

ARTICOL SPECIAL

Medicina de laborator: actualități și perspective

Anatolie Vișnevschi

Catedra de medicină de laborator, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Autor corespondent:

Anatolie Vișnevschi, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Catedra de medicină de laborator

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: anatolie.visnevschi@usmf.md

Introducere

Medicina de laborator este o specialitate medicală ce are la bază studierea complexă a materialului biologic uman, confruntarea rezultatelor obținute cu datele clinice și formularea concluziei. Laboratorului clinic este atribuit un rol central în sistemul de sănătate, deoarece, actualmente, peste 70% din toate deciziile medicale sunt bazate pe datele de laborator, și este incontestabil faptul că multe diagnostice clinice nu pot fi stabilite în lipsa datelor de laborator [1].

Scopul laboratorului clinic este de a oferi medicilor și specialiștilor din domeniul sănătății informații necesare pentru detectarea bolii sau a predispoziției față de o anumită boală, confirmarea sau respingerea unui diagnostic, stabilirea prognosticului și monitorizarea eficacității tratamentului [2].

Testele de laborator furnizează clinicienilor informațiile necesare pentru a oferi îngrijiri de înaltă calitate, sigure, eficiente și adecvate cerințelor pacienților. Semnele și simptomele clinice, atunci când există, oferă indicii importante asupra procesului bolii și au un rol central pentru stabilirea diagnosticului. Cu toate acestea, deseori semnele și simptomele clinice au sensibilitate sau specificitate scăzută și / sau apar tardiv în procesul de evoluție a bolii [3]. Majoritatea bolilor (de ex., patologii hepatice, renale, tiroidiene) pot fi identificate doar cu suportul testelor de laborator, multe dintre aceste afecțiuni fiind asimptomatice în primele etape și, prin urmare, este puțin probabil să fie detectate clinic. Sunt cunoscute situații în care leucemia a fost diagnosticată incidental datorită depistării unor modificări de laborator la un test de sânge „de rutină” efectuat la un individ asimptomatic [4]. În acest context, tre-

SPECIAL ARTICLE

Laboratory medicine: actualities and perspectives

Anatolie Vișnevschi

Chair of laboratory medicine, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Corresponding author:

Anatolie Vișnevschi, PhD, univ. prof.

Chair of laboratory medicine

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Stefan cel Mare si Sfânt ave, Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: anatolie.visnevschi@usmf.md

Introduction

Laboratory medicine is a medical specialty that is based on human biological material complex study, confrontation of the obtained results with the clinical data and conclusion formulation. A central role in the health system is attributed to the clinical laboratory, as currently over 70% of all medical decisions are based on laboratory data [1], and the fact that many clinical diagnoses cannot be established without laboratory data is indisputable.

The purpose of the clinical laboratory is to provide physicians and health professionals with the necessary information for disease detection or predisposition to a particular illness, diagnosis confirmation or rejection, prognosis establishment, and treatment effectiveness monitoring [2].

Laboratory tests provide the clinicians with the information necessary for high-quality, safe, effective and appropriate patients care. When the clinical signs and symptoms are present they offer important indices about the disease process and play a central role in establishing the diagnosis. However, clinical signs and symptoms often have low sensitivity or specificity and / or appear late in the course of the disease [3]. Most diseases (*e.g.* liver, kidney, thyroid pathologies), can be identified only with the support of laboratory tests, many of these conditions being asymptomatic in the early stages and therefore unlikely to be detectable clinically [4]. There are situations when leukaemia was incidentally diagnosed due to the detection of laboratory changes in a "routine" blood test performed on an asymptomatic individual. Thus it should be noted that up to 40% of patients with chronic myeloid leukaemia

buie de menționat, că până la 40% dintre pacienții cu leuce mie mieloidă cronică sunt asimptomatici și sunt diagnosticați doar în baza modificărilor indicilor de laborator [5].

Identificarea precoce a bolilor asimptomatice este unul din factorii de bază în asigurarea unui management adecvat a bolilor și, respectiv, în reducerea impactului negativ asupra economiei sistemului sanitar al statului și a cheltuielilor personale ale populației, destinate serviciilor medicale. Unele teste pentru aprecierea biomarkerilor de laborator (de exemplu, troponine cardiace, hemoglobina glicată, anticorpii anti-transglutaminază) au fost dezvoltate și introduse în practica clinică exact pentru atingerea acestui scop. Pentru majoritatea bolilor infecțioase, inclusiv hepatitele virale, HIV, malaria, tuberculoza, inclusiv, infecția COVID-19 se realizează teste de laborator, atât pentru diagnosticul etiologic, cât și pentru monitorizarea evoluției, răspunsului la tratament și stabilirea gradului de rezistență a organismului față de patogeni [6].

În era medicinei moleculare, tot mai multe diagnostice vor fi stabilite în baza testelor de laborator la pacienți asimptomatici. Este evident că testele de laborator, semnele și simptomele clinice sunt complementare, fiecare având puncte forte și punctele slabe, care necesită evaluare în mod judicios de către medic. Pentru medicii clinicieni este foarte important de a înțelege informațiile care sunt furnizate de testul de laborator într-o situație clinică dată, de a evalua informația în contextul procesului fiziopatologic și de a integra datele în scopul stabilirii unui diagnostic [7].

Medicina de laborator este o piatră de temelie a medicinei moderne, care în ultimii ani a fost supusă unor modificări monumentale cu o transformare substanțială a peisajului convențional de activitate. În special, investigațiile de laborator au evoluat de la teste simple utilizate pentru a formula diagnostice clinice, la analize sofisticate și patognomonice, care pot fi utile pentru stratificarea riscului anumitor boli, confirmarea diagnosticelor anterioare și pentru promovarea direcției către medicina personalizată [7, 8].

Multe dintre schimbările actuale din domeniul de sănătate publică, cum ar fi modificările demografice, îmbătrânirea populației, așteptările pacientului (era pacientului „*informat / expert*”), creșterea numărului de boli cronice, direcționarea practicii clinice spre prevenția bolilor, evoluția tehnologiei informaționale vor avea un impact semnificativ și asupra medicinei de laborator [9, 10].

Descoperiri notorii internaționale

Medicina de laborator este un domeniu în dezvoltare rapidă, cu un transfer intens de tehnologii, caracterizate de un înalt grad de complexitate. În mod inerent, laboratorul clinic este mai predispus decât oricare altă disciplină medicală la inovație și avans tehnologic. Progresele majore sunt aduse de cercetarea științifică fundamentală și aplicativă, de suportul tehnologic tot mai performant și de dezvoltarea bazelor de date. Din punct de vedere medical, se înregistrează evoluții impresionante în special în biologie moleculară și genetică. Se ajunge astfel la ceea ce numim o medicină personalizată. În ultimile decenii, ca urmare a cercetărilor fundamentale efectua-

mia are asimptomatic and are diagnosed only on the basis of changes in laboratory data [5].

Early identification of asymptomatic diseases is one of the basic factors in ensuring adequate disease management and, respectively, in reducing the negative impact on the state health system economy and population personal expenditures for medical services. Some tests for the assessment of laboratory biomarkers (*e.g.* cardiac troponins, glycated haemoglobin, anti-transglutaminase antibodies), were developed and introduced into clinical practice exactly to achieve this goal. Laboratory tests are performed both for the etiological diagnosis and for monitoring the evolution, response to treatment and establishing the body's resistance to pathogens for most infectious diseases, including viral hepatitis, HIV, malaria, tuberculosis and COVID-19 infection [6].

More and more diagnoses will be established on the basis of laboratory tests in asymptomatic patients in molecular medicine era. It is obvious that laboratory tests, clinical signs and symptoms are complementary, each having strengths and weaknesses, which require judicious evaluation by the doctor. It is very important for clinicians to understand the information that is provided by the laboratory test in a given clinical situation, to evaluate the information in the context of the pathophysiological process, and to integrate the data in order to establish a diagnosis [7].

Laboratory medicine is the cornerstone of modern medicine that in recent years underwent some monumental changes with substantial transformation of activities conventional landscape. Especially laboratory investigations have evolved from simple tests used to formulate clinical diagnoses, to sophisticated and pathognomonic analysis, which can be useful for certain diseases risks stratification, previous diagnoses confirmation and personalized medicine direction promotion [7, 8].

Many of the current changes in the field of public health, such as demographic changes, population aging, patient's expectations (the era of the "*informed / expert*" patient), chronic diseases number increase, clinical practice direction to disease prevention, information technology evolution will have a significant impact on laboratory medicine as well [9, 10].

Notorious international discoveries

Laboratory medicine is a rapidly developing field with an intense transfer of technologies, characterized by a high degree of complexity. Inherently, the clinical laboratory is more prone than any other medical discipline to innovation and technological advancement. Major progress is brought about by fundamental and applied scientific research, by technological support high-performance and databases development. From a medical point of view, there are impressive developments, especially in molecular and genetic biology. This leads to what we call a personalized medicine. In recent decades, as a result of the fundamental researches conducted in the study of diseases pathogenesis and in the development of diagnostic methods, new diagnostic techniques and laboratory tests have been implemented [11, 12].

te în studierea patogenezei bolilor și în dezvoltarea metodelor de diagnostic, au fost implementate noi tehnici de diagnosticare și teste de laborator [11, 12].

Cele două premii Nobel acordate inventatorilor de anticorpi monoclonali (Koehler G. și Milstein C., 1984) și a reacției de polimerizare în lanț (PCR) (Kary Mullis, 1993) sunt doar vârful mai vizibile ale unui iceberg imens de inovație în domeniu. Fără aceste tehnici, multe teste imunologice și metode de testare genetică moleculară, care sunt utilizate în prezent, ar fi fost pur și simplu imposibile [13].

Reacția de polimerizare în lanț (PCR – *polimerase chain reaction*) are la bază o tehnologie *in vitro* care imită capacitatea naturală de replicare a ADN și care constă în generarea rapidă a unor copii multiple a unei secvențe nucleotidice țintă (ADN sau ARN) dintr-o genă de interes sau un patogen specific, produsul amplificat PCR este apoi detectat prin diverse metode. Aceasta metodă permite detectarea cu specificitate foarte mare a unor concentrații foarte scăzute ale secvenței țintă [14].

Diagnostic clinic

Aplicarea clinică de bază a tehnologiei PCR este diagnosticul bolilor și, în multe cazuri, viteza și simplitatea PCR-urilor au revoluționat diagnosticul clinic. Unele bacterii care sunt dificil sau imposibil de a fi crescute în condiții de laborator, utilizând medii de cultură, în prezent pot fi detectate prin metoda PCR.

Testele de laborator convenționale utilizate în depistarea infecției cu *Mycobacterium Tuberculosis* sunt examenul microscopic pentru evidențierea bacililor acid-alcool-rezistenți și cultura mycobacteriilor. Deși rapid și puțin costisitor, examenul microscopic are o valoare limitată datorită sensibilității sale reduse (50-70%) și valorii predictive pozitive scăzute în regiunile în care izolarea mycobacteriilor non-tuberculoase este frecventă (50-80%). Cultura stabilește definitiv diagnosticul de tuberculoză, însă datorită ratei lente de creștere a mycobacteriilor, rezultatele sunt disponibile în medie după 4-6 săptămâni.

Ca urmare a dezvoltării tehnicilor de amplificare a acizilor nucleici și introducerii acestora în practica medicală curentă, s-a îmbunătățit managementul pacienților suspecți de tuberculoză: inițierea precoce a tratamentului, ameliorarea stării clinice, crearea unor posibilități mai mari de stopare a transmiterii infecției și a unor intervenții de sănătate publică mai eficiente. În SUA, CDC (Center for Disease Control and Prevention) a elaborat un ghid de utilizare a testelor de amplificare a acizilor nucleici în diagnosticul tuberculozei pulmonare și recomandă ca testul PCR să fie efectuat cel puțin într-o probă de secreție respiratorie la toți pacienții cu semne și simptome de tuberculoză pulmonară, la cei suspecți de TBC, dar fără diagnostic confirmat sau în situațiile, în care rezultatul testului ar putea modifica managementul cazului sau activitățile de supraveghere a contactilor [14, 15].

Amplificarea genelor virale stă la baza sistemelor de detectare, bazate pe PCR pentru agenți patogeni virali. Testele PCR sunt utilizate pentru a detecta coronavirusuri, citomegaloviru-

The two Nobel Prizes awarded to the inventors of monoclonal antibodies (Koehler G. and Milstein C., 1984) and the polymerization chain reaction (PCR) (Kary Mullis, 1993) are just the most visible peaks of a huge iceberg of innovation in the field. Many immunological tests and molecular genetic testing methods, which are currently used, would have been simply impossible without these techniques [13].

Polymerase chain reaction (PCR) is based on an *in vitro* technology that imitates the natural ability of DNA replication and consists of multiple copies rapid generation of a target nucleotide sequence (DNA or RNA) from a gene of interest or a specific pathogen; the PCR amplified product is then detected by various methods. This method allows the detection with very high specificity of the target sequence very low concentrations.

Clinical diagnosis

PCR technology basic clinical application in diseases diagnosis and in many cases the speed and simplicity of PCRs revolutionized the clinical diagnosis. Some bacteria that are difficult or impossible to grow in laboratory conditions using culture media can be currently detected by the PCR method.

The conventional laboratory tests used to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection are the microscopic examination for acid-alcohol-resistant bacilli and mycobacterial culture. Although fast and inexpensive, the microscopic examination has a limited value due to its low sensitivity (50-70%) and low positive predictive value in the regions where isolation of non-tuberculous mycobacteria is common (50-80%). The culture definitively establishes the diagnosis of tuberculosis, but due to the slow growth rate of mycobacteria, the results are available on average after 4-6 weeks.

As a result of techniques development of nucleic acid amplification and their introduction into current medical practice, the management of patients suspected of having tuberculosis has improved: early initiation of treatment, improvement of clinical condition, creation of greater possibilities to stop the transmission of infection and of some more efficient public health interventions. In the US, the CDC (Centre for Disease Control and Prevention) elaborated a guide on the use of nucleic acid amplification tests in the diagnosis of pulmonary tuberculosis and recommends that the PCR test should be performed on at least one respiratory secretion sample in all patients with signs and symptoms of pulmonary tuberculosis, in those suspected of TB but without a confirmed diagnosis or in situations where the test result could alter case management or contact surveillance activities [14, 15].

Viral gene amplification underlies PCR-based detection systems for viral pathogens. PCR tests are used to detect coronaviruses, cytomegalovirus, herpes virus, adenovirus, Epstein-Barr virus, rotaviruses, human parvovirus and others. Detection of SARS-CoV-2 RNA by real-time polymerase chain reaction (rRT-PCR) it is also used by molecular diagnostic laboratories to confirm the clinical diagnosis of COVID-19 [16].

sul, virusul herpetic, adenovirusul, virusul Epstein-Barr, rotavirusuri, parvovirus uman și altele. Depistarea ARN-ului SARS-CoV-2 prin reacția de polimerizare în lanț, cu detecție în timp real (rRT-PCR) este utilizată și pentru a confirma diagnosticul clinic al COVID-19 de către laboratoarele de diagnostic molecular [16].

Genetică moleculară

Pe lângă faptul că testele PCR sunt un instrument de neprețuit în depistarea și diagnosticarea bolilor infecțioase, acestea s-au dovedit utile și în diagnosticarea și studierea bolilor genetice. Multe tulburări genetice sunt cauzate de mutații specifice, iar fragmentul de ADN implicat în proces poate fi amplificat prin metoda PCR. QF-PCR (*Quantitative Fluorescence Polymerase Chain Reaction* – PCR cantitativ fluorescent) a fost introdusă în 1993 de către Mansfield, pentru detecția aneuploidiilor cromozomilor 13, 18, 21, X, Y. QF-PCR este o variantă a tehnicii PCR în care sunt utilizați *prime*-ri fluorescenți pentru a se determina cantitativ dozajul alelic al fiecărui marker prin electroforeză capilară [17].

Diagnosticul prenatal al bolilor genetice este în mod normal efectuat pe un eșantion de lichid amniotic obținut prin amniocenteză. Testele de diagnostic convenționale, cum ar diagnosticul fibrozei chistice poate dura până la 2 săptămâni, iar rezultatele de la un test PCR poate fi disponibil în 1 zi. Disponibilitatea tehnologiei PCR reprezintă un factor stimulator pentru dezvoltarea tehnicilor neinvazive de prelevare a probelor biologice, deoarece amniocenteza prezintă un anumit risc [15].

Medicina legală

PCR a devenit un instrument esențial și în știința criminalistică. Multe metode care examinează diferențele de ADN în scopul identificării indivizilor sau pentru a distinge între indivizi, necesită cantități mari de ADN (4100 ng). În această situație metoda PCR permite amplificarea cantităților mici de ADN din probele biologice găsite la locul infracțiunii și facilitează identificarea persoanelor [15].

Contribuții autohtone

Catedra diagnostic de laborator clinic (în prezent, Catedra de medicină de laborator) a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” a fost fondată în anul 1986 pe baza Cursului diagnostic de laborator clinic și Cursului imunologie din cadrul Facultății de Perfecționare a Medicilor. Din anul 1986 până în anul 2010 funcția de șef catedră a fost îndeplinită de către domnul Vasile Niguleanu, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, laureat al Premiului de Stat al Republicii Moldova, în domeniul științei și tehnicii. În această perioadă a fost creată baza materială a catedrei și au fost stabilite principiile conceptuale de instruire în cadrul catedrei.

În perioada anilor 2010-2012 funcția de șef catedră a fost realizată de către domnul Valentin Gudumac, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar. Domnul Valentin Gudumac este o personalitate marcantă a serviciului diagnostic de laborator clinic din Republica Moldova, participând activ în

Molecular genetics

In addition to the fact that the PCR tests are a valuable tool in the detection and diagnosis of infectious diseases, they are also useful in the diagnosis and study of genetic diseases. Many genetic disorders are caused by specific mutations, but the DNA fragment involved in the process can be amplified by the PCR method. QF-PCR (*Quantitative Fluorescence Polymerase Chain Reaction*) was introduced in 1993, by Mansfield, for aneuploidies detection of chromosomes 13, 18, 21, X and Y. QF-PCR is a variant of the PCR technique where fluorescent primers are used to determine quantitatively the allelic dosage of each marker by capillary electrophoresis [17].

Prenatal diagnosis of genetic diseases is normally performed on a sample of amniotic fluid obtained by amniocentesis. Conventional diagnostic tests such as the diagnosis of cystic fibrosis can take up to 2 weeks and the results of a PCR test can be available in 1 day. The availability of PCR technology is a stimulating factor for the development of non-invasive biological sampling techniques because amniocentesis presents a certain risk [15].

Forensic Medicine

PCR has also become an essential tool in forensic science. Many methods that examine DNA differences in order to identify individuals or to distinguish between individuals require large amounts of DNA (4100 ng). In this situation, the PCR method allows the amplification of small amounts of DNA from biological samples found at the crime scene and facilitates the identification of people [15].

Indigenous contributions

The Department of Clinical Laboratory Diagnosis (currently the Department of Laboratory Medicine) of the Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy was founded in 1986 on the basis of Clinical Laboratory Diagnostic Course and Immunology Course within the Medical Training Faculty. From 1986 to 2010, the position of head of department was performed by Mr. Vasile Niguleanu, PhD in medicine, university professor, laureate of the State Prize of the Republic of Moldova in Science and Technology. The material basis of the department was created and the conceptual principles of training within the department were established during this period.

The position of head of department in 2010-2012 was performed by Mr. Valentin Gudumac, PhD in medicine, university professor. Mr. Valentin Gudumac is an outstanding personality in the Republic of Moldova Clinical Laboratory Diagnosis, participating actively in the optimization and reorganization process of the respective service. Another activity branch of the university professor Valentin Gudumac is focused on the implementation of contemporary diagnostic methods that have a positive impact both from informative and economic point of view. Valentin Gudumac the university professor is the author of many inventions and innovations in the field of clinical biochemistry that are implemented in the research activity of the Biochemistry laboratory within the SUMPh "Nicolae Testemițanu".

procesul de optimizare și reorganizare a serviciului respectiv. O altă ramură de activitate a profesorului universitar Valentin Gudumac este axată spre implementarea metodelor contemporane de diagnostic care au impact pozitiv, atât din punct de vedere informativ, cât și economic. Profesorul universitar Valentin Gudumac este autorul a multor invenții și inovații în domeniul biochimiei clinice, care sunt implementate în activitatea de cercetare a laboratorului de biochimie din cadrul USMF „Nicolae Testemițanu”.

Din anul 2012 până în prezent, în funcție de șef catedră activează domnul Anatolie Vișnevschi, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar. În această perioadă a fost dezvoltată baza tehnico-materială a catedrei, cu crearea unui laborator didactic dotat cu echipamente moderne, utilizat în procesul de instruire a medicilor rezidenți și specialiștilor din domeniul medicinei de laborator la modulele de educație medicală continuă. În prezent domnul Anatolie Vișnevschi este președinte al Comisiei de atestare a medicilor de laborator, președinte al Comisiei de specialitate în Medicina de laborator a MSMPS și președinte al Asociației Medicilor și Specialiștilor în domeniul Medicinei de laborator din Republica Moldova.

Asociația medicală științifico-practică din Republica Moldova, a specialiștilor din domeniul Diagnostic de laborator clinic – „Asociația C.L.D”, a fost înregistrată în anul 1993, de către Ministerul Justiției al Republicii Moldova și are ca scopuri fundamentale elaborarea recomandărilor în vederea organizării și perfecționării Serviciului de diagnostic de laborator clinic, precum și stabilirea relațiilor de colaborare cu organizații internaționale de specialitate.

Oportunități, provocări, perspective

Medicina de laborator, ca disciplină medicală și ca profesie, suferă de o vizibilitate mult mai mică comparativ cu alte discipline medicale. Personalul din laboratoarele clinice este adesea perceput ca gestionând utilaje și echipamente, fără nicio poziție în procesul de management clinic [18]. Una din problemele majore în Republica Moldova, precum și în alte țări, este faptul că specialiștii din domeniul Medicinei de laborator sunt adesea percepuți ca un serviciu adițional pentru medicii clinicieni. Acest lucru se întâmplă ca urmare a unei comunicări defectuoase între departamentele medicale și laboratoarele. Un alt motiv, este că inițiativele de a implica specialiștii din laboratoarele clinice în procesul de consultare, în vederea interpretării corecte a rezultatelor de laborator, sunt neglijate. Implementând și realizând teste noi, precum și abilitățile de interpretare a rezultatelor în contextul fiziopatologic, face ca specialiștii din domeniul medicinei de laborator să fie în poziția ideală de a consulta medicii, cu privire la corectitudinea de solicitare a testelor și interpretarea corectă a acestora. Sistemele moderne de asistență medicală sunt orientate spre dezvoltarea unei comunicări mai bune dintre medici și specialiștii din laboratoarele clinice [19, 20].

Laboratorul clinic a trecut prin transformări dramatice în ultimele decade, generate: fie de presiuni de rentabilizare economică – un număr cât mai mare de teste într-un timp cât mai scurt și la un preț cât mai mic; organizaționale – reame-

Mr. Anatolie Visnevschi, PhD in medicine, university professor, has been working as head of the department since 2012 up to now. During this period, department's technical-material base was developed; a didactic laboratory supplied with modern equipment was created and used in the training process of resident doctors and specialists in laboratory medicine field in ongoing medical education modules. Currently, Mr. Anatolie Visnevschi is the President of the Commission on Certification of Laboratory Physicians, President of the Specialized Commission in MHLSP Laboratory Medicine and President of the Association of Physicians and Specialists in Laboratory Medicine domain in the Republic of Moldova.

The scientific-practical medical specialists' association from the Republic of Moldova in the field of Clinical Laboratory Diagnosis "CLD Association" was registered in 1993 by the Ministry of Justice of the Republic of Moldova and has as fundamental purposes recommendations elaboration for organization and improvement of Clinical Laboratory Diagnostic Service as well as establishing collaborative relationships with specialized international organizations.

Opportunities, challenges, perspectives

Laboratory medicine, as a medical discipline and as a profession, suffers from a much lower visibility compared to other medical disciplines [5]. Clinical laboratory staff is often perceived managing machinery and equipment without any position in the clinical management process [18]. One of the major problems in the Republic of Moldova as well as in other countries is the fact that specialists in the field of Laboratory Medicine are often perceived as an additional service for clinicians. This is due to poor communication between medical departments and laboratories. Another reason is that the initiatives to involve clinical laboratory specialists in the consultation process for the correct interpretation of laboratory results are neglected. Implementing and performing new tests, as well as the skills of interpreting the results in the pathophysiological context, makes the specialists in the field of laboratory medicine to be in the ideal position to consult doctors on requested tests correctness and their correct interpretation. Modern healthcare systems aim at developing better communication between doctors and specialists in clinical laboratories [19, 20].

The clinical laboratory underwent dramatic transformations in recent decades, generated either by economic profitability pressures – as many tests as possible in a short time and at the lowest possible price, organizational – rearrangements, mergers, space constraints and again expansion, either technical – point of care testing and translating categories of omics into daily practice – and finally conceptually, the transition to personalized laboratory medicine, evidence-based laboratory medicine. In the field of laboratory medicine, the transformation of high transfer potential projects into current, standardized tests can take several years and involves several sequential processes: methods development and validation, reagents and detection systems production by reagent companies and diagnostic

najări, fuziuni, restrângeri de spațiu și din nou expansiune; fie tehnice – testarea la patul bolnavului (point of care testing) și translația categoriilor de omics în practica zilnică; și, în fine, conceptuale, tranziția către medicina de laborator personalizată, medicină de laborator bazată pe dovezi. În domeniul medicinei de laborator transformarea unor proiecte cu potențial înalt de transfer în teste curente, standardizate, poate dura câțiva ani și implică mai multe procese secvențiale: dezvoltarea și validarea metodelor; producerea de reactivi și sisteme de detecție de către companiile de reactivi și echipamente diagnostice, evaluarea performanțelor analitice și clinice ale truselor comerciale și implementarea confidentă în practica clinică prin instruirea personalului din laborator și a întregului personal medical asupra interpretării și utilizării noilor informații [21, 22].

Provocările din medicina de laborator la ora actuală sunt multe și diverse. Trebuie să ținem pasul cu ceea ce apare nou, atât din punct de vedere al tehnologiilor și aparaturii, cât și al progreselor științifice: apariția de noi tehnici, de noi biomarkeri, de noi ghiduri și protocoale de diagnostic în care testarea de laborator are un rol major.

Medicina de laborator centrată pe pacient

Studiile clinice realizate, confirmă că pacienții cu același diagnostic clinic, pot răspunde diferit la tratament. Pentru unii pacienți tratamentul se poate dovedi eficient, pe când în cazul altora pot apărea efecte adverse sau nu se obține beneficiul clinic dorit. Acest fenomen se datorează, în multe cazuri, diferențelor genetice între pacienți. Tratamentele adaptate diferitelor populații de pacienți, au avantaje medicale și economice și, prin urmare, nu sunt importante numai pentru medici și pacienți, ci sunt salutare și de către autoritățile de reglementare și asigurații. În plus, selecția cât mai precoce a pacienților cu probabilitatea cea mai mare de a răspunde la un nou tratament crește rata de succes în dezvoltarea noilor medicamente și scade costurile legate de dezvoltare [23, 24].

Spre deosebire de medicina bazată pe dovezi, care utilizează strategii de tratament pentru grupuri mari de pacienți, medicina personalizată se bazează pe optimizarea tratamentului la nivelul individual al pacientului. Crearea profilurilor moleculare individuale a pacienților a fost posibilă prin apariția de tehnologii „*omics*”, bazate pe instrumente de mare capacitate tehnică în combinație cu instrumente biostatistice și inteligența artificială. Scopul medicinei personalizate este de a utiliza tehnologii avansate pentru furnizarea informației necesare în procesul de management preventiv, curativ sau paliativ al pacientului [25, 26].

Medicina personalizată nu se bazează numai pe modificări în concentrații a unui singur marker molecular pentru a realiza deciziile terapeutice, dar mai degrabă asupra modificărilor unui profil de markeri care caracterizează starea unui pacient.

După anul 2002, când a fost publicată secvența genomului uman (cunoscută sub numele de epoca postgenomului), metodele analitice noi nu se concentrează numai asupra unui analit (marker biochimic), dar urmăresc să obțină complet profilele tuturor moleculelor similare chimic sau funcțional într-un sis-

tem, echipament, analitice și evaluarea performanței clinice a kiturilor comerciale și implementarea în practica clinică de către personalul de laborator și al personalului medical și instruirea în interpretarea și utilizarea noilor informații [21, 22].

Provocările din medicina de laborator astăzi sunt numeroase și diverse. Trebuie să ținem pasul cu ceea ce apare nou, atât în termenii tehnologiei și echipamentului, cât și ai progreselor științifice: apariția de noi tehnici, de noi biomarkeri, de noi ghiduri și protocoale de diagnostic în care testarea de laborator are un rol major.

Patient-centred laboratory medicine

Studiile clinice confirmă că pacienții cu același diagnostic clinic pot reacționa diferit la tratament. Tratamentul poate fi eficient în unele cazuri, în timp ce alții pot avea efecte secundare sau niciun beneficiu clinic dorit. Acest fenomen este, în multe cazuri, datorat diferențelor genetice între pacienți. Tratamentele adaptate diferitelor populații de pacienți au beneficii medicale și economice și sunt importante nu numai pentru medici și pacienți, ci și pentru registratorii și asigurătorii. În plus, selecția precoce a pacienților susceptibili la noul tratament crește rata de succes în dezvoltarea noilor medicamente și reduce costurile de dezvoltare [23, 24].

Medicina personalizată este bazată pe optimizarea tratamentului la nivelul pacientului, în contrast cu medicina bazată pe dovezi care utilizează strategii de tratament pentru grupuri mari de pacienți. Crearea profilurilor moleculare individuale a pacienților a fost posibilă datorită apariției tehnologiilor „*omics*”, bazate pe instrumente de mare capacitate tehnică în combinație cu instrumente biostatistice și inteligența artificială. Scopul medicinei personalizate este de a utiliza tehnologii avansate pentru furnizarea informației necesare în procesul de management preventiv, curativ sau paliativ al pacientului [25, 26].

Medicina personalizată este bazată nu numai pe schimbările în concentrațiile unui marker molecular pentru a lua decizii terapeutice, ci și pe schimbările în profilul de markeri care caracterizează starea pacientului.

După anul 2002, când a fost publicată secvența genomului uman (cunoscută sub numele de epoca postgenomului), metodele analitice noi nu se concentrează numai asupra unui analit (marker biochimic), ci urmăresc să obțină complet profilele tuturor moleculelor similare chimic sau funcțional într-un sis-

tem, echipament, analitice și evaluarea performanței clinice a kiturilor comerciale și implementarea în practica clinică de către personalul de laborator și al personalului medical și instruirea în interpretarea și utilizarea noilor informații [21, 22].

tem biologic. Dezvoltarea simultană de noi tehnici instrumentale și biostatistice au permis apariția tehnologiilor avansate de tip omics, care acoperă toate domeniile biologiei celulare, de ex. genomica, transcriptomica, proteomica, lipidomica, metabolomica, epigenomica, microbiomica etc. [27, 28].

Medicina de laborator personalizat reprezintă o abordare nouă în managementului pacientului, care se bazează pe cunoașterea moleculară a stării individului. Putem beneficia pe deplin de datele obținute prin tehnologii avansate omics doar odată cu dezvoltarea de sisteme inteligente performante pentru analiza acestora. În acest context este important să se asigure siguranța acestor date și respectarea constantă a principiilor de etică în medicina de laborator [6, 11, 29].

Pandemia generată de virusul SARS-CoV-2 și maladia COVID-19

Pe măsură ce populația lumii continuă să facă față pandemiei bolii provocate de noul coronavirus (SARS-CoV-2), metodele de testare și algoritmi de utilizare a acestora în evaluarea COVID-19, evoluează rapid. Medicina de laborator joacă un rol esențial în detectarea precoce, diagnosticarea și managementul multor boli [30, 31]. COVID-19 nu face excepție din această regulă, reacția de polimerizare în lanț, cu detecție în timp real (rRT-PCR), permite identificarea directă a virusului, în timp ce detectarea anticorpilor anti-COVID-19, prin intermediul testelor imunologice realizate automatizat, este baza supravegherii serologice [32].

Utilizând rRT-PCR ca standard de aur, aproape 70% dintre pacienți ar putea fi clasificați ca COVID-19 pozitivi sau negativi pe baza parametrilor hematologici. Astfel, un simplu test de sânge ar putea contribui la identificarea testelor rRT-PCR fals- pozitive / negative, dar ar putea fi utilizat și în țările în curs de dezvoltare și în acele țări care suferă de o deficiență de reactivi rRT-PCR și / sau de laboratoare specializate, ca o alternativă ieftină și disponibilă pentru identificarea potențialilor pacienți COVID-19 [16, 30, 31].

Concluzii

Medicina de laborator este un domeniu în dezvoltare rapidă, cu un transfer intens de tehnologii, caracterizat de asemenea de un înalt grad de complexitate, cu un rol central în sistemul de sănătate, deoarece, actualmente peste 70% din toate deciziile medicale sunt bazate pe datele de laborator, iar unele diagnostice clinice nu pot fi stabilite în lipsa datelor de laborator. În prezent medicina de laborator, ca disciplină medicală și ca profesie, suferă de o vizibilitate mult mai mică comparativ cu alte discipline medicale, respective schimbarea rolului laboratorului clinic din „performanță pasivă” în „îndrumare activă” este necesară pentru o transformare a asistenței medicale. Această reconsiderare a laboratorului față de medicii clinicieni ar putea avansa semnificativ calitatea serviciilor medicale actuale. Provocările din medicina de laborator la ora actuală sunt multe și diverse, este necesar să ținem pasul cu ceea ce apare nou, atât din punct de vedere al tehnologiilor și aparaturii, cât și al progreselor științifice: apariția de noi tehnici, de noi biomarkeri, de noi ghiduri și protocoale de diagnostic în care testarea de laborator are un rol major.

The pandemic generated by SARS-CoV-2 virus and COVID-19 disease

As the world's population continues to cope with the pandemic of the disease caused by the new coronavirus (COVID-19), the testing methods and algorithms for their use in the evaluation of COVID-19 are evolving rapidly. The laboratory medicine plays a key role in the early detection, diagnosis and management of many diseases [30, 31]. COVID-19 is not an exception the real-time chain polymerization reaction (rRT-PCR) allows direct identification of the virus, while the detection of anti-COVID-19 antibodies by automated immunological tests is the basis of serological surveillance [32].

Using rRT-PCR as a gold standard, almost 70% of patients could be classified as positive or negative COVID-19 on the basis of haematological parameters. Thus, a simple blood test could help identify false-positive / negative rRT-PCR tests, it could also be used in developing countries and in those countries that suffer from a deficiency of rRT-PCR reagents and / or specialized laboratories, as a cheap and available alternative for identifying potential COVID-19 patients [16, 30, 31].

Conclusions

Laboratory medicine is a rapidly evolving field with an intense transfer of technologies, which is also characterized by a high degree of complexity, with a central role in the health system, because currently over 70% of all medical decisions are based on laboratory data and some clinical diagnoses cannot be established in the absence of laboratory data. Currently, the laboratory medicine, as a medical discipline and as a profession, suffers from a much lower visibility compared to other medical disciplines, namely clinical laboratory role change from "*passive performance*" to "*active guidance*" is necessary for healthcare transformation. This reconsideration of the laboratory by clinicians could significantly advance the quality of current medical services. The challenges in laboratory medicine today are numerous and diverse, it is necessary to keep up with what is new, both in terms of technology and equipment, and scientific progress: the emergence of new techniques, new biomarkers, new guidelines and diagnostic protocols in which laboratory testing plays a major role.

Referințe / references

1. Hallworth M. The '70% claim': what is the evidence base? *Ann Clin Biochem.*, 2011; 48: 487-8.
2. Plebani M. Clinical laboratories: production industry or medical services? *Clin Chem Lab Med.*, 2015; 53: 995-1004.
3. Beastall G. Adding value to laboratory medicine: a professional responsibility. *Clin Chem Lab Med.*, 2013; 51 (1): 221-227.
4. Prasad V, Gale R. Precision medicine in acute myeloid leukemia: hope, hype or both? *Leuk Res.*, 2016; 48: 73.
5. Plebani M, Panteghini M. Promoting clinical and laboratory interaction by harmonization. *Clin Chim Acta*, 2014; 432: 15-21.
6. Ferraro S, Braga F, Panteghini M. Laboratory medicine in the new healthcare environment, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 2016; 54 (4): 523-533.
7. Giuseppe L, Antonella B, Chiara B. The future of laboratory medicine in the era of precision medicine. *Journal of Laboratory and Precision Medicine*, 2016; 1 (3): 1-5.
8. Hu Z. Laboratory medicine and precision medicine. *J Lab Precis Med.*, 2016; 1: 2.
9. Burke M. Laboratory medicine in the 21st Century. *Am J Clin Pathol.*, 2000; 114: 841-846.
10. McLawhon R. Patient safety and clinical effectiveness as imperatives for achieving harmonization inside and outside the clinical laboratory. *Clin Chem.*, 2011; 57: 936-8.
11. Topol E. Individualized medicine from prewomb to tomb. *Cell*, 2014; 157: 241-53.
12. Watson, Ian D, Wilkie P, Hannan A. and Graham H. Beastall. Role of laboratory medicine in collaborative healthcare. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 2019; 57 (1): 134-142.
13. Berger D. A brief history of medical diagnosis and the birth of the clinical laboratory. Part 2. Laboratory science and professional certification in the 20th century. *MLO Med Lab Obs.*, 1999; 31 (8): 32-38.
14. Bartlett J, Stirling D. A short history of the polymerase chain reaction. *Methods Mol Biol.*, 2003; 226: 3-6.
15. Garibyan L, Avashia N. Polymerase chain reaction. *J. Invest Dermatol.*, 2013; 133 (3): 1-4.
16. Chu D, Pan S, Cheng S. *et al.* Molecular diagnosis of a novel coronavirus (2019-nCoV) causing an outbreak of pneumonia. *Clin. Chem.*, 2020; 66: 549-555.
17. Priest J. A primer to clinical genome sequencing. *Curr Opin Pediatr.*, 2017; 29: 513-9.
18. Plebani M, Lippi G. Is laboratory medicine a dying profession? Blessed are those who have not seen and yet have believed. *Clin Biochem.*, 2010; 43 (12): 939-941.
19. Panteghini M. The future of laboratory medicine: understanding the new pressures. *Clin Biochem Rev.*, 2004; 25 (4): 207-215.
20. Pennestri F, Banfi G. Value-based healthcare: the role of laboratory medicine. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 2019; 57 (6): 798-801.
21. Prodan Ž, Černe I, Darko M. *et al.* Personalized laboratory medicine: a patient-centered future approach. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 2018; 56 (12): 1981-1991.
22. Scott M, Rifai N, Smith B. *et al.* The changing face of laboratory medicine: a more service and less academically oriented profession? *Clin Chem.*, 2015; 61: 9-322.
23. Beastall G, Brouwer N, Quiroga S, Myers G. Traceability in laboratory medicine: a global driver for accurate results for patient care. *Clin Chem Lab Med.*, 2017; 55: 8-1100.
24. Millenson M. When "patient centred" is no longer enough: the challenge of collaborative health: an essay by Michael L Millenson. *Br Med J*, 2017; 358: j3048.
25. Sindelar R. Genomics, other "omic" technologies, personalized medicine, and additional biotechnology-related techniques. In: Crommelin D, Sindelar R, Meibohm B, editors. *Pharmaceutical biotechnology*. New York: Springer, 2013: 179-221.
26. Watson I, Siodmiak J, Oosterhuis W. *et al.* European views on patients directly obtaining their laboratory test results. *Clin Chem Lab Med.*, 2015; 53 (12): 1961-1966.
27. Meyer U, Zanger U, Schwab M. Omics and drug response. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.*, 2013; 53: 475-502.
28. Tebani A, Abily-Donval L, Afonso C. *et al.* Clinical metabolomics: the new metabolic window for inborn errors of metabolism investigations in the post-genomic era. *Int J Mol Sci.*, 2016; 17: 1167.
29. Plebani M, Laposata M, Lippi G. A manifesto for the future of laboratory medicine professionals. *Clin Chim Acta*, 2019; 489: 45-52.
30. Lippi G, Plebani M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. *Clin Chem Lab Med.*, 2020. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0240>.
31. Gao Y, Li T, Han M. *et al.* Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol.*, 2020; 1-6.
32. ECDC. An overview of the rapid test situation for COVID-19 diagnosis in the EU /EEA. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/overview-rapid-test-situation-covid-19-diagnosis-eueea>.