF View article
4. Ali, M. Lippmann H.A., Mundathaje U, Khaleeq G. *Spontaneous hemothorax: a comprehensive review.* Chest, 134 (2008), pp. 1056-1065.
5. Liu D.-W., Liu H.-P. Li, P.J. n, *et al.* Video-assisted thoracic surgery in treatment of chest trauma. J Trauma, 42 (1997), pp. 670-674.
6. Lowdermilk G.A., Naunheim K.S. . *Thoracoscopic evaluation and treatment of thoracic trauma.* Surg Clin North Am, 80 (2000), pp. 1535-1542.
7. Gonzalez R.P., Holevar M.R. *Role of prophylactic antibiotics for tube thoracostmy in chest trauma.* Am Surg, 64 (1998), pp. 617-620.
8. Luchette F.A., Barrie P.S., Oswanski M.F. , et al. *Practice management guidelines for prophylactic antibiotic use in tube thoracostomy for traumatic hemopneumothorax: the EAST practice management guidelines work group.* J Trauma, 48 (2000), pp. 753-757.
9. Wilson R.F., Nichols R.L. *The EAST practice management guidelines for proph lactic antibiotic use in tube thoracostomy for traumatic hemopneumothorax: a commentary.* J Trauma, 48 (2000), pp. 758-759.
10. Maxwell R.A., Campbell D.J., Fabian T.C. , Croce M.A., et al. *Use of presumptive antibiotics following tube thoracostomy for traumatic hemopneumothorax in the prevention of empyema and pneumonia–a multi-center trial.* J Trauma, 57 (2004), pp. 742-748.
11. Moulton J.S., Benkert R.E., Weisiger K.H. , et al. *Treatment of complicated pleural fluid collections with image-guided drainage and intracavitary urokinase* Chest, 108 (1995), pp. 1252-1259.
12. Jerjes-Sanchez C., Ramirez-Rivera A. Elizalde, et al .*Intrapleural fibrinolysis with streptokinase as an adjunctive treatment in, J.J haemothorax and empyema*. Chest, 109 (1996), pp. 1514-1519.
13. Inci I., Özçelik C., R. Ülkü, et al. *Intrapleural fibrinolytic treatment of traumatic clotted haemothorax.* Chest, 114 (1998), pp. 160-165.
14. Kimbrell B.J., Yamzon J., Petrone P., Asensio J.A., Velmahos G.C. *Intrapleural thrombolysis for the management of undrained trauatic hemothorax: a prospective observational study*. J Trauma, 62 (2007), pp. 1175-1178.
15. Thommi G., Nair C.K., Aronow W.S., Shehan C., Meyers P., McLeay M. *Efficacy and safety of intrapleural instillation of alteplase in the management of complicated pleural effusion or empyema.* Am J Ther, 14 (2007), pp. 341-345.
16. Skeete D.A., Rutherford E.J., Schlidt S.A., et al. *Intrapleural tissue plasminogen activator for complicated pleural effusions.* J Trauma, 57 (2004), pp. 1178-1183.
17. Meyer, D.M,. Jessen M.E., Wait M.A., et al. *Early evacuation of traumatic retained hemothoraces using thoracoscopy: a prospective randomized trial.* Ann Thorac Surg, 64 (1997), pp. 1396-1400.
18. Carillo E.H., Richardson J.D. , et al. *Thoracoscopy in the management of haemothorax and retained blood after trauma.* Curr Opin Pulm Med, 4 (1998), pp. 243-246.
19. Henifold B.T., Carillo E.H., Spain D.A., et al. *The role of thoracoscopy in the management of retained thoracic collections after trauma*. Ann Thorac Surg, 63 (1997), pp. 940-943.
20. Lang-Lazdunski L., Mouroux J., Pons F., et al. *Role of videothoracoscopy in chest trauma.* Ann Thorac Surg, 63 (1997), pp. 327-333.
21. Velmahos G.C., Demetriades D. *Early thoracoscopy for the evacuation of undrained haemothorax.* Eur J Surg, 165 (1999), pp. 924-929.
22. Velmahos G.C., Demetriades D., L. Chan, et al. *Predicting the need for thoracoscopic evacuation of residual traumatic haemothorax: chest radiograph is insufficient.* J Trauma, 46 (1999), pp. 65-70.
23. Landreneau R.J., Keenan R.J., Hazelrigg S.R., et al. *Thoracoscopy for empyema and haemothorax.* Chest, 109 (1996), pp. 18-24.

24. Navsaria P.H., Vogel R.J., Nicol A.J. *Thoracoscopic evacuation of retained posttraumatic hemothorax.* Ann Thorac Surg, 78 (2004), pp. 282-285.
25. Oğuzkaya F.,Akçali Y., Bilgin M. *Videothoracoscopy versus intrapleural streptokinase for management of posttraumatic retained haemothorax: a retrospective study of 65 cases.* Injury, 36 (2005), pp. 526-529.
26. Vassiliu P., Velmahos G.C., Toutouzas K.C. *Timing, safety and efficacy of thoracoscopic evacuation of undrained post-traumatic haemothorax*. Am Surg, 67 (2001), pp. 1165-1169.
27. Ambrogi M.C., Lucchi M., Dini P., et al. *Videothoracoscopy for evaluation and treatment of haemothorax.* J. Cardiovasc Surg, 43 (2002), pp. 109-112.
28. Davies C.W., Lok S., Davies R.J. *The systemic fibrinolytic activity of intrapleural streptokinase.* Am J Respir Crit Care Med, 157 (1998), pp.

C.Z.U: 616.12-008.46-07-08:577.216.3
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.3-83.41

THE ROLE OF MICRO-RNA IN HEART FAILURE

Veronica SARDARI, dr. în șt. med., asist. univer.,
Azamat BAIRAMCULOV, medic resident, asist.univer.
Roman MUNTEANU, student
Dan UȘURELU, asist. univer.,
Svetlana PROTOPOP, dr. în șt. med., conf. univer.,
Silvia STRATULAT, dr. în șt. med., conf. univer.,
PI State University of Medicine and Pharmacy *"*Nicolae Testemitanu",
Chisinau, Republic of Moldova.
e-mail: *veronica.sardari@usmf.md*

Summary.

Introduction. Micro-RNAs (miRNAs) are small RNA molecules that play an important role in the gene expression controlling in eukaryotic cells. Currently, circulating miRNAs are considered potential diagnostic biomarkers and therapeutic targets for cardiovascular diseases, including heart failure (HF).

Materials and Methods. A literature review of the last 10 years was conducted, using 30 bibliographic sources, including those from the "Nicolae Testemițanu" USMF Scientific Medical Library and electronic libraries such as PubMed, Elsevier, Cambridge Journals Online, Hinari, Medline, and MedScape and the American Physiological Society Journal.

Results. A number of studies have estimated the major role of miRNAs in the diagnosis and treatment of HF. Increased expression of miR-21, miR-182, miR-122, has been observed in the plasma of patients with heart failure. The prognostic value of miRNA-182 was found to be superior to that of natriuretic peptide and high-sensitivity C-reactive protein in HF. Increased expression of miR-30d acts as a "protective factor" against hypertrophy and tumor necrosis factor-α-mediated apoptosis. At 33 days post-ischemia/reperfusion injury, hearts treated with antimiR-21 showed reduced cardiac fibrosis and hypertrophy, along with improved regional and global cardiac function. The treatment with CDR132L led to a significant reduction in cardiac remodeling, as evidenced by a decrease in the left ventricular end-systolic volume and left atrial volume on magnetic resonance imaging (MRI), along with attenuation of myocardial interstitial fibrosis and cardiomyocyte size on histological examination.

Conclusions. miRNAs play a key role in regulating molecular processes involved in heart failure development and progression, such as cardiac hypertrophy, fibrosis, apoptosis, and inflammation. The dysregulation of specific miRNAs contributes to disease progression and deterioration of cardiac function. Identifying specific miRNAs as biomarkers and therapeutic targets provides promising opportunities for the development of more effective treatments and early diagnostic methods in heart failure.

Keywords: micro-RNA, heart failure, diagnosis, biomarkers, treatment.

Rezumat. Rolul micro-RNA în **insuficiența cardiac.**

Introducere. Micro-RNA (miRNA) sunt molecule mici de acid ribonucleic, care joacă un rol important în controlul expresiei genice în celulele eucariote. Actualmente, se consideră că mi-RNA circulante pot fi utilizate ca biomarkeri de diagnostic și noi ținte potențiale terapeutice ale bolilor cardiovasculare, inclusiv în insuficiența cardiacă (IC).

Materiale și **Metode.** S-a efectuat un reviu al literaturii din ultimii 10 ani, utilizând 30 de surse bibliografice, dintre care ale Bibliotecii Științifice Medicale ale USMF „Nicolae Testemițanu", date ale bibliotecilor electronice PubMed, Elsevier, Cambridge Journals Online, Hinari, Medline, MedScape și American Physiological Society Journal.

Rezultate. Un șir de cercetări au estimat rolul major al miRNA în diagnosticul și tratamentul IC. Expresia crescută a miR-21, miR-182, miR-122, a fost relevată în plasmă la pacienții cu insuficiența cardiacă. Valoarea prognostică a miRNA-182 s-a dovedit a fi superioară peptidei natriuretice și proteinei C-reactive de înaltă sensibilitate în IC. Expresia crescută a miR-30d acționează ca un "factor de protecție" împotriva hipertrofiei și apoptozei mediate de factorul de necroză tumorală-α. La 33 de zile după afectarea de ischemie/reperfuzie, inimile tratate cu antimiR-21 au prezentat o reducere a fibrozei cardiace și a hipertrofiei, precum și o îmbunătățire a funcției cardiace regionale și globale. Tratamentul cu CDR132L a condus la reducerea semnificativă a remodelarii cardiace, evidențiate prin reducerea volumului sistolic final al ventriculului stâng și volumului atrial stâng conform scanării imagistice prin rezonanță magnetică și atenuarea fibrozei interstițiale miocardice și a dimensiunii cardiomiocitelor conform examenului histologic.

Concluzii. miRNA joacă un rol cheie în reglarea proceselor moleculare care contribuie la dezvoltarea și progresia IC, cum ar fi hipertrofia cardiacă, fibroza, apoptoza, inflamația. Dereglarea unor microRNA contribuie la progresia bolii și la deteriorarea funcției cardiace. Identificarea microRNA specifice ca biomarkeri și ținte terapeutice oferă oportunități promițătoare pentru dezvoltarea unor tratamente mai eficiente și metode de diagnostic precoce în insuficiența cardiacă.

Cuvinte cheie: micro-RNA, insuficiență cardiacă, diagnostic, biomarkeri, tratament.

Резюме. Роль микро-РНК в сердечной недостаточности.

Введение. Микро-РНК (миРНК) — это небольшие молекулы РНК, играющие важную роль в регуляции генной экспрессии в эукариотических клетках. В настоящее время циркулирующие миРНК рассматриваются как потенциальные диагностические биомаркеры и терапевтические мишени для сердечно-сосудистых заболеваний, включая сердечную недостаточность (СН).

Материалы и методы. Проведен обзор литературы за последние 10 лет, включающий 30 источников из Научной медицинской библиотеки Университета медицины и фармации имени Николая Тестемицану (USMF), а также данные из электронных библиотек, таких как PubMed, Elsevier, Cambridge Journals Online, Hinari, Medline, MedScape и American Physiological Society Journal.

Результаты. Различные исследования подчеркивают важную роль миРНК в диагностике и лечении СН. Повышенная экспрессия miR-21, miR-182, miR-122 и других наблюдается в плазме пациентов с сердечной недостаточностью. Прогностическое значение miR-182 оказалось выше, чем у натрийуретического пептида и С-реактивного белка высокой чувствительности при СН. Повышенная экспрессия miR-30d действует как «защитный фактор» против гипертрофии и апоптоза, индуцированного фактором некроза опухоли-α. Через 33 дня после ишемии/реперфузионного повреждения сердца, обработанные анти-miR-21, показали снижение фиброза и гипертрофии сердца, а также улучшение региональной и общей функции сердца. Лечение с CDR132L привело к значительному снижению ремоделирования сердца, что проявилось уменьшением конечного систолического объема левого желудочка и объема левого предсердия на магнитно-резонансной томографии (МРТ), а также уменьшением интерстициального фиброза миокарда и размера кардиомиоцитов при гистологическом исследовании.

Заключение. МиРНК играют ключевую роль в регуляции молекулярных процессов, участвующих в развитии и прогрессировании СН, таких как гипертрофия сердца, фиброз, апоптоз и воспаление. Дисрегуляция специфических миРНК способствует прогрессированию заболевания и ухудшению функции сердца. Выявление специфических миРНК в качестве биомаркеров и терапевтических мишеней предоставляет перспективные возможности для разработки более эффективных методов лечения и ранней диагностики сердечной недостаточности.

Ключевые слова: микро-РНК, сердечная недостаточность, диагностика, биомаркеры, лечение.

Introduction.

Heart failure (HF) is a complex clinical syndrome characterized by inefficient myocardial function, resulting in compromised blood supply to the body. HF arises from any dysfunction that impairs the heart's ability to supply or eject blood into systemic circulation [1].

The absolute number of patients living with HF has increased due to an aging population, global population growth, and improved survival rates after diagnosis [2]. It is estimated that 64.3 million people live with HF worldwide [3], but a meta-analysis based on echocardiographic screening studies in the general population, which includes previously unrecognized cases, has shown that HF prevalence in developed countries is around 11.8% among individuals aged 65 and over [4].

HF can be induced by a variety of causes, including infiltrative, congenital, valvular, myocarditis-related pathologies, high-output failure, and conditions secondary to systemic diseases [5]. The search for new diagnostic and treatment methods for HF is crucial, as it remains a complex disease and continues to be a major factor in morbidity and mortality. HF is the leading cause of hospitalization for patients over 65 years old, with annual healthcare costs per HF patient reaching approximately 25,000 euros in the Western countries [6].

Despite current advancements in pharmacological and device-based treatments for HF, particularly for those with reduced ejection fraction, the risk of death or hospital readmission due to HF within a year remains high at up to 15% [7].

Numerous treatment methods have been proposed to reduce the prevalence and incidence of heart failure. One of these includes microRNAs - small ribonucleic acid (RNA) molecules that play an important role in regulating gene expression at the post-transcriptional level. The primary function of miRNAs is to control the translation of messenger RNA (mRNA) into proteins, thereby influencing protein production within the body's cells [8].

The discovery of new molecular mechanisms, including miRNA-based therapies or specific therapeutic targets, could open new avenues for developing drugs aimed at treating HF. Ongoing research and innovation in this field are essential for medical progress and improving the lives of patients with HF. Circulating miRNAs have been identified as potential biomarkers for HF. Increasing

evidence suggests that miRNAs are involved in the development and progression of HF [9].

The aim of the work is to investigate and elucidate the role of microRNA as a biomarker in clinical diagnosis, as a potential therapeutic target and as a index to assess response to the treatment in heart failure.

Materials and methods.

The article was developed using the narrative synthesis method of specialized literature. To achieve the proposed goal, we analyzed literature published between 2014 and 2024. During the documentation process, the informational resources of the Scientific Medical Library of the "Nicolae Testemițanu" State University of Medicine and Pharmacy were consulted, as well as publications from specialized journals accessible through electronic databases such as PubMed, Medline, Medscape, Hinari, ScienceDirect, and UpToDate. Access to these resources was made through the Google search engine, using English key words such as micro-RNA, biomarkers, therapeutic target, heart failure, and diagnosis. All information is analyzed only from publications in specialized scientific journals.

The criteria for including bibliographic sources were the relevance and accuracy of the information presented in the publications, the currency of the studies, and the publication years of the articles. For this topic, we used sources written in Romanian, Russian, and English.

Results.

MicroRNA represents a class of small RNA molecules, about 20-25 nucleotides in length, that play a crucial role in regulating gene expression. miRNA functions by binding to complementary messenger RNA (mRNA) molecules, leading to their degradation or inhibition their translation into proteins.

The biosynthesis of miRNA is a complex and important process in the regulation of cellular gene expression. Here is a detailed description of this process:

1. Transcription of miRNA: the process begins with the transcription of miRNA genes in the cell nucleus. This step results in the formation of the primary miRNA transcript (pri-miRNA).

2. Processing in the nucleus: this step results in the formation of precursor miRNA (pre-miRNA).

3. Transport into the cytoplasm: this depends on a series of transport proteins, including exportin-5.

4. Processing in the cytoplasm: the enzyme Dicer cuts the pre-miRNA, forming a double strand of mature miRNA and its complementary sequence, known as anti-miRNA.

5. Integration into the RISC complex: the mature miRNA is then integrated into the RNA-induced silencing complex (RISC). Within this complex, miRNA serves as a guide, directing RISC to the mRNA molecules that need to be regulated.

6. Binding to mRNA: complementary binding occurs between miRNA and mRNA.

7. Targeting for degradation or repression: Depending on the degree of matching between the miRNA and mRNA, RISC can either cause degradation of the target mRNA or inhibit its translation. If the complementary sequences of miRNA and mRNA are almost identical, this can lead to mRNA degradation. If the match is partial, mRNA may be subjected to translation repression [10]..

The biosynthesis of miRNA and gene expression regulation are illustrated in Figure 1.

Multiple studies in recent years have demonstrated that circulating miRNAs have been identified as potential biomarkers for heart failure (HF). Increasing evidence suggests that miRNAs are involved in the development and progression of HF [9].

For example, in 2015, a study by Watson et al. [11] identified a clear association between five miRNAs (miR-30c, miR−146a, miR−221, miR−328, and miR−375) and HF. All five miRNAs were found to be reduced in patients with HF. The results of this study highlighted that the use of miRNAs, either alone or in combination with brain natriuretic peptide (BNP), had significantly better diagnostic accuracy for predicting HF compared to the model using only BNP.

In another study by Cakmak et al. [12], conducted on 57 individuals, an increase in the content of miR-21, miR-650, miR-744, miR-516-5p, miR-1292, miR-182, miR-1228, miR-595, miR-663b, miR-1296, miR-1825, miR-299-3p, miR-662, miR-122, miR-3148, and miR-518e was observed, along with a decrease in miR-129-3p, miR-3155, miR-3175, miR-583, miR-568, miR-30d, miR-200a-3p, miR-1979, miR-371-3p, and miR-502-5p levels in the serum of HF patients. The prognostic value of miR-182 was found to be significantly superior to that of N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and high-sensitivity C-reactive protein. Additionally, the study estimated that miR-182 could predict cardiovascular mortality.

A study by Pilbrow et al. [13] found that a reduced plasma concentration of miR-652 was associated with a higher likelihood of hospital readmission in HF patients after acute coronary syndrome.

These findings suggest that circulating miRNAs could provide valuable information regarding disease progression and possible complications in HF patients. Their use as prognostic markers could contribute to early risk identification and the adoption of personalized management strategies, thereby improving the quality of care and reducing hospital readmissions.

Another study conducted on 61 patients with HF class III - IV according to the New York Heart Association Functional Classification (NYHA) showed that serum concentrations of miR-1 and miR-21, measured by polymerase chain reaction (PCR), can be predictive biomarkers of HF. The results estimated that the amount of miR-1 was decreased in symptomatic HF patients, correlating with the severity of the NYHA class. Conversely, an increase in miR-21 levels was observed in all patients, regardless of HF severity, but was significantly correlated with galectin-3 levels [14].

In a study by Xiao J. et al. [15], 91 patients with acute HF, with an average age of 61, were monitored for one year. During this period, 17 patients (17.9%) died. The expression level of miR-30d in serum was significantly lower in deceased patients compared to those who survived the one-year monitoring period, indicating that serum levels of miR-30d may correlate with the survival of acute HF patients.

Another study supports the conclusion that increased expression of miR-30d, acts as a "protectome". The increase in miR-30d content is associated with adaptive hypertrophy and protection against apoptosis mediated by tumor necrosis factor-α (TNF-α). This finding suggests that high level of circulating miR-30d may provide protection to the heart against cellular processes associated with TNFα-induced apoptosis. These results indicate that miR-30d may play an important role in maintaining cardiac integrity and has a cardioprotective role [16].

Research has already shown that miR-222 can protect against cardiac dysfunction following ischemic injury, stimulate cardiomyocyte proliferation, and reduce their apoptosis [17]. At the same time, mice with miR-222 overexpression have well-preserved cardiac function and reduced cardiac fibrosis when subjected to ischemia and reperfusion [18]. Since miR-222 has been reported to increase in the peripheral blood of healthy young athletes after exercise, and exercise has beneficial effects in HF patients, it was hypothesized that these observations might be linked. In a study conducted on 28 subjects, circulating miR-222 changes were determined before and after a cardiopulmonary exercise test using a bicycle ergometer. The subjects included HF patients (NYHA class II–IV) with both preserved and reduced systolic function. The exercise duration varied from

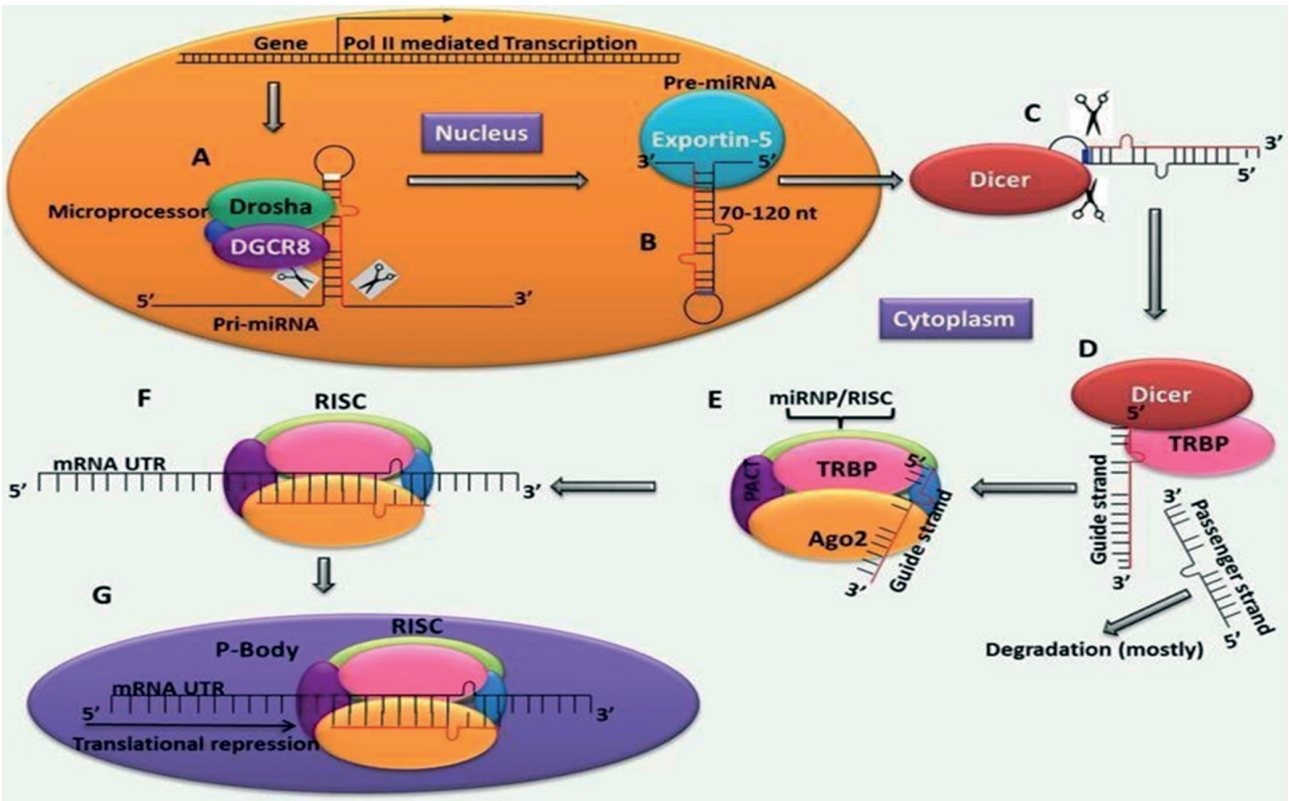


Figure 1. The biosynthesis of miRNA [10].

2.5 to 11 minutes. Interestingly, circulating miR-222 increased by 1.8 times after exercise, a pattern similar to that observed in young athletes [18].

A systematic analysis of several studies identified 57 miRNAs with altered expression (47 upregulated and 10 downregulated). Based on further analysis, several miRNAs (miR-21, miR-30c, miR-210-3p, let-7i-5p, miR-129, let-7e-5p, and miR-622) were identified as potential biomarkers for heart failure.

Dysregulation of miRNAs and their target genes is associated with signaling pathways in heart failure, leading to the development of pathological processes, including cardiac hypertrophy, oxidative stress, and cardiac fibrosis. miR-21 induces fibrosis through the regulation of the transforming growth factor beta 1 (TGFβ1) signaling pathway [19], and inhibiting miR-21 with specific antagomiRs reduces hypertrophy and fibrosis. Hypoxia-inducible factor 1-alpha (HIF-1α), the target of miR-221-3p, inhibits angiogenesis in heart failure [20]. Additionally, miR-122-5p and miR-184 promote apoptosis in post-infarction heart failure [21]. miR-150 regulates apoptosis signaling by targeting pro-apoptotic genes and suppressing p53 activity, an important inducer of apoptosis [22]. The most sensitive miRNAs in the context of heart failure are considered to be miR-30c and miR-210-3p. They could be ideal candidates for heart failure biomarkers [23].

Another important aspect of research on the role of microRNAs is their application in HF treatment. The goal of a study by Hinkel et al. [24] was to test the applicability and effectiveness of local intracoronary administration of anti-miR-21 in an animal model of heart failure. Pigs were subjected to transient percutaneous occlusion of the left coronary artery and were monitored for 33 days. Anti-miRs (10 mg each) were administered locally on days 5 and 19 into the left anterior descending artery (LAD) using a balloon catheter. Cardiac function was evaluated *in vivo*, followed by histological analysis, RNA sequencing of myocardial tissue, and genetic analyses. As a result, anti-miR-21 effectively suppressed the increase in miR-21 associated with remodeling. After 33 days of ischemia/reperfusion injury, hearts treated with anti-miR-21 exhibited a reduction in cardiac fibrosis and hypertrophy, as well as an improvement in regional and global cardiac function. The principle of this research is schematically illustrated in Figure 2.

A study showed that inhibition of miR-221/222, induced in mice with pressure overload-induced heart

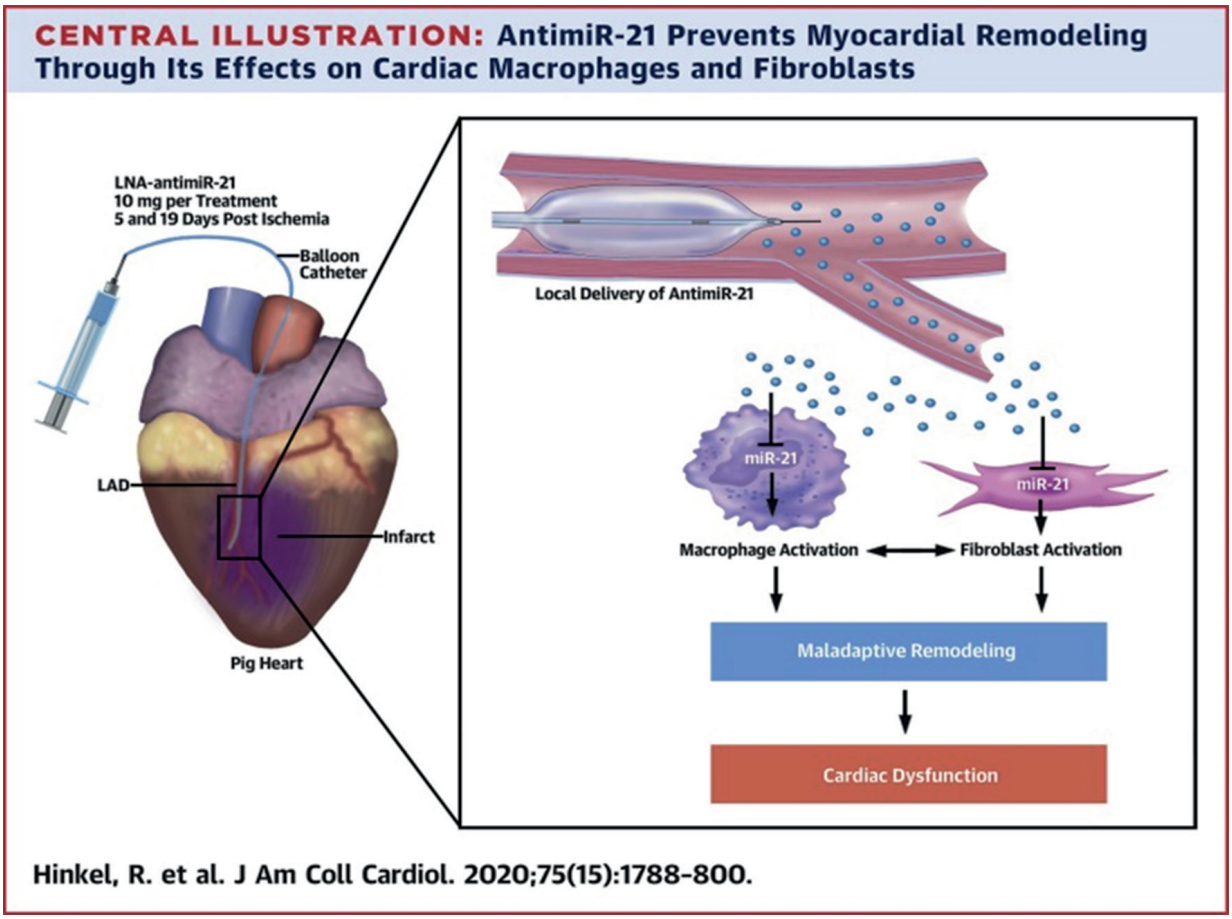


Figure 2. Anti-miR-21 prevents myocardial dysfunction in a pig model of cardiac ischemia/reperfusion [24].

failure (HF), led to increased fibrosis and aggravated dilation and dysfunction of the left ventricle due to activation of the TGF-β-induced profibrotic signaling pathway [25]. Thus, a miR-221/222 mimic provided to cardiac fibroblasts could potentially be used in HF treatment. However, its delivery to cardiomyocytes could also be harmful, as overexpression of miR-221/222 in cardiomyocytes in mice led to cardiac fibrosis, dysfunction, and death [26].

In a double-blind, randomized, placebo-controlled study, pigs were subjected to a 90-minute occlusion of the left anterior descending artery, followed by reperfusion. In a study by Batkai et al. [27], it was intravenously administered CDR132L – a first-generation locked nucleic acid (LNA) antisense oligonucleotide inhibitor against miR-132 (anti-miR-132) – to pigs with chronic heart failure (HF) 1 month after myocardial infarction (MI), for 3 or 5 months, and assessed efficacy using magnetic resonance imaging (MRI), hemodynamic tests, and biomarkers.

The study found that treatment with CDR132L provided sufficient tissue exposure to significantly reverse cardiac remodeling, as evidenced by a reduction in the left ventricular end-systolic volume and left atrial volume on MRI scans, as well as attenuation of myocardial interstitial fibrosis and cardiomyocyte size based on histological examination. This led to an improvement in left ventricular ejection fraction (LVEF) by 7.96% and 7.14%, measured by MRI after 3 and 5 months of treatment, respectively, compared to placebo. Additionally, CDR132L also improved diastolic function, as shown by a decrease in the pressure-volume relationship at the end of diastole measured by hemodynamic tests, and reduced plasma levels of the N-terminal of the brain natriuretic peptide prohormone (NT-proBNP). Systolic function and contractility were also significantly improved with CDR132L treatment [27].

In a similar study by Hinkel et al. [28], retrograde cannulation was introduced into the left carotid artery and advanced into the aorta in pigs. Through the cannula, a reduction stent was inserted in the proximal descending thoracic aorta. After stent release, a membrane inside the stent reduced the aortic lumen by 60%, causing an immediate increase in blood pressure by 12 mmHg. Over the following 8 weeks, blood pressure increased by an additional 25 mmHg, which could potentially lead to heart failure due to pressure overload. Researchers administered anti-miR-132 locally through anterograde application at the time of stent insertion (day 0) and on day 28: 10 mg of anti-miR-132 in the left anterior descending artery and 5 mg in the circumflex artery. It was found that anti-miR-132 reduced cardiomyocyte cross-sectional area, decreased fibrosis, and improved capillary density and left ventricular ejection fraction.

The results of the study by Hinkel et al. [28], suggest that CDR132L holds clinical potential in treating hypertrophic heart diseases caused by non-ischemic factors, such as aortic stenosis or systemic hypertension. This observation suggests that CDR132L could represent a promising therapeutic approach to improve the health of patients with such conditions. The beneficial effect of CDR132L in preventing the development of HF in a porcine model highlights the potential of this intervention in managing hypertrophic heart pathologies. These findings open promising perspectives for future research and possible clinical applications in treating heart diseases [29].

In parallel with these studies, a study by Foinquinos et al. [30] confirmed in a porcine HF model that anti-miR-132 treatment prevented post-infarction heart failure development.

The most important recent study in the field of using miR-132 as a therapeutic agent is the research conducted by Täubel et al. in 2021 [31]. A fundamental and distinctive aspect of this study, compared to others, is that it was conducted on human subjects. The proposed study was designed as a phase I clinical trial, carried out over a determined period, to assess the safety, pharmacokinetics, and efficacy of administering anti-miR-132 in patients with chronic heart failure. Participants were selected according to strict criteria, including patients with LVEF between 30% and 50%, or elevated NT-proBNP levels (≥125 ng/L).

The study included 28 patients with an average age of 65.9 years, divided into two groups: the CDR132L group, consisting of 20 patients, and the placebo group, with 8 patients. Patients in the CDR132L group were further assigned to five cohorts, each receiving different doses of anti-miR-132 (from 0.3 mg/kg to 10 mg/kg), while the placebo group received a 0.9% saline solution.

The procedure involved administering two doses of anti-miR-132 or placebo, on day 1 and day 28, through intravenous injection. Data were collected during a 6-week screening period, and inclusion and exclusion criteria for each subject were evaluated.

Preliminary results from the study indicated that anti-miR-132 was well tolerated and safe for patients: 53 adverse events were recorded in 22 out of the 28 patients (79%), but all were of mild severity, except for two, which were considered moderate, and none

of these were deemed related to the investigated treatment. No signs or symptoms of injection site reactions were recorded.

Anti-miR-132 administration was associated with a significant and sustained reduction in plasma miR-132 levels in a dose-dependent manner. Furthermore, treatment with CDR132L showed positive effects on NT-proBNP levels (on average, 23.3% decrease in the CDR132L group from the start of the study) and cardiac fibrosis biomarkers: galectin-3 (GAL-3), soluble interleukin 1 receptor-like 1 (IL1RL1), neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), and matrix metalloproteinase-1 (MMP-1).

These results suggest that anti-miR-132 could represent a new therapeutic direction in the management of chronic heart failure and opens the way for further studies and clinical implementations [31].

Discussions.

Recent research on the role of miRNA in cardiovascular diseases has highlighted that miRNAs play a key role in regulating molecular processes that contribute to the development and progression of cardiac pathologies. Studies have estimated that these miRNAs, which are microscopic RNA molecules, are involved in regulating gene expression and can affect the activity of important cells in the heart and blood vessels [32].

One essential aspect discussed in recent research is the influence of miRNAs on inflammatory processes in cardiovascular pathology. For example, miR-155 and miR-146a are involved in regulating the inflammatory response in endothelial cells and macrophages. Other miRNAs, such as miR-1, miR-21, miR-133, and miR-208, play an important role in cellular regulation, apoptosis, proliferation, and inflammatory responses, all of which are associated with altered conditions leading to cardiovascular diseases. These findings suggest that miRNAs can control abnormal inflammation in the context of heart pathologies [33, 34].

It has also been observed that circulating miRNAs can serve as useful biomarkers for the diagnosis and prognosis of cardiovascular diseases. The miRNA expression profile in peripheral blood has been shown to be altered in various cardiovascular conditions, including heart failure (HF). This opens the door to the development of non-invasive diagnostic tests and monitoring of cardiovascular diseases based on miRNAs.

For instance, increased levels of miR-1 have been observed in patients with cardiac ischemia, serving as an indicator of cardiac damage. These findings offer promise in using miRNAs as non-invasive indicators for heart injuries and for evaluating cardiovascular risk [35].

An important aspect of current discussions is the association of miRNAs with cardiovascular risk, as they are being evaluated as potential biomarkers for present and future cardiovascular manifestations. Thus, the expression of miRNAs signals not only the presence of cardiovascular diseases but also their potential to develop in the future.

Regarding the involvement of miRNAs in cardiac tissue remodeling after a myocardial infarction, discussions focus on miRNAs with regenerative potential, such as miR-133 and miR-1. These molecules can influence the differentiation and proliferation processes of cardiac muscle cells, thus offering perspectives for developing post-infarct cardiac regeneration therapies and preventing heart failure [36].

On the other hand, clinical applicability and research activities remain an active field of exploration. How miRNAs can be used in early diagnosis, how they can be targeted in drug development, and how they can be implemented in treatment strategies are questions that require precise and up-to-date answers.

The application prospects of miRNAs are not limited to the treatment of existing cardiovascular diseases but extend the approach to new frontiers of prevention and personalized medicine. With the help of genomic technologies and massive analysis, miRNAs can be identified as potential biomarkers to inform the risk of developing cardiovascular diseases, providing personalized prevention and early investigations.

For true progress, it is essential that research studies expand, aiming at the development of new non-invasive technologies and massive analysis techniques. This aspect fits within the emerging visions of personalized medicine, aiming to develop new diagnostic techniques, personalized treatments, and prevention strategies for patients with heart diseases [37].

Recent discussions about the role of miRNAs in cardiovascular diseases underline the complexity and versatility of these molecules in regulating pathological processes. An important aspect in this direction is the continuation of scientific and clinical research, contributing to the identification of new development tactics that will lead to the modification of diagnostic and treatment strategies. Molecular perspectives, together with technological advancements, offer hope for positive outcomes in heart failure, thus contributing to improving quality of life and reducing the prevalence of this condition [38, 39].

Conclusions.

1. miRNAs, as important regulatory factors, significantly influence cellular homeostasis. The process of biogenesis and the diverse mechanisms of action of miRNAs, such as inhibiting protein synthesis, controlling apoptosis, and regulating the cell cycle, highlight the complexity of their influence on essential cellular functions not only in heart failure but also in other cardiovascular multiple pathologies.

2. miRNAs are involved in different pathological processes, such as inflammation, vascular remodeling, and myocardial dysfunction. A detailed analysis of how miRNAs exert their functions, such as preventing the association of ribosomes with messenger RNA or degrading it, is essential for identifying potential innovative therapeutic strategies.

3. The potential of miRNAs as biomarkers in the diagnosis of cardiovascular diseases, including heart failure, is due to their ability to be detected in biological fluids, thereby facilitating the diagnosis and prognosis of these conditions. The most sensitive miRNAs in the context of heart failure are considered to be miR-30c and miR-210-3p. They could be ideal candidates for heart failure biomarkers

4. Specific miRNAs represent promising therapeutic targets in the treatment of cardiovascular diseases. For example, antimiR-21 and antimiR-222 could be used in the treatment of heart failure. The development of therapeutic strategies focused on regulating these miRNAs could bring significant benefits to patients with cardiovascular diseases.

Bibliography.

1. Malik A, Brito D, Vaqar S, Chhabra L. *Congestive Heart Failure*. StatPearls. Published online November 5, 2023. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430873/

2. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, et al. *Demographic and Epidemiologic Drivers of Global Cardiovascular Mortality*. N Engl J Med. 2015;372(14):1333.

3. James SL, Abate D, Abate KH, et al. *Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017*. Lancet (London, England). 2018;392(10159):1789.

4. Van Riet EES, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MAJ, Rutten FH. *Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review.* Eur J Heart Fail. 2016;18(3):242-252.

5. Ziaeian B, Fonarow GC. *Epidemiology and aetiology of heart failure.* Nat Rev Cardiol. 2016;13(6):368.

6. 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;118(17):3272-3287.

7. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, 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(6):613-625.

8. Hansson GK, Libby P, Tabas I. *Inflammation and plaque vulnerability.* J Intern Med. 2015;278(5):483.

9. Zhou SS, Jin JP, Wang JQ, et al. *miRNAS in cardiovascular diseases: potential biomarkers, therapeutic targets and challenges.* Acta Pharmacol Sin. 2018;39(7):1073-1084.

10. Bhaskaran M, Mohan M. MicroRNAs: *History, Biogenesis, and Their Evolving Role in Animal Development and Disease.* Vet Pathol. 2014;51(4):759.

11. Watson CJ, Gupta SK, O'Connell E, et al. *MicroRNA signatures differentiate preserved from reduced ejection fraction heart failure.* Eur J Heart Fail. 2015;17(4):405.

12. Cakmak HA, Coskunpinar E, Ikitimur B, et al. *The prognostic value of circulating microRNAs in heart failure: preliminary results from a genome-wide expression study.* J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2015;16(6):431-437.

13. Pilbrowa AP, Cordeddu L, Cameron VA, et al. Circulating miR-323-3p and miR-652: candidate markers for the presence and progression of acute coronary syndromes. *Int J Cardiol*. 2014;176(2):375-385.

14. Sygitowicz G, Tomaniak M, Blaszczyk O, Koltowski L, Filipiak KJ, Sitkiewicz D. *Circulating microribonucleic acids miR-1, miR-21 and miR-208a in patients with symptomatic heart failure: Preliminary results.* Arch Cardiovasc Dis. 2015;108(12):634-642.

15. Xiao J, Gao R, Bei Y, et al. *Circulating miR-30d Predicts Survival in Patients with Acute Heart Failure.* Cell Physiol Biochem. 2017;41(3):865.

16. Melman YF, Shah R, Danielson K, et al. *Circulating MicroRNA-30d is Associated with Response to Cardiac Resynchronization Therapy in Heart Failure and Regulates Cardiomyocyte Apoptosis: A Translational Pilot Study.* Circulation. 2015;131(25):2202.

17. Ding S, Huang H, Xu Y, Zhu H, Zhong C. *MiR-222 in Cardiovascular Diseases: Physiology and Pathology.* Biomed Res Int. 2017;2017.

18. Liu X, Xiao J, Zhu H, et al. *miR-222 is Necessary for Exercise-induced Cardiac Growth and Protects Against Pathological Cardiac Remodeling.* Cell Metab. 2015;21(4):584.

19. Liang H, Zhang C, Ban T, et al. *A novel reciprocal loop between microRNA-21 and TGFβRIII is involved in cardiac fibrosis.* Int J Biochem Cell Biol. 2012;44(12):2152-2160.

20. Li Y, Yan C, Fan J, Hou Z, Han Y. *MiR-221-3p targets Hif-1α to inhibit angiogenesis in heart failure*. Lab Investig. 2021;101(1):104-115. d

21. Liu X, Meng H, Jiang C, Yang S, Cui F, Yang P. *Differential microRNA Expression and Regulation in the Rat Model of Post-Infarction Heart Failure.* PLoS One. 2016;11(8).

22. Tang Y, Wang Y, Park KM, et al. MicroRNA-150 protects the mouse heart from ischaemic injury by regulating cell death. *Cardiovasc Res*. 2015;106(3):387.

23. Shen NN, Wang JL, Fu YP. *The microRNA Expression Profiling in Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis.* Front Cardiovasc Med. 2022;9:856358.

24. Hinkel R, Ramanujam D, Kaczmarek V, et al. *AntimiR-21 Prevents Myocardial Dysfunction in a Pig Model of Ischemia/Reperfusion Injury.* J Am Coll Cardiol. 2020;75(15):1788-1800.

25. Verjans R, Peters T, Beaumont FJ, et al. *MicroRNA-221/222 Family Counteracts Myocardial Fibrosis in Pressure Overload-Induced Heart Failure.* Hypertens (Dallas, Tex 1979). 2018;71(2):280-288.

26. Su M, Wang J, Wang C, et al. MicroRNA-221 inhibits autophagy and promotes heart failure by modulating the p27/CDK2/mTOR axis. *Cell Death Differ*. 2015;22(6):986.

27. Batkai S, Genschel C, Viereck J, et al. *CDR132L improves systolic and diastolic function in a large animal model of chronic heart failure.* Eur Heart J. 2021;42(2):192.

28. Hinkel R, Batkai S, Bähr A, et al. *AntimiR-132 Attenuates Myocardial Hypertrophy in an Animal Model of Percutaneous Aortic Constriction.* J Am Coll Cardiol. 2021;77(23):2923-2935.

29. Condorelli G, Ferrante G. *MicroRNA-132 Inhibition Prevents Myocardial Hypertrophy and Heart Failure in Pigs: Making Sense Out of Antisense.* J Am Coll Cardiol. 2021;77(23):2936-2938.

30. Foinquinos A, Batkai S, Genschel C, et al. *Preclinical development of a miR-132 inhibitor for heart failure treatment.* Nat Commun. 2020;11(1):1-10.

31. Täubel J, Hauke W, Rump S, et al. *Novel antisense therapy targeting microRNA-132 in patients with heart failure: results of a first-in-human Phase 1b randomized, double-blind, placebo-controlled study.* Eur Heart J. 2021;42(2):178.

32. Colpaert RMW, Calore M. *MicroRNAs in cardiac diseases.* Cells. 2019;8(7).

33. Knoka E, Trusinskis K, Mazule M, et al. *Circulating plasma microRNA-126, microRNA-145, and microRNA-155 and their association with atherosclerotic plaque characteristics.* J Clin Transl Res. 2020;5(2):60.

34. Wang J, Yan Y, Song D, Liu B. *Reduced Plasma miR-146a Is a Predictor of Poor Coronary Collateral Circulation in Patients with Coronary Artery Disease.* Biomed Res Int. 2016;2016.

35. Grabmaier U, Clauss S, Gross L, et al. *Diagnostic and prognostic value of miR-1 and miR-29b on adverse ventricular remodeling after acute myocardial infarction – The SITAGRAMI-miR analysis*. Int J Cardiol. 2017;244:30-36.

36. Fathi M, Gharakhanlou R, Rezaei R. *The Changes of Heart miR-1 and miR-133 Expressions followingPhysiological Hypertrophy Due to Endurance Training.* Cell J. 2020;22(Suppl 1):133.

37. Mc Cormack BA, González-Cantó E, Agababyan C, et al. *miRNAs in the Era of Personalized Medicine: From Biomarkers to Therapeutics.* Int J Mol Sci. 2021;22(15).

38. Baker AH, Giacca M. *Antagonism of miRNA in heart failure: first evidence in human.* Eur Heart J. 2021;42(2):189.

39. Nicholls M. *Recognition for heart failure breakthrough.* Eur Heart J. 2022;43(2):93-94.

CZU: 616.329-002+616.24-008.444:616.8-009.836+616.89-008.45/.46
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.3-83.42

CORELAȚIA DINTRE BOALA DE REFLUX GASTROESOFAGIAN, SINDROMUL DE APNEEA OBSTRUCTIVĂ ÎN SOMN ȘI DECLINUL COGNITIV

Mihaela STOICA[1,2],
Alexandru POSTOVANU[1],
Marcela MORARU[2], medic neurolog
Diana SASU[1,2], dr. hab. în șt. med., asist. univer.,
Oxana SÂRBU[1], dr. în șt. med., conf. univer.,
Valeriu ISTRATI[1], dr. hab. în șt. med., prof. univer.

[1]Departamentul Medicină internă, Disciplina medicină internă-semiologie,
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova
[2]IMSP Spitalul Clinic de Recuperare și Îngrijiri Cronice, Chișinău, Republica Moldova
e-mail: *stoica.mihaela2296@gmail.com*

Rezumat.

Introducere. Boala de reflux gastroesofagian (BRGE) afectează aproximativ 10–40% dintre adulți la nivel global, în timp ce Sindromul de apneea obstructivă în somn (SAOS) are o prevalență estimată între 9–38% în populația adultă. Concomitența celor două afecțiuni este aproximativ 40–60% și este asociată cu tulburări cognitive subtile la peste 50% dintre aceștia, afectând memoria, atenția și funcțiile executive.

Material și metodă. Studiul a inclus 30 de pacienți cu BRGE, consultați sau tratați la IMSP Spitalul Clinic de Recuperare și Îngrijiri Cronice, Chișinău. Riscul de SAOS a fost evaluat prin chestionarul STOP-Bang, iar funcția cognitivă prin chestionarul AD-8. În paralel, s-a realizat un review al literaturii publicate între 2015–2025, pentru a integra date recente privind prevalența, mecanismele și interacțiunea dintre BRGE, SAOS și tulburările cognitive.

Rezultate. În cadrul studiului (n=30, vârsta medie 59,7 ani, 60% femei), 83% dintre pacienți cu BRGE au prezentat risc intermediar sau mare a Sindromului de apnee obstructivă în somn (STOP-Bang ≥3), iar 60% scoruri AD-8 ≥2, sugestive pentru declin cognitiv. IMC (indecele de masa corporală) s-a corelat puternic cu circumferința abdominală (r=0,71), iar STOP-Bang cu greutatea (r=0,59) și circumferința gâtului (r=0,55). Vârsta a fost moderat asociată cu AD-8 (r=0,32).

Concluzii. Screeningul integrat al pacienților cu BRGE pentru SAOS și tulburări cognitive, utilizând STOP-Bang și AD-8, permite identificarea timpurie a pacienților cu risc crescut. Consultul neurologic este esențial pentru diferențierea deficitelor cognitive secundare somnului fragmentat de tulburările neurodegenerative. Managementul multidisciplinar poate îmbunătăți calitatea somnului, reduce simptomele digestive și preveni deteriorarea cognitivă.

Cuvinte cheie. BRGE, SAOS, tulburări cognitive.

Summary. Correlation between gastroesophageal reflux disease, obstructive sleep apnea syndrome and cognitive decline.

Introduction. Gastroesophageal reflux disease (GERD) affects approximately 10–40% of adults worldwide, while obstructive sleep apnea (OSAS) has an estimated prevalence of 9–38% in the adult population. The coexistence of these two conditions occurs in approximately 40–60% of cases and is associated with subtle cognitive impairments in over 50% of affected individuals, impacting memory, attention, and executive functions.

Materials and Methods. The study included 30 GERD patients who were consulted or treated at the Clinical Hospital of Rehabilitation and Chronic Care, Chișinău. OSAS risk was assessed using the STOP-Bang questionnaire, and cognitive function was evaluated with the AD-8 questionnaire. In parallel, a literature review of publications from 2015–2025 was conducted to integrate recent data regarding the prevalence, mechanisms, and interactions between GERD, OSAS, and cognitive impairment.

Results. In our study (n=30, mean age 59.7 years, 60% women), 83% of patients with GERD had intermediate or high risk of obstructive sleep apnea (STOP-Bang ≥3), and 60% had AD-8 scores ≥2, suggestive of cognitive decline. BMI (body mass index) was strongly correlated with abdominal circumference (r=0.71), while STOP-Bang correlated with weight (r=0.59) and neck circumference (r=0.55). Age was moderately associated with AD-8 scores (r=0.32).

Conclusions. Integrated screening of GERD patients for OSAS and cognitive impairment using STOP-Bang and AD-8 enables early identification of high-risk individuals. Neurological consultation is essential to differentiate cognitive deficits secondary to fragmented sleep from neurodegenerative disorders. Multidisciplinary management can improve sleep quality, reduce digestive symptoms, and prevent cognitive decline.

Keywords: GERD, OSAS, cognitive impairment

Резюме. Корреляция между гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, синдром обструктивного апноэ сна и когнитивным снижением.

Введение. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) поражает примерно 10–40% взрослых во всем мире, в то время как Обструктивное апноэ сна (СОАС) имеет предполагаемую распространенность 9–38% среди взрослого населения. Совместное присутствие этих двух состояний встречается примерно у 40–60% пациентов и связано с наличием тонких когнитивных нарушений у более чем 50% лиц, затрагивая память, внимание и исполнительные функции.

Материалы и методы. В исследование были включены 30 пациентов с ГЭРБ, которые наблюдались или лечились в Клинической больнице реабилитации и хронической помощи, Кишинёв. Риск СОАС оценивался с помощью опросника STOP-Bang, а когнитивная функция – с помощью опросника AD-8. Параллельно был проведен обзор литературы за 2015–2025 гг., чтобы интегрировать актуальные данные о распространенности, механизмах и взаимодействиях между ГЭРБ, СОАС и когнитивными нарушениями.

Результаты. В нашем исследовании (n=30, средний возраст 59,7 лет, 60% женщин) 83% пациентов с ГЭРБ имели средний или высокий риск обструктивного апноэ сна (STOP-Bang ≥3), а 60% имели баллы AD-8 ≥2, что указывает на когнитивные нарушения. ИМТ (индекс массы тела) был тесно связан с окружностью талии (r=0,71), а STOP-Bang — с весом (r=0,59) и окружностью шеи (r=0,55). Возраст был умеренно связан с показателями AD-8 (r=0,32).

Выводы. Интегрированный скрининг пациентов с ГЭРБ на СОАС и когнитивные нарушения с использованием STOP-Bang и AD-8 позволяет своевременно выявлять лиц с высоким риском. Консультация невролога необходима для дифференциации когнитивных дефицитов, вторичных по отношению к фрагментированному сну, от нейродегенеративных заболеваний. Мультидисциплинарное ведение пациентов может улучшить качество сна, снизить выраженность пищеварительных симптомов и предотвратить когнитивное ухудшение.

Ключевые слова. ГЭРБ, СОАС, когнитивные нарушения

Introducere.

Boala de reflux gastroesofagian (BRGE) reprezintă una dintre cele mai frecvente afecțiuni digestive la nivel global, cu o prevalență estimată de peste 825 de milioane de cazuri la nivel mondial în anul 2021, conform datelor *Global Burden of Disease* (GBD) [1,2]. Prevalența tinde să crească după vârsta de 40–50 de ani, fiind mai mare la femei în formele non-erozive și la bărbați în formele erozive [3].

Sindromul de apnee obstructivă în somn (SAOS) este o tulburare respiratorie caracterizată prin opriri repetate ale respirației în timpul somnului, având o prevalență globală estimată între 9% și 38% în populația adultă, cu rate mai mari pentru formele moderate și severe [4]. Prevalența crește semnificativ după vârsta de 50 de ani, când poate ajunge la aproape 40%, comparativ cu ~12% la adulții mai tineri. SAOS este de aproximativ două ori mai frecventă la bărbați decât la femei [5].

O igienă bună a somnului este o componentă cheie a sănătății generale și a calității vieții. Alterarea ciclului somn/veghe a fost asociată cu multiple tulburări legate de sănătate, cum ar fi afectarea funcțiilor cognitive, anxietatea și depresia, obezitatea, bolile gastrointestinale, cardiovasculare, accidentele rutiere, accidentele de muncă și accidentele casnice [6]. Aproximativ 40%-60% dintre persoanele cu apnee obstructivă obstructivă suferă și de reflux gastroesofagian, care poate fi extrem de dificil de tratat și poate duce la tipare de somn extrem de perturbatoare [7].

BRGE și SAOS reprezintă probleme de sănătate publică frecvente, cu impact semnificativ asupra calității vieții [8]. Numeroase studii au sugerat o relație bidirecțională între BRGE și somn: BRGE poate determina fragmentarea și deficitul de somn prin pirozis nocturn și microtreziri [9], în timp ce somnul insuficient sau de calitate scăzută poate favoriza apariția și agravarea refluxului gastroesofagian [10]. Această interacțiune creează un cerc vicios care, în absența intervenției, poate conduce la complicații nu doar digestive și respiratorii, ci și extraesofagiene, dintre care se remarcă tulburările cognitive subtile (memorie, atenție, concentrare) [11, 12].

SAOS, una dintre cele mai frecvente tulburări de somn, împarte o serie de factori de risc comuni cu BRGE, precum obezitatea, sexul masculin, consumul de alcool și fumatul. Concomitența celor două afecțiuni este frecvent întâlnită în practica clinică, iar gastroenterologii, pneumologii și medicii internisti raportează frecvent pacienți care prezintă, pe lângă simptomele tipice, și plângeri legate de funcțiile cognitive. Acestea, însă, rămân adesea nespecifice și neinvestigate în mod sistematic, ceea ce poate întârzia diagnosticul precoce al deteriorării cognitive. În acest context, utilizarea unor instrumente standardizate de screening, precum STOP-Bang pentru identificarea riscului de SAOS [13] și AD-8 [14] pentru detectarea tulburărilor cognitive, oferă o metodă simplă și eficientă de evaluare integrată a pacienților cu BRGE.

Scopul acestui studiu este de a evalua asocierea dintre riscul de apnee obstructivă în somn și prezența dereglărilor cognitive la pacienții diagnosticați cu BRGE, prin aplicarea chestionarelor STOP-Bang și AD-8, în vederea evidențierii posibilelor interacțiuni patogenetice și a relevanței unui screening multidisciplinar.

Material și metode.

Pentru realizarea acestui review, s-au analizat articole disponibile în baze de date electronice, precum PubMed și Google Scholar. Termenii utilizați pentru căutare au fost: "boala de reflux gastroesofagian (BRGE)", "sindromul de apnee obstructivă în somn (SAOS)", "funcția cognitive", "mecanisme", "interacțiuni" și "sistemul nervos", combinate între ele pentru identificarea studiilor relevante. Au fost incluse în analiză articole publicate între 2015 și 2025, care au descris statusul pacienților cu BRGE și SAOS, și unde a fost evaluata starea lor cognitivă. Analiza s-a concentrat exclusiv pe rezultatele obținute prin chestionare standardizate, fără a include alte tipuri de investigații. În cadrul studiului propriu, au fost chestionați 30 de pacienți cu BRGE, aflați sub tratament sau consultați în secțiile de gastroenterologie și neurologie ale IMSP Spitalul Clinic de Recuperare și Îngrijiri Cronice, Clinica Disciplinei de medicină internă-semiologie a USMF „Nicolae Testemițanu". Evaluarea Sindromului de apnee obstructivă în somn s-a realizat prin chestionarul STOP-BANG, iar funcția cognitivă a fost evaluată cu ajutorul chestionarului AD8. Toți pacienții au fost examinați și consultați de medici specialiști (neurolog, gastroenterolog, internist), iar datele au fost colectate și analizate respectând standartele etice și de confidențialitate. Analiza statistică a fost realizată prin teste descriptive pentru caracterizarea populației, iar corelațiile dintre BRGE, SAOS și funcția cognitivă au fost evaluate utilizând testul Pearson (r), în funcție de distribuția datelor. Nivelul de semnificație statistică a fost stabilit la $p < 0,05$.

Rezultate.

În studiu au fost incluși 30 de pacienți diagnosticați cu Boală de reflux gastroesofagian (BRGE), majoritatea fiind femei (~60%) și restul bărbați (~40%). Vârsta medie a lotului a fost de 59,7 ani (interval 45–75 ani). Evaluarea riscului Sindromului de apnee obstructivă în somn (SAOS) a fost realizată prin chestionarul STOP-Bang la 30 de pacienți. Scorul mediu obținut a fost de 3,8 (minim 1, maxim 6). Distribuția pacienților în funcție de nivelul de risc a evidențiat că 35% prezentau risc mare (scor ≥5), 48% risc intermediar (scor 3–4) și 17% risc scăzut (scor ≤2), indicând faptul că peste 80% dintre pacienți se află la risc intermediar sau mare pentru SAOS. Screeningul pentru declin cognitiv a fost realizat prin intermediul chestionarului AD-8, aplicat la toți cei 30 de pacienți. Scorul mediu a fost de 2,43 (interval 0–8), scorul minim – 0 si maxim de 8. Analiza distribuției scorurilor a arătat că 60% dintre pacienți au prezentat scoruri ≥2, sugestive pentru declin cognitiv, în timp ce 40% nu au prezentat semne cognitive semnificative (scor <2).

Analiza corelațiilor a evidențiat mai multe aspect. Există o corelație pozitivă puternică între IMC (indele ce masa corporală) și circumferința abdominală ($r = 0,71$), confirmând asocierea obezității cu distribuția centrală a grăsimii corporale. Scorul STOP-Bang a fost corelat semnificativ cu greutatea corporală ($r = 0,59$) și circumferința gâtului ($r = 0,55$), consolidând rolul obezității ca factor de risc major pentru SAOS. Între AD-8 și STOP-Bang s-a observat o corelație slab-pozitivă ($r = 0,16$), fără semnificație statistică, sugerând o tendință ca pacienții cu risc mai mare pentru SAOS să prezinte scoruri cognitive ușor mai ridicate. Vârsta a fost moderat corelată cu scorurile AD-8 ($r = 0,32$), indicând faptul că pacienții mai vârstnici au scoruri cognitive mai mari, ceea ce sugerează un risc crescut de declin cognitiv odată cu înaintarea în vârstă.

Rezultatele indică faptul că pacienții cu BRGE prezintă frecvent atât Sindromul de apnee obstructivă în somn (83% risc intermediar sau mare), cât și declin cognitiv (60%). Legătura directă dintre riscul de SAOS și afectarea cognitivă este modestă, însă cea mai puternică asociere s-a evidențiat între vârstă și declin cognitiv, respectiv între obezitate și risc de apnee. Aceste constatări sugerează că screeningul simultan cu STOP-Bang și AD-8 este util pentru identificarea rapidă a pacienților cu BRGE care prezintă risc crescut de SAOS și/sau declin cognitiv, permițând implementarea timpurie a măsurilor preventive și a monitorizării clinice.

Discuții.

Mecanismele care leagă Boala de reflux gastroesofagian (BRGE), Sindromul de apnee obstructivă în somn (SAOS) și dereglările cognitive sunt complexe și interdependente. În BRGE, relaxarea tranzitorie a sfincterului esofagian inferior, întârzierea golirii gastrice și hiperaciditatea contribuie la refluxul gastric, iritând esofagul și căile respiratorii superioare, mai ales pe timpul nopții. Această iritație poate favoriza spasmele laringiene și episoadele de apnee, iar refluxul nocturn determină microtreziri și fragmentarea somnului, ceea ce afectează atenția, memoria și funcțiile executive [15]. Pe de altă parte,

SAOS provoacă hipoxie intermitentă și inflamație sistemică, care pot agrava motilitatea esofagiană și sensibilitatea la reflux, creând un cerc vicios. Hipoxia și somnul fragmentat contribuie, de asemenea, la afectarea cognitivă, iar dereglările cognitive pot fi accentuate de durerea nocturnă și disconfortul din BRGE [16]. Astfel, interacțiunea dintre aceste condiții se desfășoară prin mecanisme fiziologice și inflamatorii, cu efecte reciproce asupra somnului, stării cognitive și funcției esofagiene. Factorii de risc comuni, precum obezitatea, consumul de alcool și fumatul, contribuie la amplificarea simptomelor atât pentru BRGE, cât și pentru SAOS și pot accentua deteriorarea cognitivă [7].

Comparativ cu literatura internațională, prevalența SAOS la adulții >40 ani variază între 20–40%, cu rate mai mari la bărbați și pacienți obezi [17]. Conform datelor obținute, 34,6% dintre pacienți au prezentat risc mare de SAOS, confirmând că pacienții cu BRGE și exces ponderal constituie un grup cu risc ridicat. În ceea ce privește funcția cognitivă, 56,7% dintre pacienți au avut scoruri AD-8 sugestive pentru declin, în concordanță cu literatura care evidențiază că SAOS și BRGE cronic pot contribui la afectarea cognitivă prin fragmentarea somnului, hipoxemie intermitentă și inflamație sistemică [11]. Studiul confirmă observațiile din literatura, arătând că pacienții cu BRGE și risc crescut al Sindromului de apnee obstructivă în somn (SAOS) prezintă frecvent scoruri AD-8 mai ridicate, sugestive pentru declin cognitiv. Chiar dacă corelația directă între STOP-Bang și AD-8 în cohorta a fost slabă, tendința identificată este similară cu studiile internaționale [14] care au raportat că SAOS asociată cu BRGE poate contribui la afectarea funcțiilor cognitive, în special atenție, memorie și funcții executive.

Totuși, s-au evidențiat și diferențe notabile comparativ cu literatura. În evaluarea efectuată, 83% dintre pacienți au prezentat risc intermediar sau mare pentru SAOS, în timp ce studiile internaționale raportează o prevalență mai scăzută, în jur de 58–62% [4]. Această diferență poate fi legată de caracteristicile antropometrice ale lotului, precum IMC (indicele de masa corporală) mai mare și circumferința gâtului mai mare. De asemenea, s-a observat o corelație slab-pozitivă ($r \approx 0,16$), nesemnificativă statistic, pe când unele studii internaționale indică asocieri mai clare între severitatea SAOS și afectarea cognitivă [15]. Aceasta poate fi explicată prin dimensiunea redusă a eșantionului și metoda de screening utilizată. Diferențele între valorile raportate în studiile internaționale și cele obținute în prezentul studiu pot fi explicate prin caracteristicile populației, mărimea eșantionului și criteriile de includere, precum și prin faptul că screeningul s-a realizat prin chestionare și nu prin investigații instrumentale.

Metodele de diagnostic de bază pentru pacienții cu Boală de reflux gastroesofagian (BRGE), Sindromul de apnee obstructivă în somn (SAOS) și dereglări cognitive combină evaluarea clinică, instrumentele de screening și investigațiile paraclinice. Pentru BRGE, anamneza detaliată și semnele clinice (pirozis, regurgitații, disfagie, etc.) sunt completate de endoscopie digestivă superioară (FEGDS) și, dacă este necesar, de pH-metrie și impedansmetrie esofagiană pentru detectarea refluxului acid și non-acid [1]. În cazul apneei, polisomnografia rămâne standardul de aur, dar chestionarele precum STOP-Bang sau ESS (Scala Epworth a Somnolenței) permit identificarea precoce a pacienților cu risc crescut, ghidând investigațiile suplimentare [4]. Evaluarea funcțiilor cognitive implică teste precum MMSE (Examenul Mini-Stare Mentală) sau MoCA (Evaluarea Cognitivă Montreal), iar chestionarele scurte precum AD-8 permit screening rapid și pot evidenția deficite subtile care altfel ar putea fi trecute cu vederea. În plus, investigațiile imagistice precum CT (tomografia computerizată) sau RMN (rezonanța magnetică nucleară) cerebrală și electroencefalograma (EEG) pot confirma sau infirma afectarea neurologică, completând tabloul diagnostic și facilitând luarea deciziilor terapeutice și coordonarea managementului interdisciplinar [18]. Screeningul integrat al pacienților cu BRGE pentru riscul de SAOS și pentru tulburările cognitive, folosind instrumente simple precum STOP-Bang pentru apnee și AD-8 pentru evaluarea funcției cognitive, permite identificarea precoce a pacienților cu risc crescut, chiar de la primul consult. Aceasta presupunere inițială ajută medicul să decidă necesitatea unei evaluări neurologice detaliate și să asigure adresarea timpurie către specialist, facilitând un management interdisciplinar eficient și prevenind progresia deficitelor cognitive. Consultul neurologic este esențial și pentru că tulburările cognitive asociate BRGE și Sindromului de apnee în somn pot fi subtile sau progresive, iar evaluarea neurologică permite identificarea precoce a afectării cognitive, monitorizarea evoluției și recomandarea unor intervenții specifice (cognitive, farmacologice sau de stil de viață) care să prevină deteriorarea funcțională. De asemenea, neurologul poate face diferența dintre deficitele cognitive secundare somnului fragmentat și hipoxiei și cele cauzate de boli neurodegenerative, precum Alzheimer sau demențe vasculare, ceea ce este crucial pentru alegerea corectă a tratamentului și prevenirea complicațiilor pe termen lung.

Intervenția timpurie asupra BRGE, a Sindromului de apnee obstructive în somn și a factorilor de risc

modificabili poate contribui la îmbunătățirea calității somnului, la reducerea simptomelor digestive și la prevenirea deteriorării cognitive pe termen lung.

Concluzii.

Analiza literaturii și evaluarea pacienților cu Boală de reflux gastroesofagian indică că această afecțiune poate fi asociată cu Sindromul de apnee obsturctivă în somn și cu alterări cognitive, evidențiate prin chestionare standardizate precum STOP-Bang și AD-8. Simptomele nocturne de reflux par să influențeze calitatea somnului, favorizând apariția apneei și, indirect, afectarea funcției cognitive. Studiul propriu confirmă utilitatea chestionarelor în identificarea pacienților cu tulburări respiratorii nocturne și risc crescut de tulburări cognitive. Aceste rezultate sugerează că o evaluare integrată a refluxului gastroesofagian, a apneei de somn și a funcției cognitive este esențială în practica clinică, pentru detectarea timpurie a deficitelor cognitive și optimizarea managementului terapeutic.

Bibliografie.

1. Mo L., Liu Z., Cao W., et al. *Global, regional, and national burden of gastroesophageal reflux disease (1990–2021): age-period-cohort analysis and Bayesian projections.* Front Public Health., 2025;13:1576527.
2. Scorpan A., Bivol G., Scurtu A., Istrati V., Sârbu O., Calin Gh., Stoica M. *Clasificarea clinica a bolii de reflux gastro-esofagian (BRGE).* In: Congresul Medicilor de Familie din Republica Moldova, Ed. 5, 17-18 mai 2014, Chisinau. Chișinău: CEP Medicina, 2024, Ediția 5, pp. 189-201. ISBN (pdf) 978-9975-82-377-7.
3. Fakhre Yaseri H. *Gender is a risk factor in patients with gastroesophageal reflux disease.* Med J Islam Repub Iran., 2017;31:58.
4. Senaratna C.V., Perret J.L., et al. *Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: a systematic review.* Sleep Med Rev., 2017;34:70–81.
5. Cunningham J., Hunter M., Budgeon C., et al. *The prevalence and comorbidities of obstructive sleep apnea in middle-aged men and women: the Busselton Healthy Ageing Study.* J Clin Sleep Med., 2021;17(10):2029–2039.
6. St-Onge M.P., et al. *Sleep duration and quality: impact on lifestyle behaviors and cardiometabolic health: a scientific statement from the American Heart Association.* Circulation., 2016;134:e367–e386.
7. El Hage Chehade N., et al. *Association between obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis.* J Gastroenterol Hepatol., 2023;38(8):1244–1251.
8. Stoica M., Caliga E., Sârbu O., Sasu D., Gavriliuc S., Scurtu A., Scorpan A., Istrati V. *Sintropia - boala de reflux gastroesofagian și boala cardiacă ischemică - metodelede diagnostic și tactica de tratament*. In: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină , 2023, nr. 4(97_S), pp. 33-39. ISSN 1729-8687.
9. Shibli F., et al. *Nocturnal gastroesophageal reflux disease (GERD) and sleep: an important relationship that is commonly overlooked.* J Clin Gastroenterol., 2020;54:663–674.
10. Orr W.C., Fass R., et al. *The effect of sleep on gastrointestinal functioning in common digestive diseases.* Lancet Gastroenterol Hepatol., 2020;5:616–624.
11. Gau S.Y., Lai J.N., et al. *Higher dementia risk in people with gastroesophageal reflux disease: a real-world evidence.* Front Aging Neurosci., 2022;14:830729.
12. Shieu M.M., Dunietz G.L., et al. *The association between obstructive sleep apnea risk and cognitive disorders: a population-based study.* J Clin Sleep Med., 2022;18(4):1177–1185.
13. Pivetta B., Chen L., Nagappa M., et al. *Use and performance of the STOP-Bang questionnaire for obstructive sleep apnea screening across geographic regions: a systematic review and meta-analysis.* JAMA Netw Open., 2021;4(3):e211009.
14. Hendry K., Green C.., McShane R, et al. *AD-8 for detection of dementia across a variety of healthcare settings.* Cochrane Database Syst Rev., 2019;3(3):CD011121.
15. Kim Y., et al. *Associations between obstructive sleep apnea severity and endoscopically proven gastroesophageal reflux disease.* Sleep Breath., 2018;22(1):85–90.
16. Chen G., et al. *Causal analysis between gastro-oesophageal reflux disease and obstructive sleep apnoea.* ERJ Open Res., 2023;9(4):00127-2023.
17. Appleton S., et al. *Obstructive sleep apnea in adults: prevalence, risk factors, and comorbidities.* J Clin Sleep Med., 2021;17(10):2029–2039.
18. Wojtowicz A., Larner A.J. *Diagnostic test accuracy of cognitive screeners in older people.* Progress Neurol Psychiatry., 2017;21(1):17–21.

CZU: 616.233-072.1:[616.24-036.12+616.33-008.17]
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.3-83.43

ROLUL BRONHOSCOPIEI ÎN DIAGNOSTICUL PACIENȚILOR CU BOALĂ PULMONARĂ OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ ȘI BOALA DE REFLUX GASTROESOFAGIAN

Mihaela STOICA,
Ecaterina MUNTEANU,
Oxana SÂRBU, dr. în șt. med., conf. univer.,
Valeriu ISTRATI, dr. hab. în șt. med., prof. univer.

Departamentul de Medicină Internă, Disciplina medicină internă-semiologie,
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemiţanu”,
Chișinău, Republica Moldova

e-mail: *stoica.mihaela2296@gmail.com*

Rezumat.

Introducere. Boala Pulmonară Obstructivă Cronică (BPOC) și Boala de Reflux Gastroesofagian (BRGE) sunt afecțiuni frecvent asociate, favorizând exacerbare reciprocă. Datele din literatură indică că prevalența BRGE la pacienții cu BPOC variază între 17% și 78%, în funcție de metoda de diagnostic utilizată. Bronhoscopia și lavajul bronhoalveolar, oferă informații valoroase, alături de alte investigații esențiale, pentru evaluarea impactului BRGE asupra BPOC.

Material și metodă. S-a realizat o revizuire a literaturii în bazele de date PubMed, Scopus, Google Scholar și HINARI, utilizând cuvinte-cheie precum: “BRGE”, “BPOC”, “bronhoscopie”, “lavaj bronhoalveolar (LBA)” și “diagnostic”, publicate în perioada 2017-2025.

Rezultate. Bronhoscopia flexibilă a evidențiat hiperemie, edem și remodelare bronșică, cu secreții muco-purulente la pacienții cu BPOC și BRGE. Lavajul bronhoalveolar a evidențiat, citologic, creșterea neutrofilelor și eozinofilelor; imunocitologic, scăderea raportului CD4/CD8 și prezența limfocitelor B și a celulelor NK; precum și markeri de microaspirație gastroesofagiană, precum pepsină, gastrină, acizi biliari, IL-6, IL-8, TNF-α și NO. Testarea pentru H. pylori conform datelor din literatură, este asociată cu inflamație și iritație a mucoasei esofagiene și bronșice, fiind evidentă și în LBA, contribuind la severitatea BPOC și prezența BRGE.

Concluzii. Bronhoscopia și LBA sunt instrumente esențiale în evaluarea pacienților cu BPOC și BRGE, oferind dovezi directe sau indirecte ale microaspirațiilor refluxului gastroesofagian, informații ce permit abordarea personalizată a pacientului, reducerea exacerbărilor și îmbunătățirea calității vieții.

Cuvinte cheie. BPOC, BRGE, bronhoscopie, lavaj bronhoalveolar.

Summary. The role of bronchoscopy in the diagnosis of patients with chronic obstructive pulmonary disease and gastroesophageal reflux disease.

Introduction. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) are frequently associated conditions, each potentially exacerbating the other. Literature data indicate that the prevalence of GERD in patients with COPD ranges from 17% to 78%, depending on the diagnostic method used. Bronchoscopy and bronchoalveolar lavage (BAL) provide valuable information, alongside other essential investigations, for assessing the impact of GERD on COPD.

Materials and Methods. A literature review was conducted using the PubMed, Scopus, Google Scholar, and HINARI databases, employing keywords such as “GERD,” “COPD,” “bronchoscopy,” “bronchoalveolar lavage (BAL),” and “diagnosis,” covering publications from 2017 to 2025.

Results. Flexible bronchoscopy revealed hyperemia, edema, and bronchial remodeling, with mucopurulent secretions in patients with COPD and GERD. Cytologically, BAL showed increased neutrophils and eosinophils; immunocytologically, a decreased CD4/CD8 ratio and the presence of B lymphocytes and NK cells were observed; markers of gastroesophageal microaspiration such as pepsin, gastrin, bile acids, IL-6, IL-8, TNF-α, and NO were also detected. Literature data indicate that testing for H. pylori is associated with inflammation and irritation of the esophageal and bronchial mucosa, findings also evident in BAL, contributing to COPD severity and the presence of GERD.

Conclusions. Bronchoscopy and BAL are essential tools for evaluating patients with COPD and GERD, providing direct or indirect evidence of gastroesophageal reflux microaspiration. These findings enable personalized patient management, reduction of exacerbations, and improvement in quality of life.

Keywords: COPD, GERD, bronchoscopy, bronchoalveolar lavage.

Резюме. Роль бронхоскопии в диагностике пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и гастроэзофагиальной рефлюксной болезнью.

Введение. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — часто сопутствующие заболевания, каждое из которых может усугублять течение другого. Согласно литературным данным, распространённость ГЭРБ у пациентов с ХОБЛ варьирует от 17% до 78% в зависимости от используемого метода диагностики. Бронхоскопия и бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) предоставляют ценную информацию наряду с другими необходимыми исследованиями для оценки влияния ГЭРБ на ХОБЛ.

Материалы и методы. Проведен обзор литературы в базах данных PubMed, Scopus, Google Scholar и HINARI с использованием ключевых слов: «ГЭРБ», «ХОБЛ», «бронхоскопия», «бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ)», «диагностика», охватывающий публикации за период 2017–2025 гг.

Результаты. Гибкая бронхоскопия выявила гиперемию, отёк и бронхиальный ремоделинг с мукопурулентными секретами у пациентов с ХОБЛ и ГЭРБ. Цитологически БАЛ показал увеличение числа нейтрофилов и эозинофилов; иммунологически наблюдалось снижение соотношения CD4/CD8 и наличие B-лимфоцитов и NK-клеток; также выявлены маркеры микроаспирации из желудочно-пищеводного рефлюкса, такие как пепсин, гастрин, желчные кислоты, IL-6, IL-8, TNF-α и NO. Данные литературы свидетельствуют о том, что тестирование на H. pylori связано с воспалением и раздражением слизистой оболочки пищевода и бронхов, что также выявляется в БАЛ, способствуя тяжести ХОБЛ и наличию ГЭРБ.

Выводы. Бронхоскопия и БАЛ являются важнейшими инструментами для оценки пациентов с ХОБЛ и ГЭРБ, предоставляя прямые или косвенные доказательства микроаспирации желудочно-пищеводного рефлюкса. Эти данные позволяют персонализировать лечение пациентов, снижать частоту обострений и улучшать качество жизни.

Ключевые слова: ХОБЛ, ГЭРБ, бронхоскопия, бронхоальвеолярный лаваж.

Introducere.

Boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) este a treia cauză de deces la nivel global, cu o prevalență de aproximativ 10% la adulți. Ea se manifestă prin obstrucție progresivă a căilor respiratorii, inflamație cronică și exacerbări recurente, determinând dispnee, tuse și reducerea calității vieții. [1]. Boala de reflux gastroesofagian (BRGE) este frecvent întâlnită, cu o prevalență globală între 10–30%, fiind definită prin refluxul conținutului gastric în esofag, acid sau non-acid, manifestat prin pirozis și regurgitații [2]. Prevalența BRGE în Republica Moldova constituie 17,4% și are o dispersie de la 15,0% la nordul Moldovei, până la 21,2% la sudul țării [3].

Boala Pulmonară Obstructivă Cronică (BPOC) și Boala de Reflux Gastroesofagian (BRGE) sunt două entități frecvent întâlnite în practica clinică, care adesea coexistă la același pacient [4]. Studiile au demonstrat că pacienții cu BPOC prezintă o prevalență mai mare a BRGE comparativ cu populația generală, variind între 17% și 78% în funcție de metodele de diagnostic utilizate [5]. Boala de reflux gastroesofagian (BRGE) poate fi o cauză a bolilor căilor respiratorii și/sau un declanșator al exacerbărilor acestora cu incidență la 1/3 din toți pacienții cu BRGE [6].

Mecanismele care stau la baza acestei interacțiuni sunt atât gastroesofagiene, cât și respiratorii. Din perspectiva gastroenterologică, reducerea presiunii sfincterului esofagian inferior, scăderea motilității esofagiene și disfuncția de înghițire favorizează refluxul [7]. Aspirația directă a conținutului gastric în căile respiratorii superioare stimulează și deteriorează celulele epiteliale, ducând la eliberarea diferitelor citokine și provocând inflamația cronică a căilor respiratorii. Acest lucru contribuie la hiperreactivitate și la obstrucția căilor respiratoria [6]. Din perspectiva respiratorie, tusea cronică, hiperinflamația bronșică, obstrucția căilor aeriene și hiperinflarea pulmonară cresc presiunile intratoracice și gradientul toraco-abdominal, amplificând refluxul acid și microaspirațiile [8]. Factorii suplimentari, precum fumatul, medicamentele bronhodilatatoare și anxietatea, pot exacerba aceste mecanisme.

Diagnosticul BRGE la pacienții cu BPOC se bazează tradițional pe endoscopie digestivă superioară [9], monitorizarea pH-ului esofagian și imagistică pulmonară, însă aceste metode nu reflectă întotdeauna impactul refluxului asupra arborelui respirator [10]. Având în vedere că BRGE poate agrava evoluția BPOC, iar modificările mecanice asociate BPOC pot favoriza refluxul, este esențială evaluarea directă a căilor respiratorii prin bronhoscopie și lavaj bronhoalveolar (LBA) [3]. Aceste investigații permit identificarea inflamației bronșice, prezența biomarkerilor de microaspirație și modificările celulare sau mediatorilor inflamatori, oferind perspective asupra mecanismelor fiziopatologice și optimizând managementul pacienților cu BPOC și BRGE [8].

În ciuda utilizării metodelor standard de diagnostic, prevalența BRGE în rândul pacienților cu BPOC poate fi subestimată datorită simptomelor atipice sau chiar absente ale refluxului gastroesofagian. Prin urmare, evaluarea atentă a pacientului și aplicarea unui set complet de instrumente diagnostice sunt

esențiale pentru identificarea corectă a BRGE la pacienții cu BPOC. În acest context bidirecțional, procedurile precum bronhoscopia și LBA se dovedesc a fi instrumente utile nu doar pentru evaluarea directă a arborelui respirator, ci și pentru identificarea unor biomarkeri care pot confirma prezența și impactul refluxului gastroesofagian asupra țesutului pulmonar. Această abordare integrată permite o înțelegere mai precisă a interacțiunii dintre BRGE și BPOC, facilitând personalizarea strategiilor terapeutice și monitorizarea evoluției bolii.

Materiale și metode.

Pentru realizarea acestui review, s-a efectuat o căutare sistematică a literaturii în mai multe baze de date electronice, inclusiv PubMed, Scopus, Google Scholar și HINARI. Cuvintele-cheie utilizate au fost: gastroesophageal reflux disease (GERD) (boala de reflux gastroesofagian (BRGE)), chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC)), bronchoscopy (bronhoscopie), bronchoalveolar lavage (BAL) (lavaj bronhoalveolar (LBA)), diagnosis (diagnostic) și investigation (investigații), combinate prin operatori booleani precum AND, OR pentru a optimiza identificarea studiilor relevante.

Au fost incluse în analiză articole publicate între 2017 și 2025, care au utilizat bronhoscopia flexibilă și lavajul bronhoalveolar la pacienți adulți cu boală pulmonară obstructivă cronică asociată cu boala de reflux gastroesofagian. Această abordare a permis o sinteză riguroasă a datelor disponibile privind modificările detectabile prin bronhoscopie și lavaj bronhoalveolar la pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică și boală de reflux gastroesofagian.

Rezultate.

Analiza literaturii a permis identificarea caracteristicilor fiziologice și patologice observate la bronhoscopie flexibilă și în LBA la pacienții cu BPOC asociată cu BRGE. Studiile eligibile au raportat modificări detectate prin aceste investigații, cum ar fi inflamația bronșică, prezența markerilor de microaspirație, modificări ale compoziției celulare sau ale mediatorilor inflamatori, care au fost corelate cu exacerbările bolii pulmonare obstructive cornice [11].

În BPOC, cele mai frecvente constatări bronhoscopice sunt hiperemia și edemul mucoasei, hipersecreția de mucus vâscos și aderent, deformarea lumenului bronșic, subțierea sau îngroșarea pereților bronșici și prezența secrețiilor muco-purulente. Aceste modificări reflectă inflamația cronică și remodelarea bronșică, elemente definitorii pentru boală [12]. La fumătorii cu BPOC, bronhoscopia poate evidenția, pe lângă modificările menționate, mucoasa cu aspect atrofic sau rugos, depuneri de pigment (carbon, „macchie negre") și secreții mai vâscoase, datorită efectului toxinelor din fumul de tutun asupra epitelului bronșic și a glandelor mucosae [13]. La pacienții cu BRGE, bronhoscopia poate adăuga informații suplimentare: microaspirațiile repetate pot determina prezența unor secreții muco-purulente cu aspect acid, distribuite predominant în bronhiile bazale, mucoasa poate avea aspect granular, friabil și neregulat, cu zone circumscrise de eritem și inflamație („traheobronșită de reflux"), localizate mai ales în segmentele declive [14]. Aceste modificări, deși nespecifice, reflectă inflamația cronică, remodelarea bronșică și posibile microaspirații, oferind indicii importante pentru investigații suplimentare și managementul integrat al pacientului.

Lavajul bronhoalveolar (LBA) este o tehnică complementară bronhoscopiei, care presupune instilarea și aspirarea unei soluții saline sterile la nivelul segmentelor pulmonare periferice. Analiza lichidului obținut permite determinarea compoziției celulare și imunocitologice, a profilului mediatorilor inflamatori, a markerilor specifici microaspirației gastroesofagiene (pepsină, acizi biliari), precum și a parametrilor biochimici și bacteriologici [15].

La fel, în LBA, s-a evidențiat prezența markerilor de aspirație și a celulelor implicate în inflamația bronșică – pepsină, gastrină, amilază, acizi biliari, IL-6, IL-8, TNF-α și oxidul nitric (NO) – au fost prezenți predominant la pacienții cu reflux gastroesofagian, indiferent de statutul de fumător, în timp ce aceștia au fost absenți la nefumători și fumători fără BRGE [16, 17]. Analiza pH-ului LBA poate completa tabloul clinic, în mod normal, pH-ul LBA este ușor acid până la neutru, în general între 6,8 și 7,0. Acest pH reflectă mediul lichidului alveolar și nu este influențat semnificativ de factori externi precum dieta, dar poate fi modificat în contexte patologice. Astfel, un pH scăzut poate fi sugestiv pentru aspirații acide prezente în BRGE [18]. Bacteriologia LBA identifică agenții infecțioși responsabili de exacerbări, dar nu indică direct prezența sau urmele de reflux gastroesofagian, însă împreună cu detectarea markerilor specifici (pepsină, gastrina etc.) poate sugera implicarea refluxului gastroesofagian în inflamația bronșică [19]. Helicobacter pylori poate fi la fel detectat în LBA prin metoda PCR în timp real, fiind identificat la aproximativ 10–11,5% dintre pacienți cu BPOC sau cancer pulmonar [20].

Bronhoscopia, citologia, imunologia, markerii de aspirație și alte investigații evidențiază inflamația, dezechilibrele celulare, imune și prezența microaspirațiilor la pacienții cu BRGE, explicând impactul refluxului gastroesofagian asupra căilor respiratorii.

Tabelul 1.

Citologia lichidului de lavaj bronhoalveolar (LBA) în funcție de statutul de fumat și pacienții cu BRGE.

LBA / Tip celule	Nefumător	Fumător	BRGE
Nr. total de celule	<13x10^6/ml	>25x10^6/ml	<15x10^6/ml
Macrofage	85-90%	90-95%	80-90%
Limfocite	10-15%	5-10%	5-15%
Neutrofile	≤3%	5-15%	3-10%
Eozinofile	≤1%	0,5 - 4%	≤1%
Mastocite	≤0,5%	0,5-2%	≤1%
Plasmocite	0%	0-2%	0%
Celule epiteliale	<5%	>5%	>5%

*LBA – lavaj bronhoalveolar

Tabelul 2.

Imunocitologia lichidului de lavaj bronhoalveolar (LBA) în funcție de statutul de fumat și pacienții cu BRGE.

LBA / Tip celule	Nefumător	Fumător	BRGE
Limfocit T CD3	65-75%	60-70%	65-75%
Limfocit T CD4	40-45%	35-40%	35-45%
Limfocit T CD8	20-25%	25-30%	20-30%
Raport CD4/CD8	1,0-2.0	1,0-1,5	1.0-1,8
Limfocite B CD20	<5%	<5%	<5%
Celule NK CD57	2-14%	2-14%	2-14%
Celule Langerhans	<3%	>3%	0-3%

*LBA – lavaj bronhoalveolar

Discuții.

Studiile confirmă faptul că BRGE reprezintă un factor agravant pentru pacienții cu BPOC. Microaspirațiile repetate de conținut gastric în căile respiratorii produc inflamație cronică, alterarea clearance-ului mucociliar și favorizează exacerbările BPOC. Astfel, refluxul necontrolat poate accentua simptomatologia respiratorie și grăbi progresia bolii pulmonare.

Examenul bronhoscopic a permis evidențierea leziunilor inflamatorii și a alterărilor mucoasei, iar analiza LBA a oferit informații citologice, imunologice și biochimice [12]. La pacienții cu BRGE, examenul citologic al LBA evidențiază frecvent celule epiteliale lezate, macrofage activate și un număr ușor crescut de neutrofile. Aceste modificări apar deoarece microaspirațiile repetate de acid gastric, pepsină și acizi biliari induc o agresiune cronică a mucoasei bronșice, ducând la inflamație și remodelare tisulară [15]. În cazul BRGE, analiza imunocitologică arată o scădere a raportului CD4/CD8 și activarea celulelor NK, reflectând un dezechilibru între imunitatea adaptativă și cea înnăscută. Aceste modificări sunt explicate prin expunerea repetată la antigene gastrice și biliare, care stimulează în mod persistent sistemul imun. Consecința este o inflamație cronică de tip mixt (adaptativ și înnăscut), ce poate agrava evoluția bolilor respiratorii cronice, cum este BPOC [21]. Prezența pepsinei, gastrinei, a acizilor biliari și a citokinelor proinflamatorii (IL-6, IL-8, TNF-α) în LBA și secrețiile respiratorii este caracteristică pacienților cu BRGE. Acești markeri demonstrează că refluxul nu se limitează la esofag, ci pătrunde în căile respiratorii, unde declanșează o cascadă inflamatorie locală și sistemică [17]. La pacienții cu BRGE, pH-metria esofagiană, evidențiază episoade frecvente de reflux acid, corelate cu simptomatologia respiratorie (tuse cronică, wheezing, dispnee). Aceste episoade explică de ce bronhoscopia și analiza LBA arată modificări inflamatorii [22]. Mecanismele posibile

care corelează infecția cu H. pylori și bolile respiratorii includ răspunsul imun al gazdei, mimetismul molecular (activarea celulelor autoreactive de către antigene bacteriene) și leziunile directe prin aspirație sau inhalare. H. pylori poate stimula atât imunitatea locală, cât și pe cea sistemică [16].

Așa dar, rezultatele obținute subliniază legătura directă între BRGE și modificările bronhopulmonare, demonstrând că microaspirațiile repetate și inflamația indusă de reflux contribuie la deteriorarea căilor respiratorii și exacerbează evoluția BPOC.

Concluzii.

Asocierea dintre boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) și boala de reflux gastroesofagian (BRGE) agravează simptomele respiratorii, crește frecvența exacerbărilor și reduce calitatea vieții. Bronhoscopia evidențiază inflamația și modificările structurale, iar lavajul bronhoalveolar (LBA) detectează biomarkeri ai microaspirației și profilul inflamator. Integrarea acestor metode permite o evaluare complexă și personalizată, cu potențial de reducere a exacerbărilor și de îmbunătățire a prognosticului.

Bibliografie.

1. Boers E., Barrett M., Su J.G., et al. *Global Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Through 2050*. JAMA, 2023;6(12):e2346598.
2. Young A., Kumar M.A., Thota P.N. *GERD: A practical approach.* Cleve Clin. J. Med., 2020;87(4):223-230.
3. Scorpan, A., Bivol, G., Scurtu, A., Istrati, V., Sârbu, O., Calin, G., Stoica, M. *Clasificarea clinica a bolii de reflux gastro-esofagian (BRGE).* Congresul Medicilor de Familie din Republica Moldova, Ed. 5, 17-18 mai 2024, Chisinau. Chișinău: CEP Medicina, 2024;5:189-201. ISBN (pdf) 978-9975-82-377-7.
4. Huang C., Liu Y., Shi G. *A systematic review with meta-analysis of gastroesophageal reflux disease and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.* BMC. Pulm. Med., 2020;20:2.
5. Baldomero A.K., Wendt C.H., Petersen A. et al. *Impact of gastroesophageal reflux on longitudinal lung function and quantitative computed tomography in the COPD Gene cohort.* Respir. Res., 2020; 21:203.
6. Stoica, M., Sârbu, O., Calin, G., Scorpan, A., Scurtu, A., Istrati, V. *Impactul bolii de reflux gastroesofagian asupra căilor respiratorii superioare.* Revista de Ştiinţe ale Sănătăţii din Moldova, 2024;11(2S):54. ISSN 2345-1467.
7. Wu J., Ma Y., Chen Y. *GERD-related chronic cough: Possible mechanism, diagnosis and treatment.* Front. Physiol., 2022;13:1005404.
8. Griffiths T.L., Nassar M., Soubani A.O. *Pulmonary manifestations of gastroesophageal reflux disease.* Expert. Rev. Respir. Med., 2020;14:767– 775.
9. Macedo C., Almeida N. *Endoscopy in Extraesophageal Manifestations Secondary to Gastroesophageal Reflux Disease: Why Do We Insist?* GE Port. J. Gastroenterol., 2020;27:302–303.
10. Chen J.W. et al. *AGA Clinical Practice Update on the Diagnosis and Management of Extraesophageal Gastroesophageal Reflux Disease: Expert Review*. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2023;21(6):1414 - 1421.e3.
11. Biswas A., Mehta H.J., Sriram P.S. *Diagnostic Yield of the Virtual Bronchoscopic Navigation System Guided Sampling of Peripheral Lung Lesions using Ultrathin Bronchoscope and Protected Bronchial Brush.* Turk. Thorac. J., 2019;20(1):6-11.
12. DeMarco B., MacRosty C.R. *Bronchoscopic Management of COPD and Advances in Therapy.* Life, 2023;13:1036.
13. Li C., Zhu T., Ma D., Chen Y., Bo L. *Complications and safety analysis of diagnostic bronchoscopy in COPD: a systematic review and meta-analysis.* Expert Review of Respiratory Medicine, 2022;*16*(5): 555–565.
14. Cheng X., Shi J., Zhang D. et al. *Assessing the genetic relationship between gastroesophageal reflux disease and chronic respiratory diseases: a mendelian randomization study.* BMC. Pulm. Med., 2023;23: 243.
15. Davidson K.R., Ha D.M., Schwarz M.I., Chan E.D. *Bronchoalveolar lavage as a diagnostic procedure: a review of known cellular and molecular findings in various lung diseases*. J. Thorac. Dis., 2020;12(9):4991-5019.
16. Durazzo M., Adriani A., Fagoonee S., Saracco G.M., Pellicano R. *Helicobacter pylori and Respiratory Diseases: 2021 Update*. Microorganisms, 2021;9:2033.
17. Savarino E., Zentilin P., Marabotto E., Savarino V. *Relevance of Measuring Substances in Bronchoalveolar Lavage Fluid for Detecting Aspiration-associated Extraesophageal Reflux Disease.* J. Neurogastroenterol. Motil., 2017;23(2):318-319.
18. Houston K.V., Patel A., Saadeh M., Vargas A., D'Souza S.M., Yoo B.S., et al. *Gastroesophageal Reflux Disease: A Potentially Infectious Disease?* J. Transl. Gastroenterol., 2023;1(1):30-39.
19. Wang H., Gu J., Li X., et al. *Broad range detection of viral and bacterial pathogens in bronchoalveolar lavage fluid of children to identify the cause of lower respiratory tract infections.* BMC. Infect. Dis., 2021;21(1):152.
20. Lee H.Y., Kang H.R., Lee J.K., Heo E.Y., Choi S.H., Kim D.K. *The effect of Helicobacter pylori infection on the decline of lung function in a health screening population*. Ann. Palliat. Med., 2020; 9;3115–3122.
21. Liu B., Chen M., You J., Zheng S., Huang M. (2024). *The causal relationship between gastroesophageal reflux disease and chronic obstructive pulmonary disease: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study.* Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis., 2024;19:87–95.
22. Wang X., Wang Y., Bu Y., Liu Y., Gong S., Che G. *Association of gastroesophageal reflux disease with the incidence of pulmonary disease.* Front. Cell. Dev. Biol., 2025;13:1552126.

CZU: 616.33-006.2
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.3-83.44

CHIST GASTRIC BRONHOGEN: REVIU LITERATURII

Elena PLEȘCO[1], dr. șt. med.,
Dumitru CAZACU[2], medic chirurg,
Igor MIȘIN[3], dr. hab. șt. med., prof. cercet.
[1]IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
[1]Catedra Chirurgie nr. 1 „Nicolae Anestiadi”, Chișinău, Moldova
[2]Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, Chișinău, Moldova
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
[3]Laboratorul Chirurgia Hepato-Pancreato-Biliară, Chișinău, Moldova
e-mail: *elena.plesco@usmf.md*

Rezumat.
Chistul bronhogen reprezintă o malformație congenitală rară, de obicei, benignă, ce afectează preponderent sexul femenin. Actualmente, etiologia și mecanismul acestei patologii rămân neelucidate pe deplin. În majoritatea cazurilor patologia decurge asimptomatic sau cu o simptomatologie minoră. În pofida utilizării investigațiilor de înaltă performanță, diagnosticul preoperator cert, rămâne o provocare datorită absenței semnelor patognomonice specifice. Tratamentul chirurgical cu înlăturarea completă a chistului gastric bronhogen reprezintă cea mai efectivă soluție de abordare a acestor pacienți.
Cuvinte cheie: chist bronhogen, diagnostic, stomac, tratament.

Summary. Gastric bronchogenic cyst: review of literature.
Bronchogenic cyst represents rare congenital malformation, usually is benign, predominantly affecting of female. Currently, etiology and mechanism of this pathology remain fully unclear. In the majority of cases the pathology is asymptomatic or has minor symptoms. Despite the use of high-performance investigations, definitive preoperative diagnosis remains a challenge due to the absence of pathognomonic signs. Surgical treatment with complete removal of gastric bronchogenic cyst represents the most effective approach for these patients.
Key words: bronchogenic cyst, diagnosis, stomach, treatment.

Резюме. Бронхогенная киста желудка: литературный обзор.
Бронхогенная киста представляет собой редкую врожденную аномалию, как правило, доброкачественную и поражающую, в основном, женщин. В настоящее время, этиология и механизм развития данного заболевания окончательно не установлен. В большинстве случаев заболевание протекает асимптоматично или с незначительной симптоматикой. Несмотря на высокотехнологичные методы обследования, точный предоперационный диагноз остается сложной задачей из-за отсутствия патогномоничных симптомов. Хирургическое лечение с полным удалением бронхогенной кисты желудка представляет собой наиболее эффективный метод лечения этих пациентов.
Ключевые слова: бронхогенная киста, диагноз, желудок, лечение.

Introducere.

Chistul bronhogen (CB) reprezintă o malformație congenitală rară, benignă [1] al arborelui bronșic cauzată de displazia congenitală a sistemului respirator, care are loc de la a 3-a până la a 7-a săptămână a embriogenezei [2]. Respectiv, CB, de obicei, se detectează la copii [3]. CB putem diviza în 3 tipuri după localizare: (1) mediastinal; (2) intrapulmonar și (3) ectopic, din care ultimul fiind cel mai rar întâlnit [4]. Aproximativ 90% din CB raportate în literatura de specialiatate sunt mediastinale, cu localizare predominanat în mediastinul posterior [5, 6, 7]. Morfologic, chisturile sunt căptușite de epiteliu ciliar respirator. În marea majoritatea cazurilor în peretele leziunii sunt prezente fibre elastice, fibre musculare netede, glande bronșice submucosale și/sau cartilaj ce ajută la diferențierea acestora de la alte tipuri de chisturi [8]. Chistul bronhogen ectopic poate fi localizat la nivelul gâtului, glandei tiroide, stomacului, esofagului, scapulei, pleurei parietale și pericardului [9], în mezenterul ileonului și ligamentul hepatogastric [5]. Chistul gastric bronhogen (CGB) reprezintă subtipul special al chistului bronhogen ectopic. Pentru prima data CGB a fost descris și relatat de către Dewing SB. și coaut. în 1956 [10]. Această patologie este mai frecvent diagnosticată la

femei [4] *vs* formațiuni chistice retroperitoneale sau CB cutanate, care se întâlnesc cu incidență egală la femei și bărbați [11]. În 17.95% CGB se localizează pe traiectul curburii mici, în 17.95% -fundulgastric și posterior de stomac [4], în 5.13% - pe peretele gastric posterolateral și în 10.26% la niveluljoncțiunii gastro-esofagiane [3, 11]. Dimensiunile CGB sunt variabile de la 1.7 până la 15 cm, dar,de obicei, de la 3 până la 7 cm [7]. În majoritatea cazurilor CGB sunt localizate în submucoasă sau în stratul muscular al stomacului, fără comunicare cu lumenul acestuia[8]. Etiologia și mecanismul CGB până în prezent rămân neelucidate pe deplin. Dezvoltarea CB în cavitatea abdominală poate fi explicată în modul următor: în perioada precoce a embriogenezei cavitatea toracică și abdominală comunică prin tubul pericardial. În CB mugurele anormal al arborelui traheo-bronșic migrează spre cavitatea abdominală [12], unde și se implantează.Aceste chisturi, de obicei, sunt circumscrise, omogene, hipoatenuate, uneori cu calcificări în perete [13].

Scopul lucrării.

Revizuirea literaturii cu privirea la chistul gastric bronhogen.

Material și metode.

Pentru realizarea articolului au fost studiate datele literaturii de specialitate din baza de date Pubmed, cu utilizarea următoarelor cuvinte cheie: „bronchogenic cyst, diagnosis, stomach, treatment".

Rezultate și discuții.

Prelucrarea articolelor a evidențiat raritatea acestei patologii și prezența mai multor lacune, în special, referitor la managementul acesteia.

Tabloul clinic.

În majoritatea cazurilor această patologie decurge asimptomatic sau se manifestă prin simptomatologie minoră [9]. Se determină corelarea directă între localizarea CB ectopic și manifestările clinice, cum ar fi: durerea abdominală – localizarea CB ectopic în stomac, disfagia – esofag, dispnee – gât și durerea toracică – pericard. Posibilele complicații a CB sunt: infectarea, eruperea chistului, hemoragia și chiar transformarea malignă [3, 14] ultima fiind rar întâlnită [5], compresia localăa organelor adiacente [6]. În marea majoritatea cazurilor, chisturile devin simptomatice după a treia decadă a vieții,primul și cel mai frecvent semn fiind - durerea epigastrală, [8], care poate fi cu sau fără asociera comorbidităților, cum ar fi: colelitiaza, maladia ulceroasă [15]. Manifestările clinice tipice sunt următoarele: durerea abdominală epigastrală, greața, voma [5, 16], distensia abdominală, cauzată de chisturi cu dimensiuni mari, infecția secundară, perforația sau compresia organelor adiacente [17], transformare malignă [11]. Pacienții de vârstă înaintată sau cu anamnezăde durată lungă a simptomaticii respective tind să aibe formațiunide diametrumai mare și sunt, respectiv, mai vulnerabili de a avea disconfort abdominal, ulcer gastric, reflux gastro-esofagian, ocazional, cancer [18]. În majoritatea cazurilor CGB a fost diagnosticat ocazional. Această patologie trebuie de diferențiat de următoarele maladii, cum ar fi: leziuni chistice, inclusiv, cele care provin din mugurele intestinal, chisturi datorită duplicării gastrice. De asemenea, este important de efectuat diagnosticul diferențial cu *Gastritis cystica profund*ă, ultima fiind o problemă rar întâlnită, cu număr limitat de cazuri care apare datorită migrației subepiteliale a celulelor, în special, datorită intervenției chirurgicale cu ruperea mucoasei sau ischemie și inflamație cronică [19]. Aceasta patologie are potențial de malignizare.

Metode de diagnostic a CGB.

Diagnosticul preoperator cert rămâne o provocare, în special, datorită lipsei schimbărilor caracteristice în testele de laborator [5] și investigațiile instrumentale. La 4 pacienți cu CGB sa determinat nivelul preoperator majorat a marcherilor tumorali: în 2 cazuri s-a determinat nivelul seric elevat al CA 19-9 [16] și, de asemenea, a fost ridicat CA 72-4 [1, 20]. Acesta fapt poate fi explicat în modul următor: în celulele epiteliale a glandelor bronșice localizate în peretele CGB se secretă CA 19-9, și respectiv, este absent clirensul prin mucusul bronșic în lumen bronhial, ce duce la acumularea CA 19-9 în chist. În plus, prezența inflamației cronice în peretele chistului oferă o altă calea de absorbție al CA 19-9 în ser [16]. Dar postoperator are loc normalizarea nivelului seric a marcherilor tumorali. Astfel, este prezentă asocierea directă între CGB benign și nivelul crescut a marcherilor tumorali. Pentru aprecierea importanței acestui fenomen sunt necesare studii ulterioare. Examinarea radiologică are valoare majoră pentru aprecierea precoce a chisturilor bronhogene ectopice. Radiologic, CGB se prezintăca o leziune chistică provocând compresia structurilor adiacente. Dar este dificil efectuarea diagnosticuluidiferențialcu alte chisturi doar pe bază datelor imagistice [11]. La tomografia computerizată CGB se determină ca o leziune chistică bine delimitată, cu sau fără calcificare [3, 21], cu densitate omogenă, ocazional aceste formațiuni pot conduce la compresia organelor adiacente. Pereții chistului, ca de obicei, sunt subțiri și netezi, uneori poate fi prezentă ingroșare locală a capsulei, dar nu există noduli intrachistic. Calcificarea peretelui chistului a fost menționată în unele cazuri,

care poate fi manifestarea caracteristică a acestei patologii [12]. Dar totuși, la tomografia computerizată CGB poate fi confundat cu tumorile gastrointestinale stromale [7, 8, 22, 23]. Datorită lipsei manifestărilor specifice la tomografia computerizată sau la rezonanța magnetică nucleară [9] CGB ușor poate fi confundat cu patologie primară organică iar rata de diagnosticare falsă al acestei patologii constituie 40-60% cazuri [22]. Rezonanța magnetică nucleară apreciază CGB ca leziune izo- sau hiperintensă, fiind imagini asemănătoare tumorilor solide, cum ar fi tumorile stromale gastrointestinale cu degenerare chistică. Degenerarea apare rarîn formațiunile cu dimensiuni mai mici de 6 cm dar adesea în formațiunile multiloculare sau uniloculare cu septuri membranoase [24]. Intensitatea înaltă a semnalului se datorează prezenței de methemoglobină, mucinei și proteinelor în chist [11]. Martin și coaut. au raportat cazuri de CGB localizate retroperitoneal, cu prezența methemoglobinei, mucinei sau proteinelor [25]. Ubukata și coaut. consideră că rezonanța magnetică nucleară este net superioară tomografiei computerizate în diagnosticarea CGB [26]. Fibrogastroscopia are valoare limitată în detectarea CGB. Dacă leziunea proemină spre interior și lateral este posibil că localizarea și dimensiunile nu pot fi evaluate complet și cu precizie [12]. Ultrasonografia endoscopică nu este utilă pentru a demonstra localizarea submucosală a CGB, dar poate diferenția formațiunele care implică peretele posterior al stomacului *vs* formațiunele, care afectează coada pancreasului sau suprarenala pe stânga. Ultrasonografia endoscopică cu aspirație cu ac finși biopsia poate fi utilizată pentru diagnosticul definitiv al CGB, sensibilitatea metodei fiind 93-95%, rata de diagnosticare 82-86% și incidența complicațiilor 1-3%. Complicații posibile includ – recidivă, ulcerații, infectare și hemoragia [11]. După evaluarea localizării CGB, disecția endoscopică submucozală poate fi considerată pentru formațiuni submucozale sau pentru cele cu localizare mai superficială. Această procedură omite complicațiile chirurgicale, dar nu este indicată pentru leziuni localizate adînc, cazuri asimptomatice și formațiunile mai mici de 6 cm datorită riscului major de complicații posibile. Monitorizarea în dinamică seefectueazăîn cazuri selectate [24].

Tratament CGB.

În pofida indicațiilor discutabile pentru intervenția chirurgicală, cea mai frecventă și argumentată opțiune este înlăturarea completă a formațiunii. Extirparea completă a CGB fără ruptură este necesară pentru prevenirea disiminării și recidivei posibile [17], în special, este importantă pentru chisturile infectate și frecvența complicațiilor postoperatorii posibile [11]. Conform datelor literaturii de specialitate, se consideră că, cazurile asimptomatice se monitorizează, dar pentru tratament chirurgical clasic sau laparoscopic se selectează CGB cu dimensiuni mari și cele simptomatice, în special, infectate sau maligne [3, 27]. Tang și coaut., consideră, că tratament chirurgical este indicat chiar și la pacienți asimptomatici din cauza posibilei transformării maligne [9]. De asemenea, a fost raportate cazuri de tratament cu succes prin intermediul punctiei cu ac fin sub ghidarea ultrasonografiei endoscopice și ulterior cu rezecție endoscopică a mucoasei [28]. Formațiunile mici pot fi abordate pe calea minim-invazivă, cele mari necesită gastrectomia pe calea tradițională [29]. Leziunile <6 cm CGB trebuie luate în considerație pentru diagnosticul diferențial cu neoplasme gastrice, în special, dacă formațiunea este localizată în apropierea joncțiunii esofago-gastrice [24]. CGB maligne în stomacau fost descrise în 2 cazuri. Explicația acestei complicații fiind: inflamația cronică, eroziuni repetate și regenerare care poate cauza hiperplazia sau dezvoltarea carcinomei [27]. Astfel, tomografia computerizată cu reconstrucție tridimensională, analize de laborator și alegerea abordării chirurgicale argumentate sunt esențiale pentru evitarea diagnosticului greșit și tratamentului incorect [30]. Desigur diagnosticul final depinde de examinarea patomorfologică a specimenelor și este bazat pe prezența capsulei cu conținut vâscos, ca jeleul [20], țesutului bronhial în chist, epiteliu ciliar respirator, glandele mucoasei, fibre musculare netede, țesut fibrotic, țesut elastic și cartilagiu. Rar sunt prezente toate acestea componente [29]. Se consideră, că pentru detectarea epiteliului ciliar respirator și mucinei în peretele gastric este suficientă punctie cu ac fin sub ghidarea ultrasonografiei endoscopice pentru diagnosticul prezumptiv cu aprecierea tipului chistului. Deși, cartilagiu în peretele chistului fiind considerat cel mai clasic semn pentru CGB, care nu poate fi nerecunoscut prin intermediului punctiei cu ac fin sub ghidarea ultrasonografiei endoscopice [28]. Colorarea immunohistochimică este pozitivă pentru CK7 și negativă pentru CK20, ce ajută pentru diagnosticarea promptă a CGB [31]. TTF1, napsină A sunt proteine specifice care, de asemenea, pot fi pozitive [1].

Concluzii.

CGB reprezintă o patologie foarte rar întâlnită, care de obicei are evoluția asimptomatică. În cazuri manifestate clinic, simptomatica este nespecifică. Tomografia computerizată, rezonanța magnetică nucleară și ultrasonografia endoscopică sunt utile

pentru monitorizarea acestor pacienți. Tratamentul chirurgical cu înlăturarea completă CGB fiind cel mai efectiv dar la pacienți asimptomatici indicații pentru operație rămân contraversate.

Bibliografia.

1. Qian W, Xu G. *Gastric fundus bronchogenic cyst with elevated CA72-4: A case report and literature review.* Asian J Surg. 2023;46(10):4507-8.
2. Dong D, Chen A, Liu A. *Imaging features of bronchogenic cyst of the stomach A case report with literature review.* Medicine (Baltimore). 2025;104:5:41338.
3. Sun L, Lu L, Fu W, Li W, Liu T. *Case Report Gastric bronchogenic cyst presenting as a gastrointestinal stromal tumor*. Int J Clin Exp Pathol. 2015;8(10):13606-12.
4. Chen Q, Hu H. *Gastric bronchogenic cyst in a young woman*. Asian J Surg. 2022;45(10):1982-4.
5. Sun B, Wang AK, Chen H. *Bronchogenic cyst of the stomach: A case report and literature review.* Exp Ther Med. 2020;20(6):166.
6. Ma YQ, Bi XR, Zhan WP, Ma YT. *Bronchogenic cyst located between abdominal aorta and the lesser curvature of stomach.* Asian J Surg. 2024;47(4):1965-7.
7. Lu XR, Jiao XG, Sun QH, Li BW, Zhu QS, Zhu GX, Qu JJ. *Young patient with a giant gastric bronchogenic cyst: a case report and review of literature.*World J Clin Cases. 2024;12(13):2254-62.
8. Chhaidar A, Ammar H, Abdessayed N, Azzaza M, Gupta R, Bdioui A, Ali AB. *Large bronchogenic cyst of stomach: a case report.* Int J Surg Case Rep. 2017;34:126-9.
9. Tang J, Zeng Z, Deng S, Lin F. *Ectopic bronchogenic cyst arising from the diaphragm: a rare case report and literature review.* BMC Surg. 2021;21(1):321-5.
10. Dewing SB, Roessel CW, Olmstead EV. *Enterogenous cyst of the stomach wall, a rare benign lesion: case report.* Ann Surg. 1956;143(1):131–5.
11. Tu C, Zhu J, Shao C, Mao W, Zhou X, Lin Q, Li Z, Zhang J, Zhou Q, Chen W. *Gastric bronchogenic cysts: a case report and literature review.* Exp Ther Med. 2016;11(4):1265-70.
12. Dong D, Chen A, Liu A. *Imaging features of bronchogenic cyst of the stomach: a case report with literature review.* Medicine (Baltimore). 2025;104(5):41338.
13. Liu T, Li J. *Gastric cardia bronchogenic cyst with prolonged belching*. Rev Esp Enferm Dig. 2024;116(7):393-4.
14. Cheng Y, Chen D, Shi L, Yang W, Chen Y. *Surgical treatment of an esophageal bronchogenic cyst with massive upper digestive tract hematoma without esophagectomy: a case report and the review of the literature*. Ther Clin Risk Manag. 2018;14:699–707.
15. Song SY, Noh JH, Lee SJ, Son HJ. *Bronchogenic cyst of the stomach masquerading as benign stromal tumor.* Pathol Int. 2005;55(2):87–91.
16. Tan KK, Nandini CL, Ho CK. *A case of gastric bronchogenic cyst in Singapore with multiple intrigues.* ANZ J Surg. 2010;80(4):286–7.
17. Yang X, Guo K. *Bronchogenic cyst of stomach: two cases report and review of the English literature.* Wien Klin Wochenschr. 2013;125(9-10):283–7.
18. Geng YH, Wang CX, Li JT, Chen QY, Li XZ, Pan H. *Gastric foregut cystic developmental malformation: case series and literature review.* World J Gastroenterol. 2015;21(2):432–8.
19. De Stefano F, Graziano GMP, Viganт J, Mauro A, Peloso A, Peverada J, Fellegara R, Vanoli A, Faillace GG, Ansaloni L. *Gastritis cystica profunda: a rare disease, a challenging diagnosis, and an uncertain malignant potential: a case report and review of the literature.* Medicina (Kaunas). 2023;59(10):1770.
20. He WT, Deng JY, Liang H, Xiao JY, Cao FL. *Bronchogenic cyst of the stomach: a case report.* World J Clin Cases. 2020;8(8):1525-31.
21. Duan H, Zhao C, Tan Y, Jin L. *Preoperative diagnosis of pancreatic body and tail cyst: a case of gastric bronchogenic cyst and literature review.* J Surg Case Rep. 2025;2025(5):rjae658.
22. Xiao J, Zhang R, Chen W, Wu B. *Ectopic bronchogenic cyst of the gastric cardia considered to be a gastrointestinal stromal tumor before surgery: a case report.* BMC Surg., 2020;20(1):42.
23. Han WG, Xue HD, Pan WD. *Bronchogenic cyst of stomach: report of one case.* Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao. 2019;41(4):572–4.
24. Sun L, Lu L, Fu W, Li W, Liu T. *Case report gastric bronchogenic cyst presenting as a gastrointestinal stromal tumor.* Int J Clin Exp Pathol., 2015;8(10):13606-12.
25. Martin R, Sanz E, de Vicente E, Ortega P, Labrador E, Paumard A, Quijano Y, Santamaria L. *Differential diagnosis of asymptomatic retroperitoneal cystic lesion: a new case of retroperitoneal bronchogenic cyst.* Eur Radiol. 2002;12(4):949–50.
26. Ubukata H, Satani T, Motohashi G, Konishi S, Goto Y, Watanabe Y, Nakada I, Tabuchi T. *Intra-abdominal bronchogenic cyst with gastric attachment: report of a case.* Surg Today. 2011;41(8):1095–100.
27. Shibahara H, Arai T, Yokoi S, Hayakawa S. *Bronchogenic cyst of the stomach involved with gastric adenocarcinoma*. Clin J Gastroenterol. 2009;2(2):80–4.
28. Sato M, Irisawa A, Bhutani MS, Schnadg V, Takagi T, Shibukawka G, Wakatsuki S, Imamura H, Takahashi Y, Sato A, Hikichi T, Obara KHashimoto Y, Watanabe K, Ohira H. *Gastric bronchogenic cyst diagnosed by endosonographically guided fine needle aspiration biopsy.* J Clin Ultrasound. 2008;36(4):237–9.
29. Kurokawa T, Yamamoto M, Ueda, Enomoto T, Inoue K, Uchida A, Kikuchi K, Ohkohchi N. *Gastric bronchogenic cyst histologically diagnosed after laparoscopic excision: report of a case.* Int Surg. 2013;98(4):455–60.
30. Li FF, Li XP, Li YS, Wang XP, Yang XC. *Gastric bronchogenic cyst mimicking adrenal Phaeochromocytoma: a case report.* Int J Surg Case Rep. 2025;131:111397.
31. Zhao Y, Ma Y, Yang L, Wu R, Zhao L, Jiang H. *Rare gastroesophageal junction tumors or cysts of bronchial origin: a case report.* Medicine (Baltimore). 2025 30;104(22):e42216.

C.Z.U.: [616.411-001+616.712]-073.756.8-089.844
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.3-83.45

SPLENOZA TORACICĂ

Elina ȘOR, dr. în șt. med., conf. univ.,
Vadim GHEORGHIȚA, cerc. șt.,
Igor MIȘIN, dr. hab. în șt. med., prof. cercet.
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova
e-mail: *elina.sor@usmf.md*

Rezumat.
Splenoza toracică reprezintă o afecțiune rară care apare ca urmare a autotransplantării țesutului splenic în cavitatea toracică după leziuni splenice și diafragmatice. De cele mai multe ori este asimptomatică și este diagnosticată accidental prin radiografie toracică de rutină sau tomografie computerizată toracică. Investigația cu scintigrafie folosind ^{99m}Tc permite identificarea precisă a țesutului splenic și poate preveni o intervenție chirurgicală inutilă și potențial periculoasă.
Cuvinte cheie: splenoza toracică, traumatism splenic, diagnosticul, managementul.

Summary. Thoracic splenosis.
Thoracic splenosis is a rare pathology that develops as a result of autotransplantation of splenic tissue into the thoracic cavity following splenic and diaphragmatic injury.
It is mostly asymptomatic and is incidentally diagnosed using regular chest radiography or thoracic computed tomography. Iinvestigation with ^{99m}Tc scans can identify splenic tissue quite accurately may prevent an unnecessary and potentially harmful operation.
Key words: thoracic splenosis, splenic injury, diagnosis, management.

Резюме. Торакальный спленоз.
Торакальный спленоз – редкая патология, возникающее в результате аутотрансплантации селезёночной ткани в грудную полость после травмы селезёнки и диафрагмы. В большинстве случаев оно протекает бессимптомно и выявляется случайно при проведении стандартной рентгенографии грудной клетки или компьютерной томографии грудной клетки. Радионуклидное сканирование с использованием ^{99m}Tc позволяет достоверно идентифицировать селезёночную ткань и может предотвратить ненужное и потенциально опасное хирургическое вмешательство.
Ключевые слова: торакальный спленоз, повреждение селезенки, диагностика, лечение.

Introducere.

Splenoza reprezintă o afecțiune rară benignă dobândită definită drept ca autotransplantare a țesutului splenic în locuri ectopice după un traumatism lienal [1 – 62]. Deși splenoza abdominală și pelvină sunt formele cel mai frecvent (65%) raportate, splenoza toracică (ST) este descrisă în 18% de pacienți ca un nodul pleural sau pulmonar periferic asimptomatic, descoperit accidental în timpul studiilor imagistice sau intervențiilor chirurgicale efectuate pentru alte afecțiuni [1, 2, 3, 7, 9]. Majoritatea cazurilor de ST sunt asimptomatice, iar patologia este identificată la câțiva ani după leziunea splinei [1 – 62].

Scopul lucrării.

Revizuirea literaturii cu privire la splenoza toracică.

Materiale și metode.

Pentru realizarea acestui articol am studiat sursele bibliografice din bazele de date on-line PubMed și Google Scholar. Căutarea a fost efectuată după următoarele cuvinte cheie: „thoracic splenosis”, „splenosis”, „splenic injury” și „management”.

Rezultate și discuții.

Prelucrarea articolelor din bazele de date susmenționate, în concordanță cu criteriile de căutare și conform PRISMA, au evidențiat 68 de cercetări raportate până la 2025 din literatura de specialitate, care au fost utilizate pentru dezvoltarea și realizarea ideilor principale ale acestei tematici.

Splenoza toracică reprezintă o afecțiune rară care apare ca urmare a autotransplantării țesutului splenic în cavitatea toracică după leziuni splenice și diafragmatice [1 – 9]. Majoritatea cazurilor de ST sunt asimptomatice și diagnosticate în cursul unei evaluări a leziunilor pleuropulmonare identificate accidental [1 – 15]. Având în vedere intervalul lung dintre traumatismul inițial și descoperirea acestuia, splenoza toracică este rareori luată în considerare în diagnosticul diferențial al nodulilor și formațiunilor pulmonare sau pleurale pe stângă [1, 3], ceea ce poate

duce la investigații extinse și la proceduri diagnostice invazive inutile, inclusiv toracotomie [1 – 9].

Aspectul istoric.

Prima mențiune de splenoză a fost publicată în 1896 de către Albrecht H. [64], care a raportat despre detectare, în timpul autopsiei unui bărbat în vârstă de 25 de ani, a peste 400 de noduli splenici distribuiți pe întregul peritoneu, însă el nu a specificat niciun istoric de traumă în anamneza pacientului [1, 63, 64]. Ulterior, Shaw și Shafi în 1937 au descris primul caz de ST detectat similar la autopsie la un egiptean în vârstă de 20 de ani [1, 3, 4], iar Buschbinder și Liphoff în 1939 au introdus în practica medicală de zi termenul de „*splenoza*“ pentru implanturi peritoneale în urma unei leziuni splenice [1, 8, 63]. Cea mai cuprinzătoare revizuire a literaturii anglo-saxone legate de ST din baza de date on-line PubMed a fost publicată de Khan AM et al., prezentând 66 de cazuri, descrise până la 2011 [1]. Respectiv, până în prezent literatura de specialitate a fost limitată la câteva rapoarte de caz, în total fiind publicate aproximativ 100 de cazuri [1 – 62].

Aspectul epidemiologic.

Conform literaturii de specialitate splenoza toracică se detectă atât la adulți precum și la copii, vârsta variind de la 15 până la 79 de ani, iar cercetarea confirmă predominarea semnificativă a incidenței ST la bărbați aproximativ în 76% din toate cazurile [1 – 62].

Aspectul etiopatofiziologic.

Conform Harb N et al. (2024) [4], din punct de vedere istoric, plăgile prin arma de foc au fost cea mai frecventă cauză a ST, reprezentând aproximativ 50% din cazurile din literatura de specialitate, iar accidentele rutiere (36%) ocupă locul doi, însă această proporție crește în timp [1, 3, 4]. Cercetarea confirmă că în anamneză la majoritatea pacienților se menționează traumatism toracoabdominal cu splenectomie, doar într-un caz raportat de către Wojcik J et al. [51] nu este specificat volumul intervenției chirurgicale suportate. Revizuirea a 66 de cazuri raportată de către Khan AM et al. [1] a evedențiat că lezarea diafragmei a fost identificată în timpul intervențiilor chirurgicale la 45% de pacienți, alți autori nu au menționat acest fapt în publicațiile lor. Intervalul dintre traumatismul inițial și descoperirea splenozei toracice a variat între 3 și 49 de ani [1 – 62].

Conform Ullah T et al (2022), splenoza toracică apare ca urmare a unei rupturi simultane a diafragmei și a splinei, astfel țesutul splenic penetrează în hemitoracele stâng și proliferează pe suprafața seroasă a pleurei și începe procesul de însămânțare [2], primind alimentare din fluxul sanguin înconjurător (în cazul ST - din circulația pulmonară) [1]. Țesutul splenic matur histologic se formează treptat odată cu dezvoltarea propriei rețele vasculare. [1].

Cercetarea confirmă că examinarea microscopică a nodulilor detectă că vasele sangvine nu pătrund printr-un hilus desemnat, ci se ramifică în vase mai mici, care penetrează capsula colagenoasă în jurul circumferinței sale [1]. Capsula nu are fibre musculare netede sau elastice bine dezvoltate, este slab exprimată și trece în țesuturile înconjurătoare; iar septurile au o structură similară și provin din țesuturile adiacente. Pulpa splenică este identică cu cea normală – cu prezența foliculilor limfoizi și a trabeculelor de severitate variabilă [1, 2].

Aspectul clinic. O cercetare a literaturii demonstrează că majoritatea cazurilor raportate au fost asimptomatice și sunt diagnosticate în cursul unei evaluări a leziunilor pulmonare descoperite accidental sau la autopsie [1 – 15]. Dintre cele simptomatice marcajul clinic este destul de variabil: dureri toracice [2, 7, 52 – 54], tusă [4 – 6, 57 – 59, 62], hemoptizie [60, 61], febră [4 – 6, 55 – 59]. Conform Khan AM et al. [1], spre deosebire de forma abdominală, splenoza toracică este aproape niciodată însoțită de hemoragii sau tulburări hematologice.

Aspectul diagnostic.

Conform unui număr de studii, diagnosticul de ST este dificil, deoarece nodulii pleurali pot fi confundați cu o patologie malignă intratoracică, ceea ce îi determină pe medici să efectueze proceduri diagnostice invazive, cum ar fi biopsia cu ac sau biopsia prin chirurgie toracică video-asistată (VATS) [2, 32]. O evaluare detaliată a anamnezei cu detectarea nodulilor pulmonare periferice sau pleurale pot ajuta la sugerarea diagnosticului [1 – 15, 27, 33, 37, 48, 49, 65 – 67].

Evaluarea *testelor de laborator* de rutină deseori prezintă limite normale și nu poate distinge procesul de alte cauze ale patologiei toracice [1]. Absența corpilor Howell-Jolly, a eritrocitelor cu fose și a siderocitelor într-un frotiu de sânge periferic indică funcționarea țesutului splenic [1, 65 – 67].

Cercetarea literaturii detectă că utilizarea pe scară largă a metodelor imagistice, cum ar fi radiografie toracică simplă, tomografie computerizată, scintigrafie folosind ^{99m}Tc a dus la o creștere a recunoașterii accidentale a splenozei toracice la pacienții asimptomatici [1 – 15, 32, 46, 48]. Majoritatea pacienților cu ST, care au prezentat schimbări patologice la radiografia toracică, ulterior au fost supuși tomografiei computerizate sau imagisticii prin rezonanță magnetică. Datele literaturii confirmă

predominarea semnificativă a leziunilor multiple cu localizare pe partea stângă a toracelui, preponderent subpleurale, dimensiunile variind de la 0,5 la 7,0 cm [1 – 62].

Conform Khan et al [1], leziunile multiple pleurale asimptomatice pe stângă, combinate cu antecedente de traumatism toracoabdominal și splenectomie, sunt constatări cheie care ar trebui să alerteze asupra suspiciunii de ST, care poate fi ulterior confirmată cu precizie prin imagistică radionuclidă. Descoperirea imagisticii cu radionuclizi în 1967 are un rol important în diagnosticul ST, deoarece ^{99m}Tc-SC este sechestrat în sistemul reticuloendotelial și, prin urmare, poate detecta țesutul splenic ectopic [1 – 5, 33, 37, 48, 49, 51, 65]. Eritrocitele deteriorate termic cu ^{99m}Tc și trombocitele marcate cu indiu-111 sunt considerate mai sensibile și specifice pentru diagnosticul sechestrării și fagocitozei splenice [1, 33, 37, 48, 49, 51, 65].

Toracoscopia video-asistată (VATS) este o metodă consacrată pentru diagnosticarea și, în unele cazuri, tratarea patologiilor pleuropulmonare; cu toate acestea, limitată în splenoza toracică din cauza aderențelor pleurale groase și a nodulilor dificil de accesat, care pot necesita toracotomie [1, 62]. Astfel imagistică radionuclidă este de preferat pentru diagnosticarea splenozei toracice.

Managementul.

Revizuirea literaturii detectă că ST are toate funcțiile unei spline normale [1 – 5]. Cercetarea confirmă că incidența sepsisului este semnificativ mai mică la pacienții splenectomizați cu splenoză decât la cei fără aceasta [1 – 5]; acest fapt a fost atribuit tuftsinei, o proteină derivată din molecula de imunoglobulină necesară pentru fagocitoza bacteriilor încapsulate [1, 67, 68]. În plus, la pacienții splenectomizați s-a demonstrat că numărul de globule roșii cu denivelări în frotiurile de sânge periferic este semnificativ mai mic la pacienții cu splenoză după traumă decât la cei care au suferit o splenectomie electivă, indicând capacitatea implanturilor splenice de a îndepărta globulele roșii defecte și senescente [67, 68].

Prin urmare, îndepărtarea chirurgicală a țesutului splenic în ST nu este recomandată, cu excepția pacienților simptomatici cu boli hematologice [1 – 5]. De asemenea, nu se indică tratamentul chirurgical pacienților la care țesutul splenic ectopic protejează împotriva infecțiilor bacteriene sistemice încapsulate, care pot fi o problemă gravă la pacienții fără splină [1 – 5, 61, 66, 67].

Concluzii.

Splenoza toracică rămâne o constatare rară în practica clinică și reprezintă autotransplantarea țesutului splenic în cavitatea toracică după leziuni splenice și diafragmatice. Incidența ST este cu siguranță subestimată, deoarece sunt asimptomatice în majoritatea cazurilor și sunt descoperite întâmplător prin metode imagistice. Este necesar de menținut un indice ridicat de suspiciune de splenoza toracică în diagnosticul diferențial al formațiunilor hemitoracelui stâng la pacienții cu antecedente de leziuni toracoabdominale și splenectomie, iar investigația cu scintigrafie folosind ^{99m}Tc permite identificarea precisă a țesutului splenic și poate evita necesitatea unei evaluări invazive pentru un neoplasm primar sau secundar și intervenții chirurgicale inutile cu păstrarea țesutului splenic funcțional.

Bibliografie.

1. Khan AM, Manzoor K, Malik Z, Avsar Y, Shim C. *Thoracic splenosis: know it--avoid unnecessary investigations, interventions, and thoracotomy.* Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2011;59(4):245-253.
2. Ullah T, Chauhan S, Friedman J, Yoeli G, Mora M, Thurm CA. *Calcification in Thoracic Splenosis.* Case Rep Pulmonol. 2022;2022:9538355.
3. Yammine JN, Yatim A, Barbari A. *Radionuclide imaging in thoracic splenosis and a review of the literature*. Clin Nucl Med. 2003;28(2):121-123.
4. Harb N, Fattore J, Saththianathan M, Parsons S. *Thoracic splenosis: Precision medicine can prevent thoracic surgery.* Respirol Case Rep. 2024;12(11):e70067.
5. Ajala O, Yoe L, Decatur T, Cole O. *Thoracic Splenosis in the Setting of Abdominal Trauma.* Cureus. 2022;14(8):e27851.
6. Ha YJ, Hong TH, Choi YS. Thoracic Splenosis after Splenic and Diaphragmatic Injury. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;52(1):47-50.
7. Tian S, Cai Y, Tian W. *Thoracic splenosis mimicking Castleman's disease: A case report and review of the literature.* Asian J Surg. 2022;45(7):1480-1481.
8. Buchbinder JH, Lipkoff CJ. *Splenosis: Multiple peritoneal splenic implants following abdominal injury. A report of a case and review of the literature.* Surgery. 1939;6:927–34.
9. Fremont RD, Rice TW. *Splenosis: a review*. South Med J. 2007;100(6):589-593.
10. Le Bars F, Pascot R, Ricordel C, Corbineau H, Verhoye JP, Richard De Latour B, Rouzé S. *Thoracic splenosis: Case report of a symptomatic case*. Chin J Traumatol. 2020;23(3):185-186.
11. Maddamma S, Owusu-Ansah KG, Barreiro T. *Posttraumatic thoracic splenosis in a 77-year-old patient after a motor vehicle accident.* Respir Med Case Rep. 2023;44:101860.
12. Dahal S, Koju R, Shrestha B, Karki T, Bade S. *Spleen in the thorax: A case report on traumatic diaphragmatic rupture*. Int J Surg Case Rep. 2020;77:664-667.
13. Desbuquoit D, Van Hecke S, Even P, Parizel PM, van Meerbeeck JP, Snoeckx A. *Pleural nodules and*

mediastinal lymphadenopathy in a smoker: An unusual case report. Case Rep Oncol. 2016;9(2):488-492.
14. Gelsomino F, Castellani MR, Marchianò A, Duca M, Mariani P, Aliberti G, Maccauro M, Duranti L, Capri G, de Braud FG, Bianchi GV. *Pitfalls in oncology: a unique case of thoracic splenosis mimicking malignancy in a patient with resected breast cancer*. J Thorac Dis. 2016;8(6):E403-7.
15. Kosydar SR, Sanchirico PJ, Pfeiffer DC. *A case of thoracoabdominal splenosis.* Radiol Case Rep. 2019;15(1):7-10.
16. Maiti A, Cherian SV, Estrada-Y-Martin RM. *Thoracic splenosis mimicking pleural mass: the importance of clinical history*. QJM. 2017;110(4):241-242.
17. Niu Y, Liu W, Xian L, Liu T, Huang C, Yang S. *Thoracic splenosis presenting as pulmonary space-occupying lesion*. BMC Surg. 2018;18(1):119.
18. Föh B, Sieren MM, Both M, Seeger M, Günther R. *Extensive intrathoracic and intraperitoneal splenosis mimicking mesothelioma: a case report*. J Med Case Rep.;16(1):73.
19. Gleason JB, Hadeh A, Diacovo MJ, Schroeder JR. *Combined intrathoracic and subcutaneous splenosis discovered 51 years after abdominal trauma*. Case Rep Pulmonol. 2015;2015:969067.
20. Julian K, Vasekar M. *Thoracic splenosis: an important consideration in oncology patients*. BMJ Case Rep. 2023;16(11):e257091.
21. Matthews A, Chesser M, Mand J, Thomas A. A *Growth opportunity: Thoracic splenosis*. Am J Med. 2017;130(4):420-422.
22. Mehmood F, Murtaza MM, Ali S, Ashraf A. *Thoracic splenosis - A necessary differential diagnosis for pleural based nodules with history of thoracoabdominal trauma*. Pak J Med Sci. 2022;38(3Part-I):766-769.
23. Rudenko MS, Motus IY, Saloutin MV. *Klinicheskii sluchai posttravmaticheskogo grudnogo splenoza [Post-traumatic thoracic splenosis].* Khirurgiia (Mosk). 2021;(9):100-102.
24. Ali A, Sirikonda NS. *Thoracic splenule (Post-traumatic autotransplantation of splenic tissue).* Am J Med Sci. 2020;359(4):252-253.
25. Chemouni D, Laas O, Caporossi JM, Coze S, Panuel M, Chaumoitre K. *A rare cause of pleural nodules: thoracic splenosis.* Diagn Interv Imaging. 2014;95(11):1103-4.
26. Ferrer Marrero TM, Prieto-Centurion V, Jaffe HA. *Thoracic splenosis: History is the key.* Respir Med Case Rep. 2017;22:251-253.
27. Graziani T, Baldari G, Sammartano A, Scarlattei M, Migliari S, Pescarenico MG, Cidda C, Bola S, Ruffini L. *SPECT/CT with 99mTc labelled heat-denatured erythrocyte to detect thoracic and abdominal splenosis.* Acta Biomed. 2020;91(4):e2020098.
28. Choi MG, Woo W, Chang JY, Kim BJ, Kim Y, Moon DH, Lee S. *Combined intrathoracic and abdominal splenosis.* Am J Case Rep. 2022;23:e937902.
29. Jankharia B. *Thoracic splenosis: A curious case of thoracic masses*. Natl Med J India. 2022;35(2):93-94.
30. Kim JM, Lee SM, Choi J, Lyu J, Lee MS. *Two rare cases of intrathoracic splenosis and subcutaneous splenosis: Spleen scintigraphy avoided the need for invasive procedures*. Nucl Med Mol Imaging. 2016;50(1):76-9.
31. Quiroga J, García-Prim JM, Aliste C. *Pleural thoracic splenosis 17 years after thoracoabdominal blunt trauma.* Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2014;22(5):632.
32. Remtulla M, Drury NE, Kaushal NA, Trotter SE, Kalkat MS. *Thoracic splenosis masquerading as advanced lung cancer.* Thorax. 2017;72(2):189-190.
33. Rodrigue PD, Fakhri AA, Lim JT. *Scintigraphic diagnosis of intrathoracic splenic implants masquerading as malignancy.* J Nucl Med Technol. 2016;44(4):267-268.
34. Arish N, Rokach A, Jarjou'i A, Bogot N, Halperen IH, Md MD, Golomb E, Izbicki G. *Thoracic splenosis: The importance of history taking.* Isr Med Assoc *J*. 2022;24(1):61-63.
35. Baldolli A, Coeuret S, Le Pennec V, Agostini D, Verdon R. *Thoracic splenosis mimicking a pleuropneumonia: A case report.* Medicine (Baltimore). 2017;96(29):e7552.
36. Bramos A, Stengle J. *Chest wall subcutaneous splenosis after remote trauma.* Surgery. 2016;159(6):1689-1690.
37. Sawhney H, Gandhi D, Parmar G, Serhal M, Miller FH, Magnetta M. *Post-traumatic intrathoracic splenosis and role of Tc-99m Sulfur colloid scintigraphy in confirmation*. Radiol Case Rep. 2021;16(9):2742-2745.
38. Sönmez Ö, Kılıç B, Turna A. *Thoracic splenosis mimicking pleural tumor after firearm injury: A case report with long-term follow-up.* Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2022;28(2):222-224.
39. Araújo MJ, Cunha J, Ferreira L. *Thoracic splenosis, a challenging diagnosis.* Arch Bronconeumol (Engl Ed). 2021;57(5):369.
40. Buttar SN, Ravn J. *Intrathoracic splenosis without clinical evidence of diaphragmatic rupture.* Ann Thorac Surg. 2019;108(4):e221-e222.
41. Chen J, Russo R, Yung G, Yeong C, Mansberg R. *False positive metastatic disease due to combined thoracic and subcutaneous splenosis*. Radiol Case Rep. 2023;19(3):872-875.
42. Pleša T, Ždrale S, Batinić-Škipina D, Kovačević M, Jurišić V, Lalović N, Petković N. *Symptomatic isolated thoracic splenosis 11 years after abdominal trauma – Case report*. Srp Arh Celok Lek. 2016;144(9-10):541-4.
43. Sánchez Aguilar M, Fernández López R, Tirado Hospital JL, García Gómez FJ. *Thoracoabdominal splenosis.* Med Clin (Barc). 2017;148(5):242.
44. Tutar O, Bakan S, Samanci C, Nurili F, Sayman HB, Akman C. *Thoracic splenosis after a gunshot: diffusion-weighted MRI findings.* Pol J Radiol. 2015;80:89-92.

45. Williams K, Simpson G. *Thoracic splenosis: diagnosis without invasive investigations*. Respirol Case Rep. 2017;5(6):e00274.
46. Pessôa FM, de Melo AS, Souza AS Jr, de Souza LS, Hochhegger B, Zanetti G, Marchiori E. *Applications of Magnetic Resonance Imaging of the thorax in pleural diseases: A state-of-the-art review.* Lung. 2016;194(4):501-9.
47. Soraru J, Cardaci G. *Anterior mediastinal mass due to thoracic splenosis.* BMJ Case Rep. 2015;2015:bcr2014208376.
48. Thampy R, Thupili CR. *Thoracic splenosis: correct imaging diagnosis prevents invasive procedures like biopsy and thoracoscopy.* BMJ Case Rep. 2018;2018:bcr2018227355.
49. Tokuyama K, Inoue Y, Matsunaga K, Hamaguchi Y, Sekimoto S. *^{99m}Tc-Sn-colloid SPECT/CT in thoracic splenosis after esophageal cancer surgery*. Asia Ocean J Nucl Med Biol. 2024;12(1):61-64.
50. Tulinský L, Ihnát P, Mitták M, Guňková P, Zonča P. *Intrathoracic splenosis - lesson learned: a case report*. J Cardiothorac Surg. 2016;11(1):72.
51. Wojcik J, Grodzki T, Kozlowska I, Urbanski S, Kubisa B. *Usefulness of the scintigraphic assessment of the thoracic sple nosis: a case report.* Pneumonol Alergol Pol 2008;76(6):456–9.
52. Limonard G, Joosten J, Berk Y, De Kievit I, Zomer S, Keemers M. *A 37-year-old woman with an incidentally found mediastinal nodule*. Chest 2008;133(6):1508–11.
53. Papakonstantinou C, Christoforidis E, Vasiliadis K, Kanellos I, Zarogoulidis K. *Thoracic splenosis twenty-nine years after traumatic splenectomy mimicking intrathoracic neoplasm.* Eur Surg Res 2005;37(1):76–8.
54. Naylor MF, Karstaedt N, Finck SJ, Burnett OL. *Noninvasive methods of diagnosing thoracic splenosis.* Ann Thorac Surg 1999;68(1):243–4.
55. McKeen S, Dharsono F. *Thoracic splenosis: diagnosis of a case based on history and computerized tomography fi ndings.* Australas Radiol 2007; 51 Suppl:B246-B249.
56. Backhus LM, Bremner RM. *Images in clinical medicine: intrathoracic splenosis after remote trauma.* N Engl J Med 2006;355(17):1811.
57. Sarda R, Sproat I, Kurtycz DF, Hafez R. *Pulmonary parenchymal splenosis.* Diagn Cytopathol 2001;24(5):352–5.
58. Buchino JJ, Buchino JJ. *Thoracic splenosis.* South Med J 1998;91(11):1054–6.
59. Carlson BR, McQueen S, Kimbrell F, Humphreys S, Gentry HL, Esbenshade A. *Thoracic splenosis: diagnosis of a case by fine needle aspiration cytology*. Acta Cytol 1988;32(1):91–3.
60. Syed S, Zaharopoulos P. *Thoracic splenosis diagnosed by fine needle aspiration cytology: a case report.* Diagn Cytopathol 2001;25(5):321–4.
61. Cordier JF, Gamondes JP, Marx P, Heinen I, Loire R. *Thoracic splenosis presenting with hemoptysis*. Chest 1992;102(2): 626–7.
62. Tsunezuka Y, Sato H. *Thoracic splenosis; from a thoracoscopic viewpoint.* Eur J Cardiothorac Surg 1998;13(1):104–6.
63. Sor E, Malcova T, Scerbatiuc-Condur C, Misin I. *Hepatic splenosis.* Arta Medica. 2020;74(1):42–45.
64. Albrecht H. *Ein fall von sehr zahlreichen, uber das ganze peritoneum versprengten Nebenmilzen*. Beitr Pathol Anat. 1896; 20:513–27.
65. Armas RR. *Clinical studies with spleen specific radiolabeled agents.* Semin Nucl Med 1985;15(3):260–2.
66. Bordlee RP, Eshaghi N, Oz O. *Thoracic splenosis: MR demonstration.* J Thorac Imaging 1995;10(2):146–9.
67. Pearson HA, Johnston D, Smith KA, Touloukian RJ. *The born-again spleen: return of splenic function after splenectomy for trauma.* N Engl J Med 1978;298(25):1389–92.
68. Zoli G, Corazza GR, Wood S, Bartoli R, Gasbarrini G, Far thing MJ. *Impaired splenic function and tuftsin deficiency in patients with intestinal failure on long term intravenous nutrition*. Gut 1998;43(6):759–62.

CZU: 611.831.81:616.28-008.14:004.8
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.3-83.46

PROGRESE ÎN TEHNOLOGIILE IMPLANTABILE UTILIZATE ÎN REABILITAREA AUDITIVĂ A PACIENȚILOR CU SURDITATE SEVERĂ ȘI PROFUNDĂ

Sergiu VETRICEAN, dr. hab. în șt. med., conf. universitar,
Radu-Dorin LUNGU, student
IP Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu”, Chișinău, Republica Moldova
e-mail: *lunguradudorin2002@gmail.com*

Rezumat.
În surditatea severă sau profundă, aparatele auditive convenționale devin ineficiente, fiind necesare soluții implantabile avansate, precum implanturile cohleare, de trunchi cerebral, sistemele hibride electro-acustice și implanturile ancorate osos. Inovațiile - de la electrozi atraumatici și procesoare cu algoritmi de inteligență artificială, la inserție asistată robotic - au îmbunătățit percepția sonoră, rata de succes chirurgicală și integrarea socială, conturând noi direcții pentru reabilitarea auditivă personalizată și integrarea rapidă a tehnologiilor emergente în practică.
Cuvinte cheie: implant cohlear, reabilitare auditivă, inteligență artificială.

Summary. Advances in implantable technologies used in auditory rehabilitation of patients with severe and profound hearing loss.
In cases of severe or profound hearing loss, conventional hearing aids become ineffective, requiring advanced implantable solutions such as cochlear implants, auditory brainstem implants, electro-acoustic hybrid systems, and bone-anchored hearing systems. Innovations - from atraumatic electrodes and sound processors with artificial intelligence algorithms to robot-assisted insertion - have improved sound perception, surgical success rates, and social integration, outlining new directions for personalized auditory rehabilitation and the rapid integration of emerging technologies into clinical practice.
Keywords: cochlear implant, auditory rehabilitation, artificial intelligence.

Резюме. Достижения в области имплантируемых технологий, используемых для слуховой реабилитации пациентов с тяжёлой и глубокой тугоухостью.
При тяжёлой или глубокой потере слуха традиционные слуховые аппараты становятся неэффективными, что требует применения передовых имплантируемых решений, таких как кохлеарные имплантаты, имплантаты ствола мозга, электро-акустические гибридные системы и костно-анкерованные слуховые системы. Инновации – от атравматичных электродов и звуковых процессоров с алгоритмами искусственного интеллекта до роботизированной помощи при имплантации – улучшили качество звукового восприятия, показатели хирургического успеха и социальную интеграцию, определяя новые направления персонализированной слуховой реабилитации и быстрой интеграции передовых технологий в клиническую практику.
Ключевые слова: кохлеарный имплант, слуховая реабилитация, искусственный интеллект.

Introducere.

Surditatea severă și profundă reprezintă o cauză majoră de dizabilitate auditivă, afectând dezvoltarea comunicării, integrarea socială și calitatea vieții [1, 3]. În ultimii ani, progresele în tehnologiile implantabile – precum implanturile cohleare, implanturile de trunchi cerebral, sistemele hibride electro-acustice și implanturile ancorate osos - au revoluționat opțiunile terapeutice, oferind pacienților rezultate auditive și funcționale semnificativ îmbunătățite [5, 8].

Tehnicile chirurgicale minim invazive, procesarea digitală avansată și integrarea cu dispozitive inteligente au permis adaptarea rapidă și personalizarea reabilitării [10, 12]. Organizația Mondială a Sănătății estimează că, în anul 2024, peste 430 de milioane de persoane trăiesc cu pierdere auditivă invalidantă, subliniind importanța accesului la soluții moderne de reabilitare [2].

Scopul cercetării.

Analiza și sintetiza progreselor recente în tehnologiile implantabile utilizate în reabilitarea auditivă a pacienților cu surditate severă și profundă, evidențiind tipurile de dispozitive, indicațiile, avantajele, limitările și perspectivele lor de dezvoltare.

Materiale și metode.

A fost realizată o revizuire integrativă a literaturii de specialitate, utilizând articole publicate între anii

2021 și 2025, identificate prin căutări în baze de date științifice internaționale precum PubMed, Scopus și Web of Science. Au fost incluse studii clinice, meta-analize, revizuiri sistematice, teze și rapoarte ale World Health Organization referitoare la implanturile cohleare, implanturile de trunchi cerebral, sistemele hibride electro-acustice și implanturile ancorate osos. Selecția articolelor a fost realizată pe baza relevanței pentru tema cercetării și a calității metodologice. Informațiile extrase au fost sintetizate și prezentate comparativ, subliniind evoluțiile tehnologice, rezultatele clinice, provocările și perspectivele viitoare în domeniul reabilitării auditive.

Rezultate și discuții.

Rezultatele analizei literaturii evidențiază progresele semnificative în tehnologiile implantabile utilizate pentru reabilitarea auditivă, aceste soluții diversificate fiind grupate în patru categorii principale, fiecare cu indicații specifice, beneficii și limitări proprii.

Implantul cohlear: principii, indicații și evoluții tehnologice.

Implantul cohlear este un dispozitiv medical destinat pacienților cu pierdere auditivă neurosenzorială severă–profundă, care nu obțin beneficii funcționale adecvate de la aparatele auditive convenționale. Structura acestuia cuprinde o componentă externă (microfon, procesor de sunet, transmițător) și o componentă internă (receptor–stimulator, electrod intracohlear) [3, 5].

Progresele tehnologice recente au urmărit reducerea traumatismului chirurgical, optimizarea designului electrozilor și îmbunătățirea procesării digitale a sunetului, determinând o creștere a fidelității auditive și o adaptare mai rapidă [6, 8]. Noile platforme software integrează algoritmi de inteligență artificială pentru adaptarea automată la mediu, oferind o experiență auditivă personalizată [9].

Implantul de trunchi cerebral și sistemele hibride electro-acustice.

● **Implantul de trunchi cerebral (Auditory Brainstem Implant – ABI)** este indicat pacienților la care implantul cohlear nu este posibil (ex. aplazie cohleară, leziuni ireversibile ale nervului auditiv, neurofibromatoza tip 2) [10, 19]. Dispozitivul ocolește cohleea și nervul auditiv, stimulând direct nucleii cohleari din trunchiul cerebral. Deși rezultatele sunt, în general, mai modeste comparativ cu implantul cohlear, ABI poate restabili percepția sunetelor de mediu și recunoașterea limitată a vorbirii [20].

● **Sistemele hibride electro-acustice** combină stimularea electrică pentru frecvențele înalte cu amplificarea acustică pentru frecvențele joase, fiind indicate pacienților cu resturi auditive utile în gama joasă [11, 13]. Acest concept permite o percepție mai naturală a muzicii și îmbunătățește recunoașterea vorbirii în medii zgomotoase [18], cu beneficii funcționale superioare față de implanturile cohleare standard la pacienții atent selectați [15].

Implanturile ancorate osos (BAHS).

Implanturile ancorate osos (Bone Anchored Hearing Systems – BAHS) transmit vibrațiile sonore direct către urechea internă prin conducție osoasă, ocolind urechea externă și medie [9, 12]. Acestea sunt indicate în hipoacuzii de transmisie severe, malformații ale conductului auditiv extern sau surditate unilaterală [15]. Modelele actuale, precum BONEBRIDGE și Ponto, asigură o fixare stabilă, estetică îmbunătățită și o calitate superioară a sunetului. Progresele recente includ procesare digitală avansată și conectivitate wireless, facilitând integrarea cu dispozitive mobile și sisteme de asistență auditivă [12, 15]. Studiile au demonstrat creșterea semnificativă a inteligibilității vorbirii și a satisfacției pacientului [9].

Tehnologii emergente în implanturile auditive.

Direcțiile actuale de cercetare vizează creșterea performanței, reducerea vizibilității componentelor externe și îmbunătățirea experienței auditive în medii complexe. Printre acestea se numără implanturile complet implantabile, care includ sursa de energie și procesorul în interiorul corpului, eliminând necesitatea componentelor externe vizibile [4, 6].

O altă linie de dezvoltare o constituie integrarea inteligenței artificiale în procesarea semnalului auditiv, permițând adaptarea automată la diferite medii sonore și optimizarea recunoașterii vorbirii în zgomot [14, 16, 25]. Miniaturizarea componentelor, utilizarea materialelor biocompatibile avansate și dezvoltarea de sisteme cu încărcare inductivă fără fir contribuie la creșterea fiabilității și la reducerea necesității intervențiilor de întreținere [3, 19].

Implanturile auditive moderne au demonstrat o creștere semnificativă a percepției vorbirii, inclusiv în medii acustice dificile, îmbunătățind concomitent calitatea vieții și integrarea socială a pacienților, atât la adulți, cât și la pacienți pediatrici [3, 5, 7, 17]. Beneficiile cognitive și emoționale se reflectă în reducerea izolării sociale și în îmbunătățirea performanțelor școlare și profesionale [11, 15].

Cu toate acestea, persistă provocări majore, precum costul ridicat al dispozitivelor, accesul limitat în țările cu venituri mici și lipsa implementării uniforme a programelor de screening auditiv neonatal [8, 18, 20-21]. La acestea se adaugă disparitățile geografice și deficitul de instruire a personalului medical specializat, factori ce influențează negativ ratele de implantare.

Tabelul 1.

Sinteza principalelor tipuri de implanturi auditive - caracteristici, indicații și limitări - în reabilitarea surdității severe și profunde

Tip implant	Indicații principale	Avantaje	Limitări
Implant Cohlear (CI)	Surditate neurosenzorială severă/profundă bilaterală	Îmbunătățirea inteligibilității vorbirii, rezultate auditive stabile pe termen lung, aplicabil și la copii	Necesită intervenție chirurgicală și reabilitare îndelungată
Implant de trunchi cerebral (ABI)	Aplazie cohleară, leziuni ale nervului auditiv, neurofibromatoză tip 2	Singura opțiune când implantul cohlear nu este posibil; restabilește percepția sunetelor	Rezultate funcționale mai reduse, risc chirurgical crescut
Sistem hibrid electro-acustic (EAS)	Resturi auditive funcționale în gama joasă	Sunet perceput mai natural, îmbunătățirea recunoașterii muzicii	Posibilă pierdere a restului auditiv rezidual
Ancorat osos (BAHS)	Hipoacuzii de transmisie, surditate unilaterală	Îmbunătățirea inteligibilității vorbirii, confort sporit în utilizare	Necesită integrare osoasă, rezultat estetic variabil

Aceste aspecte subliniază necesitatea unor strategii integrate care să combine inovațiile tehnologice cu măsuri de accesibilitate și formare profesională. Pentru a depăși aceste provocări, perspectivele viitoare includ extinderea tele-audiologiei pentru monitorizarea la distanță, dezvoltarea de soluții personalizate bazate pe profilul auditiv și genetic al pacientului, precum și intensificarea programelor de prevenție și educație auditivă [24, 25].

Concluzii.

Tehnologiile implantabile au revoluționat reabilitarea auditivă a pacienților cu surditate severă și profundă, oferind o recuperare funcțională semnificativă și îmbunătățind calitatea vieții. Progresele în proiectarea electrozilor, procesarea digitală și integrarea conectivității wireless au condus la dispozitive mai performante, ușor de utilizat și adaptate nevoilor individuale. Aceste avansuri au determinat creșteri semnificative ale inteligibilității vorbirii, orientării spațiale și participării sociale. Tehnologiile emergente - inclusiv integrarea inteligenței artificiale - promit o personalizare mai precisă a procesului de reabilitare, ceea ce impune extinderea accesului la tratament, formarea continuă a specialiștilor și actualizarea permanentă a protocoalelor clinice.

Bibliografie.

1. Dupont A., et al. *Résultats auditifs et qualité de vie après implantation cochléaire en France: étude prospective.* J Fr ORL. 2023;75(3):123–130.
2. Essaid B., Kheddar H., Batel N., et al. *Artificial Intelligence for Cochlear Implants: Review of Strategies, Challenges, and Perspectives.* arXiv preprint. 2024. https://arxiv.org/abs/2403.15442
3. Gundacker G., Trales D.E., Ștefănescu H.E. *Quality of life and audiological benefits in pediatric cochlear implant users in Romania: systematic review and cohort study.* J Pers Med. 2023; 13(11):1610. https://doi.org/10.3390/jpm13111610
4. Huang E.H., Chao R., Tsao Y., Wu C-M. *ElectrodeNet- A deep learning based sound coding strategy for cochlear implants.* arXiv preprint. 2023. https://arxiv.org/abs/2305.16753
5. Musleh A. *A systematic review of the clinical effectiveness of cochlear implant surgery in pediatric and adult patients.* Niger J Clin Pract. 2024; 27(7):807–818. https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_1470_21
6. Nair A.P.S., et al. *A systematic review of machine learning approaches for cochlear implant sound coding.* NPJ Digit Med. 2025; 8(1):40. https://www.nature.com/articles/s41746-025-01733-9
7. Neagoș C.M. *The role of imaging investigations in evaluation of cochlear implant candidates.* Rom J Med Imag. 2023; 10(2):85–93. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10744659/
8. Neukam J.D., et al. *Barriers to cochlear implant uptake in adults: a scoping review.* Otol Neurotol. 2024; 45(3):e195-e205. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39514420/
9. Nowak M., Kowalski P. *Implanty śli makowe u dzieci w Polsce - wyniki 2021 - 2023.* Pol Ann Med. 2024; 31(2):145–150.
10. Oh S.J., Mavrommatis M.A., Fan C.J., DiRisio A.C., Villavisanis D.F., Berson E.R., Schwam Z.G., Wanna G.B., Cosetti M.K. *Cochlear implantation in adults with single - sided deafness: a systematic review and meta - analysis.* Otolaryngol Head Neck Surg. 2023; 168(2):131-142. https://doi.org/10.1177/01945998221083283
11. Shawkey E.C., Blaylock K., Arriaga M.A. *Recent advances in cochlear implantation.* Audiol Res. 2025; 15(1):9. https://www.mdpi.com/2504-463X/6/1/9
12. Ștefănescu H.E., et al. *Reliability of Med-El cochlear implants in children in Romania.* Habilitation Thesis. 2021.
13. Tan D. *Current issues with pediatric cochlear implantation.* Eur Arch Otorhinolaryngol. 2024; 281(7):1857-1864. https://www.ejao.org/journal/view.php?doi=10.7874/jao.2024.00073

14. Tawfik K.O., Khan M.M.R., Patro A., et al. *Cochlear implantation of slim pre-curved arrays using automatic pre-operative insertion plans*. arXiv preprint. 2024. https://arxiv.org/abs/2410.18366
15. Virzob C.R.B., et al. *Efficacy of bilateral cochlear implantation in pediatric and adult patients with profound sensorineural hearing loss: a retrospective analysis in a developing European country.* J Clin Med. 2023; 12(8):2948. https://doi.org/10.3390/jcm12082948
16. Zhang G., et al. *Artificial intelligence–enabled innovations in cochlear implants.* Front Neural Eng. 2025. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC12079510/
17. Alshahrani N.A., et al. *A systematic review and meta-analysis comparing cochlear implantation benefits on speech perception*. Am J Transplant Res. 2024; 14(4):1012-1024. https://journals.lww.com/atmr/fulltext/2024/04000/a_systematic_review_and_meta_analysis_comparing.1.aspx
18. Baumgartner W.D., et al. *Barriers and challenges in hearing care and rehabilitation in low- and middle-income countries: key perspectives.* Int J Public Health. 2025. https://doi.org/10.1016/j.ijpho.2025.01.034
19. Cochlear Implant Programming: A global survey on the state-of-the-art. Global Survey Summary. 2023. https://www.bohrium.com/paper-details/cochlear-implant-programming-a-global-survey-on-the-state-of-the art/813163150529527808-16135
20. Fagan J.J., Zungu M., Kuper H. *Global access to hearing care and cochlear implantation: equity and policy.* Bull World Health Organ. 2024; 102(7):443-450. https://doi.org/10.2471/BLT.23.289102
21. WHO. Deafness and hearing loss: fact sheet. Updated 2025-02-26. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/deafness-and-hearing-loss
22. WHO. World report on hearing: 2024 update - progress and country profiles. WHO Publications. 2024. https://www.who.int/publications/i/item/9789240077565
23. Wu H.C., et al. *Prevalence of hearing loss among US adolescents aged 12 to 19 years: national trends and implications.* JAMA Network Open. 2025; 8(3):e2830088. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2025.30088
24. Wright E.J., et al. *Tele-audiology implementation during the COVID-19 pandemic and beyond: a scoping review.* Int J Audiol. 2021; 60(11):838–848. https://doi.org/10.1080/14992027.2021.1914672
25. Zhao M., et al. *Enhancing cochlear implant signal coding with scaled dot-product attention.* arXiv preprint. 2025. https://arxiv.org/abs/2504.19046

C.Z.U.: 616.211-005.1:616.89-008.441.13
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.3-83.47

MANAGEMENTUL EPISTAXISULUI ÎN URGENȚELE ORL – CONDUITĂ TERAPEUTICĂ, TACTICI DE INTERVENȚIE ȘI PARTICULARITĂȚI ÎN EPISTAXISUL ASOCIAT ALCOOLISMULUI CRONIC

Daniela ȚÎBULAC[1,2], medic rezident,
Ana-Maria BUDU[1,2], doctorand,
Daniela CERNEV[1,2], asistent universitar
Victoria BOȚAN[2], otorinolaringolog,
Denis POGOREVICI[2], otorinolaringolog,
Vasile CABAC[1,2], dr. în st.med., conf. univer., coordonator științific

[1]Catedra de otorinolaringologie, IP Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu”,
[2]Spitalul Clinic Municipal “Sfînta Treime”, Chișinău, Republica Moldova

e-mail: *vasile.cabac@usmf.md*

Rezumat.

Epistaxisul constituie una dintre cele mai frecvente urgențe otorinolaringologice, cu un spectru clinic variabil și un impact semnificativ asupra practicii medicale. Factorii de risc principali includ hipertensiunea arterială, traumatismele nazale, utilizarea de anticoagulante și afecțiunile sistemice, care influențează severitatea și recurența episoadelor hemoragice. În contextul alcoolismului cronic, afectarea hepatică, coagulopatia, trombocitopenia și fragilitatea vasculară determină episoade hemoragice mai severe, recidivante și dificil de controlat prin metode convenționale. Managementul terapeutic impune o abordare etapizată și multidisciplinară, care să integreze atât măsurile ORL standard, cât și corecția tulburărilor sistemice asociate. Aceasta trecere in revista a datelor privind epidemiologia, factorii de risc și strategiile actuale de tratament, cu accent pe particularitățile pacienților cu alcoolism cronic.

Cuvinte cheie: epistaxis, urgențe ORL, alcoolism cronic, management terapeutic.

Summary. Management of Epistaxis in ENT Emergencies – Therapeutic Approach, Intervention Tactics, and Particularities in Epistaxis Associated with Chronic Alcoholism.

Epistaxis represents one of the most common ENT emergencies, with a variable clinical spectrum and a significant impact on medical practice. The main risk factors include hypertension, nasal trauma, the use of anticoagulants, and systemic conditions, which influence both the severity and recurrence of bleeding episodes. In the context of chronic alcoholism, liver damage, coagulopathy, thrombocytopenia, and vascular fragility contribute to more severe, recurrent hemorrhagic episodes that are difficult to control through conventional methods. Therapeutic management requires a stepwise, multidisciplinary approach, integrating both standard ENT measures and the correction of associated systemic disorders. This review summarizes current data on epidemiology, risk factors, and treatment strategies, with an emphasis on the specific features of patients with chronic alcoholism.

Keywords: epistaxis, ENT emergencies, chronic alcoholism, therapeutic management.

Резюме. Менеджмент носового кровотечения в неотложных ситуациях ЛОР-практики – терапевтический подход, тактика вмешательства и особенности при носовом кровотечении, связанном с хроническим алкоголизмом.

Epistaxis является одной из наиболее частых неотложных ситуаций в оториноларингологии, отличается разнообразной клинической картиной и оказывает значительное влияние на медицинскую практику. Основные факторы риска включают артериальную гипертензию, травмы носа, применение антикоагулянтов и системные заболевания, которые определяют тяжесть и частоту рецидивов кровотечений. При хроническом алкоголизме поражение печени, коагулопатия, тромбоцитопения и повышенная ломкость сосудов обуславливают более тяжёлые, рецидивирующие и трудно контролируемые традиционными методами эпизоды кровотечений. Терапевтическое ведение требует поэтапного и мультидисциплинарного подхода, включающего как стандартные ЛОР-мероприятия, так и коррекцию сопутствующих системных нарушений. Настоящий обзор обобщает данные об эпидемиологии, факторах риска и современных стратегиях лечения, с акцентом на особенности пациентов с хроническим алкоголизмом.

Ключевые слова: *epistaxis*, ЛОР-неотложные состояния, хронический алкоголизм, терапевтическое ведение.

Introducere.

Epistaxisul reprezintă una dintre cele mai frecvente urgențe în otorinolaringologie, cu o prevalență cumulată de aproximativ 60% de-a lungul vieții și o rată de prezentare medicală estimată la 10–12% dintre cazuri[1, 2, 25]. În ciuda frecvenței ridicate, doar o parte dintre pacienți necesită tratament specializat în serviciile de urgență ORL, însă aceste situații sunt adesea acute, cu risc vital, necesitând intervenții rapide și eficiente. Din perspectiva clinică și anatomică, epistaxisul se clasifică în două forme majore: anterior și posterior. Forma anterioară este cea mai frecventă, de obicei benignă și se oprește spontan, în timp ce epistaxisul posterior, mai rar, poate fi sever hemoragic și necesită adesea proceduri invazive precum tamponamentul posterior, ligaturarea arterială sau embolizarea endovasculară [3]. Numeroși factori de risc sunt implicați în declanșarea și evoluția epistaxisului. Printre aceștia se numără hipertensiunea arterială, traumatismele nazale, expunerea la aer uscat sau iritanți chimici, utilizarea anticoagulantelor și antiagregantelor plachetare, dar și o serie de condiții sistemice precum coagulopatiile congenitale sau dobândite, insuficiența renală cronică și bolile hepatice [4]. Identificarea și controlul acestor factori reprezintă un pas esențial în prevenirea recidivelor și în individualizarea tratamentului.Studiul Etiology and clinical characteristics of primary epistaxis (2023) [5] demonstrează că epistaxisul primar se asociază cu factori de risc precum consumul de alcool, hipertensiunea și dislipidemia. În mod particular, la pacienții cu vârste între 26–40 de ani, consumul de alcool și hipertensiunea arterială constituie factori determinanți importanți. Aceste constatări subliniază necesitatea unei evaluări sistematice a statusului cardiovascular și a obiceiurilor de consum de alcool la pacienții cu episoade recurente de epistaxis, atât pentru diagnostic corect, cât și pentru prevenția recidivelor. Studiul retrospectiv realizat la Mayo Clinic (2014)[9] a evidențiat că epistaxisul recurent este puternic cu hipertensiunea arterială, diabetul zaharat,anticoagulantele insuficiența cardiacă și antecedentele de anemie. Aceste date indică necesitatea evaluării atente a profilului cardiovascular și hematologic, precum și a medicației anticoagulante la pacienții cu episoade recurente de epistaxis. Un alt studiul realizat de Hughes JM et al. (2023) Risk factors and management outcomes in epistaxis: a tertiary centre experience[6] a arătat că epistaxisul sever este frecvent asociat cu comorbidități majore precum bolile hepatice cronice, malignitățile hematologice. Pacienții cu forme severe au necesitat spitalizări mai îndelungate și au prezentat rate crescute de reintervenție, ceea ce subliniază importanța identificării și monitorizării atente a acestor categorii de risc în cadrul managementului clinic.

Un subgrup clinic particular de pacienți este reprezentat de cei cu alcoolism cronic. Consumul etanolic de lungă durată se asociază cu tulburări de coagulare secundare insuficienței hepatice, trombocitopenie și fragilitate vasculară, factori care amplifică severitatea hemoragiilor și complică managementul de urgență. În plus, acești pacienți prezintă adesea comorbidități precum hipertensiune portală, varice esofagiene sau patologie cardiovasculară, elemente ce cresc riscul de sângerări masive și recurențe. Din aceste motive, epistaxisul la pacientul alcoolic necesită o abordare multidisciplinară și adaptarea algoritmului terapeutic standard.

Având în vedere impactul epidemiologic major, variabilitatea factorilor de risc și dificultățile întâmpinate în cazurile asociate consumului cronic de alcool, se impune o analiză critică a datelor existente.

Scopul studiului.

Scopul acestei lucrări este de a evidenția aspectele clinice și terapeutice esențiale în managementul epistaxisului ca urgență ORL, cu accent pe impactul factorilor de risc și pe particularitățile întâlnite la pacienții cu alcoolism cronic.

Materiale și metode.

Revizuire narativă a literaturii publicate, realizată prin consultarea bazelor de date științifice PubMed, Hinari, Google Scholar cu privire la managementul epistaxisului în urgențele ORL și particularitățile asociate alcoolismului cronic.

Rezultate.

Managementul epistaxisului în urgențele ORL

Managementul epistaxisului în urgențele ORL presupune o abordare etapizată, cu obiective clare: stabilizarea pacientului și oprirea sângerării prin metode adaptate localizării și severității hemoragiei. Primul pas este evaluarea rapidă a funcțiilor vitale și asigurarea permeabilității căilor aeriene, întrucât hemoragiile masive pot compromite ventilația și oxigenarea [10,11,12]. Monitorizarea tensiunii arteriale, a pulsului și a saturației de oxigen este obligatorie, iar în caz de instabilitate hemodinamică se instituie măsuri de resuscitare volemică. Anamneza orientată către factori de risc precum tratamentele anticoagulante, hipertensiunea arterială sau bolile hepatice și renale,consumul de alcool completează evaluarea inițială. Studiul realizat de Gupta S, Singh HK, Jain P, Amir M (2024), *Etiopathological evaluation of epistaxis and management* [13] subliniază că epistaxisul are o etiologie multifactorială,

iar abordarea corectă implică atât identificarea cauzei subiacente, cât și aplicarea unei strategii terapeutice personalizate. Lucrarea evidențiază importanța integrării factorilor etiopatologici în decizia de tratament pentru a reduce recurențele și complicațiile.

Tratamentul conservator reprezintă prima etapă terapeutică și include compresia digitală a aripilor nazale timp de 10–15 minute, aplicarea locală de gheață pentru obținerea vasoconstricției reflexe, instilația de substanțe vasoconstrictoare topice, precum și cauterizarea chimică sau electrică a punctului hemoragic, în special în epistaxisul anterior. În situațiile în care sângerarea persistă, se recurge la tamponament nazal anterior sau posterior, utilizat în epistaxisurile severe cu origine în plexul Woodruff [7, 8]. Conform reviziei realizate de Kravchik L, și coaut. (2021) în *StatPearls* [15] tamponamentul nazal anterior rămâne una dintre metodele de primă linie pentru controlul epistaxisului. Procedura este eficientă în oprirea hemoragiei acute, însă trebuie aplicată corect și monitorizată atent, dat fiind riscul de disconfort, infecție și recurență. Recomandările subliniază că alegerea materialului de tamponament și durata menținerii acestuia influențează direct rata de succes și complicațiile. Aceste metode controlează majoritatea episoadelor ușoare și moderate. Revizia realizată de Chin-Lung Kuo (2019)**,** *Updates on the Management of Epistaxis* [14], evidențiază progresele în diagnosticul și tratamentul epistaxisului, subliniind importanța abordărilor moderne precum endoscopia nazală, tehnicile minim invazive și embolizarea selectivă în cazurile refractare.Iar în lucrarea realizată de Meccariello G, Georgalas C, Montevecchi F, et al. (2019), publicată în *Acta Otorhinolaryngologica Italica* [16], la fel, evidențiază progresele în managementul epistaxisului la adulți. Autorii subliniază rolul tot mai important al tehnicilor endoscopice și al abordărilor minim invazive (electrocauterizare, ligatura endoscopică, embolizare) comparativ cu metodele tradiționale, în vederea reducerii recurențelor și a complicațiilor. Lucrările concluzionează că personalizarea tratamentului în funcție de severitatea cazului și de profilul pacientului reprezintă cheia unui management eficient.

Cazurile refractare la metodele conservatoare impun recurgerea la intervenții chirurgicale sau endovasculare. Ligatura arterei sfenopalatine este considerată standardul de aur în epistaxisul posterior recurent [17,18], iar în situații selectate se poate practica ligatura arterelor etmoidale sau chiar a carotidei externe. Embolizarea endovasculară reprezintă o alternativă minim invazivă, cu eficiență ridicată în hemoragiile severe, dar necesită radiologia intervențională adecvată despre aceste abordari chirurgicale ne relatează și lucrarea *„Management of epistaxis: surgical options and outcomes”* de McDermott, Jones și Robertson (2016) [19] care ne oferă o analiză detaliată a abordărilor chirurgicale în tratamentul epistaxisului sever sau refractar. Acesta subliniază importanța selecției corecte a intervențiilor, în funcție de severitatea și localizarea sângerării, precum și de comorbiditățile pacientului. Fiecare dintre aceste proceduri are indicații specifice și trebuie aleasă în funcție de caracteristicile individuale ale pacientului și ale episoadelor de epistaxis.

Managementul epistaxisului nu se limitează la oprirea episodului hemoragic acut, ci presupune și corectarea factorilor favorizanți. Controlul tensiunii arteriale, ajustarea terapiei anticoagulante, tratarea infecțiilor locale și corectarea tulburărilor de coagulare sunt esențiale pentru prevenirea recidivelor și pentru un prognostic favorabil [20].

Epistaxisul asociat alcoolismului cronic

Protocolul clinic național elaborat de Ministerul Sănătății al Republicii Moldova (2014) privind tulburările mentale şi de comportament legate de consumul de alcool [23, 25] subliniază impactul major al alcoolului asupra sănătății generale, inclusiv rolul său ca factor de risc în patologia ORL-epistaxisul. Epistaxisul la pacienții cu alcoolism cronic reprezintă o provocare clinică majoră, atât prin mecanismele fiziopatologice implicate, cât și prin dificultățile întâmpinate în managementul terapeutic. Consumul etanolic de lungă durată determină afectare hepatică progresivă, manifestată prin hepatopatie cronică și ciroză, cu scăderea sintezei factorilor de coagulare, trombocitopenie secundară hipersplenismului și alterarea funcției plachetare. Toate aceste modificări contribuie la un status hemostatic fragil, cu predispoziție la hemoragii spontane sau exacerbate, greu de controlat prin metodele standard aplicate în populația generală. Studiul *Blood markers of alcohol use in epistaxis patients* (2011) [21] a arătat că pacienții cu epistaxis prezintă frecvent modificări biochimice sugestive pentru consumul excesiv de alcool, incluzând creșteri ale GGT (~5% dintre cazuri). Aceste rezultate confirmă rolul consumului cronic de alcool ca factor contributiv în apariția și întreținerea episoadelor hemoragice nazale, subliniind importanța evaluării markerilor hepatici și hematologici în managementul clinic al acestor pacienți. Pe lângă tulburările de coagulare, pacienții alcoolici prezintă fragilitate vasculară accentuată de carențele nutriționale, inflamația cronică și modificările structurale ale mucoasei nazale. Aceste mecanisme fac ca episoadele de epistaxis să fie mai abundente, cu debut brusc și tendință la recurență.

Mai mult, hemoragia nazală poate apărea pe fondul unor episoade acute de hipertensiune arterială, frecvent întâlnite la pacienții cu consum cronic de alcool, ceea ce amplifică severitatea tabloului clinic. Aceste date clinice importante au fost demostrate clinic în studiul realizat de Djoussé L, și coaut. (1999), *Alcohol consumption and hemostatic factors: analysis of the Framingham Offspring Study* [24], a arătat că consumul de alcool influențează semnificativ factorii hemostatici, afectând coagularea sângelui.Studiul prospectiv realizat de Stergaard SD, și coaut. (2020) [23] arată, că consumul de alcool crește semnificativ riscul de evenimente hemoragice non-traumatice, inclusiv epistaxis, care necesită îngrijire spitalicească. Rezultatele obținute subliniază necesitatea evaluării istoricului de consum de alcool în practica clinică și integrarea acestei informații în managementul pacienților cu epistaxis recurent și aplicarea intervențiilor preventive sau a consilierii pentru reducerea consumului de alcool ca parte a managementului clinic.

Managementul terapeutic necesită o strategie multidisciplinară. Stabilizarea hemodinamică rămâne prioritară, cu monitorizare atentă în serviciul de urgență sau terapie intensivă. Corectarea coagulopatiei este obligatorie înainte de inițierea procedurilor invazive și presupune administrarea de plasmă proaspătă congelată, concentrat trombocitar, vitamina K sau agenți antifibrinolitici (acid tranexamic), în funcție de profilul biologic al pacientului. În paralel, trebuie evaluate funcția hepatică și riscul perioperator. Metodele ORL de control local al hemoragiei, precum compresia, tamponamentul sau cauterizarea, sunt adesea insuficiente, necesitând frecvent proceduri mai avansate: ligatura arterei sfenopalatine sau embolizarea endovasculară. Acestea trebuie efectuate cu prudență, având în vedere riscul de complicații perioperatorii și toleranța biologică redusă a pacientului (fig.1).

Dincolo de controlul episodului hemoragic acut, abordarea pacientului alcoolic presupune și o perspectivă pe termen lung. Identificarea și tratarea

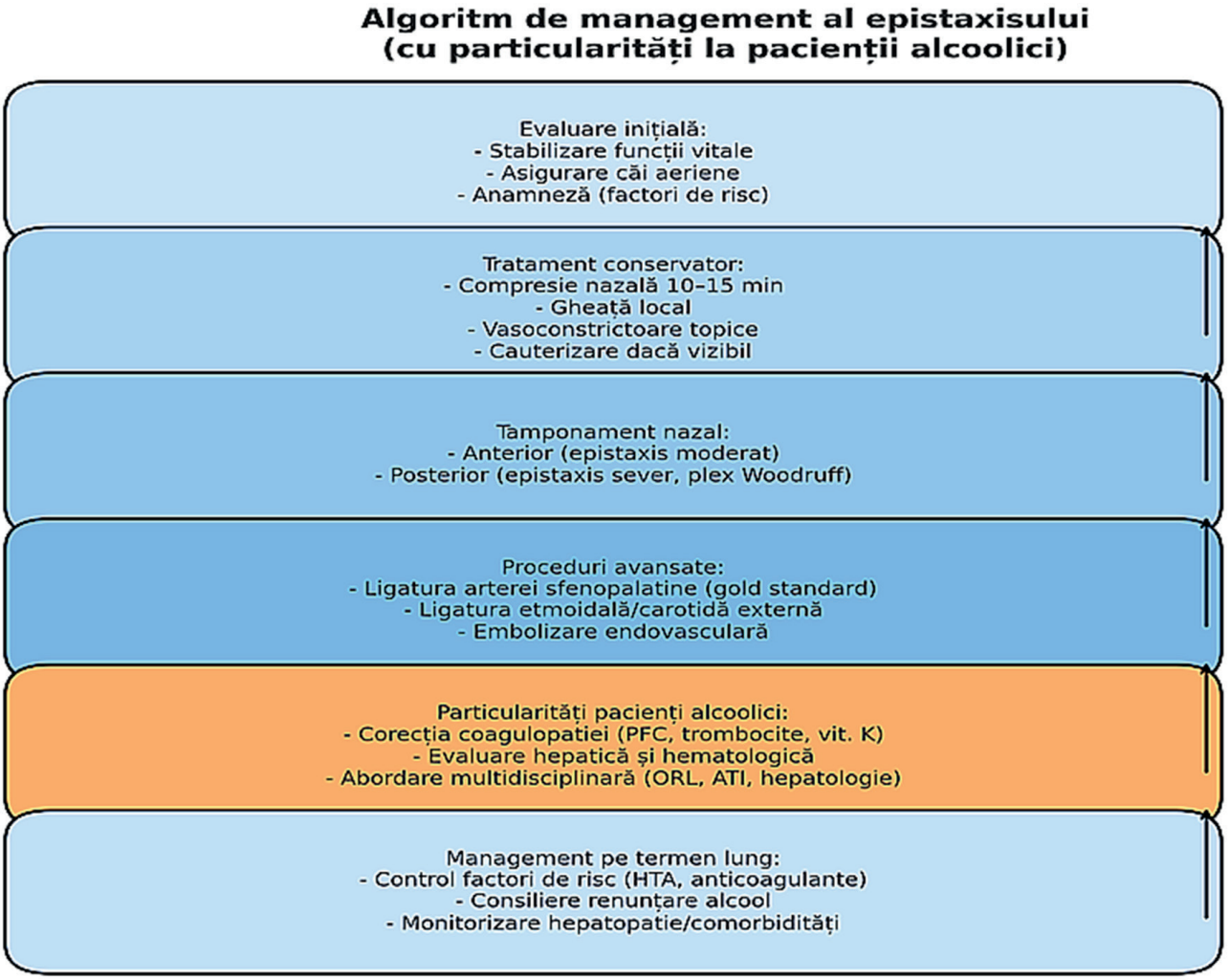


Figura 1. Algoritm de management al epistaxisului-particularități la pacienți alcoolici

comorbidităților hepatice și hematologice, corectarea carențelor nutriționale și consilierea privind renunțarea la consumul de alcool fac parte integrantă din planul terapeutic. Lipsa acestor măsuri crește riscul de recidivă și decompensare sistemică.

Astfel, epistaxisul asociat alcoolismului cronic se diferențiază net de formele obișnuite prin severitate, frecvența recidivelor și dificultatea controlului terapeutic. El reprezintă o urgență medicală complexă, ce necesită nu doar măsuri ORL standardizate, ci și intervenția unei echipe multidisciplinare. Dezvoltarea unor protocoale terapeutice specifice acestui subgrup de pacienți este esențială pentru optimizarea rezultatelor și reducerea complicațiilor pe termen lung.

Discuții.

Datele din literatura de specialitate confirmă că epistaxisul reprezintă una dintre cele mai frecvente urgențe ORL, cu un spectru clinic variabil – de la episoade minore, autolimitante, până la hemoragii severe cu risc vital. Abordarea terapeutică recomandată de ghidurile internaționale (AAO-HNS, NICE, EPOS) este una etapizată, pornind de la metode conservatoare și culminând, în cazurile refractare, cu intervenții chirurgicale sau endovasculare. Un aspect central care reiese din analiză este rolul factorilor de risc**.** Hipertensiunea arterială[20] și tratamentele anticoagulante [22] sunt printre cei mai frecvenți determinanți ai formelor severe și recidivante, necesitând corecție terapeutică concomitentă. În plus, impactul afecțiunilor sistemice (hepatică, renală, hematologică) asupra prognosticului este subliniat constant în literatura de specialitate.

Particularitățile epistaxisului la pacienții cu alcoolism cronic reprezintă un domeniu insuficient explorat. Majoritatea studiilor disponibile sunt observaționale sau descrieri de caz, ceea ce limitează nivelul de evidență. Cu toate acestea, există un consens asupra faptului că acești pacienți prezintă sângerări mai severe, răspund mai greu la metodele convenționale și necesită frecvent suport transfuzional și abord multidisciplinar. Lipsa unor protocoale dedicate pacienților cu hepatopatie și coagulopatie asociată consumului cronic de alcool reprezintă o lacună importantă în practica curentă.

Din perspectivă practică, este evidentă nevoia unei integrări multidisciplinare între ORL, ATI și hepatologie pentru optimizarea tratamentului. Mai mult, dezvoltarea unor algoritmi terapeutici adaptați subgrupurilor de risc ar putea contribui la reducerea recurenței și a complicațiilor. Totodată, sunt necesare studii clinice prospective, de amploare, pentru a evalua eficiența și siguranța diverselor strategii terapeutice în acest tip particular de populație.

Concluzii.

Epistaxisul rămâne una dintre cele mai frecvente urgențe ORL, cu un spectru clinic variabil și cu implicații semnificative asupra practicii medicale. Managementul său eficient se bazează pe o abordare progresivă, de la metode conservatoare la tehnici chirurgicale și endovasculare, conform recomandărilor ghidurilor internaționale. Identificarea și corectarea factorilor de risc, precum hipertensiunea arterială, tratamentul anticoagulant sau bolile sistemice, reprezintă etape fundamentale pentru succesul terapeutic și prevenirea recidivelor.

Un subgrup cu particularități notabile îl constituie pacienții cu alcoolism cronic, la care epistaxisul este mai sever, mai greu de controlat și asociat cu un risc crescut de complicații. Tulburările de coagulare, fragilitatea vasculară și comorbiditățile hepatice sau cardiovasculare impun o conduită personalizată și o colaborare multidisciplinară.

Analiza literaturii publicate evidențiază atât progresele înregistrate în strategia terapeutică, cât și lipsa unor protocoale standardizate dedicate pacienților cu consum cronic de alcool. Direcțiile viitoare de cercetare ar trebui să includă studii clinice prospective și evaluarea unor algoritmi specifici acestui subgrup, pentru a optimiza rezultatele și a reduce incidența recidivelor.

Așadar, managementul epistaxisului în urgențele ORL necesită nu doar respectarea algoritmilor terapeutici, ci și adaptarea lor la particularitățile individuale ale pacientului, cu accent special pe cazurile complexe asociate alcoolismului cronic.

Bibliografie.

1. Ababii I., Maniuc M., Sandul A., Popa V., Danilov L.,Cabac V., Ababii P., Diacova S., Vetricean S., Gagauz A., Sencu E., Chiaburu A., Antohi A. *Otorinolaringologie.* Chișinău, 2019.
2. Ataman T. *Examinarea Otorinolaringologică*. Chișinău: Editura Tehnica; 2003.
3. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. *Protocol clinic național „Epistaxis" PCN-397*. Ordinul MS Nr. 1135 din 06.12.2021. Chișinău: Ministerul Sănătății; 2021.
4. Tunkel DE, Anne S, Payne SC, Ishman SL, Rosenfeld RM, Abramson PJ, et al. *Clinical Practice Guideline: Nosebleed (Epistaxis).* Otolaryngol Head Neck Surg. 2020;162(1_suppl):S1–S38.
5. Hai-Yan Li, Ting Luo , Liang Li , Ying Liu, Xiang Zhai, Xu-Dong Wang. *Etiology and clinical characteristics of primary epistaxis.* Annals of Translational Medicine. 2023;11(2):96.
6. Hughes JM, Teh BM, Hart CJ, Gibbs HH, Aung AK. *Risk factors and management outcomes in epistaxis: a tertiary centre experience.* ANZ J Surg. 2023, 93(3):555–560.

7. Tunkel DE, Anne S, Payne SC, Ishman SL, Rosenfeld RM, Abramson PJ, Alikhaani JD, Benoit MM, Bercovitz RS, Brown MD, Chernobilsky B, Feldstein DA, Hackell JM, Holbrook EH, Holdsworth SM, et all. *Clinical Practice Guideline: Nosebleed (Epistaxis).* Otolaryngol Head Neck Surg. 2020, 162(1_suppl): S1-38.
8. Abrich V, Brozek A, Boyle TR, Chyou P-H, Yale SH. *Risk factors for recurrent spontaneous epistaxis.* Mayo Clin Proc. 2014, 89(12):1606-1612..
9. Salcan I, Olgun A. *Is There a Relationship Between Epitaxis and Anatomical Variations?.* Eurasian J Med. 2020, 52(2):136-138.
10. Zainea Viorel. *Ghid de diagnostic și tratament în epistaxis.* București,2000.
11. Beck R, Sorge M, Schneider A, Dietz A. *Current Approaches to Epistaxis Treatment in Primary and Secondary Care.* Dtsch Arztebl Int. 2018, 115(1-02):12-22.
12. Shobhit Gupta, Himanshu Kumar Singh, Prashant Jain, Mohd Amir. *Etiopathological evaluation of epistaxis and management.* International Journal of Life Sciences, Biotechnology and Pharma Research. 2025, Vol. 14, No. 2, pp.894-900. DOI: 10.69605/ijlbpr_14.2.2025.162.
13. Chin-Lung Kuo. *Updates on the Management of Epistaxis.* Clinical Medicine and Therapeutics. 2019;1(1):5.
14. Kravchik L, Jamal Z, Pester JM. *Anterior Epistaxis Nasal Pack.* [Updated 2021 Jan 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538304/..
15. Meccariello G, Georgalas C, Montevecchi F, et al. *Management of idiopathic epistaxis in adults: what's new?.* Acta Otorhinolaryngol Ital. 2019;39(4):211-219.
16. Smith J., Hanson J., Chowdhury R., Bungard T. *Community-based management of epistaxis: Who bloody knows?.* CanPharm J (Ott). 2019 May-Jun; 152(3): 164–176.
17. McDermott AM, Dutt SN, Ganesan S, Timms MS. *Management of posterior epistaxis: a review.* J Laryngol Otol. 2016;130(2):122–128.
18. McDermott AL, Jones NS, Robertson G. *Management of epistaxis: surgical options and outcomes.* J Laryngol Otol. 2016;130(2):123–129.
19. Bequignon E. , Vérillaud B., Robard L., Michel J., et.al. *Guidelines of the French Society of Otorhinolaryngology (SFORL). First-line treatment of epistaxis in adults.* Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2017 May;134(3):185-189.
20. Michael B Soyka [1], Thomas Schrepfer, David Holzmann. *Blood markers of alcohol use in epistaxis patients.* Eur Arch Otorhinolaryngol. 2012, 269(8):1917-22.
21. Althaus AE, Arendt U, Hoffmann F, et al. *Epistaxis and anticoagulation therapy: an analysis based on health insurance data from Lower Saxony.* HNO 2021;69:206-12. Erratum in: HNO 2021;69:98.
22. Ministerul Sănătăţii al Republicii Moldova. *Tulburări mentale şi de comportament legate de consumul de alcool:* Protocol clinic naţional. Chişinău; 2014.
23. Stergaard SD, Schmidt M, Horváth-Puhó E, Nielsen RB, Pedersen L, Sørensen HT. *Alcohol and risk of non-traumatic bleeding events requiring hospital care in the general population: a prospective cohort study. Addiction*. 2020;115(6):1063-1072.
24. Djoussé L, Ellison RC, Beiser A, Scaramucci A, D'Agostino RB, Wolf PA. *Alcohol consumption and hemostatic factors: analysis of the Framingham Offspring Study*. Circulation. 1999;100(7):703-708.
25. Cabac V., Tihonova L., Castraveţ P., Grumeza O., Ianacoglo L., Grecova A. Aspecte statistice ale epistaxisului în SCM Sfânta Treime. Analele Ştiinţifice ale USMF „N. Testemiţanu", 2010, Nr. 4(11), p.367-369. ISSN 1857-1719.

C.Z.U.: 616.22-072.1-08
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.3-83.48

STĂRILE PRECANCEROASE ALE LARINGELUI: DE LA SCREENING LA INTERVENȚIE

Daniela CERNEV[1,2], studentă-doctorandă, assist. univer.,
Ana-Maria BUDU[1,2], studentă-doctorandă
Mariana ZAPUHLÎH LE NÉAL[1], studentă
Elena TUDOR[2], dr. în șt. med., conf. cercet., membru-cor al AȘMM
Vasile CABAC[1,3], dr. în șt. med., conf. univer.

[1]IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova
[2]IMSP Institutul de Pneumologie “Chiril Draganiuc”, Chișinău, Republica Moldova
[3]IMSP Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime“, Chișinău, Republica Moldova

e-mail: *vasile.cabac@usmf.md*

Rezumat.

Stările precanceroase ale laringelui, incluzând leucoplazia, eritroplazia, displazia și papilomatoza recurentă, au un risc variabil de progresie către carcinom scuamos invaziv și reprezintă un punct critic în prevenția cancerului laringian. Scopul acestui articol este de a sintetiza datele actuale privind etiopatogenia, screeningul, diagnosticul precoce și opțiunile de tratament. Metodologia a constat într-o analiză narativă a literaturii de specialitate și a ghidurilor internaționale recente. Rezultatele arată, că riscul de transformare malignă depinde de gradul de displazie (3–10% în formele ușoare, până la 35–40% în cele severe). Tehnologiile endoscopice moderne, precum narrow band imaging și autofluorescența, cresc acuratețea diagnosticului, iar excizia endoscopică cu laser CO_2 sau KTP rămâne standard terapeutic. Terapiile emergente – fotodinamice, antivirale, antiangiogenice și vaccinarea anti-HPV – aduc perspective promițătoare pentru reducerea recidivelor.

În concluzie, managementul stărilor precanceroase laringiene trebuie să fie multidisciplinar și personalizat, iar integrarea biomarkerilor și a tehnologiilor moderne oferă direcții viitoare cu impact semnificativ asupra prognosticului pacienților.

Cuvinte cheie: laringe, stări precanceroase, displazie, screening, HPV.

Summary. Laryngeal Precancerous Lesions: From Screening to Therapeutic Intervention.

Precancerous lesions of the larynx, including leukoplakia, erythroplakia, epithelial dysplasia, and recurrent papillomatosis, carry a variable risk of progression to squamous cell carcinoma and represent a critical point in laryngeal cancer prevention. The aim of this article is to synthesize current data on etiopathogenesis, screening, early diagnosis, and treatment options. The methodology consisted of a narrative review of the recent literature and international guidelines. The results show that the risk of malignant transformation depends on the degree of dysplasia (3–10% in mild cases, up to 35–40% in severe dysplasia). Modern endoscopic technologies, such as narrow band imaging and autofluorescence, improve diagnostic accuracy, while endoscopic excision with CO_2 or KTP laser remains the therapeutic standard. Emerging therapies—including photodynamic therapy, antivirals, antiangiogenic agents, and HPV vaccination—offer promising perspectives in reducing recurrences.

In conclusion, the management of precancerous laryngeal lesions must be multidisciplinary and personalized, while the integration of molecular biomarkers and modern technologies provides future directions with significant impact on patient prognosis.

Keywords: larynx, precancerous lesions, dysplasia, screening, HPV.

Резюме. Предраковые поражения гортани: от скрининга к лечебному вмешательству.

Предраковые поражения гортани, включая лейкоплакию, эритроплакию, эпителиальную дисплазию и рецидивирующий папилломатоз, имеют различный риск прогрессии в плоскоклеточный рак и представляют собой критическую точку в профилактике рака гортани. Цель данной статьи – обобщить современные данные об этиопатогенезе, скрининге, ранней диагностике и вариантах лечения. Методология основывалась на нарративном обзоре современной литературы и международных клинических рекомендаций. Результаты показывают, что риск малигнизации зависит от степени дисплазии (3–10% при лёгких формах и до 35–40% при тяжёлой дисплазии). Современные эндоскопические технологии, такие как узкополосная визуализация (NBI) и автофлуоресценция, повышают точность диагностики, в то время как эндоскопическая эксцизия с использованием CO_2- или KTP-лазера остаётся терапевтическим стандартом. Новые методы лечения — фотодинамическая терапия, противовирусные препараты, антиангиогенные средства и вакцинация против ВПЧ — демонстрируют перспективные результаты в снижении частоты рецидивов.

Таким образом, ведение предраковых поражений гортани должно быть многопрофильным и персонализированным, а интеграция молекулярных биомаркеров и современных технологий открывает новые перспективы, оказывая значительное влияние на прогноз пациентов.

Ключевые слова: гортань, предраковые поражения, дисплазия, скрининг, ВПЧ.

Introducere.

Cancerul laringian reprezintă una dintre cele mai frecvente neoplazii ale tractului aerodigestiv superior și are un impact major asupra sănătății publice, calității vieții pacienților și sustenabilității sistemelor de sănătate. Potrivit datelor GLOBOCAN 2020, au fost raportate la nivel global 184.615 cazuri noi de cancer laringian și 99.840 decese, cu o incidență standardizată pe vârstă de 2,0/100.000 și o mortalitate de 1,0/100.000 [1]. În Europa Centrală și de Est, incidența este printre cele mai ridicate la nivel mondial, depășind 5/100.000 în unele regiuni, în timp ce în Asia și Africa valorile sunt semnificativ mai scăzute [2, 3]. Această distribuție inegală reflectă diferențele în prevalența factorilor de risc și în accesul la diagnostic și tratament.

La nivel global, cancerul laringian afectează predominant bărbații (raport bărbat/femeie de aproximativ 5:1), cu vârsta medie de diagnosticare între 55–65 ani [4]. În ultimele două decenii, s-au observat schimbări în tendințele epidemiologice, cu o scădere a incidenței în țările vest-europene, dar o creștere constantă în regiunile est-europene și în țările cu venituri mici și medii [5]. Aceste diferențe geografice și socio-economice au implicații directe în planificarea strategiilor de screening și prevenție.

Impactul socio-economic al cancerului laringian este considerabil. Pe lângă costurile directe legate de diagnostic, tratament chirurgical, radioterapie și reabilitare vocală, există și costuri indirecte asociate cu pierderea productivității și reintegrarea deficitară a pacienților pe piața muncii [6]. În Statele Unite, cheltuielile anuale pentru tratamentul cancerului de cap și gât au fost estimate la peste 3,6 miliarde USD, o proporție semnificativă fiind atribuită cancerului laringian [7]. În Europa, studiile de tip cost-of-illness au demonstrat că supraviețuitorii prezintă frecvent dizabilități vocale, disfagie și tulburări psihosociale, care reduc considerabil calitatea vieții [8].

Dincolo de aceste aspecte, este important de subliniat că cancerul laringian este precedat frecvent de leziuni precanceroase, ceea ce oferă o oportunitate unică pentru intervenția precoce. Cele mai frecvente stări precanceroase sunt displazia epitelială laringiană și papilomatoza laringiană recurentă (PLR). În absența recunoașterii și tratamentului adecvat, aceste leziuni pot progresa către carcinom scuamos invaziv, cu impact prognostic major [9,10]. Datele din literatură sugerează că riscul de transformare malignă este de 5–10% pentru displazia ușoară, 15–25% pentru displazia moderată și 30–40% pentru displazia severă și carcinomul in situ [11].

Papilomatoza laringiană recurentă ocupă un loc aparte în cadrul stărilor precanceroase. Deși este o boală benignă, determinată în principal de infecția cu HPV, tipurile 6 și 11, ea are un risc documentat de transformare malignă, în special atunci când este asociată cu tulpini oncogene (HPV 16 și 18), recurențe frecvente și expunere la factori de risc adiționali precum fumatul sau refluxul laringofaringian [12, 13]. Managementul acestei afecțiuni este complex, necesitând intervenții chirurgicale repetate și adesea terapii adjuvante.

Prevenția și screeningul joacă un rol esențial în reducerea incidenței cancerului laringian. Deși un program de screening populațional nu există, există interes pentru dezvoltarea unor strategii targetate în grupurile de risc, folosind metode moderne precum narrow-band imaging (NBI), autofluorescența și optical coherence tomography (OCT), care pot crește sensibilitatea în detectarea leziunilor premaligne [14, 15]. În plus, analiza computerizată a imaginilor endoscopice oferă perspective promițătoare pentru viitor [16].

Astfel, stările precanceroase ale laringelui reprezintă o etapă critică în lanțul patogenetic al carcinogenezei laringiene. Identificarea și controlul factorilor de risc, integrarea tehnologiilor moderne de screening și diagnostic precoce, alături de o abordare terapeutică timpurie și multidisciplinară, constituie pilonii esențiali în diminuarea incidenței și mortalității prin cancer laringian la scară globală.

Scopul lucrării.

Această lucrare își propune să:

1. Analizeze epidemiologia și factorii de risc pentru stările precanceroase ale laringelui, cu accent pe variațiile geografice și pe impactul socio-economic al acestora.

2. Evidențieze rolul displaziei laringiene și al papilomatozei laringiene recurente ca leziuni premaligne cu potențial oncogen, subliniind particularitățile clinice și histopatologice.

3. Revizuiască metodele moderne de screening și diagnostic, cu accent pe tehnologiile emergente precum narrow band imaging (NBI), autofluorescența,

optical coherence tomography (OCT) și aplicațiile inteligenței artificiale.

4. Evalueze strategiile terapeutice actuale, de la microchirurgia endoscopică la terapiile adjuvante inovatoare, și să discute eficiența acestora în prevenirea progresiei către carcinom invaziv.

5. Propună recomandări practice pentru clinicieni și direcții de cercetare viitoare, în vederea reducerii incidenței și mortalității asociate cancerului laringian.

Materiale și metode.

Lucrarea de față este o revizuire narativă a literaturii medicale, realizată pe baza articolelor publicate în ultimele două decenii. Surse de date: principalele baze de date consultate au fost PubMed/MEDLINE și Scopus, pentru perioada 2000–2025. Termeni de căutare: *laryngeal dysplasia*, *precancerous laryngeal lesions*, *recurrent respiratory papillomatosis*, *laryngeal screening*, *narrow band imaging*. Criterii de selecție: au fost incluse studii clinice, meta-analize și ghiduri relevante pentru epidemiologie, diagnostic și tratament al stărilor precanceroase ale laringelui. Rapoartele de caz și studiile fără valoare clinică aplicabilă au fost excluse.

Discutii.

1. Factorii de risc și patogeneză

Stările precanceroase ale laringelui reprezintă rezultatul unui cumul de factori de risc care interacționează complex, determinând modificări structurale și moleculare la nivelul epiteliului respirator (tab.1). Fumatul este principalul determinant, fiind responsabil pentru aproximativ 65–75% dintre cazurile de carcinom laringian [17, 18]. Fumul de țigară conține peste 60 de substanțe carcinogene, inclusiv hidrocarburi aromatice policiclice și nitrozamine, care induc mutații ADN și generează stres oxidativ [19].

Consumul cronic de alcool are un efect sinergic cu fumatul. Alcoolul etilic crește permeabilitatea mucoasei la agenții carcinogeni și produce metaboliți toxici (acetaldehida), ceea ce determină o multiplicare a riscului de până la 7 ori atunci când este asociat cu fumatul [20].

Refluxul laringofaringian (RLF) este un factor adesea subdiagnosticat. Expunerea repetată a mucoasei laringiene la acid și pepsină produce inflamație cronică, metaplazie și ulterior displazie. Studiile recente arată o prevalență a RLF de până la 40% la pacienții cu leziuni precanceroase [21].

Expunerile ocupaționale constituie un alt element important. Inhalarea particulelor de praf de lemn, vapori chimici, azbest sau fumuri industriale este asociată cu o incidență crescută a leziunilor laringiene [13].

Infecția cu virusul papiloma uman (HPV) este un factor patogenic distinct. Tulpinile oncogene (16 și 18) au capacitatea de a integra genomul viral în celulele gazdă, exprimând oncoproteinele E6 și E7 care inactivează p53 și pRb. În plus, HPV tipurile 6 și 11 sunt implicate în papilomatoza laringiană recurentă, o afecțiune cu risc de transformare malignă [22].

Din punct de vedere molecular, expresia crescută a *biomarkerilor Ki-67, p53 și EGFR* a fost corelată cu un risc mai mare de progresie malignă [23]. Aceste modificări indică o patogeneză în care expunerea la agenți carcinogeni este urmată de acumularea de mutații genetice și dereglarea mecanismelor de control celular.

Tabel 1.

Principalii factori de risc pentru stările precanceroase ale laringelui

Factor de risc	Contribuție estimată (%)	Observații clinice
Fumat	65–75%	Principalul factor, corelat cu durata și intensitatea
Alcool	20–30%	Efect sinergic cu fumatul, crește riscul de 5–7 ori
HPV (16,18; 6,11 pentru PLR)	10–15%	Asociat cu subset distinct de leziuni
Reflux laringofaringian	10–20%	Inflamație cronică, metaplazie, displazie
Expuneri ocupaționale	5–10%	Praful de lemn, vapori chimici, azbest
Factori genetici/epigenetici	necunoscut	Alterări p53, Ki-67, EGFR, SOX2

2. Displazia laringiană și clasificarea OMS

Displazia laringiană constituie o entitate centrală în cadrul stărilor precanceroase ale laringelui, reprezentând momentul critic al tranziției dintre o leziune benignă și carcinomul invaziv. Din punct de vedere histologic, termenul de „displazie” descrie o proliferare celulară anormală, caracterizată prin alterări arhitecturale și citologice, cu pierderea polarității, anizocitoză și anizocarioză, mitoze atipice și creșterea raportului nucleu/citoplasmă [24].

Diagnosticul de displazie nu se poate pune exclusiv prin examinare clinică sau endoscopică, ci necesită confirmare histopatologică. Totuși, în ultimul deceniu, metode precum narrow-band imaging (NBI) și autofluorescența au devenit instrumente utile pentru selecția zonelor suspecte ce necesită biopsie [25].

De-a lungul timpului au existat mai multe sisteme de clasificare histologică, unele foarte detaliate (de tipul: displazie ușoară, moderată, severă, carcinom in situ), altele reduse la două grade (low grade și high

grade) (fig.1). Variabilitatea dintre clasificări a creat dificultăți în compararea studiilor și în stabilirea unei conduite terapeutice standardizate. Clasificarea OMS 2017 a adus o abordare mai simplă și mai aplicabilă clinic, prin împărțirea în trei grade de displazie (ușoară, moderată, severă) și menținerea carcinomului in situ ca entitate separată [26]. Această simplificare are rolul de a reduce variabilitatea inter-observator și de a permite o mai bună corelare cu riscul real de progresie.

Considerații clinice și prognostice

Displazia ușoară se limitează la stratul bazal al epiteliului și are un risc de progresie malignă estimat la 5–10%. În general, aceste leziuni pot fi urmărite activ, cu excizie doar în cazurile cu factori de risc suplimentari (fumat intens, reflux sever).

Displazia moderată implică până la două treimi din grosimea epiteliului și are un risc de progresie de 15–25%. În aceste cazuri, conduita terapeutică include excizia chirurgicală (microchirurgie endoscopică cu laser CO_2) și monitorizare periodică.

Displazia severă se caracterizează prin atipii celulare ce afectează întreg epiteliul, fără invazie în corion. Riscul de progresie este semnificativ, 30–40%, iar managementul presupune excizie chirurgicală completă, urmată de supraveghere strictă.

Carcinomul in situ reprezintă stadiul final înainte de invazia propriu-zisă. El prezintă toate caracteristicile morfologice ale carcinomului scuamos, dar fără depășirea membranei bazale. Rata de progresie spre carcinom invaziv este de până la 50% (fig. 1) [27].

Rolul biomarkerilor

În ciuda clasificării histologice, diagnosticul de displazie rămâne în mare parte subiectiv, variabilitatea inter-observator putând atinge 20–30%. În acest context, se explorează utilizarea markerilor imunohistochimici precum p16 (marker indirect de infecție HPV), Ki-67 (proliferare celulară) și p53 (supresor tumoral) [28]. Expresia crescută a Ki-67 și acumularea de p53 mutant s-au corelat cu riscul crescut de progresie malignă, iar utilizarea acestor markeri poate aduce un plus de acuratețe în diagnosticul diferențial.

De asemenea, cercetările recente sugerează că analiza profilului genetic și epigenetic (metilarea ADN, expresia microARN) ar putea deveni în viitor un instrument predictiv suplimentar [29].

Implicații terapeutice

Managementul displaziei laringiene trebuie individualizat, ținând cont de gradul histologic, factorii de risc, starea generală a pacientului și complianța la supraveghere. În general (tab.2):

- Displazia ușoară → monitorizare activă sau excizie selectivă.
- Displazia moderată → excizie endoscopică + supraveghere.
- Displazia severă și carcinom in situ → excizie completă și monitorizare strictă, uneori cu repetarea intervențiilor.

Utilizarea unor metode moderne de excizie (laser KTP, microdebrider) are avantajul conservării vocii și a unei recuperări mai rapide.

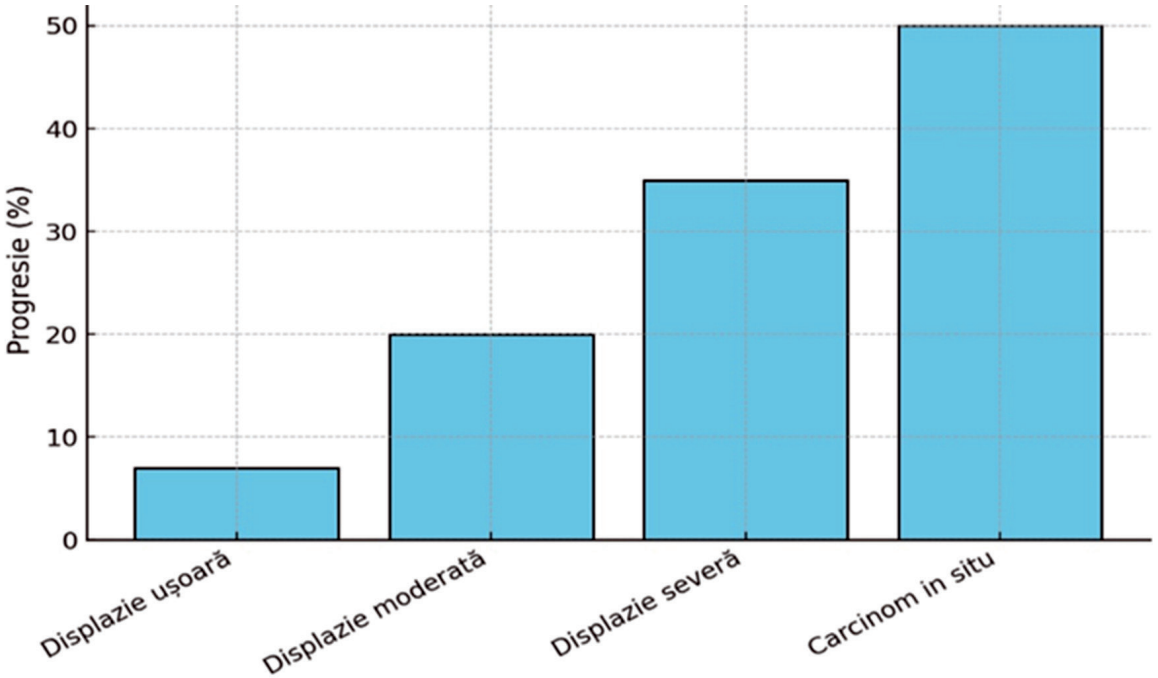


Figura 1. Rata de progresie malignă în funcție de gradul displaziei.

Tabel 2.

Clasificarea OMS 2017 a displaziei laringiene și riscul de progresie malignă

Grad displazie	Caracteristici histologice principale	Risc de progresie malignă (%)
Ușoară	Atipii celulare limitate la stratul bazal	5–10%
Moderată	Atipii extinse pe 2/3 din epiteliu	15–25%
Severă	Atipii pe toată grosimea epiteliului, fără invazie	30–40%
Carcinom in situ	Atipii severe, ocupă tot epiteliul, fără invazie	până la 50%

3. Papilomatoza laringiană recidivantă

Papilomatoza laringiană recurentă (PLR) este o afecțiune benignă a laringelui, determinată de infecția cu virusul papiloma uman (HPV), cel mai frecvent subtipurile 6 și 11 (fig. 2). Deși are caracter histologic benign, boala este considerată o stare precanceroasă datorită evoluției recidivante, a complicațiilor respiratorii și a riscului de transformare malignă în carcinom scuamos, estimat la 1–3% dintre cazuri, mai ales la pacienții infectați cu HPV-11 sau coinfectați cu subtipuri oncogene HPV-16/18 [30, 31, 32].

Epidemiologic, PLR se manifestă sub două forme clinice: forma juvenilă, cu debut în copilărie, de obicei transmisă vertical de la mamă la copil în timpul nașterii, caracterizată prin evoluție agresivă și necesitatea unor intervenții chirurgicale repetate; și forma adultă, mai puțin agresivă, care debutează frecvent în decada a treia sau a patra de viață [33, 34]. Incidența este mai mare la copii (4,5 cazuri/100.000) decât la adulți (1,8 cazuri/100.000), iar boala este întâlnită mai frecvent la sexul masculin [35].

Patogenia implică pătrunderea virusului HPV în celulele epiteliale bazale, unde oncoproteinele virale E6 și E7 inactivează genele supresoare tumorale p53 și Rb, perturbând controlul ciclului celular și stimulând proliferarea necontrolată [36, 37]. Prezența subtipului HPV-11 este corelată cu forme mai severe și cu recidive frecvente, în timp ce co-infecția cu HPV-16/18 crește riscul de malignizare [38]. Starea imunologică a pacientului influențează semnificativ evoluția bolii, formele la pacienții imunodeprimați având o progresie mult mai agresivă [39] (tab.3).

Tabel 3.

Caracteristicile clinice și prognostice ale PLR

Caracteristică	Descriere
Etiologie	HPV 6 și 11 (rar HPV-16/18)
Forme clinice	Juvenilă (agresivă), Adultă (mai lentă)
Manifestări	Disfonie, dispnee, stridor, recidive multiple
Complicații	Obstrucție, extensie traheală/ pulmonară, transformare malignă
Risc de transformare malignă	1–3%, mai frecvent în HPV-11 sau co-infecție HPV-16/18

Tabloul clinic este dominat de disfonie progresivă, dispnee și uneori stridor, în special la copii. În formele severe poate apărea obstrucția acută a căilor respiratorii, impunând intervenții de urgență. Diagnosticul se stabilește prin laringoscopie,

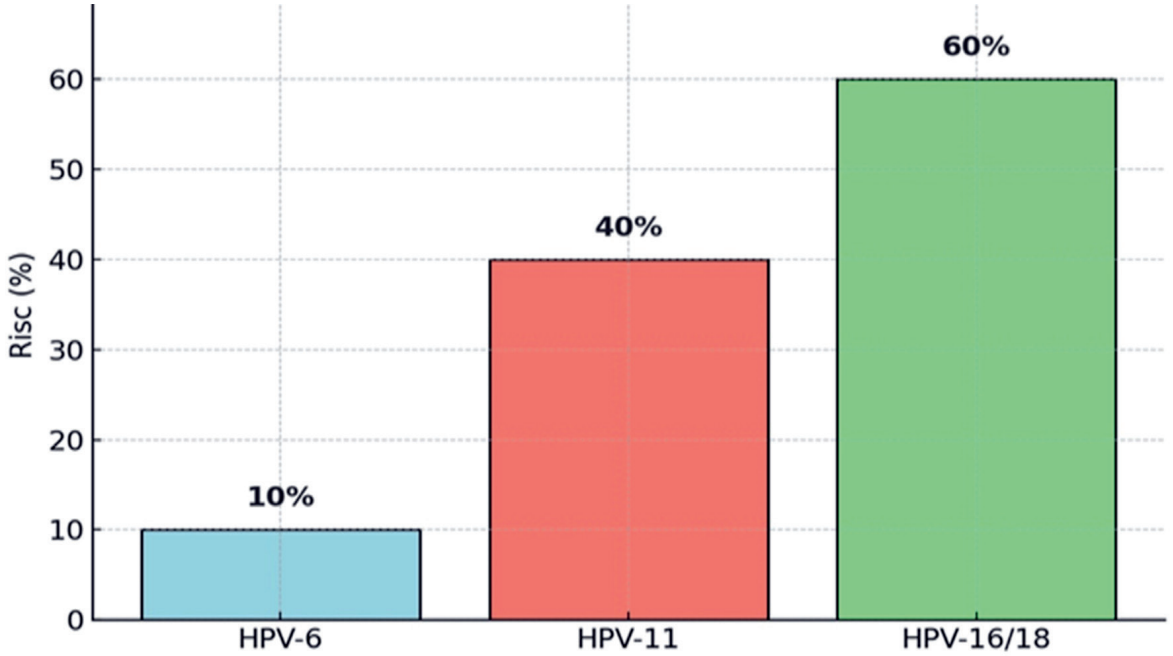


Figura 2. Distribuția riscului de recurență și transformare malignă în funcție de subtipul HPV

care evidențiază leziuni albicioase, conopidiforme, dispuse în ciorchine la nivelul corzilor vocale. Histopatologia confirmă diagnosticul și exclude transformarea malignă. În cazurile cu suspiciune de extensie traheală sau pulmonară, CT și RMN devin necesare [40, 41].

Prognosticul bolii este marcat de caracterul recidivant. Tratamentul standard constă în excizia endoscopică repetată, utilizând laser CO_2 sau KTP, scopul fiind restabilirea permeabilității căilor respiratorii și îmbunătățirea vocii, cu conservarea maximă a țesutului sănătos [42]. Microdebriderul reprezintă o alternativă în cazuri selectate. Terapia adjuvantă include administrarea intralezională de bevacizumab (anticorp anti-VEGF) sau cidofovir, cu rezultate variabile. De asemenea, terapia fotodinamică și vaccinarea anti-HPV sunt investigate în prezent pentru reducerea recidivelor, mai ales la copii [43].

Papilomatoza laringiană recurentă reprezintă o entitate benignă cu potențial de transformare oncogenă, asociată cu morbiditate semnificativă și alterarea calității vieții. Evoluția sa impredictibilă necesită intervenții terapeutice repetate, supraveghere longitudinală și o abordare multidisciplinară. Prin aceste caracteristici, afecțiunea se încadrează justificat în categoria stărilor precanceroase laringiene.

4. Screening și diagnostic precoce al stărilor precanceroase laringiene

Screeningul și diagnosticul precoce al stărilor precanceroase laringiene reprezintă elemente fundamentale pentru prevenirea progresiei spre carcinomul scuamos invaziv. Prognosticul pacienților cu cancer laringian este strâns legat de stadiul la care este diagnosticată boala, supraviețuirea la cinci ani fiind semnificativ mai mare în cazurile depistate precoce [44]. Din acest motiv, recunoașterea și monitorizarea leziunilor precanceroase, precum leucoplazia, eritroplazia, displazia epitelială și papilomatoza laringiană recurentă, constituie o prioritate clinică [45].

Populația țintă pentru screening include pacienții cu factori de risc majori: fumători cronici, consumatori de alcool, persoane expuse la noxe ocupaționale (azbest, prafuri metalice, substanțe chimice industriale), dar și indivizii cu antecedente de papilomatoză laringiană sau cu istoric familial de neoplazii ORL [46]. În aceste grupuri, implementarea unor protocoale de monitorizare periodică poate facilita identificarea precoce a leziunilor cu potențial malign.

Metodele de screening și diagnostic precoce sunt variate și complementare (fig. 3). Examenul clinic ORL și laringoscopia indirectă constituie primul pas, având avantajul simplității și accesibilității, dar o sensibilitate relativ scăzută pentru leziunile incipiente [47]. Videolaringoscopia flexibilă și rigidă oferă o vizualizare detaliată, cu posibilitatea înregistrării imaginilor pentru monitorizare longitudinală. Stroboscopia laringiană, prin analiza vibrațiilor corzilor vocale, permite identificarea zonelor cu rigiditate sau pierdere a mucozei ondulatorii, adesea corespunzătoare displaziei severe [48].

Un progres major îl reprezintă utilizarea tehnicilor optice moderne. Narrow Band Imaging (NBI) s-a dovedit a fi deosebit de utilă prin evidențierea microvascularizației anormale, asociată cu leziuni precanceroase și cancere incipiente. Studiile arată o sensibilitate și specificitate de peste 90% pentru detectarea displaziilor severe și a carcinomului in situ. Alte tehnologii emergente includ spectroscopia

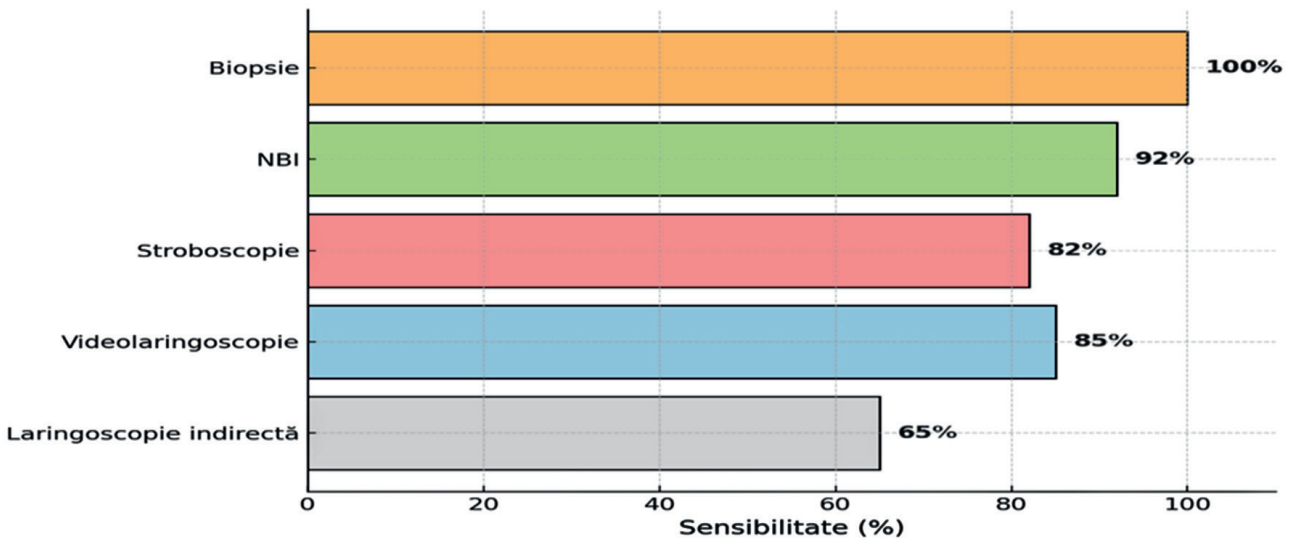


Figura 3. Sensibilitatea comparativă a metodelor de diagnostic precoce al leziunilor laringiene

cu autofluorescență și tomografia în coerență optică (OCT), care pot detecta modificări histologice înainte de apariția semnelor clinice evidente. De asemenea, algoritmii de inteligență artificială integrați în analiza imaginilor endoscopice oferă promisiuni considerabile pentru creșterea acurateței diagnostice și reducerea variabilității inter-observator [49].

Confirmarea diagnosticului rămâne dependentă de examenul histopatologic. Biopsia leziunii suspecte reprezintă standardul de aur, permițând stabilirea gradului de displazie și diferențierea față de carcinomul invaziv. Imunohistochimia, prin markeri precum p16 și Ki-67, aduce informații suplimentare privind riscul de progresie, iar testele moleculare pentru detecția HPV prin PCR sunt utile mai ales în papilomatoză și în leziunile asociate displaziei severe [50, 51, 63].

Astfel, diagnosticul precoce al stărilor precanceroase ale laringelui presupune o abordare multimodală, integrând examenul clinic, tehnologiile endoscopice avansate și analiza histopatologică și moleculară. Implementarea acestor metode în protocoale de screening adaptate grupurilor cu risc crescut poate contribui esențial la reducerea incidenței cancerului laringian și la îmbunătățirea supraviețuirii [52].

5. Management și tratamente emergente în stările precanceroase ale laringelui

Managementul stărilor precanceroase ale laringelui, incluzând leucoplazia, eritroplazia, displazia și papilomatoza laringiană recurentă, reprezintă o provocare continuă pentru clinicieni. Scopul principal al intervențiilor este îndepărtarea leziunilor cu potențial malign, cu menținerea funcției vocale și a permeabilității căilor respiratorii (tab. 4).

Tabel 4.

Managementul stărilor precanceroase laringiene

Metodă	Avantaje	Limitări
Laser CO_2 / KTP	Precizie, conservarea funcției vocale	Recidive posibile
Microdebrider	Rapid, eficient pentru leziuni voluminoase	Recidive frecvente
Terapie fotodinamică (PDT)	Minim invazivă, selectivitate tisulară	Experimentală, cost ridicat
Bevacizumab intralezional	Reducerea recidivelor, inhibă neovascularizația	Lipsă standardizare
Cidofovir	Efect antiviral direct	Rezultate controversate
Vaccinare HPV	Prevenție și potențial efect terapeutic	Necesită confirmare prin studii
Imunoterapie	Țintită, posibil rol în prevenirea progresiei	În fază de cercetare

Tratamentul chirurgical rămâne standardul de aur. Microchirurgia endoscopică cu laser CO_2 este cea mai utilizată metodă, datorită preciziei și a capacității de a conserva structurile adiacente sănătoase [2]. Laserul KTP, cu o absorbție selectivă în hemoglobină, permite o abordare mai blândă asupra corzilor vocale, fiind deosebit de util în leziunile superficiale și papilomatoză. Microdebriderul reprezintă o alternativă rapidă și eficientă pentru excizia volumelor mari de țesut, însă rata de recidivă rămâne ridicată. Chirurgia deschisă se rezervă cazurilor cu extensie majoră sau refractare la tratamentele endoscopice [44].

În ultimii ani, numeroase terapii emergente au fost introduse cu scopul de a reduce recurențele și de a limita progresia către carcinom. Terapia fotodinamică (PDT) utilizează fotosensibilizanți administrați sistemic sau topic, activați prin lumină laser, determinând necroza selectivă a celulelor displazice. Rezultatele preliminare au arătat o rată redusă a recidivelor și o conservare bună a vocii [45].

În ceea ce privește terapiile adjuvante, administrarea intralezională de bevacizumab, un anticorp monoclonal anti-VEGF, a demonstrat efecte semnificative în scăderea neovascularizației și prelungirea intervalului liber de boală în papilomatoză. De asemenea, cidofovirul, un antiviral care inhibă ADN polimeraza virală, a fost utilizat în studii experimentale, însă rezultatele privind eficiența și siguranța pe termen lung sunt controversate [48].

Vaccinarea anti-HPV reprezintă una dintre cele mai promițătoare intervenții emergente. Pe lângă rolul preventiv dovedit în infecțiile genitale, studiile recente sugerează și un efect terapeutic, cu reducerea recidivelor la pacienții cu papilomatoză juvenilă și scăderea incidenței leziunilor displazice severe (fig. 4).

Un alt domeniu de dezvoltare este imunoterapia. Inhibitorii PD-1/PD-L1 și terapiile țintite moleculare se află în faza de cercetare, vizând prevenirea progresiei leziunilor precanceroase și stimularea răspunsului imun local. În paralel, chirurgia asistată robotic și integrarea inteligenței artificiale în evaluarea intraoperatorie sunt explorate ca modalități de a crește precizia intervențiilor și de a reduce rata complicațiilor [50].

Astfel, managementul modern al stărilor precanceroase ale laringelui este unul multimodal și în continuă evoluție. Integrarea terapiilor emergente cu metodele chirurgicale consacrate oferă perspective promițătoare pentru reducerea recurențelor, conservarea funcționalității laringiene și scăderea riscului de malignizare.

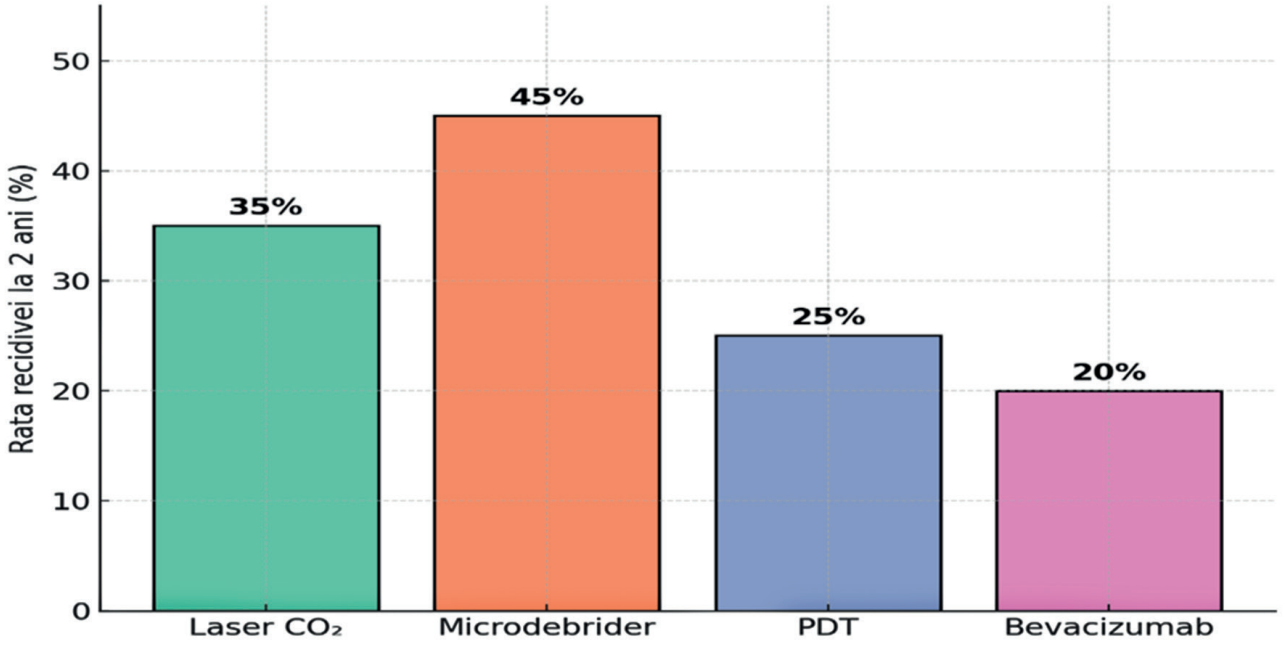


Figura 4. Rata recidivei in funcție de tratament.

6. Prognostic și perspective viitoare în stările precanceroase ale laringelui

Prognosticul stărilor precanceroase ale laringelui depinde în mare măsură de gradul de displazie, prezența factorilor de risc și complianța pacientului la monitorizare. Datele disponibile arată că riscul de progresie la carcinom scuamos invaziv este direct proporțional cu severitatea displaziei: 3–10% pentru displazia ușoară, 10–20% pentru cea moderată și până la 35–40% pentru displazia severă sau carcinomul in situ [53].

Leziunile asociate infecției cu HPV, în special papilomatoza laringiană recurentă, au un prognostic variabil. În general, subtipurile HPV-6 și HPV-11 se corelează cu o evoluție benignă, dar cu recidive frecvente, în timp ce subtipurile HPV-16 și HPV-18 sunt mai rar implicate, însă conferă un risc crescut de transformare malignă [54, 62].

Factorii de prognostic negativ includ:

- continuarea expunerii la tutun și alcool;
- persistența sau recidiva leziunilor după tratament;
- prezența displaziei severe la examenul histologic;
- infecția cu HPV oncogenic;
- vârsta tânără la diagnostic, mai ales în papilomatoza juvenilă [55,56].

Perspective viitoare

Progresele tehnologice și terapeutice conturează perspective optimiste pentru managementul acestor leziuni:

1. Biomarkeri moleculari și imunohistochimici – expresia markerilor p16, Ki-67, SOX2 și alterările genetice (TP53, NOTCH1) sunt intens studiate pentru predicția riscului de progresie [57]. Integrarea lor în practica curentă ar putea permite stratificarea personalizată a pacienților.

2. Inteligența artificială (IA) – algoritmii de analiză a imaginilor endoscopice și histopatologice au demonstrat acuratețe comparabilă sau chiar superioară experților umani, ceea ce ar putea standardiza diagnosticul și reduce erorile inter-observator [58].

3. Terapia genică și imunoterapia – studii experimentale explorează utilizarea vectorilor virali și a inhibitorilor punctelor de control imun (PD-1/PD-L1), cu potențial de a preveni transformarea malignă în leziunile displazice severe [59].

4. Vaccinarea HPV – extinderea programelor de vaccinare anti-HPV este așteptată să reducă incidența papilomatozei laringiene și implicit a formelor asociate de cancer [60].

5. Medicina personalizată – combinarea profilului clinic, histologic și molecular al pacientului ar putea permite alegerea unor terapii adaptate individual, reducând recidivele și toxicitatea inutilă [61].

Concluzii.

1. Stările precanceroase ale laringelui (leucoplazia, eritroplazia, displazia și papilomatoza recurentă) constituie leziuni cu risc major de progresie către carcinom scuamos, justificând importanța screeningului și a diagnosticului precoce prin metode clinice, endoscopice avansate și confirmare histopatologică.

2. Controlul factorilor de risc și abordarea terapeutică multimodală sunt esențiale pentru managementul acestor leziuni. Chirurgia endoscopică rămâne standardul terapeutic, iar terapiile emergente – fotodinamice, antivirale, antiangiogenice și vaccinarea anti-HPV – aduc perspective promițătoare pentru reducerea recidivelor și îmbunătățirea prognosticului.

3. Prognosticul este direct influențat de gradul displaziei, persistența factorilor etiologici și complianța pacienților la monitorizare. Displazia severă și recurențele multiple se asociază cu cel mai înalt risc de transformare malignă.

4. Perspectivele viitoare vizează integrarea biomarkerilor moleculari și imunohistochimici, utilizarea inteligenței artificiale pentru standardizarea diagnosticului și dezvoltarea unor protocoale de medicină personalizată, în cadrul unei abordări multidisciplinare menite să reducă incidența cancerului laringian și să optimizeze calitatea vieții pacienților.

Bibliografie.

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: *GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide*. *CA* Cancer J Clin. 2021;71(3):209-49.
2. Bray F, Laversanne M, Weiderpass E, Soerjomataram I. *The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide.* Cancer. 2021;127(16):3029-30.
3. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. *Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: International Agency for Research on Cancer*; 2020.
4. Marur S, Forastiere AA. *Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Update on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment*. Mayo Clin Proc. 2016;91(3):386-96.
5. Shield KD, Ferlay J, Jemal A, Sankaranarayanan R, Chaturvedi AK, Bray F, Soerjomataram I. *The global incidence of lip, oral cavity, and pharyngeal cancers by subsite in 2012.* CA Cancer J Clin. 2017;67(1):51-64.
6. Vanderpoorten V, Tomassen P, Huvenne W, et al. *Quality of life after treatment of laryngeal cancer: systematic review*. Head Neck. 2020;42(5):1063-75.
7. Yabroff KR, Lund J, Kepka D, Mariotto A. *Economic burden of cancer in the United States: estimates, projections, and future research*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2011;20(10):2006-14.
8. Rettig EM, D'Souza G. *Epidemiology of head and neck cancer.* Surg Oncol Clin N Am. 2015;24(3):379-96.
9. Gale N, Poljak M, Zidar N. *Update from the 4th Edition of the WHO Classification of Head and Neck Tumours: What is new in the 2017 WHO Blue Book for Tumours of the Larynx and Hypopharynx.* Head Neck Pathol. 2017;11(1):23-32.
10. Vetricean S., Osman V., Cabac V., Sencu E., Chirtoacă B., Chirtoca D., Cernev D. *Stările precanceroase ale laringelui: protocol clinic național PCN-192*
11. Mehanna H, Paleri V, Robson A, Wight R. *Consensus statement by the UK Head and Neck (UKHAN) group on management of dysplasia of the larynx*. Clin Otolaryngol. 2010;35(2):170-5.
12. Cernev D., Cabac V. *Recurrent Papillomatosis of the Larynx. Etiological Aspects, Risk Factors and the Prognosis of Clinical Evolution: A Review of Literature*. Merit Research Journal of Medicine and Medical Sciences (ISSN: 2354-323X) Vol. 8(10) pp. 584-588, October, 2020
13. Cernev D, Cabac V. *Noțiuni generale de epidemiologie, etiopatogenie și tratament în papilomatoza laringiană recidivantă*. Bull Acad Sci Mold. Med Sci. 2021;(3):93-97.
14. Piazza C, Cocco D, Del Bon F, Mangili S, Nicolai P, Peretti G. *Narrow band imaging in endoscopic evaluation of laryngeal cancer: a prospective study.* Laryngoscope. 2010;120(2):215-9.
15. Kraft M, Fostiropoulos K, Gürtler N, Arnoux A, Arens C. *Value of autofluorescence endoscopy for the detection of precancerous and cancerous lesions of the larynx*. Head Neck. 2016;38(1):111-6.
16. F van der Sommen F, Zinger S, Curvers WL, et al. *Computer-aided detection of early neoplastic lesions in the esophagus. Gastrointest Endosc*. 2013;77(5):805-13.
17. Hecht SS. *Tobacco smoke carcinogens and lung cancer*. J Natl Cancer Inst. 1999;91(14):1194-210.
18. Boffetta P, Hashibe M. *Alcohol and cancer*. Lancet Oncol. 2006;7(2):149-56.
19. Pelucchi C, Gallus S, Garavello W, Bosetti C, La Vecchia C. *Alcohol and tobacco use, and cancer risk for upper aerodigestive tract and liver.* Eur J Cancer Prev. 2008;17(4):340-4.
20. Koufman JA, Aviv JE, Casiano RR, Shaw GY. *Laryngopharyngeal reflux: position statement of the committee on speech, voice, and swallowing disorders*. Otolaryngol Head Neck Surg. 2002;127(1):32-5.
21. Mannetje A, Kogevinas M, Luce D, et al. *Occupation and risk of laryngeal cancer in European men.* Am J Epidemiol. 2003;157(6):470-8.
22. Syrjänen K. *HPV infections and tonsillar carcinoma*. J Clin Pathol. 2004;57(5):449-55.
23. Ndiaye C, Mena M, Alemany L, et al. *HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16INK4a detection in head and neck cancers: a systematic review*. Lancet Oncol. 2014;15(12):1319-31.
24. Ivancic R, Iqbal H, deSilva B, Pan Q, Matrka L. *Current and future management of recurrent respiratory papillomatosis.* Laryngoscope Investig Otolaryngol. 2018;3(1):22-34.
25. Ferlito A, Shaha AR, Silver CE, et al. *Premalignant lesions of the larynx: diagnosis and management.* Head Neck. 2009;31(4):401-8.
26. Hellquist H, Cardesa A, Gale N, et al. *Criteria for grading laryngeal dysplasia.* Histopathology. 2014;65(4):454-64.

27. Black C, Maran AGD. *Carcinoma in situ of the larynx*. J Laryngol Otol. 1988;102(6):485-9.
28. El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ, editors. WHO *Classification of Head and Neck Tumours. 5th Edition.* Lyon: IARC Press; 2022.
29. Thompson LDR, Franchi A. *Update on selected head and neck tumors in the 5th edition of the WHO classification*. Head Neck Pathol. 2022;16(1):1-16.
30. Cabac V. *Papilomatoza recidivantă a laringelui la copil: aspecte epidemiologice.* Acad Sci Mold. Med Sci. 2013;(4):230-234.
31. Armstrong LR, Derkay CS, Reeves WC. *Initial results from the National Registry for Juvenile-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1999;125(7):743-8.
32. Derkay CS, Wiatrak B. *Recurrent respiratory papillomatosis: a review.* Laryngoscope. 2008;118(7):1236-47.
33. Wiatrak BJ, Wiatrak DW, Broker TR, Lewis L. *Recurrent respiratory papillomatosis: a longitudinal study.* Laryngoscope. 2004;114(11):1883-91.
34. Syrjänen S. *Human papillomavirus (HPV) in head and neck cancer*. J Clin Virol. 2005;32 Suppl 1:S59-66.
35. Cabac V, Scutelnic L. *Papilomatoza laringelui la copil: aspecte clinico-epidemiologice.* Public Health Econ Manag Med (Chisinau). 2016;(2):157-160.
36. Katsenos S, Becker HD. *Recurrent respiratory papillomatosis: a rare chronic disease, difficult to treat, with potential to lung cancer transformation*. Lung. 2011;189(6):471-7.
37. Cernev D, Cabac V, Spinei L. *Incidența și prevalența papilomatozei laringiene la copii în Republica Moldova.* ORL.ro. 2024;(64):14.
38. Zeitels SM, Lopez-Guerra G, Burns JA, et al. *Microlaryngoscopic and office-based injection of bevacizumab (Avastin) for recurrent respiratory papillomatosis*. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2009;118(6):418-26.
39. Rosenberg T, Philipsen BB, Mehlum CS, et al. *Therapeutic use of HPV vaccines in recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2019;123:124-31.
40. Cabac V, Parfeni V, Pojoga L, Sandul A. *Unele aspecte ale papilomatozei laringiene la copil.* Scientific Annals of Nicolae Testemitanu SUMPh. Chișinau: Medicina; 2008. Vol. 4. p. 218-223.
41. Fortes HR, von Ranke FM, Escuissato DL, Araujo Neto CA, Zanetti G, Hochhegger B, et al. *Recurrent respiratory papillomatosis: a state-of-the-art review*. Respir Med. 2017;126(116):116-21.
42. Welschmeyer A, Berke GS. *An updated review of the epidemiological factors associated with recurrent respiratory papillomatosis.* Laryngoscope Investig Otolaryngol. 2021;6(2):226-33.
43. Ovcinnikova O, Engelbrecht K, Verma M, Pandey R, Morais E. *A systematic literature review of the epidemiology, clinical, economic and humanistic burden in recurrent respiratory papillomatosis.* Respir Res. 2024 Dec 18;25(1):430.
44. Remacle M, et al. *Endoscopic management of laryngeal precancerous lesions. Eur Arch* Otorhinolaryngol. 2014;271(9):2461-71.
45. Peretti G, et al. *Endoscopic management of laryngeal cancer and precancer. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;23(2):89-94.
46. Mallur PS, et al. *Use of the microdebrider in laryngology*. Laryngoscope. 2010;120(4):770-4.
47. Vilaseca I, et al. *Open surgery for precancerous laryngeal lesions*. *Head Neck*. 2016;38(Suppl 1):E1852-8.
48. Biel MA. *Photodynamic therapy in head and neck cancer. Semin Oncol*. 2019;46(4-5):306-14.
49. Lee JH, et al. *Cidofovir therapy for recurrent respiratory papillomatosis: a meta-analysis.* Laryngoscope. 2013;123(5):1236-43.
50. Ahn J, et al. *Therapeutic HPV vaccines in head and neck cancer.* Oral Oncol. 2018;82:108-12.
51. Ferris RL, et al. *Immunotherapy in head and neck cancer.* J Clin Oncol. 2015;33(29):3293-304.
52. Arens C, et al. *Robotic and AI-assisted surgery in laryngeal disease.* Front Oncol. 2020;10:1323.
53. Gale N, et al. *Precancerous lesions of the larynx: diagnostic criteria and treatment.* Histopathology. 2009;54(6):662-74.
54. Mehanna H, et al. *Malignant transformation rates in oral and laryngeal precancer.* Head Neck. 2009;31(12):1600-9.
55. Gerein V, et al. *Malignant transformation of recurrent respiratory papillomatosis*. Laryngoscope. 2005;115(2):313-7.
56. Laccourreye O, et al. *Risk factors for recurrence and malignant transformation*. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2010;119(6):391-8.
57. Wiatrak BJ, et al. *Recurrent respiratory papillomatosis: a long-term study.* Laryngoscope. 2004;114(11 Pt 2 Suppl 104):1-20.
58. Morshed K. Association between p16, Ki-67 and HPV in laryngeal precancerous lesions. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2015;272(11):3425-31.
59. Califano J, et al. *Genetic progression model for head and neck cancer.* Cancer Res. 1996;56(11):2488-92.
60. Cho WK, et al. D*eep learning for histopathological diagnosis of laryngeal lesions.* J Pathol Inform. 2021;12:15.
61. Ferris RL, et al. *Immunology and immunotherapy of head and neck cancer*. J Clin Oncol. 2015;33(29):3293-304.
62. Scutelnic L. *Laringita de reflux: aspecte patogenetice, diagnostice și de management.* Bull Acad Sci Mold. Med Sci. Vol. 43 No. 2 (2014).
63. Tudor E., Cabac V., Budu AM., Cernev D., Osman V. *Tuberculoza laringelui–aspecte de diagnostic și tratament.* Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale 77 (3), 228-233.

CZU: 616.211-089.844:611.018.3
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.3-83.49

UTILIZAREA TRANSPLANTULUI AUTOLOG DE CARTILAJ SEPTAL ȘI AURICULAR ÎN INTERVENȚIILE CHIRURGICALE RECONSTRUCTIVE NAZALE

Victor OSMAN[1], dr. în șt. med., asist. univer.,
Vitalie OSMAN[3], medic chirurg oro-maxilo-facial.,
Viorel NACU[2], dr. hab. în șt. med., prof. univ.,
Ana-Maria CHIRIAC[1], medic ORL

[1]Catedra de Otorinolaringologie, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova
[2]Laboratorul de inginerie tisulară si culturi celulare, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova
[3]Clinica „Magnum Estetic”, Chișinău, Republica Moldova
e-mail: *victor.osman@yahoo.com*

Rezumat.
Intervențiile chirurgicale pentru remodelarea nasului au înregistrat o creștere semnificativă în popularitate în ultimii ani. Un aspect important al acestor intervenții este utilizarea transplanturilor autologe, a cartilajului provenit din septul nazal și din pavilionul auricular. Studiul urmărește să analizeze utilizarea cartilajului septal și auricular autolog în rinoplastia și rinoseptoplastia, în scopul de a oferi o bază de date actualizată și cuprinzătoare despre aceste practici în domeniul chirurgiei estetice și reconstructive. Studiul a inclus o revizuire bibliografică exhaustivă a 51 de surse, obținute din platformele Medlife, PubMed, Google Scholar și ResearchGate. Criteriile de selecție au inclus articolele în limba engleză, română și rusă, publicate între 2000 și 2024, care au furnizat date relevante despre utilizarea cartilajului autolog în rinoplastie. În cadrul studiilor revizuite, s-a constatat că cel mai frecvent utilizat tip de transplant cartilaginos în rinoplastie este cartilajul septului nazal autolog, datorită disponibilității și caracteristicilor sale biologice favorabile. Rezultatele obținute indică faptul că transplanturile de cartilaj autolog sunt eficiente în corectarea deficiențelor de țesut și în ajustarea vârfului nasului. Avantajul principal al acestor transplanturi constă în faptul că sunt biocompatibile, nu se resorb și nu provoacă reacții adverse, spre deosebire de alte tipuri de transplanturi, cum ar fi cele costale. Utilizarea transplanturilor autologe, în special a cartilajului septal și auricular, reprezintă o metodă eficientă și sigură în rinoplastia modernă. Aceste transplanturi sunt preferate datorită integrării lor favorabile și a lipsei reacțiilor inflamatorii.
Cuvinte cheie: transplant autolog, rinoseptoplastie, cartilaj septal.

Summary. The use of autologous septal and auricular cartilage transplants in nasal reconstructive surgical procedures.
Surgical interventions for nasal reshaping have significantly increased in popularity in recent years. An important aspect of these procedures is the use of autologous transplants, particularly cartilage derived from the nasal septum and auricular pavilion. The study aims to analyze the use of autologous septal and auricular cartilage in rhinoplasty, with the purpose of providing an updated and comprehensive database on these practices in aesthetic and reconstructive surgery. The study included an exhaustive bibliographic review of 51 sources obtained from platforms such as Medlife, PubMed, Google Scholar, and ResearchGate. The selection criteria included articles in English, Romanian, and Russian, published between 2000 and 2024, that provided relevant data on the use of autologous cartilage in rhinoplasty. The reviewed studies showed that the most commonly used type of cartilage transplant in rhinoplasty and rhino-septoplasty is autologous septal cartilage, due to its availability and favorable biological characteristics. The results indicate that autologous cartilage transplants are effective in correcting tissue deficiencies and adjusting the nasal tip. The main advantage of these transplants is that they are biocompatible, do not resorb, and do not cause adverse reactions, unlike other types of transplants, such as costal cartilage. The use of autologous transplants, particularly septal and auricular cartilage, is an effective and safe method in modern rhinoplasty. These transplants are preferred due to their favorable integration and lack of inflammatory reactions.
Key words: autologous transplant, rhino-septoplasty, septal cartilage.

Резюме. Применение аутологичного септального и ушного хряща в реконструктивных хирургических вмешательствах на носу.
Хирургические вмешательства по коррекции формы носа значительно увеличили свою популярность в последние годы. Важным аспектом этих операций является использование аутологичных трансплантатов, особенно хряща, полученного из носовой перегородки и ушной раковины. Целью данного исследования является анализ применения аутологичного септального и ушного хряща в ринопластике и риносептопластике с

целью предоставления актуальной и всеобъемлющей базы данных о таких практиках в области эстетической и реконструктивной хирургии. В исследование была включена обширная библиографическая ревизия 51 источника, полученного с платформ Medlife, PubMed, Google Scholar и ResearchGate. Критерии включения охватывали статьи на английском, румынском и русском языках, опубликованные в период с 2000 по 2024 год, содержащие релевантные данные об использовании аутологичного хряща в ринопластике. Согласно проанализированным исследованиям, наиболее часто используемым типом хрящевого трансплантата в ринопластике является аутологичный хрящ носовой перегородки, благодаря его доступности и благоприятным биологическим характеристикам. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности аутологичных хрящевых трансплантатов для коррекции тканевых деформаций и моделирования кончика носа. Основным преимуществом таких трансплантатов является их биосовместимость, устойчивость к резорбции и отсутствие побочных реакций, в отличие от других типов трансплантатов, например, реберных. Использование аутологичных трансплантатов, особенно септального и ушного хряща, представляет собой эффективный и безопасный метод в современной ринопластике. Эти трансплантаты предпочтительны благодаря хорошей интеграции и отсутствию воспалительных реакций.

Ключевые слова: аутологичный трансплантат, риносептопластика, септальный хрящ.

Introducere.

Rinoplastia este una dintre cele mai frecvent realizate proceduri în chirurgia estetică și reconstructivă, având drept obiectiv atât restabilirea funcției respiratorii, cât și obținerea unui rezultat estetic armonios. În acest context, grefele cartilaginoase joacă un rol esențial în reconstrucția și susținerea structurilor nazale. Conform studiilor internaționale, transplanturile autologe, în special cele provenite din septul nazal și pavilionul auricular, s-au dovedit a fi materiale de referință datorită integrării biologice excelente, biocompatibilității și rezistenței mecanice[1,22]. Cartilajul septal este considerat standardul de aur pentru majoritatea cazurilor, însă atunci când acesta este insuficient, cartilajul auricular reprezintă o alternativă sigură și predictibilă. În comparație cu materialele aloplastice, autografele cartilaginoase prezintă o rată semnificativ mai redusă a complicațiilor și oferă rezultate stabile pe termen lung, ceea ce le confirmă valoarea în practica rinoplastică modernă. Intervențiile chirurgicale pentru remodelarea nasului, cum ar fi rinoplastia și rinoseptoplastia devin tot mai populare la ora actuală, care se efectuează tot mai des cu utilizarea transplantului autolog [2,23]. Aceste procedee chirurgicale sunt în prezent îmbunătățite prin utilizarea unor tehnici chirurgicale avansate, echipament specializat și instrumente de înaltă performanță. Chirurgii rinoplasticieni au adoptat o abordare modernă renunțând la metodele tradiționale de rezecție a cocoașei osoase „dosum nasi" cu dalta și ciocanul. În schimb, se utilizează piezotomul pentru a realiza osteotomiile mediane și laterale, permițând o fracturare controlată a oaselor nazale pentru obținerea unor fragmente mobile, ajustând doar unghiul de inserție [14,15]. Aceste aspecte sunt momente esențiale, care anterior prezentau multiple dificultăți pentru chirurgi.

Scop.

Realizarea unor studii bibliografice exhaustive cu privire la utilizarea cartilajului septului nazal și auricular transplantat autolog în intervențiile chirurgicale de rinoplastie și rinoseptoplastie.

Material și metode.

În procesul de analiză, au fost evaluate un total de 51 de surse de informare, inclusiv cele disponibile pe platforme medicale, precum Medlife, PubMed, Google Scholar și ResearchGate. Printre sursele de mare relevanță, s-au evidențiat câteva, considerate a fi semnificative pentru acest domeniu de cercetare, ce au furnizat perspective variate și detaliate asupra utilizării cartilajului septului nazal în chirurgia estetică a nasului și au contribuit la fundamentarea analizei complete a subiectului. Pentru a realiza o selecție avansată a surselor bibliografice, au fost aplicate mai multe filtre și criterii. S-au căutat articole cu text integral, publicate în limba engleză, română și rusă, care au apărut în perioada anilor 2000-2024. După o analiză preliminară a titlurilor, au fost alese articole originale, editoriale și articole de sinteză narativă, sistematică și meta-analiză. Aceste tipuri de articole au fost selectate deoarece furnizează informații relevante și concepte contemporane despre utilizarea cartilajului septului nazal transplantat în operațiile de rinoplastie și rinoseptoplastie.

De asemenea, s-a efectuat o căutare suplimentară în listele de referințe bibliografice ale surselor identificate inițial pentru a găsi publicații suplimentare relevante care nu au fost incluse în bazele de date consultate. Informația din publicațiile incluse în bibliografie a fost adunată, clasificată, evaluată și sintetizată pentru a evidenția principalele aspecte ale viziunii contemporane asupra practicilor menționate în domeniul utilizării cartilajului septului nazal în operațiile estetice și reconstructive ale nasului. Această abordare a permis o cercetare exhaustivă și actualizată în domeniul rinoplastiei și rinoseptoplastiei.

Rezultate și discuții.

Conform rezultatelor obținute în aceste studii, în intervențiile de rinoplastie și rinoseptoplastie, s-a constatat că cel mai des s-a folosit cartilajul transplantat autolog al septului nazal, iar mai rar cartilajul transplantat alogen, provenit de la alți pacienți, colectat anterior și conservat la o bancă de țesuturi umane pentru transplant [1,10, 12].

În ultimii ani, tot mai multe studii au evidențiat avantajele utilizării cartilajului costal autolog în cazurile complexe, în special în reconstrucțiile secundare ale deformărilor nazale postdespicătură labială. Astfel, conform cercetării efectuate de Diao Jian-Sheng și colab. (2023), utilizarea unui complex format din cartilaj costal autolog și fascie s-a dovedit a fi o metodă sigură, eficientă și stabilă pe termen lung pentru corectarea deformităților nazale unilaterale secundare [3]. Autorii au raportat rezultate estetice și funcționale excelente, cu simetrie nazală îmbunătățită, satisfacție ridicată a pacienților și fără complicații majore postoperatorii. Prin urmare, această tehnică poate reprezenta o alternativă valoroasă atunci când cartilajul septal sau auricular nu este suficient pentru reconstrucție [2,7].

În numeroase situații, este necesar să se completeze depresiunile sau lipsa de țesut de pe piramida nazală sau să se ajusteze poziția vârfului nasului prin utilizarea țesuturilor cartilaginoase [4]. În astfel de cazuri, cartilajul septului nazal sau auricular este o resursă valoroasă (fig. 1). Chirurgii rinoplasticieni preferă să utilizeze cartilajul septului nazal propriu al pacientului ori de câte ori este posibil, însă nu întotdeauna acesta este suficient sau poate lipsi, mai ales după intervenții chirurgicale anterioare asupra septului nazal [5, 16]. În aceste cazuri, se poate recurge la utilizarea cartilajului din alte regiuni ale organismului pacientului [10, 15]. Respectiv, chirurgii recurg la utilizarea cartilajului auricular in operațiile de rinoplastie [4, 6]. Prepararea cartilajului începe subpericondral de fiecare parte. Acest cartilaj este un cartilaj ideal pentru înlocuirea defectelor vârfului nasului [16]. Cartilajul poate fi recoltat din regiunea peretelui anterior al conductului auditiv extern sau din regiunea pavilionului auricular [9]. De obicei diametrul cartilajului rezecat este de 5-10 mm. Această tehnică este bine cunoscută și utilizată cu succes de către chirurgii rinoplasticieni [8]. În numeroase situații, este necesar să se completeze depresiunile sau lipsa de țesut de pe piramida nazală sau să se ajusteze poziția vârfului nasului prin utilizarea țesuturilor cartilaginoase [3,6].

Într-o analiză sistematică realizată de Gentile și Cervelli (2022), autogrefele cartilaginoase prelevate din septul nazal, cartilajul auricular s-au dovedit a fi opțiuni sigure și eficiente pentru remodelarea vârfului nazal, evidențiind rezultatele sunt reduse și funcționale favorabile, cu o incidență postoperatorie a complicațiilor [17]. Studiul retrospectiv condus de Shi și colaboratorii (2021), cu privirea la combinarea cartilajului septal cu cel auricular a permis obținerea unui rezultat chirurgical cu aspect natural și textură realistă la nivelul vârfului nazal, majoritatea pacienților raportând o satisfacție crescută, o mobilitate adecvată a vârfului și absența conturului vizibile ale grefei la palpare [18]. Prin urmare, datele disponibile confirmă că transplantul autolog de cartilaj septal și auricular

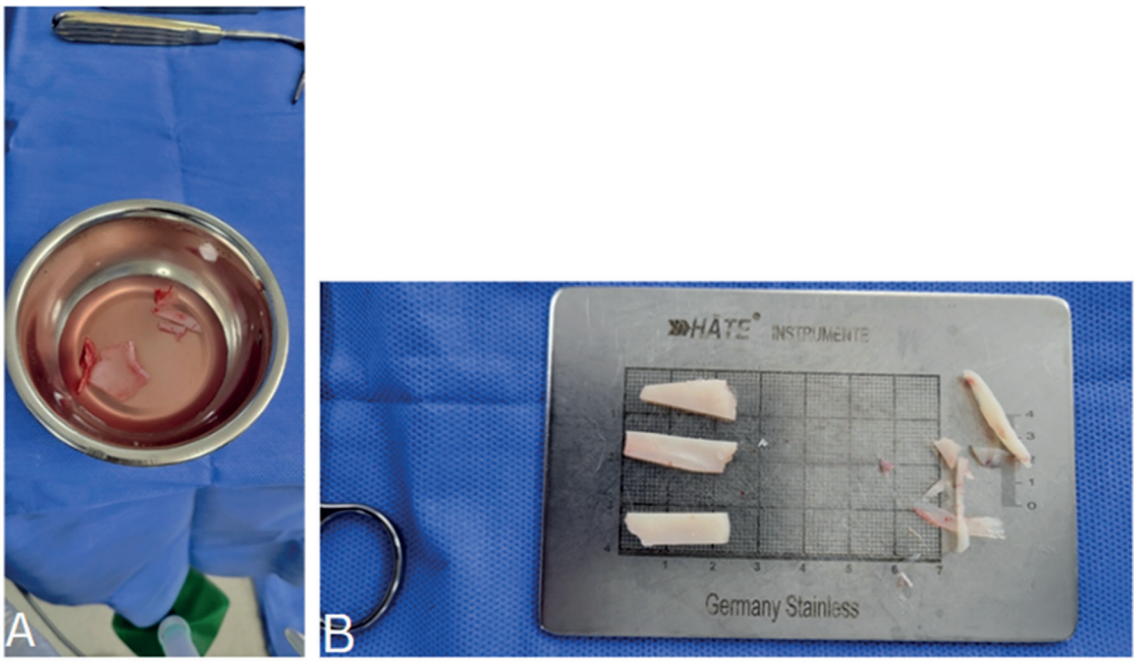


Figura 1. A. Imaginea cartilajului septal autolog recoltat. B. Cartilaj septal rezecat pentru a prepara grefele.

reprezintă o soluție sigură, predictibilă și eficientă în rinoplastie, atât pentru cazurile primare, cât și pentru cele de revizie, depășind prin profilul lor de siguranță și integrare biologică materialele sintetice [19].

Concluzii.

Utilizarea transplantatelor, transplantat autolog, cât și transplantat septal și auricular, reprezintă metoda eficientă și des utilizată în operațiile de rinoplastie și rinoseptoplastie. În cadrul operațiilor de rinoplastie și rinoseptoplastie, s-a constatat că cartilajul septului nazal este cel mai frecvent utilizat în comparație cu alte tipuri de transplanturi, cum ar fi cartilajul pavilionului auricular sau cartilajul costal [13, 14]. Aceste transplanturi prezintă avantajul că nu se resorb, nu își schimbă forma în timp, și nu provoacă reacții inflamatorii sau alergice, ceea ce contribuie la succesul intervențiilor chirurgicale în aceste domenii.

Bibliografie.

1. Azizi, T., & Faramarzi, M. *Comparison of Autologous Septal and Auricular Cartilage in Dorsal Nasal Augmentation: A Prospective Study.* Aesthetic Plastic Surgery.2024; 48(2), 397-404.
2. Daniel, R. K. *The Use of Septal Cartilage in Rhinoplasty Surgery: Indications, Techniques, and Morbidity.* Facial Plastic Surgery Clinics of North America, 21(1), 107-117, 2013.
3. Diao JS, He L, Yu XY, Liu XY, Guo Y, Lin YY, Chen J, Rahman MA, Ullah I, Shu MG. *Secondary rhinoplasty for unilateral cleft lip nasal deformity using the complex of autologous costal cartilage and fascia grafts.* J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2024 Dec;99:238-246. doi: 10.1016/j.bjps.2024.09.075. Epub 2024 Sep 30. PMID: 39388766.
4. Fechner, F. P., Mangat, D. S., Gupta, N. A., & Karanfilian, R. G. *Septal Cartilage Grafts for Nasal Reconstruction.* Facial Plastic Surgery Clinics of North America, 19(1), 119-132, 2011.
5. Garg R, Shaikh M, Foulad A, Wong B. *Chondrocyte viability in human nasal septum after morselization*. Arch Facial Plast Surg. 2010;12(3):204-206.
6. Gilman, G. M., & Nolst-Trenité, G. J. *The Use of Autologous Septal Cartilage Grafts in Dorsal Nasal Augmentation: Indications, Techniques, and Morbidity.* Facial Plastic Surgery Clinics of North America, 23(4), 475-484, 2015
7. Gentile P, Cervelli V. *Remodelarea vârfului nazal folosind grefe de cartilaj autologe*. Revizuire sistematică. *J Craniofac Surg* . Octombrie 2022;33(7):2035–2040.
8. Gruber, R. P., Nahai, F., & Bogdan, M. A. *Nasal reconstruction with a folded composite graft of auricular cartilage and forehead skin.* Plastic and Reconstructive Surgery, 138(1), 129-136, 2016
9. Gunaratne, D. A., & Josef, H. M. *Autogenous Septal Cartilage Grafts in Septorhinoplasty: Long-term Nasal Obstruction Outcomes and Predictive Model Development.* Plastic and Reconstructive Surgery, 122(6), 1674-1681, 2018
10. Han, K. H., & Kim, D. W. *Treatment of Caudal Septal Deviation with Autogenous Septal Cartilage.* Journal of Craniofacial Surgery, 28(4), e347-e349, 2017
11. Kaiser B, Miot S, Wixmerten A, Pullig O, Eyrich M, Fulco I, Vavrina J, Schaefer DJ, Martin I, Barbero A, Haug MD. *Engineered autologous nasal cartilage for repair of nasal septal perforations: a case series*. Int J Surg. 2024 Oct 1;110(10):6573-6580. doi: 10.1097/JS9.0000000000001843. PMID: 39197067; PMCID: PMC11486975.
12. Kim, H. Y., Kim, J. H., & Lee, S. J. *Rhinoplasty with Autogenous Cartilage: Review of Techniques, Complications, and Outcomes.* Archives of Plastic Surgery, 49(1), 1-9, 2022
13. Manoliu, A., Blidaru, A., Stamate, A., Georgescu, C. *Utilizarea cartilajului septal în rinoplastie.* Revista Română de Otorinolaringologie și Chirurgie Cervico-Facială. 2018; 78(1): 27-31.
14. Osman, Victor, Osman, Vitalie, Vetricean, Sergiu, Furculita, Daniel, Nacu, Viorel. *The use of autotransplanted and homotransplanted septal cartilage in rhinoplasty and rhinoseptoplasty surgeries.* Cells and tissues transplantation. Actualities and perspectives, Ed. 2, 29 martie 2024, Chișinău. Chișinău: CEP ”Medicina”, 2024, Ediția 2, pp. 18-19.
15. Osman, V., Nacu, V., Vetricean, S., Sumarokov, I, Cabac, V., Furculiță, D. *Aspecte teoretice privind utilizarea transplantului autolog și alogen de cartilaj septal în intervențiile chirurgicale rinologice.* ORL. ro. 2024; Nr. 63:6. ISSN 2067-6530.
16. Patel, A. C., Fogg, L., & Cartwright, M. J. *The Use of Autogenous Septal Cartilage Grafts* in Revision Rhinoplasty: An Analysis. Otolaryngology–Head and Neck Surgery, 161(3), 2019; 442-446.
17. Rusu, M., Anghel, S., Zaharia, C., Bucur, A., Giuglea, C. *Aspecte privind utilizarea transplantului de cartilaj septal în rinoseptoplastia funcțională și estetică*. Chirurgia (Bucur). 2017; 112(5): 467-473.
18. Schlosser, R. J., & Park, S. S. *Advances in Septal Cartilage Graft Harvest Techniques for Rhinoplasty.* Facial Plastic Surgery Clinics of North America, 29(2), 199-206, 2021.
19. Shi Y, Tan X, Sun H, Char S. *Experiență cu cartilajul septului nazal autolog combinat cu cartilajul conchal în reconstrucția vârfului nazal*. Ann Plast Surg . 2021 Mar;86(3) Suppl 2):S189–S193.
20. Smith, J., et al. *Autologous and Homologous Septal Cartilage Grafts: A Review of Comparative Techniques in Rhinoplasty.* Plastic and Reconstructive Surgery, 2019
21. Zanea V., *Patologia și chirurgia valvei nazale.* Editura Sylvi, București, 2001
22. Сергиенко В.И., Кулаков А.А., Петросян Н.Э., Петросян Э.А.. *Пластическая хирургия лица и шеи,* publicată de издательская группа ГЭОТАР-медиа, Moscova, pag. 192, 2010
23. Пальчун В.Т.. *Отоларингология национальное руководство,* publicată de издательская группа ГЭОТАР-медиа, Moscova, pag. 276, 2009

C.Z.U.: 616.831-005.1:616.98:578.834.1-07
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.3-83.50

EVOLUȚIA MANAGEMENTULUI PACIENȚILOR CU PATOLOGIE CEREBRO-VASCULARĂ ACUTĂ ÎN PERIOADA POST-COVID-19: ANALIZA SISTEMATICĂ.

Diana ZEȚU-BUCIUȘCAN[1,2], medic rezident neurolog,
Elena MANOLE[1,2], dr. în șt. med., conf. univer.,
Elena COSTRU-TAȘNIC[1,2], dr. în șt. med., asist. univer.,
Lilia ROTARU[1], dr. în șt. med., conf. cercet.,
Stela ODOBESCU[1], dr. hab. în șt. med., conf. univer.,
Oxana GROSU[1], dr. în șt. med.

[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: *zetudiana1@gmail.com*

Rezumat.

Accidentul vascular cerebral (AVC) constituie o problemă majoră de sănătate publică, generând milioane de decese anual și un impact semnificativ în termeni de dizabilitate. Pandemia COVID-19 a influențat profund managementul pacienților cu AVC acut, determinând scăderea internărilor și întârzierea procedurilor terapeutice. Studiile au arătat o reducere a trombolizei și trombectomiei în primele luni, precum și prelungirea intervalelor critice „onset-to-door" și „door-to-CT", consecință a măsurilor epidemiologice și a utilizării echipamentului de protecție.

În perioada post-pandemică, sistemele de sănătate au adaptat protocoalele, unele fiind păstrate, altele abandonate. Date recente indică o îmbunătățire a timpilor „door-to-needle" și o mai bună organizare a fluxurilor clinice. Totodată, persistența riscului vascular post-COVID complică evoluția pacienților, fiind demonstrat că infecția cu SARS-CoV-2 dublează riscul cardiovascular până la trei ani după episodul acut, efect atenuat de vaccinare.

Metode inovative, precum testele rapide pentru depistarea ocluziilor vasculare mari și extinderea rețelelor telestroke, modernizează abordarea terapeutică. Revizuirea sistematică a literaturii publicate între 2020–2025 evidențiază diferențe regionale în organizarea serviciilor, dar și tendința clară de eficientizare post-pandemie. Concluziile subliniază necesitatea consolidării telemedicinei, uniformizării protocoalelor și reducerii întârzierilor terapeutice pentru optimizarea prognosticului pacienților cu AVC.

Cuvinte cheie: accident vascular cerebral, COVID-19, post-pandemie, tromboliză, trombectomie, telestroke.

Summary. The Evolution of Acute Cerebrovascular Disease Patient Management in the Post–COVID-19 Period: A Systematic Review.

Stroke represents a major public health issue, causing millions of deaths annually and generating a significant burden in terms of disability. The COVID-19 pandemic profoundly influenced the management of patients with acute stroke, leading to reduced hospital admissions and delays in therapeutic procedures. Studies have shown a decrease in thrombolysis and thrombectomy during the early months, as well as prolonged critical intervals such as "onset-to-door" and "door-to-CT," mainly due to epidemiological measures and the mandatory use of protective equipment.

In the post-pandemic period, healthcare systems have adapted their protocols, with some being maintained and others discontinued. Recent data indicate improvements in "door-to-needle" times and more efficient clinical workflows. At the same time, the persistence of post-COVID vascular risk complicates patient outcomes, as SARS-CoV-2 infection has been shown to double cardiovascular risk up to three years after the acute episode, with vaccination significantly mitigating these adverse effects.

Innovative methods, such as rapid tests for detecting large vessel occlusions and the expansion of telestroke networks, are modernizing therapeutic strategies. The systematic review of literature published between 2020–2025 highlights regional variability in service organization but also demonstrates a clear trend toward improved efficiency in the post-pandemic era. Conclusions emphasize the need to strengthen telemedicine, standardize protocols, and minimize therapeutic delays to optimize outcomes for stroke patients.

Keywords: stroke, COVID-19, post-pandemic, thrombolysis, thrombectomy, telestroke.

Резюме. Эволюция управления пациентами с острой цереброваскулярной патологией в период после COVID-19: систематический обзор.

Инсульт является одной из важнейших проблем общественного здравоохранения, ежегодно вызывая миллионы смертей и значительную инвалидизацию. Пандемия COVID-19 существенно повлияла на ведение

пациентов с острым инсультом, что привело к снижению числа госпитализаций и задержкам в проведении терапевтических процедур. Исследования показали уменьшение частоты тромболизиса и тромбэктомии в первые месяцы пандемии, а также увеличение критических интервалов, таких как «onset-to-door» и «door-to-CT», главным образом вследствие эпидемиологических мер и обязательного использования средств индивидуальной защиты.

В постпандемический период системы здравоохранения адаптировали протоколы ведения, некоторые из которых были сохранены, а другие отменены. Новые данные свидетельствуют о сокращении времени «door-to-needle» и улучшении организации клинических потоков. Одновременно сохраняется повышенный сосудистый риск после COVID-19, осложняющий прогноз: доказано, что инфекция SARS-CoV-2 удваивает сердечно-сосудистый риск в течение трёх лет после острого эпизода, тогда как вакцинация существенно снижает неблагоприятные последствия.

Инновационные методы, такие как экспресс-тесты для выявления окклюзий крупных сосудов и расширение сетей телемедицины (telestroke), модернизируют терапевтические подходы. Систематический обзор литературы, опубликованной в 2020–2025 гг., выявил региональные различия в организации служб, но также показал явную тенденцию к повышению эффективности в постпандемическую эпоху. Сделан вывод о необходимости укрепления телемедицины, стандартизации протоколов и минимизации терапевтических задержек для оптимизации исходов у пациентов с инсультом.

Ключевые слова: инсульт, COVID-19, постпандемический период, тромболизис, тромбэктомия, телемедицина.

Introducere.

Accidentul vascular cerebral (AVC) reprezintă o problemă globală majoră de sănătate, cu un impact epidemiologic semnificativ. Organizația Mondială a Sănătății raportează peste 7,8 milioane de cazuri noi de AVC ischemic anual, iar aproape 70 de milioane de persoane trăiesc cu sechele post-AVC [1]. La nivel mondial, AVC-ul ischemic cauzează aproximativ 3,6 milioane de decese anual și contribuie la circa 70 milioane de ani de viață pierduți ajustați la dizabilitate (DALYs) [1,2].

Pandemia COVID-19 a generat transformări profunde asupra sistemelor de îngrijire a pacienților cu AVC acut. În primele luni ale pandemiei, la nivel global, s-a observat o scădere cu aproximativ 19 % a internărilor pentru AVC, o reducere de 11,5 % în cazul AVC-urilor hemoragice, precum și o scădere de 12,7 % în procedurile de trombectomie mecanică [2]. În alte date cu acoperire extinsă, în prima perioadă pandemică (anul 2020 vs 2019), internările pentru AVC ischemic au scăzut cu circa 7 %, iar numărul tratamentelor cu tromboliză IV a scăzut cu 6,1 %, deși volumele de trombectomie s-au menținut relativ stabile [3,5].

La nivel temporal detaliat, un studiu din Shanghai a raportat o prelungire semnificativă a timpilor "onset-to-door" (300 vs 192 minute) în perioada COVID, o ușoară întârziere în "door-to-CT" și "door-to-admission", chiar dacă "door-to-needle" a rămas similar [4]. Alte studii remarcă întârzieri în administrarea trombolizei sau evaluări întârziate, explicate prin protocoale stricte, utilizarea echipamentului de protecție și testarea COVID [5,6].

Odată cu relaxarea măsurilor de urgență declarate de OMS în mai 2023, a început o **etapă post-pandemică**, în care sistemele de sănătate au adaptat, păstrat sau eliminat protocoalele pandemic-impuse. Evidențe preliminare, cum ar fi un studiu retrospectiv, sugerează că în perioada post-COVID, **timpul "door-to-needle" a scăzut** comparativ cu perioada pandemică, sugerând o eficientizare a proceselor organizatorice [7,8].

Persistența sechelelor vasculare post-COVID adaugă complexitate managementului neurologic. Studii longitudinale au arătat că infecția cu SARS-CoV-2 dublează riscul cardiovascular, inclusiv de AVC, până la trei ani după episodul acut, chiar și în cazurile ușoare, cu afectare mai pronunțată la femei. Vaccinarea reduce semnificativ aceste efecte adverse vasculare. În paralel, inovațiile tehnologice, precum testele rapide tip „finger-prick" pentru depistarea ocluziilor vasculare mari și extinderea serviciilor telestroke, contribuie la modernizarea managementului AVC acut [8,9].

Sunt date insuficiente refritor la impactul pandemiei COVID19 asupra căilor de îngrijire în AVC (prespital, UPU, imagistică, tromboliză, trombectomie, internare în unitatea de stroke, reabilitare timpurie) și tranziția către perioada postpandemică, cu lacunele existente de variabilitate regional și modificările organizatorice.

Scopul studiului este analiza și sintetiza dovezilor existente privind modificările managementului pacienților cu patologie cerebro-vasculară acută în perioada post-COVID-19, analizând evoluția indicatorilor de calitate, impactul reorganizării serviciilor medicale și integrarea tehnologiilor inovative. Printr-o evaluare critică a literaturii, studiul urmărește să ofere neurologilor o imagine clară asupra tendințelor curente și să

identifice lacunele de cercetare necesare pentru optimizarea îngrijirii pacienților [10,11].

Material și metode.

Această lucrare este o revizuire sistematică elaborată conform ghidului PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). [10,12]. Sursele informaționale au fost selectate în bazele de date – PubMed și Google Scholar. Criteriile de includere au constat în selecția studiilor originale, publicate între ianuarie 2023 și august 2025. A inclus populația adultă cu AVC acut confirmat imagistic și ulterioara analiză a mangementului AVC (fluxuri clinice, timpi, intervenții terapeutice) în context pandemic sau post-pandemic. Publicațiile au fost în limba engleză și limba română, cu ajutorul cuvintelor cheie: *accident vascular cerebral*, *COVID-19, post-pandemic*. Surse identificate – ultimii 3 ani – 4920, articolele neconcludente -1721, articolele concludente – 540, articole analizate și incluse în studiu 19 (fig. 1).

Criteriile de excludere: studii pediatrice, opinii fără date originale, lucrări fără descriere a managementului clinic. Au fost excluse un număr mare de studii mai puțin tangente cu tematica managementului în perioada post-COVID și prezentările de cazuri clinice.

Studiile provin din mai multe țări, reprezentând regiuni din America de Nord, Europa, Asia și Orientul Mijlociu. Perioada de publicare a fost 2023–2025, majoritatea studiilor fiind observaționale, multicentrice, cu design retrospectiv sau prospective [14].

Analiza literaturii de specialitate este completată cu un interviu în profunzime a unui specialist expert în domeniul managementului accidentului vascular acut – partea calitativă a studiului.

Rezultate.

Analiza comparativă a arătat modificări semnificative în managementul pacienților cu AVC acut între perioada pandemică și cea post-pandemică [15,3,4]:

Adaptarea protocoalelor și reorganizarea fluxurilor medicale a avut loc cu ajutorul telemedicinei, care a fost adoptată extensiv în perioada pandemică pentru screeningul pacienților și consulturi interdisciplinare [16,17]. În perioada post-COVID, telemedicina rămâne integrată pentru centrele rurale sau pentru monitorizarea post-AVC. Restricțiile au fost relaxate, reducând timpii de intervenție, dar experiența pandemică a dus la păstrarea unor protocoale rapide de triere și izolare. Iar în majoritatea centrelor, structura echipelor „stroke code" a fost consolidată, cu fluxuri „direct-to-CT" și protocoale predefinite, optimizând timpul „door-to-imaging" [18,19].

Rezultatele clinice și funcționale interne: pacienții tratați în perioada post-pandemică au prezentat o îmbunătățire semnificativă a scorului funcțional la externare (mRS ≤2) comparativ cu perioada pandemică, mortalitatea intraspitalicească a scăzut progresiv odată cu accesul mai rapid la tromboliză și trombectomie însă persistă diferențe regionale.

➢ Interviu cu medic neurolog din cadrul Institutului de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman":

„*Cum credeți s-a schimbat managementul pacienților cu AVC în perioada post-Covid?*

Raspuns: *S-au schimbat multe aspecte din managementul pacientului cu AVC. Diferența a constat mai ales în măsurile logistice și de protecție pentru echipa medicală. În general, tratamentele de reperfuzie au fost considerate sigure și la pacienții infectați cu SARS-CoV-2".* În mod previzibil, măsurile

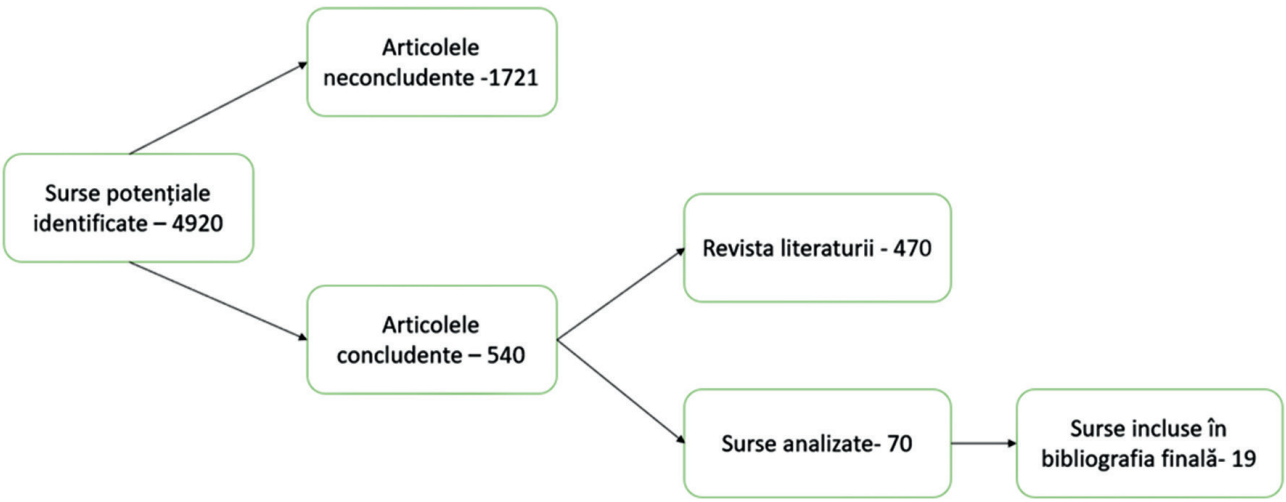


Figura 1. Metodologia selectării surselor bibliografice.

Tabel 1.

Analiza comparative a managementului pacienților cu AVC acut între perioada pandemică și cea post-pandemică.

Parametru analizat	Pandemia COVID-19	Post-pandemie	Observație
Timp „door-to-needle”	Creștere medie cu 10–20 min	Revenire aproape la nivelul pre-pandemic (±3 min)	Persistă variații regionale
Tromboliză intravenoasă (%)	Scădere de la ~25% la 18%	Creștere la ~24–26%	Recuperare treptată
Trombectomie mecanică (%)	Scădere inițială cu 30%	Revenire la 90–95% din rata pre-pandemică	Îmbunătățire prin reorganizare
Rata prezentării precoce (<4,5h)	Scădere de~40%	Creștere treptată, dar încă sub nivelul pre-pandemic	Educația populației insuficientă
Mortalitate intrahospitalieră	Creștere pandemică (10–15%)	Stabilizare (7–9%)	Corelată cu acces rapid la tratament

antiepidemice impuse de COVID-19, au prelungit în prima perioadă timpii și încetinit fluxul, impedimente depășite după primele luni ale pandemiei, ceea ce în perioada post-COVID a ajutat la inițierea și exersarea unui management mai eficace, chiar comparativ cu perioada pre-pandemică.

Credeți că aceste schimbări au fost determinate de pandemie sau de alte aspecte?

Raspuns: „*Unele modificări au fost determinate de însăși infecție, alte aspecte au fost determinate de restricțiile impuse și după implementarea unor metode noi a venit încrederea în utilizarea lor, respective cu îmbunătățirea în timp a managmentului acestor pacienți, și fortificarea tehnologiei digitale în acest domeniu, ce a condus la rezultate mult mai bune”.*

Cum a influențat pandemia COVID-19 incidența și profilul pacienților cu AVC acut?

Raspuns: „*În primele luni ale pandemiei s-a observat o scădere semnificativă a prezentărilor pentru AVC acut, în mare parte din cauza reticenței pacienților de a se adresa spitalului. În același timp, pacienții care ajungeau la noi aveau adesea forme mai severe, probabil și pentru că prezentările tardive limitau accesul la tratamente de reperfuzie”.*

Care sunt principalele provocări și direcții viitoare în managementul AVC-ului în context post-pandemic?

Raspuns: *Provocările țin de accesul limitat la recuperare, complexitatea cazurilor și impactul pe termen lung al COVID-19. Direcțiile viitoare includ extinderea telereabilitării, utilizarea tehnologiilor digitale și cercetarea asupra persistenței disfuncției endoteliale și a riscului de recurență.*

Concluzii.

Pandemia de COVID-19 a generat perturbări majore în organizarea serviciilor de urgență și neuroreabilitare, afectând întreg parcursul de îngrijire a pacienților cu accident vascular cerebral (AVC). Restricțiile sanitare, redirecționarea resurselor și teama populației de a accesa serviciile medicale au condus la scăderea prezentărilor acute, întârzierea intervențiilor de reperfuzie și reducerea accesului la recuperare neurologică. În perioada post-pandemică, managementul AVC a intrat într-un proces de reorganizare, vizând restabilirea fluxurilor de urgență, consolidarea rețelelor de unități specializate și integrarea telemedicinei pentru evaluarea rapidă a pacienților și monitorizarea secundară. Totodată, s-a pus accent pe extinderea programelor de reabilitare și pe recuperarea întârzierilor în urmărirea pacienților, pentru a preveni complicațiile și reinternările. Aceste măsuri reflectă necesitatea unui model de îngrijire mai flexibil și coordonat, capabil să asigure continuitatea și eficiența tratamentului în contextul noilor realități post-COVID. Rezultatele evidențiază o tendință globală de recuperare a performanței rețelelor de stroke după perioada critică a pandemiei, cu o accelerare a digitalizării serviciilor medicale, optimizarea fluxurilor și menținerea unor practici implementate în pandemie (de exemplu, triaj rapid, teleconsultații). Totuși, disparitățile regionale persistă, iar educația populației privind prezentarea precoce rămâne o provocare. În Republica Moldova, provocarea centrală a perioadei post-COVID nu constă în adaptarea unor structuri deja consolidate, ci în crearea și dezvoltarea efectivă a serviciilor destinate pacienților cu accident vascular cerebral, în contextul implementării Planului național de management al AVC inițiat în 2023. Prioritățile actuale vizează constituirea și funcționarea rețelei regionale de unități AVC cu gardă permanentă, standardizarea traseului pre-spital (inclusiv codul AVC, triajul prin 112 și timpii-țintă), extinderea accesului la tromboliză și trombectomie prin modele hub-and-spoke și telestroke, dezvoltarea serviciilor de reabilitare timpurie și a

continuumului post-externare, precum și instituirea unui registru național cu indicatori de performanță (door-to-needle, door-to-groin, mortalitate la 30 de zile, reinternări). Fără finanțare dedicată, formarea echipelor multidisciplinare și mecanisme contractuale adecvate, există riscul ca reformele post-pandemice să rămână doar la nivel declarativ, fără impact real asupra reducerii mortalității și dizabilității post-AVC.

Bibliografie.

1. Feigin VL, Brainin M, Norrving B, Martins SO, Pandian J, Lindsay P, F Grupper M, Rautalin I. *World Stroke Organization: Global Stroke Fact Sheet 2025.* Int J Stroke. 2025 Feb;20(2):132-144.
2. Nogueira RG, Abdalkader M, Qureshi MM, Frankel MR, Mansour OY, Yamagami H,et.al. *Global impact of COVID-19 on stroke care.* Int J Stroke. 2021 Jul;16(5):573-584.
3. Nguyen TN, Qureshi MM, Klein P, Yamagami H, Mikulik R, Czlonkowska A, Abdalkader M, Sedova P, Sathya A, Lo HC, Mansour OY, et.al. *Global Stroke Registry. Global Impact of the COVID-19 Pandemic on Stroke Volumes and Cerebrovascular Events: A 1-Year Follow-up.* Neurology. 2023 Jan 24;100(4):e408-e421.
4. Hu Q, Hu Y, Gu Y, Song X, Shen Y, Lu H, Zhang L, Liu P, Wang G, Guo C, Fang K, Wang Q. *Impact of the COVID-19 pandemic on acute stroke care: An analysis of the 24-month data from a comprehensive stroke center in Shanghai, China.* CNS Neurosci Ther. 2023 Jul;29(7):1898-1906 .
5. de Oliveira LC, Ponciano A, Kashani N, Guarda SNF, Hill MD, Smith EE, Stang JM, Viswanathan A, Turner AC, Ganesh A. *Stroke metrics during the first year of the COVID-19 pandemic, a tale of two comprehensive stroke centers.* Sci Rep. 2023 Oct 11;13(1):17171.
6. Gu S, Li J, Shen H, Dai Z, Bai Y, Zhang S, Zhao H, Zhou S, Yu Y, Tang W. *The impact of COVID-19 pandemic on treatment delay and short-term neurological functional prognosis for acute ischemic stroke during the lockdown period.* Front Neurol. 2022 Oct 20;13:998758
7. Roper M, Cerilo P, Bena J, Morrison S, Siegmund LA. *Patient factors associated with treatment time for stroke before and after the onset of COVID-19.* Geriatr Nurs. 2024 Mar-Apr;56:1-6.
8. Feigin VL and Owolabi MO, on behalf of the World Stroke Organization–Lancet Neurology Commission Stroke Collaboration Group. *Pragmatic solutions to reduce the global burden of stroke: a World Stroke Organization–Lancet Neurology Commission.* Lancet Neurol 2023; 22: 1160–1206.
9. Baracchini, C. *et al. Acute stroke management pathway during Coronavirus-19 pandemic.* Neurol. Sci. 41, 1003–1005.
10. Gluckman, T. J. *et al. Case rates, treatment approaches, and outcomes in acute myocardial infarction during the coronavirus disease 2019 pandemic.* JAMA Cardiol. 5, 1419–1424.
11. Nguyen, T. N. *et al. Global impact of the COVID-19 pandemic on cerebral venous thrombosis and mortality.* J. Stroke 24, 256–265.
12. Markus, H. S. & Brainin, M. *COVID-19 and stroke—A global World Stroke Organization perspective.* Int. J. Stroke 15, 361–364.
13. Teo, K. C. *et al. Delays in stroke onset to hospital arrival time during COVID-19*. Stroke. 51, 2228–2231.
14. Khosravani, H., Rajendram, P. & Menon, B. K. Response by Khosravani et al to letter regarding article, "*Protected code stroke: hyperacute stroke management during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic".* Stroke. 51, e156–e157.
15. Kamal, N. *et al. Provincial door-to-needle improvement initiative results in improved patient outcomes across an entire population.* Stroke. 51, 2339–2346.
16. Ganesh, A. *et al. Changes in ischemic stroke presentations, management and outcomes during the first year of the COVID-19 pandemic in Alberta: A population study.* CMAJ. 194, E444–E455.
17. Ganesh, A., Ospel, J. M., Kromm, J. & Goyal, M. *Ignorance is not bliss: Managing uncertainty in acute stroke treatment in the COVID-19 era.* Neuroradiology. 63, 3–6.
18. Nogueira, R. G. *et al. Global impact of COVID-19 on stroke care and IV thrombolysis.* Neurology. 96(23), e2824–e2838.
19. Nannoni, S., de Groot, R., Bell, S. & Markus, *H. S. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis.* Int. J. Stroke 16(2), 137–149.

CZU: 616.89-008.45/.46-053.9
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.3-83.51

PREGĂTIREA CONTINUĂ A ASISTENŢILOR MEDICALI O VALOARE PRIMORDIALĂ ÎN ACORDAREA CALITĂȚII SERVICILOR MEDICALE

Fiodor GREJDEAN, dr. hab. în șt. med., prof. univer.,
Angela BARONCEA, competitor,
Victoria VOLOCEAI, dr. în șt. med., asist. univer.,
Ludmila GOMA, dr. în șt. med., conf. univer.,
Nina GLOBA, dr. în șt. med., asist. univer.,
Raisa PUIA, dr. în șt. med., conf. univer.

IP Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie "Nicolae Testemiţanu"
Chișinău, Republica Moldova
e-mail: *fiodor.grejdean@usmf.md*

Rezumat.

Înteoducere. În această lucrare științifică autorul afirmă că de-a lungul timpului au fost analizate dimensiunile sociale, culturale, economice și politice, în timp ce dimensiunea prospectivă a educației bazate atât pe formarea inițială, cât și pe formarea continuă a fost mai puțin studiată.

Scopul studiului. Elaborarea şi aprobarea unui model de program experimental relevant în formarea continuă prospectivă a asistenţilor medicali axat pe educaţia pentru sănătate a populaţiei în comunitate.

Metodologia cercetării. Se constituie din: 1. Metode teoretice: analiza, sinteza, compararea, generalizarea, sistematizarea conceptelor şi fenomenelor pedagogice şi medicale 2. Metode experimentale: experimentul pedagogic; 3. Metode empirice: observaţia, anchetarea, chestionare. 4. Metode de interpretare a datelor: analiza şi prelucrarea matematică şi statistică a rezultatelor experimentale.

Rezultate şi concluzii. Educaţia prospectivă se referă la proiectarea, organizarea şi structurarea demersurilor instructiv-formative în concordanţă cu trasăturile definitorii ale societaţii viitorului.

Cuvinte cheie: prospectiv, formare, continuă, educație.

Summary. Continuous training of nurses is a primary value in providing quality medical services.

Introduction. In this scientific work, the author states that over time, the social, cultural, economic and political dimensions have been analyzed, while the prospective dimension of education based on both initial training and continuing education has been less studied.

Purpose of the study. To develop and approve a relevant experimental program model in the prospective continuing education of nurses focused on health education of the population in the community.

Research methodology. It consists of: 1. Theoretical methods: analysis, synthesis, comparison, generalization, systematization of pedagogical and medical concepts and phenomena 2. Experimental methods: pedagogical experiment; 3. Empirical methods: observation, investigation, questionnaires. 4. Data interpretation methods: mathematical and statistical analysis and processing of experimental results.

Results and conclussions. Prospective education refers to the design, organization and structuring of instructional-training approaches in accordance with the defining features of the future society.

Keywords: prospective, training, continuing, education.

Резюме. Непрерывное обучение медсестер имеет первостепенное значение в предоставлении качественных медицинских услуг.

Введение. В данной научной работе автор утверждает, что с течением времени социальные, культурные, экономические и политические аспекты были проанализированы, в то время как перспективное измерение образования, основанное как на начальной подготовке, так и на непрерывном образовании, было изучено в меньшей степени.

Цель исследования. Разработать и апробировать релевантную модель экспериментальной программы перспективного непрерывного образования медсестер, ориентированную на медицинское просвещение населения в обществе

Методология исследования. Она включает: 1. Теоретические методы: анализ, синтез, сравнение, обобщение, систематизацию педагогических и медицинских концепций и явлений; 2. Экспериментальные методы:

педагогический эксперимент; 3**.** Эмпирические методы: наблюдение, исследование, анкетирование; 4. Методы интерпретации данных: математический и статистический анализ и обработка экспериментальных результатов.

Результаты и заключение. Проспективное образование относится к разработке, организации и структурированию обучающих подходов в соответствии с определяющими характеристиками будущего общества.

Ключевые слова: перспектива, подготовка, непрерывное образование.

Introducere.

Necesitatea reformei în sistemul de formare medicală continuă din republică, are drept scop ajustarea calităţii formării specialiştilor medicali din ţară la standardele internaţionale.

Reieşind din problematica lumii contemporane, Văideanu G., în lucrarea sa *Educaţia la frontiera dintre milenii* [1], elucidează noile tipuri de conţinut, ce vin să imprime educaţiei un caracter deschis, centrat pe cultivarea valorilor cultural-spirituale şi menţionează că acestea sunt: educaţia pentru pace, ecologie, pentru participare şi democraţie; educaţia demografică, educaţia pentru schimbare şi dezvoltare, educaţia economică şi casnică modernă, educaţia pentru o nouă ordine internaţională, interculturală, pentru timpul liber şi pentru deprinderile fundamentale ale omului.

Racordarea *sistemului de formare profesională medicală continuă* al asistenţilor medicali la necesităţile actuale şi de perspectivă ale sistemului de sănătate din ţară compatibile cu cerinţele europene, poate fi realizată prin fortificarea nivelului de competenţe (cunoştinţe, capacităţi, atitudini) a asistenţilor medicali în domeniul promovării sănătăţii. În acest context, optimizarea activităţii asistenţilor medicali în promovarea sănătăţii la nivel comunitar devine o necesitate stringentă.

Scopul studiului.

Evaluarea programelor în formarea continuă prospectivă a asistenţilor medicali axat pe educaţia pentru sănătate a populaţiei în comunitate.

Material şi metode.

Analiza, sinteza, compararea, generalizarea, sistematizarea conceptelor şi fenomenelor pedagogice şi medicale.

Rezultate şi discuţii.

Educaţia prospectivă se referă la proiectarea, organizarea şi structurarea demersurilor instructiv-formative în concordanţă cu trasăturile definitorii ale societaţii viitorului. Termenul prospectiv, introdus de filosoful francez G.Berger [10] spre sfârşitul sec. XX, semnifica iniţial o atitudine, caracterizată prin necesitatea de a lua decizii întemeiate, luându-se în considerare nu doar consecinţele situaţiei trecute sau exigenţele situaţiei prezente, ci şi implicaţiile acestor decizii în timp şi în viitor.

După A. Huberman [11, cap.6] caracteristicile genotipice şi fenotipice care împiedică schimbarea în învăţământ sunt:

- factorii exogeni de rezistenţă, care împiedică pătrunderea schimbării în sistemul şcolar (de ex., modul de viaţă conservator al subiecţilor beneficiari, birocraţia din sistemul de învăţământ ş.a.);
- factorii endogeni de rezistenţă, care împiedică producerea schimbării din interior (de ex., demotivarea subiecţilor, nivelul scăzut al comunicării ş.a.);
- factorii de limitare, care constituie piedici în calea difuzării unor noi idei şi a unor noi practici în întregul sistem şcolar (de ex., lipsa schimbului de experienţă sau a standardelor de calitate pentru implementarea schimbării).

În acest context, M. Stanciu consideră că viitorul educaţiei depinde mai mult de factorii exteriori [12, p.18], deoarece factorii interni (poziţia profesorilor, relaţia educator-educat, raportul şcolii cu lumea exterioară etc.) blochează schimbarea.

Considerăm binevenit a elucida în continuare valenţele educaţiei prospective în realizarea schimbării şi asigurarea calităţii.

Abordarea EP din perspectiva multidisciplinară – *filosofică, socială, psihologică şi pedagogică* – ne permite să identificăm modul în care teoriile existente se manifestă la nivelul practicilor instituţionale şi cotidiene din sistemul educaţional, fapt extrem de important pentru conceptualizarea EP. Conceptul de EP atât în procesul educaţional, mai larg, cât şi în cel universitar, în particular, desemnează un proces care poate fi abordat prin prisma mai multor perspective teoretice: *filosofică, socială, psihologică şi pedagogică*.

Analiza efectelor negative ale evaluării atât asupra curriculumului, cât şi asupra activităţilor de predare-învăţare, a generat un interes crescut pentru un nou mod „de a gândi”. Diversitatea funcţiilor pe care aceasta le exercită, precum predicţia, reglarea sistemului, selecţia şi controlul, poziţionează această etapă drept una de intermediere pentru preluarea unui nou ciclu al procesului educaţional, stimulând cercetările intreprinse în direcţia definirii mai riguroase a obiectivelor educaţionale, astfel devenind etapă care asigură continuitatea procesului educaţional.

Evaluarea anticipativă este evaluarea acţiunilor ce urmează a fi realizate şi anticiparea consecinţelor acestei acţiuni.

Procesul de evaluare a competenţei prospective necesită a fi realizat la fiecare etapă de formare. Etapele de formare au fost considerate drept nivele de complexitate ale procesului educaţional, nivele pe care le vom descrie în cele ce urmează:

● Nivelul de cunoaştere este nivelul care se centrează pe receptare şi memorare. Acest nivel pune bazele formării şi dezvoltării individului. Cunoştinţele obţinute în procesul învăţării se sprijină prioritar pe capacităţile de memorare. Beneficiarii educaţionali reţin informaţiile ştiinţifice şi nu pătrund în esenţa problemei. Ei definesc unele noţiuni, fapte, legi şi reproduc unele date. Este o învăţare superficială, unde rolul gândirii prospective cognitive rămâne minor. Este nivelul de formare a cunoştinţelor fundamentale, bazate prioritar pe memorare şi mai puţin pe mobilizarea sistemului de gândire.

● Nivelul de aplicare este nivelul care permite beneficiarului să aplice cunoştinţele însuşite, să recurgă la procesele cognitive, iar cu ajutorul gândirii să caute modalitatea de a opera cu cunoştinţele, iniţiind dezvoltarea capacităţilor mentale de analiză, sinteză, generalizare.

● Nivelul de integrare este nivelul creator ce dezvoltă procesele mentale de analiză prospectivă participativă şi decizională, de sinteză, de generalizare şi formează gândirea ştiinţifică prospectivă. Pentru formarea competenţelor prospective se folosesc pe larg rezolvarea situaţiilor–problemă reale personale, profesionale şi sociale.

Acest nivel integrează rezultatele nivelelor prezentate anterior. Este nivelul în care beneficiarul educaţional operează singur cu cunoştinţele interiorizate, personalizate, exteriorizând strategii în rezolvarea situaţiilor semnificative, demonstrând performanţele individuale atinse în procesul de formare a competenţei. Beneficiarul educaţional îşi poate imagina şi utiliza procesul de acţiune, poate elabora şi realiza în practică proiecte de lucru.

Concluzii.

1. Educaţia constituie un fenomen uman complex şi unitar ce include mai multe dimensiuni, care interacţionează, participând activ la formarea personalităţii individului

2. Procesul globalizării învăţământului lansează noi provocări în educaţie şi impune necesitatea ajustării valorilor tradiţionale la cele globale, ceea ce determină schimbări în paradigma educaţională.

3. Educatia prospectivă reprezinta una din dimensiunile sectoriale ale activităţii de formare/ dezvoltare a personalităţii pentru a face faţă cerinţelor de viitor, proiectată şi realizată pe baza valorilor fundamentale umane.

Bibliografie.

1. Văideanu G., *Educaţia la frontiera dintre milenii*, Bucureşti: EDP, 1988. 318 p.
2. Bivol G., *Ghid practic al medicului de familie*,Cartier, Ediţia 1, noiembrie, Chişinău, 2003.
3. Bajag M., Fondafan L., Frank K**.**, *Educaţie pentru Sănătate*, Chişinău: Corpul Păcii SUA în Republica Moldova, 2001. 111 p.
4. Bursuc B., *Educaţie pentru sănătate*. Cluj-Napoca, 2005, p. 6-29.
5. Cuzneţov L., Apostol Stanică L., *Psihologia sănătăţii ca domeniu ştiinţific de fundamentare a conduitelor pro-sănătate în contextul educaţiei pentru sănătate a liceenilor.* Studia Universitatis, Seria Ştiinţe ale Educaţiei, USM, 2009, nr.9 (29), p. 101-122.
6. Druguş L., *Economica şi Politica Sănătăţii*. Managementul sănătăţii. Iaşi: Ed. Sedcom Libris, 2000. 220 p.
7. Frank K., Murphy R., Nistreanu E., *Pentru un mod de viaţă mai sănătos*. Chişinău: Corpul Păcii SUA în Republica Moldova, 2001. 298 p.
8. Galieta Minca D., Grigorie M., *Sănătate Publică şi Management Sanitar*. Suport de curs destinat învăţământului postuniversitar, Ediţia a Il-a. Bucureşti:Carol Davila, 2004.346 p.
9. Zepca V., *ABC-ul Sănătăţii*. Chişinău-Iaşi: Poiirom, 2003. 58 p.
10. Berger G., *Omul modern şi educaţia sa.* Psihologie şi educaţie. Bucureşti: Ed. Didactică şi Pedagogică, 1973. 101 p.
11. Huberman A. *Cum se produc schimbările în educaţie*. În: Contribuţie la studiul inovaţiei. Bucureşti: Ed. Didactică şi Pedagogică, 1978. p. 5–25.

CZU: CZU: 616.89-008.45/.46-053.9
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.3-83.52

ETAPELE DE INSTRUIRE ŞI CERCETARE ÎN CADRUL CATEDREI MEDICINĂ SOCIALĂ ŞI MANAGEMENT SANITAR „NICOLAE TESTEMIŢANU" – LA 80 DE ANI DE LA FONDARE

Elena RAEVSCHI, dr. hab. în șt. med., prof. univer.,
Dumitru TINTIUC, dr. hab. în șt. med., prof. univer.,
Fiodor GREJDEAN, dr. hab. în șt. med., prof. univer.,
Iulian GROSSU, dr. în șt. med., conf. univer.
Ludmila GOMA, dr. în șt. conf.univer.,
Nina GLOBA, dr. în șt. med., asist.univer.,
Raisa PUIA, dr. în șt. conf.univer.,
Vlad BĂDAN, lector superior.

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

e-mail: *ludmila.goma@usmf.md*

Rezumat.

Introducere. În lucrare se descrie perioada istorică din anul 1945 până în prezent a cercetărilor ştiinţifice realizate de colectivul Catedrei Medicină Socială şi Management Sanitar „Nicolae Testemiţanu", care includ următoarele direcţii ştiinţifice: rezultatele cercetărilor ştiinţifice, participări la diferite foruri ştiinţifice.

Scopul lucrării. Este de a estima dezvoltările ştiinţifice efectuate de către diferiţi conducători a acestei catedre în această perioadă de timp, care au inclus problemele de Sănătate Public, management şi organizarea asistenţei medicale populaţiei din mediul rural în diferite etape de dezvoltare a societăţii.

Materiale şi metode. Sa efectuat un studiu transversal a cercetărilor realizate în cadrul catedrei Medicină Socială şi Management Sanitar „Nicolae Testemiţanu" în perioada 1945 până în prezent. Materialele primare au servit dările de seamă, legile, ordinele aprobate de către Ministerul Sănătăţii în această perioadă.

Rezultate şi discuţii. Medicina Socială este o ramură a medicinei care se ocupă de studiul stării de sănătate a populației și a factorilor determinanți ce o influențează, bazându-se pe mai multe obiective și metode de investigație statistică, experimentală, istorică, economică, sociologică, epidemiologică, orientate spre argumentarea științifică a direcțiilor prioritare de dezvoltare a sistemului de sănătate din Republica Moldova.

Cuvinte cheie: catedra,argumente,rezoluţie,decizie.

Summary. Stages of training and research within the „Nicolae Testemiţanu" department of social medicine and health management – 80 years after its founding.

Introduction. The paper describes the historical period from 1945 to the present of the scientific research carried out by the staff of the Department of Social Medicine and Health Management "Nicolae Testemițanu", which includes the following scientific directions: scientific research results, participation in various scientific forums.

The purpose of the paper. It is to estimate the scientific developments carried out by different leaders of this department during this period of time, which included the issues of Public Health, management and organization of medical assistance to the rural population in different stages of development of society.

Materials and methods. a cross-sectional study of the research carried out within the Department of Social Medicine and Health Management "Nicolae Testemițanu" during the period 1945 to the present was carried out. The primary materials served as reports, laws, orders approved by the Ministry of Health during this period.

Results and discussions. Social Medicine is a branch of medicine that deals with the study of the health status of the population and the determining factors that influence it, based on several objectives and methods of statistical, experimental, historical, economic, sociological, epidemiological investigation, oriented towards the scientific argumentation of the priority directions for the development of the health system in the Republic of Moldova.

Keywords: chair, arguments, resolution, decision.

Резюме. Этапы обучения и исследований на кафедре социальной медицины и управления здравоохранением «Николай Тестемицану» – 80 лет со дня основания.

Введение. В статье описывается исторический период с 1945 года по настоящее время, охватывающий научные исследования сотрудников кафедры социальной медицины и управления здравоохранением «Николай Тестемицану», включая следующие научные направления**.** результаты научных исследований, участие в различных научных форумах.

Цель статьи. Оценить научные разработки, выполненные руководителями кафедры в этот период, в том числе по вопросам общественного здравоохранения, управления и организации медицинской помощи сельскому населению на разных этапах развития общества.

Материалы и методы. Проведено поперечное исследование исследований, проведенных на кафедре социальной медицины и управления здравоохранением «Николай Тестемицану», в период с 1945 года по настоящее время. Основными материалами послужили отчеты, законы, приказы, утвержденные Министерством здравоохранения за этот период.

Результаты и обсуждения. Социальная медицина – это раздел медицины, занимающийся изучением состояния здоровья населения и определяющих факторов, влияющих на него, на основе ряда целей и методов статистического, экспериментального, исторического, экономического, социологического, эпидемиологического исследования, направленного на научное обоснование приоритетных направлений развития системы здравоохранения в Республике Молдова.

Ключевые слова: председатель, аргументы, резолюция, решение.

Introducere.

Activitatea de instruire şi cercetare la Catedra Medicină Socială şi Management Sanitar „Nicolae Testemiţanu” se desfăşoară în conformitate cu Carta Universităţii, Regulamentul activităţii de cercetare ştiinţifică, Regulamentul departamentului de cercetare ştiinţifică, aprobate de Senatul Universităţii.

Scop.

Studierea etapelor de instruire şi cercetare în cadrul catedrei medicină socială şi management sanitar „Nicolae Testemiţanu” – la 80 de ani de la fondare.

Materiale şi metode.

Sa efectuat un studiu transversal a cercetărilor realizate în cadrul catedrei Medicină Socială şi Management Sanitar „Nicolae Testemiţanu” în perioada 1945 până în prezent. Materialele primare au servit dările de seamă, legile, ordinele aprobate de către Ministerul Sănătăţii în această perioadă.

Rezultate şi discuţii.

Medicina Socială este o ramură a medicinei care se ocupă de studiul stării de sănătate a populației și a factorilor determinanți ce o influențează, bazându-se pe mai multe obiective și metode de investigație statistică, experimentală, istorică, economică, sociologică, epidemiologică, orientate spre argumentarea științifică a direcțiilor prioritare de dezvoltare a sistemului de sănătate din Republica Moldova.

În anul 1945 în cadrul Institutului de Stat de medicină din Chișinău a fost creată catedra de Organizare a Ocrotirii sănătății. Fondatorul și primul șef al catedrei a fost adjunctul Comisarului norodnic al Ocrotirii sănătății al RSSM, Medicul sanitar principal al republicii, doctorul în medicină, conferențiarul Mihail Ghehtman, care a devenit mai apoi și fondatorul unei școli științifice valoroase și recunoscute de specialiști în domeniul Medicinei Sociale și Managementului din Republica Moldova.

Fiind un mare specialist în domeniu, Mihail Ghehtman devine autorul a peste 180 lucrări științifice, inclusiv 10 monografii. Pe parcursul a 28 de ani de activitate în funcție de șef al catedrei, Dumnealui a pregătit o nouă pleiadă de organizatori ai ocrotirii sănătății, printre care 4 doctori habilitați și 32 doctori în medicină. Catedra, sub conducerea conferențiarului Mihail Ghehtman încă din primii ani după război a selectat ca problemă prioritară de cercetare sănătate populației, perfecționarea și promovarea noilor forme organizatorice de asistență medicală acordate populației rurale.

Un aport deosebit în activitatea științifică a catedrei în acea perioadă aparține conferențiarului N. Ejov – fondatorul ți primul șef al cursului de Istorie a medicinii, precum și lectorii superiori L. Sâciova și T. Șihovțov.

După decesul subit (anul 1973) al profesorului M. Ghehtman șef al catedrei este numit d.h.ș.m., profesorul universitar Nicolae Testemițanu – personalitate polivalentă, care a fost un lider al tineretului, un medic excelent, un pedagog de elită, rector, apoi ministru al sănătății, talentat savant, care a condus catedra din 1973 până în anul 1986.

Colectivul catedrei în această perioadă vizează mai multe probleme științifice printre care și studiul morbidității în anii 1970 și 1984. Rezultatele acestor studii au servit ca bază pentru elaborarea normativelor de asigurare cu paturi și cu cadre medicale a spitalelor. Îndeosebi este necesar de menționat și faptul ce ține de cercetările efectuate pentru elaborarea concepției de lichidare a nivelelor asistenței medicale acordată populației rurale și urbane.

În colaborare cu Institutul de proiectare „Moldhidrograjdanselistroi”, Institutul de matematică al AȘ RM, Catedra de matematică și cibernetică a Universității de Stat a elaborat și implementat în practică 4 proiecte de ambulatorii medicale rurale și 3 proiecte de puncte medicale de tip nou, aprobate de Ministerul Sănătății și destinate pentru îmbunătățirea

bazei tehnico-materiale și asigurarea populației rurale cu asistență medicală specializată de ambulatoriu la locul de muncă și trai. Pentru aceste rezultate profesorul universitar Nicolae Testemițanu și colaboratorii catedrei I. Pasecinic, Z. Cobelean și V. Gutțul au fost distinși cu titlul onorific de Laureat al Premiului de Stat în domeniul științei și tehnicii (anul 1983). Pentru argumentarea științifică a reformelor în sistemul sănătății în anul 1976 l-a catedră a fost fondat laboratorul științific în care au activat A. Leșanu, V. Pantea, Z. Cobelean, V. Guțul, T. Grejdianu, M. Palanciuc, Iu. Țurcanu.

În același an, pentru rezultate științifice de valoare catedra de Medicină Socială și organizare a ocrotirii sănătății a fost recunoscută si confirmată oficial în cadrul Institutului de cercetări științifice N. Semașco din Moscova, ca Centru unional – coordonator pe problemele din domeniul ocrotirii sănătății populației rurale.

Sub conducerea profesorului universitar Nicolae Testemițanu la catedră s-au efectuat studii cu scop de optimizare și implementare a formelor de organizare a asistenței medicale în domeniile: de asigurare a populației cu asistență medicală de staționar (D. Tintiuc, T. Spinei, V. Pantea), de asigurare cu asistență medicală de ambulatoriu (I. Pasecinic, V. Guțul), de asigurare cu medicamente (V. Procopișin), de asistență balneo-sanatorială (M. Raevschi), de asistență medicală de urgență (A. Leșanu), de asistență geriatrică (Iu. Grosu), de asistență medicală mamei și copilului (L. Spinei, C. Ețco, V. Guțu, Z. Cobelean).

În cadrul catedrei sub conducerea profesorului Nicolae Testemițanu au mai funcționat și cursul de Istorie a medicinii (șef-conferențiar E. Popușoi), cursul de Organizare a asistenței curativ-profilactice Mamei și Copiilor (șef-conferențiar M. Raevschi) și cursul de drept civil (șef – conferențiar C. Ețco). Pe baza Cursului de Istorie a Medicinii în a.1985 se fondează catedra de Istorie a Medicinii (șef al catedrei d.h.ș.m., conf. E. Popușoi) cu cursul de drept civil (șef – conferențiar V. Tolmaci), În cadrul catedrei a mai funcționat de asemenea și Muzeul de Istorie a universității subordonat administrativ rectoratului universității, în cadrul căruia la etapele inițiale au activat Iu. Grossu, M. Raevschi, A. Leșanu, V. Iocsa, L. Spinei, L. Cotoman, L. Moraru, E. Casearum, G. Maistrenco, A. Lavric.

După decesul subit al profesorului Nicolae Testemițanu (1986) conducerea catedrei este preluată de conferențiarul Mihai Raevschi. Pe parcursul aa.1986-1987 activitatea științifică, instructiv-didactică și educațională sa desfășurat conform cerințelor contemporane ale școlii superioare în baza Programelor analitice și planurilor de studii revăzute în domeniul ocrotirii sănătății. Pe parcursul a 40 de ani de activitate M.Raevschi a elaborat și publicat peste 200 lucrări științifico-didactice.

La finele anului 1987 prin ordinul rectorului catedra Medicină socială și Organizare a ocrotirii sănătății nr. 1 se comasează cu catedra de Istorie a Medicinii, fiind redenumită în catedră de Medicină socială și Organizare a Ocrotirii Sănătății nr.1 cu cursul de Istorie a Medicinii și Muzeul universității. Șef al căreia este nominalizat d.h.ș.m., prof. universitar Eugen Popușoi.

Sub conducerea profesorului universitar Eugen Popușoi la catedră au fost susținute 3 teze de doctor habilitat și 17 teze de doctor în științe medicale. Către anul 2000, cu o bogată experiență și multe realizări științifice în misiunea de pregătire a cadrelor medicale, manageriale și științifice a fost înrolat colectivul catedrei care încadra: 9 colaboratori, inclusiv 2 doctori habilitați în medicină, prof.universitari (E. Popușoi, L. Spinei), 6 conferențiari (M. Raevschi, I. Onceanu, N. Iodco, T. Spinei, Iu. Grosuu, O. Lozan), lectori superiori (S. Ștefaneț, I. Pasecinic), asistenti(V. Badan, Gh. Coțofană, N. Bologan, I. Antonișin). La această activitate au participat și prof. universitari: D. Tintiuc, care a activat ca șef la catedra similară a Institutului de Medicină din Odesa, C. Ețco, care a fost numit în funcția de șef al catedrei de Economie, Psihopedagogie și Management a USMF ,,Nicolae Testemițanu) .

După decesul prematur (2001) a profesorului universitar E. Popușoi, catedra cu o nouă denumire Sănătate Publică și Management ,,Nicolae Testemițanu" și catedra similară a FPM prin ordinul rectorului s-au comasat sub conducerea d.h.ș.m., profesorului universitar – Dumitru Tintiuc păstrând denumirea primei catedre. În continuare vom trece în scris istoria fondării și dezvoltării catedrei de Medicină Socială și Management a FPM. Corpul profesoral-didactic și științific inițial includea profesorul universitar, șef de catedră V. Kant, un conferențiar, d.ș.m., N. Țârfa, doi lectori superiori, d.ș.m., S. Levertov și M. Saușkin și mai mulți specialiști experimentați coaptați din cadrul Ministerului Sănătății și instituțiile medicale republicane (Ș. Mahovici, V. Melnic, M. Cleitman, O. Cereș, T. Moșneaga ș.a.). Mai târziu în procesul didactic au fost încadrați, doctorii în medicină – conferențiarii: I. Onceanu, V. Tolmaci, V. Gherman și V. Catană.

În rezultatul perfecționării programelor și planurilor de studii orientate spre realizarea schimbărilor din sistemul de sănătate, cât și activitatea științifică fructuoasă și colaborarea cu instituțiile de peste hotare, catedra devine recunoscută la nivel

internațional, ca centru de instruire postuniversitară a cadrelor manageriale.

Activând mai mulți ani în calitate de expert al Organizației Mondiale a Sănătății profesorul V. Kant pune baza unui nou vector, aliniind activitatea catedrei la standardele internaționale. Ca rezultat, în noiembrie 1970 și mai 1971 în cadrul catedrei au fost organizate două seminare cu participarea specialiștilor OMS, iar în anul 1975 au fost organizate și cursurile internaționale de instruire în domeniul managementului, directorul cărora a fost însăși profesorul V. Kant.

Direcțiile științifice în această perioadă au fost orientate spre utilizarea metodelor matematico-economice, cibernetice și de modelare în planificarea și dezvoltarea Sistemului de Sănătate din țară. Acestea au fost abordate în tezele a 4 doctori habilitați (N. Testemițanu, M. Burlacenco, N. Gorbunova, T. Crivorucico) și 17 doctori în științe medicale (V. Procopișin, I. Antonișin, I. Onceanu, V. Catană, V. Gherman, E. Bredneva, P. Gajim, S. Mahovici ș.a), conducătorul căror a fost prof. V. Kant.

Profesorul V. Kant a condus catedra până la transferul de serviciu (1981) în aceiași funcție la catedra similară a Institutului Central de Perfecționare a Medicilor din Moscova.

În anul 1982 conducerea catedrei (FPM) a fost preluată de profesorul universitar, d.h.ș.m., Ion Prisăcari, autor a 221 lucrări științifice, inclusiv 9 monografii. În perioada dată corpul profesoral-didactic și științific îl constituia șeful catedrei, profesor universitar I. Prisăcari, conferențiarii V. Gherman, asistenții M. Ciocanu, S. Poliudov, A. Lavric și laborantul superior L. Condratiuc.

În a. 1986 laboratorul științific fondat de către proeminentul savant Nicolae Testemițanu este transferat în cadrul catedrei (FPM) sub conducerea profesorului universitar, d.h.ș.m., Ion Prisăcari. În cadrul acestui laborator științific au activat colaboratorii științifici superiori V. Pantea, F. Grejdeanu, M. Palanciuc, V. Guțțul, Z. Cobâleanu. Sub conducerea profesorului I. Prisacari au fost susținute 13 teze de doctor în științe medicale (M. Ciobanu, S. Poliudov, A. Leșanu, T. Spinei, T. Grejdeanu, M. Palanciuc, Z. Cobâleanu, D. Noroc, V. Lapti, A. Morari, E. Penin, C. Buga, V. Pantea) și 5 teze de doctor habilitat în medicină (V. Procopișin, D. Tintiuc, C. Ețco, B. Ungbaev și T. Grejdeanu). Au fost publicate peste 300 lucrări științifice și 14 monografii, totodată au fost elaborate și implementate în practică un șir de planuri complexe și de măsuri noi necesare pentru ameliorarea sănătății din or.Chișinău și raionul Anenii-Noi.

Din 1997 și până la comasarea catedrelor de Medicină Socială și Management nr. 1 și a facultății de PM (2002) conducerea catedrei este preluată de Dumitru Tintiuc, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar autor a 320 lucrări științifice, inclusiv 12 monografii, consacrate problemelor actuale ale Medicinei Sociale și Managementului, perfecționării formelor de organizare a asistenței medicale populației din mediul urban și rural.

La această etapă în procesul didactic și educațional a studenților precum și instruirea postuniversitară a medicilor și activitatea științifică cu succes au activat și activează dr.hab.șt. med., profesori universitari: D. Tintiuc, L. Spinei, T. Grejdianu, M. Ciocanu, E. Raevschi, 13 conferențiari: M. Raevschi, I. Onceanu, Iu.Grossu, N. Iodco, O. Lozan, M. Palanciuc, V. Gherman, S. Poliudov, A. Usatâi, L. Margine, M. Moroșanu, O. Penina, G. Obreja, 2 lectori superiori: d.ș.m. S. Ștefaneț, C. Moraru și asistenții: A. Lavric, V. Badan, A. Rusu precum și cumulanzii: I. Mereuță, T. Moșneaga, D. Noroc, V. Savin, M. Ciobanu, N. Bologan, L. Catrinici, M. Cumpănă, L. Sochirca.

Sub conducerea D-lui Dumitru Tintiuc la catedră au fost realizate și susținute cu succes 22 teze de doctor în științe medicale și 3 teze de doctor hab. în șt.medicale.

În conformitate cu rezultatele studiilor științifice efectuate de colectivul catedrei au fost organizate 9 congrese internaționale, naționale, conferințe jubiliare consacrate savanților: M. Ghehtman, Nicolae Testemițanu, Vladimir Kant, Ion Prisacari, E. Popușoi. În această perioadă au fost publicate – 18 monografii, 4 manuale, 32 recomandări metodice și peste 400 articole științifice.

În anul 2017 prin hotărârea parlamentului republicii moldova,(nr. hp 220 din 23.09.2016) l-a inițiativa catedrei a fost declarat pentru prima dată în istoria medicinei autohtone, anul nicolae Testemițanu.

La etapa actuală (din 2019-pînă în prfzent) șeful de catedră este dr. h.ș.m., profesor universitari E. Raevschi. Procesul didactic și științific a Catedrei de Medicină Socială și Management „Nicolae Testemițanu” este dirigat și susținut de un colectiv format: din 17 cadre universitare cu diverse calificări: 5 doctori habilitați în științe medicale, (E. Raevschi, D. Tintiuc, F. Grejdean, L. Spinei, O. Penina), 6 doctori în științe medicale, (I. Grossu, M. Buga, N. Globa, A. Ferdohleb, G. Obreja, S. Danu), 3 doctori în științe economice, (L. Goma, L. Negruță, L. Pantea), 1 doctor în științe fizico-matematice, (R. Puiea), 1 doctor în științe juridice (T. Novac), și 2 cadre fără titlu științific (V. Bădan, E. Mihalași), operator (Emilia Veisa). Activitatea a fost structurată pe domenii de performanță și analizată comparativ,

pentru a evidenția progresul și realizările pe parcursul anilor.

Personalul Catedrei de Medicină Socială și Management „Nicolae Testemițanu" a demonstrat o activitate științifică remarcabilă, materializată prin publicarea a 66 de lucrări științifice. Dintre acestea: 2 ghiduri de specialitate; 21 articole științifice, dintre care: 15 au apărut în reviste indexate în baza internațională SCOPUS, recunoscută pentru standardele riguroase de peer-review și vizibilitatea la nivel global; 5 au fost publicate în reviste naționale de categoria B și uun articol a fost inclus într-o culegere națională cu participare internațională.

Angajații Catedrei și-a consolidat prestigiul prin participarea la șase expoziții, dintre care două având caracter internațional și patru de factură națională. În urma acestor participări, echipa a fost recompensată cu un total de șapte medalii: o medalie de aur obținută la o expoziție internațională; 2 medalii de aur câștigate în cadrul unor expoziții naționale; deasemenea o medalie de argint conferită la un eveniment national și 3 medalii de bronz, dintre care una la o expoziție internațională și două în competiții naționale.

Colaboratorii Catedrei de Medicină Socială și Management „Nicolae Testemițanu" au fost onorați, în anul 2024, cu distincții de prestigiu: o diplomă de excelență și două diplome de excelență obținute la expoziții internaționale, precum și 22 de alte recunoașteri: un certificat de excelență obținut în străinătate și 21 de diplome acordate în semn de apreciere pentru participarea și prezentarea de lucrări științifice în Republica Moldova.

Această multitudine de distincții evidențiază angajamentul și contribuția semnificativă a catedrei la activitatea științifică și la promovarea excelenței academice, atât pe plan național, cât și internațional.

Concluzie.

Aceste realizări reflectă o integrare eficentă în comunitatea academică, promovând dezvoltarea competențelor de cercetare, gândire critică și comunicare științifică. Rezultatele evidențiază angajamentul catedrei în promovarea cercetării aplicate și participării active la evenimente științifice, precum și în formarea profesională de înalt nivel a studenților.

Bibliografie.

1. Tintiuc D., Raevschi M. s.a. *Medicina socială și Management*. Chișinău, 2005, 184 p.
2. Grossu Iu., *De Nicole Testemițanu.* Chișinău, 1977, 350 p.
3. Tintiuc D., *Nicolae Testemițanu – personalitate notorie în învățământ, știința medicală și ocrotirea sănătății*. Revista „Sănătate publică, Economie și Management", Chișinău, 2017, vol.73, nr.3, p.11-19, ISSN 1729-86-87.
4. Tintiuc D., Grossu Iu. *Sănătate Publică și Management*. Chișinău, 2007, 896 p., ISBN 978-9975-918-90-9.
5. Tintiuc D., Grossu Iu*., Catedra Medicină Socială și Management la 65 ani de la fondare".* Revista Sănătate Publică, Economie și Management. Chișinău, 2005, p.9-17.
6. Popușoi E. *„Profesorul Nicolae Testemițanu – medic umanist, cetățean și patriot".* Moldova Suverană, 1997, 16 septembrie.
7. Paladi Gh. *„Atât de simplu, atât de mare".* De Nicolae Testemițanu, Chișinău, 1997, p.196-204.

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 Spitalul Clinic Republican „Timofei Moşneaga”.
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 Pneumologie „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 41,75
Tiraj 100 ex.

Tipografia "Căpățina Print" S.R.L
str. Columna, 170