

ISSN: 1810-1852

Nr. 2 (87) 2023



Arta Medica

Scientific medical journal

The official journal of the "Nicolae Anestiadi" Association of Surgeons of the Republic of Moldova

Editorial Team

Journal manager

Conțu Oleg

Production editor

Ferdohleb Alexandru

Online version editor

Guțu Serghei

Print version editor

Guțu Angelica

Biostatistics consultant

Ferdohleb Alina

Editor-in-chief

Rojnoveanu Gheorghe

Associate editors

Guțu Eugen

Hotineanu Adrian

Ungureanu Sergiu

Bour Alin

Honorary members of the editorial board

Ababii Ion

Ghidirim Gheorghe

Members of the editorial board

Anghelici Gheorghe (Chișinău, R. of Moldova)

Batrînac Aureliu (Chișinău, R. of Moldova)

Bendelic Eugen (Chișinău, R. of Moldova)

Bernic Jana (Chișinău, R. of Moldova)

Beuran Mircea (Bucharest, Romania)

Ceban Emil (Chișinău, R. of Moldova)

Ciubotaru Anatol (Chișinău, R. of Moldova)

Constatinoiu Silviu (Bucharest, Romania)

Conțu Ghenadie (Chișinău, R. of Moldova)

Copăescu Cătălin (Bucharest, Romania)

Copotoiu Constantin (Tg. Mureș, Romania)

Cotîrleț Adrian (Moinești, Romania)

Dumbrăveanu Ion (Chișinău, R. of Moldova)

Fokin Alexei (Chelyabinsk, Russia)

Gauthier Serghey (Moscow, Russia)

Gudumac Eva (Chișinău, R. of Moldova)

Yablonskiy Petr (Saint Petersburg, Russia)

Kopchak Volodymyr (Kyiv, Ukraine)

Mischenko Vasyl (Odessa, Ukraine)

Mișin Igor (Chișinău, R. of Moldova)

Mitish Valerii (Moscow, Russia)

Pătrașcu Traian (Bucharest, Romania)

Pitel Eleferii (Chișinău, R. of Moldova)

Polyansky Igor (Chernivtsi, Ukraine)

Popescu Irinel (Bucharest, Romania)

Razumovsky Alexandr (Moscow, Russia)

Rummo Oleg (Minsk, Belarus)
Sârbu Vasile (Constanța, Romania)
Scripcariu Viorel (Iași, Romania)
Tamm Tamara (Kharkiv, Ukraine)

Tănase Adrian (Chișinău, R. of Moldova)
Târcoveanu Eugen (Iași, Romania)
Tinica Grigore (Iași, Romania)
Zaporozhchenko Boris (Odessa, Ukraine)

Fouder:

Periodical Publication „Arta Medica”,
registered at the Ministry of Justice
of the Republic of Moldova on 02.12.2002, no. 123

Adress of the editorial office:

MD-2025, Chișinău,
29 N. Testemițanu street
Republican Clinical Hospital, 12 floor

Electronic version:

<http://www.artamedica.md>
e-mail: info@artamedica.md

Phone relations:

Production editor: 079 401 361
Journal manager: tel/fax 022 729 118; 079 434 240
The print run of the edition - 500 copies
The journal appears quarterly



TABLE OF CONTENTS

ORIGINAL RESEARCHES

| | |
|--|----|
| Aspecte etice și medico-legale ale corpurilor străine textile reținute în cavitatea abdominală <i>Ethical and legal aspects of retained textile foreign bodies in abdominal cavity</i> Serghei Guțu, Beatrice Gabriela Ioan, Gheorghe Rojnovceanu..... | 5 |
| Lymphocytic immuno-inflammatory status in patients with parasitic arthritis depending on the etiological agent Maia Grosu, Lilianna Groppa, Eugeniu Russu..... | 15 |
| Diagnosticul artritei psoriazice precoce – provocări clinice <i>Diagnosis of early psoriatic arthritis – clinical challenges</i> Eugeniu Russu..... | 20 |
| Importanța aprecierii indicatorilor metabolismului lipidic în hepatite cronice virale <i>The importance of assessing indicators of lipid metabolism in chronic viral hepatitis</i> Tatiana Ghelimici, Lulianna Lupașco, Vlada-Tatiana Dumbrava, Elena Berezovscaia, Natalia Taran, Liudmila Golovatiuc, Daniella Lupașco..... | 26 |
| Enucleere transuretrală a prostatei – un nou standard funcțional în tratamentul hiperplaziei benigne de prostată <i>Transurethral enucleation of the prostate – a new functional standard in the treatment of benign prostatic hyperplasia treatment</i> Alexei Pleșacov, Igor Blohnin, Ivan Vladanov, Ghenadie Scutelnic, Vitalii Ghicavii..... | 31 |
| Indicele profilului lipidic în infecția cronică virală B <i>Lipid profile data in chronic viral B infection</i> Elena Chirvas, Lulianna Lupașco, Inna Vengher, Elena Berezovscaia, Tatiana Ghelimici, Gheorghe Harea..... | 35 |

REVIEW ARTICLES

| | |
|--|----|
| Proteina C reactivă – un biomarker predictor al prognosticului nefavorabil a infecției COVID-19 <i>C-reactive protein – a biomarker predicting the unfavorable prognosis of the COVID-19 infection</i> Natalia Cernei, Ion Grabovschi, Ruslan Baltaga..... | 42 |
| Marcherii predictorii ai cancerului colorectal. Revista literaturii <i>Predictive biomarkers in colorectal cancer. Literature review</i> Alexandr Ursu, Ana-Maria Moisei, Radu Gurghiș..... | 49 |
| Morphoclinical aspects of chronic hypertrophic rhinitis (literature review) Daniel Furculița..... | 57 |
| Vezica urinară hiperactivă la femei: aspecte etiopatogene și clinice <i>Overactive bladder in women: etiopathogenic and clinical aspects</i> Mihaela Ivanov..... | 61 |
| Impactul steroizilor anabolizanți și mecanismul de afectare a funcției reproductive <i>Impact of anabolic steroids and impairment mechanism of reproductive function</i> Mariana Creciun..... | 73 |
| Factorii ce influențează perceperea durerii în travaliu. Reviu literar <i>Factors influencing perception of labor pain. Literature review</i> Luminița Copacinschi, Diana Boleac, Svetlana Plămădeală, Victoria Boiștean..... | 78 |
| Abordarea cuplului infertil din perspectiva specialistului ginecolog <i>Evaluation of the infertile couple from gynecologist perspective</i> Irina Sagaidac, Valentin Friptu, Andriana Marian, Iurie Arian, Ion Dumbraveanu..... | 87 |
| Grefele vasculare ingineresti de diametru mic: istoric și tendințe noi <i>Tissue-engineered small-diameter vascular grafts: background and new technology trends</i> Tatiana Malcova..... | 93 |

SCIENTIFIC STUDIES

| | |
|--|-----|
| Cancerul de prostată și relațiile dintre antigenul specific prostatic, biopsia trans rectală și interpretarea histologică <i>Prostate cancer and the relevance of prostate specific antigen level, transrectal ultrasound biopsy and histological results</i> Pavel Banov, Mădălina Valache, Andrei Galescu, Emil Ceban..... | 96 |
| Nefrectomia parțială: analiza rezultatelor de 10 ani <i>Partial nephrectomy: analysis of 10-year outcomes</i> Andrei Galescu, Mihaela Ivanov, Mihail Șadurov, Pavel Banov, Andrei Bradu, Emil Ceban..... | 100 |
| Experiența în efectuarea prostatectomie retropubiene deschise în cadrul bazei clinice de urologie IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga” <i>Experience in performing open retropubic prostatectomy in the clinical base of urology Republican Clinical Hospital "Timofei Moșneaga"</i> Mihail Șadurov, Andrei Galescu, Mihaela Ivanov, Pavel Banov, Andrei Bradu, Ion Dumbraveanu, Emil Ceban..... | 109 |
| Seroprevalența markerilor hepatitelor virale A, B, C și E la bolnavii urologici <i>Seroprevalence of viral hepatitis A, B, C, and E markers in urological patients</i> Andrei Galescu, Octavian Sajin, Emil Ceban, Constantin Spînu, Maria Isac, Valentina Blaj, Nina Iziumov, Mihaela Ivanov, Iurii Arian..... | 113 |
| Seroprevalența hepatitelor virale B și C la lucrătorii medicali din domeniul ftiziopulmonologiei <i>Prevalence of viral hepatitis B and C among healthcare workers in the pulmonology field</i> Constantin Spinu, Octavian Sajin, Maria Isac, Aliona Cherniavska, Nina Iziumov, Alexandru Buga, Igor Ciobanu, Lilia Cojuhari..... | 121 |
| Seroprevalența markerilor hepatitelor virale A, B, C și E la lucrătorii medicali din domeniul urologiei <i>Seroprevalence of viral hepatitis A, B, C, and E markers among medical workers in the urology field</i> Andrei Galescu, Octavian Sajin, Emil Ceban, Constantin Spînu, Maria Isac, Valentina Blaj, Nina Iziumov, Mihaela Ivanov, Vladislav Valisiev..... | 127 |
| Impactul pandemiei COVID-19 asupra serviciului de dializă și transplant renal din Republica Moldova <i>COVID-19 pandemic impact on dialysis and kidney transplant service of the Republic of Moldova</i> Adrian Tănase, Emil Ceban, Petru Cepoida, Sergiu Gaibu, Sergiu Iacob, Andrei Vasiliev..... | 133 |

CLINICAL CASES

| | |
|---|-----|
| Blunt chest injury with chylothorax and thoracic vertebral fracture - multidisciplinary management Aurelia Burduniuc, Petr Habal..... | 138 |
| Pancreatită acută necrozantă complicată cu embolism pulmonar postoperator și colecistită acută acalculoasă. Prezentare de caz cu revista literaturii <i>Acute necrotizing pancreatitis complicated by postoperative pulmonary embolism and acute acalculous cholecystitis. Case presentation with literature review</i> Gheorghe Anghelici, Viorel Moraru, Sergiu Pisarenco, Galina Pavliuc, Ion Pîrțac, Radu Vasiliev..... | 142 |

ORIGINAL RESEARCHES



DOI: 10.5281/zenodo.8212724

UDC: 616.381-003.6:615.468.2+614.25

ASPECTE ETICE ȘI MEDICO-LEGALE ALE CORPURILOR STRĂINE TEXTILE REȚINUTE ÎN CAVITATEA ABDOMINALĂ ETHICAL AND LEGAL ASPECTS OF RETAINED TEXTILE FOREIGN BODIES IN ABDOMINAL CAVITY

Serghei Guțu^{1,3}, Beatrice Gabriela Ioan², Gheorghe Rojnovanu^{1,3}

¹ Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

² Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”, Iași, România

³ IMSP Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Obiective. Studiarea și sinteza viziunilor chirurgilor operatori privind evaluarea și abordarea problemelor etice asociate cu abandonarea corpurilor străine textile în cavitatea abdominală, precum și opiniile acestora referitoare la cea mai bună modalitate de a gestiona potențialele consecințe legale ale unor astfel de cazuri în comparație cu actualele standarde internaționale.

Materiale și metode. Acesta este un studiu observațional transversal realizat prin intermediul unui sondaj distribuit sub formă de chestionare tipărite sau electronice, în principal chirurgilor abdominali și obstetricieni-ginecologi operatori, precum și o trecere în revistă a literaturii medicale de specialitate.

Rezultate. Au fost recepționate 241 de chestionare completate cu răspunsuri detaliate despre specificul specialității chirurgicale și vechimea în muncă a medicului; experiența personală cu corpurilor străine textile abdominale omise, inclusiv numărul de cazuri cunoscute și timpul de diagnosticare; factori de risc și măsuri preventive; evaluarea și abordarea problemelor etice asociate cu reținerea corpurilor străine, precum și opiniile lor cu privire la modul cel mai bun de a gestiona potențialele implicații legale. Majoritatea chirurgilor abdominali și ginecologilor operatori au întâlnit cazuri de corpuri străine textile reținute, în cadrul activității lor profesionale. Jumătate dintre respondenți au caracterizat corpuri străine textile ca fiind o eroare medicală gravă care se încadrează în definiția de malpraxis.

Concluzii. Studiul de față a relevat contradicții semnificative între angajamentul declarat al chirurgilor și ginecologilor față de cerințele eticii medicale moderne și aplicarea acestora în practica cotidiană. Riscul de eroare umană nu poate fi eliminat complet într-un mediu chirurgical imprevizibil și complex, astfel încât responsabilitatea individuală pentru cazurile de corpuri străine textile reținute trebuie să fie însoțite de îmbunătățiri sistemice.

Cuvinte cheie: corp străin textil, cavitatea abdominală, siguranța pacientului, etica medicală, complicație postoperatorie, malpraxis, probleme medico-legale

Summary

Objectives. To study and summarize the opinions of operating surgeons in evaluating and addressing the ethical issues associated with textile foreign bodies left behind in the abdominal cavity, as well as their views on the best way to manage the potential legal consequences of such cases in comparison with current international standards.

Materials and methods. This is a cross-sectional observational study conducted by means of a survey, distributed in the printed or electronic questionnaires, mainly to abdominal surgeons and operating obstetrician-gynecologists, as well as a review of the international medical literature.

Results. We received 241 completed questionnaires with detailed responses about the specifics of surgical specialty and the physician's seniority; personal experience with missed abdominal textile foreign bodies, including number of known cases and time of detection; risk factors and preventive measures; assessing and addressing ethical issues related to foreign body retention, as well as their views on how best to deal with potential legal implications. Most abdominal surgeons and operating gynecologists have encountered cases of textile foreign bodies retention during their professional activity. Half of the respondents characterized textile foreign bodies as a serious medical error that falls within the definition of malpractice.

Conclusions. Our study revealed significant contradictions between the stated commitment of surgeons and gynecologists to the requirements of modern medical ethics and their application in daily practice. The risk of human error cannot be completely eliminated in an unpredictable and complex surgical environment, so individual responsibility for leaving textile foreign bodies must be accompanied by systemic improvements.

Keywords: textile foreign body, abdominal cavity, patient safety, medical ethics, postoperative complication, malpractice, medico-legal issues

Introducere

Dintre numeroasele complicații chirurgicale eventuale, reținerea neintenționată a obiectelor și instrumentelor chirurgicale în câmpul operator rămâne a fi una dintre cele mai grave. Obiectele chirurgicale lăsate în corpul pacientului după operație sunt considerate de către comunitatea chirurgicală internațională în același rând cu astfel de erori

iatrogene precum efectuarea intervenției greșite, pe partea greșită a corpului sau pe pacientul greșit [1]. Conform opiniilor actuale, acestea sunt așa-numitele „never events”, adică evenimente care nu ar trebui să se producă nici într-un caz, deoarece sunt completamente prevenibile și cauzate exclusiv de eroarea umană [2, 3]. Cu toate acestea, ele se întâmplă, iar rapoartele despre aceste evenimente continuă

să apară atât în literatura medicală de specialitate, cât și în mass-media. Cel mai frecvent (70-90%) ele sunt reprezentate de corpuri străine textile (CST), datorită utilizării universale a acestora în toate intervențiile chirurgicale, dimensiunii lor mici și structurii amorfe, în special atunci când meșa / tamponul sunt îmbibate cu sânge și devin dificil de observat [4, 5, 6]. Totodată, mai mult de 50% din toate incidentele care implică CST reziduale au fost raportate în cadrul procedurilor chirurgicale abdominale, ceea ce se explică prin volumul mare și complexitatea anatomică a cavităților peritoneale și pelviene [7, 8].

Meșe chirurgicale rămase în cavitatea abdominală după o intervenție chirurgicală pot provoca diverse complicații, uneori destul de neobișnuite, și care pot fi foarte grave și chiar fatale [3]. Pe lângă complicațiile acute care determină necesitatea unor laparotomii repetate de urgență, în perioada postoperatorie îndepărtată posibilitatea prezenței unui corp străin este rareori luată în considerare, iar acestea sunt adesea diagnosticate eronat, ceea ce conduce la aplicarea investigațiilor și procedurilor invazive, și efectuarea intervențiilor chirurgicale radicale inutile [5, 9]. Totodată, pe lângă aspectele pur medicale, un CST abdominal uitat poate avea implicații juridice și etice grave și poate conduce la consecințe devastatoare pentru chirurgul operator [7]. Standardele etice și medico-legale actuale impun recunoașterea, documentarea obligatorie și informarea pacientului privitor la cazurile de reținere a CST, ceea ce presupune suplimentar scuze față de pacient, pedeapsă pentru personalul medical implicat, potențiale litigii și plata de către spital a tuturor costurilor suportate ca urmare a incidentului [2, 4, 10]. Din acest motiv, cazurile de CST abdominale pretutindeni nu sunt descoperite, incidența acestora nu poate fi determinată cu exactitate și par a fi subraportate, atât din cauza dificultății de identificare a cazurilor, cât și din cauza reticenței medicilor și a spitalelor de a dezvălui astfel de erori [11, 12].

Scopul acestui studiu este analiza răspunsurilor a chirurgilor generaliști licențiați (inclusiv chirurși pediatri și oncologi) și obstetricienilor-ginecologilor operatori referitor la problemele etice asociate cu abandonarea CST intra-abdominal, precum și opiniile lor cu privire la modul gestionării implicațiilor juridice potențiale ale unor astfel de cazuri.

Material și metode

Acest studiu face parte din Proiectul aprobat de Comitetul de Etică al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” cu nr. 48 din 12.02.2022. Acesta este un studiu observațional transversal în care culegerea datelor s-a realizat cu ajutorul unui chestionar care a fost trimis sub formă tipărită sau electronică prin intermediul Google forms, chirurgilor generaliști licențiați (inclusiv chirurși pediatri și oncologi) și obstetricienilor-ginecologilor operatori. Completarea chestionarului s-a făcut voluntar și anonim. Nu au fost colectate informații care ar permite identificarea participanților, iar răspunsurile (și, prin urmare, respondenții) au primit un număr aleatoriu.

Întrebările din chestionar pot fi împărțite în patru

compartimente. Prima parte se referea la informații despre specialitatea chirurgicală și vechimea în muncă a medicului, precum și despre tipul de spital în care acesta activează. A doua parte conținea întrebări despre experiența personală cu CST abdominale uitate, inclusiv numărul de cazuri cunoscute, momentul determinării, manifestările clinice, metodele înlăturării și consecințele pentru sănătatea pacientului. A treia parte a evaluat factorii de risc și măsurile eventuale de prevenire a CST uitate în abdomen. Și ultima, a patra parte, s-a axat pe modul în care medicii evaluează și abordează problemele etice asociate cu abandonarea CST intra-abdominal, precum și opiniile lor cu privire la modul gestionării implicațiilor juridice potențiale ale unor astfel de cazuri.

Niciunul dintre răspunsuri nu a fost obligatoriu, deși posibilitatea de a răspunde la unele dintre întrebări presupunea o experiență personală în tratamentul sau identificarea CST abdominale. Unele întrebări presupuneau doar un singur răspuns, în timp ce altele ofereau posibilitatea de a specifica mai multe răspunsuri. În orice caz, toate întrebările lăsa deschisă posibilitatea unui răspuns mai desfășurat al respondentului, dacă acesta nu era specificat în opțiunile oferite.

Rezultatele răspunsurilor au fost introduse într-un tabel electronic Microsoft Excel și analizate cu ajutorul unor instrumente statistice standard.

Rezultate

Am primit 241 de chestionare completate. Majoritatea respondenților au fost chirurși generaliști / abdominali – 143 (59,3%), obstetricieni-ginecologi operatori – 64 (26,6%). Restul 34 (14,1%) de participanți au reprezentat alte subspecialități chirurgicale, cum ar fi chirurșii pediatri, oncologi, urologi și vasculari. Dintre ei, 114 (47,3%) respondenți își desfășoară activitatea profesională în instituții medicale republicane, 50 (20,7%) – în spitale municipale, 61 (25,3%) – în cele raionale, iar alți 16 (6,6%) – în spitale departamentale sau private. Experiența profesională a chirurgilor chestionați a fost de până la 5 ani pentru 33 persoane (13,7%), de 5-15 ani – pentru 54 (22,4%), de 15-25 ani – pentru 55 (22,8%), de 25-35 ani – pentru 52 (21,6%) și de peste 35 ani – pentru 47 (19,5%) dintre respondenți.

Întrebați dacă își amintesc în timpul carierei un incident în care un CST (meșă, tampon, globulă) a fost lăsat din greșeală în cavitatea abdominală, 193 (80,1%) de medici de specialități chirurgicale au răspuns pozitiv. Mai mult, 116 (48,1%) respondenți s-au confruntat cu astfel de cazuri de mai multe ori, iar doi dintre respondenți – de mai mult de 10 ori. Așa cum era de așteptat, incidența CST reținute în cavitatea abdominală a fost în funcție directă de durata activității chirurgicale (**Figura 1**). Astfel, cu o experiență profesională de sub 5 ani, 60,6% dintre respondenți s-au confruntat cu CST, între 5 și 15 ani – 72,7%, între 15 și 25 de ani – 80%, între 25 și 35 de ani – 90,4%, iar peste 35 de ani – 91,5%.

Una dintre întrebările cheie din chestionar a fost oferirea definiției etice și juridice a retenției neintenționate a CST în cavitatea abdominală. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 1.

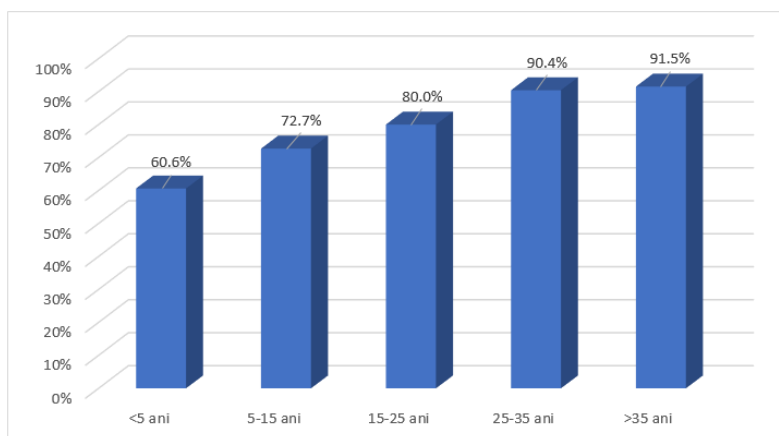


Figura 1. Experiența personală cu CST abdominale în funcție de vechimea activității chirurgicale a respondenților

Tabelul 1

Definiția evenimentului reținerii neintenționate a CST abdominal, atribuită de către respondenți

| Definiția | n (%) | Aprecierea |
|--|------------|-------------------------------------|
| Accident medical | 42 (17,4%) | „Precaută” 113 (46,9%) |
| Incident medical | 47 (19,5%) | |
| Eveniment advers | 5 (2,1%) | |
| Complicație postoperatorie | 19 (7,9%) | |
| Deficiență medicală | 11 (4,6%) | „Realistică” 126 (52,3%) |
| Eroare medicală | 41 (17%) | |
| Eroare de organizare | 19 (7,9%) | |
| Neglijență medicală | 42 (17,4%) | |
| Malpraxis | 13 (5,4%) | |
| * Definiția evenimentului nu a fost atribuită în 2 (0,8%) cazuri | | |

Pentru a simplifica analiza datelor, am considerat oportună combinarea definițiilor într-un grup de așa-numite evaluări „precaute”, care tratează abandonul CST ca pe un eveniment medical neplăcut, dar nu ieșit din comun; și al doilea grup cu așa-numitele aprecieri „realistice”, care descriu evenimentul relevant ca fiind excepțional și inadmisibil. Este interesant faptul că grupurile „precaute” și „realistice” nu diferă în ceea ce privește specialitatea chirurgicală, vechimea în muncă și prezența sau absența experienței personale privind la tratamentul CST.

Majoritatea respondenților (198 / 82,2%) consideră că este necesară indicarea veridică în protocolul chirurgical și în diagnosticul postoperator a identificării în cursul intervenției chirurgicale a unui CST abdominal. În același timp, 163 (67,6%) dintre participanții la sondaj nu acceptă posibilitatea unei descrieri false a constatărilor intraoperatorii, atunci când un CST uitat este identificat și extras din cavitatea abdominală. Totuși, aceeași întrebare privind documentarea reală a cazurilor de CST abdominale cunoscute din experiența personală relevă date variate. Astfel, doar 107 (44,4%) respondenți au afirmat că faptul constatării și înlăturării unui CST uitat în cavitatea abdominală a fost reflectat în întregime în protocolul chirurgical și în diagnosticul final, nu a fost notat – în 76 (31,5%) de răspunsuri și a fost doar „parțial” dezvăluit – în alte 21 (8,7%) de cazuri. Alți 37 (15,4%) de

respondenți au lăsat această întrebare fără răspuns sau s-au referit la necunoaștere. Totodată, doar 74 (30,7%) dintre respondenți au răspuns afirmativ la întrebarea privind necesitatea informării complete a pacientului și a rudelor sale despre CST abdominal, 52 (21,6%) au răspuns negativ, iar 115 (47,7%) au considerat că această decizie depinde de alte circumstanțe.

Următorul set de întrebări se referea la responsabilitatea personalului medical și a instituției medicale pentru cazurile în care CST sunt lăsate în abdomen. Întrebarea privind responsabilitatea personală a membrilor echipei operatorii presupunea un singur răspuns, iar rezultatele sunt prezentate în **Figura 2**. Spre deosebire de opinia larg răspândită despre principala vină a chirurgului operator, respondenții au insistat la repartizarea responsabilității pe întreaga echipă operatorie (39,0%) sau împărțirea acesteia între chirurg și asistenta de operație (24,5%), sau chiar plasarea acesteia în întregime pe asistenta de operație (6,2%).

De asemenea, reprezintă interes opiniile respondenților despre consecințele asupra personalului medical răspunzător pentru uitarea unui CST abdominal, precum și o comparație cu consecințele/penalizările suportate în cazurile reale (**Tabelul 2**).

Rezultatele obținute arată că chirurgii și ginecologii intervievați consideră discuția profesională internă drept cea

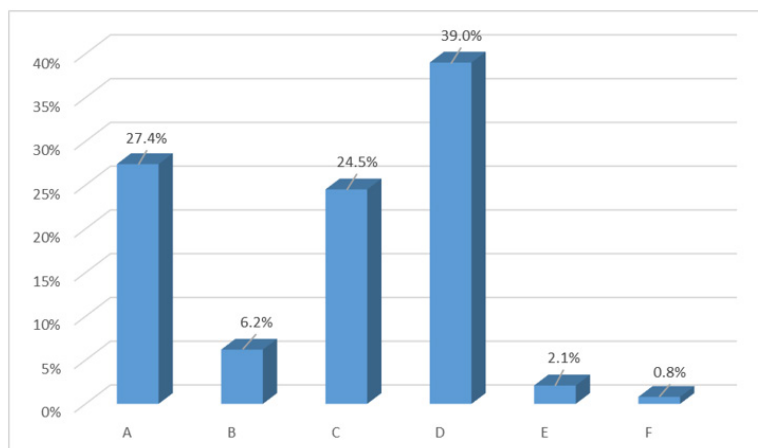


Figura 2. Atribuirea responsabilității principale a personalului medical pentru CST uitate în cavitatea abdominală

A – Chirurgul operator

B – Asistenta de operație

C – Ambii (chirurgul operator și asistenta de operație) în măsură egală

D – Toată echipa chirurgicală în măsură egală, inclusiv chirurgii asistenți

E – Instituția medicală

F – Nimeni

Tabelul 2

Consecințele asupra membrilor echipei operatorii după dezvăluirea cazului de CST reținut neintenționat în cavitatea abdominală

| Gradul responsabilității | Teoretic – opinia respondenților n (%) | În practică – experiența personală a respondenților n (%) |
|--|---|---|
| Niciuna, cazul a fost ascuns | - | 38 (15,8%) |
| Discuția profesională internă | 198 (82,2%) | 138 (57,3%) |
| Sanctiune disciplinară (administrativă) | 33 (13,7%) | 16 (6,6%) |
| Răspunderea civilă cu achitarea compensației | 5 (2,1%) | 4 (1,7%) |
| Răspunderea penală | 1 (0,4%) | 3 (1,2%) |
| Fără răspuns | 4 (1,7%) | 42 (17,4%) |

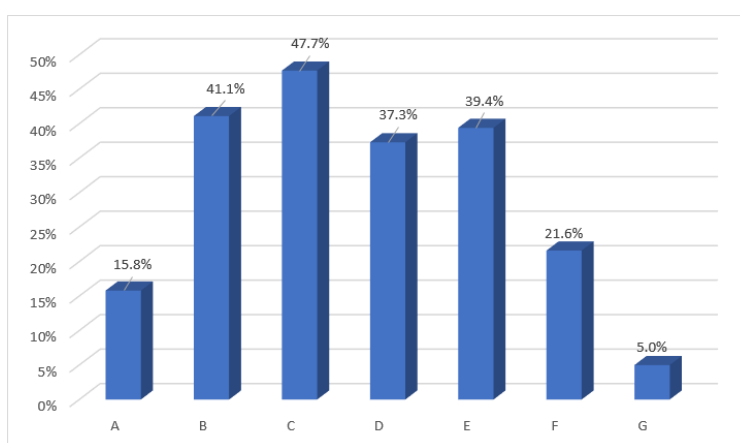


Figura 3. Opinia respondenților cu privire la forma convenită de implicare a instituției medicale în cazul unei petiții / unui proces judiciar pentru lăsarea CST în cavitatea abdominală.

A – Sanționarea echipei chirurgicale

B – Participarea la încheierea unui acord informal între părți (echipa chirurgicală și pacient/rudele)

C – Îmbunătățirea sistemului de siguranță a pacientului

D – Introducerea asigurării de răspundere obligatorie pentru chirurgi

E – Implicarea avocatului sau a juristului din spital

F – Plata despăgubirii în cazul pierderii procesului legal

G – Nu trebuie implicată instituția

mai adecvată reacție la abandonul CST, în același timp fără a exclude aplicarea sancțiunilor disciplinare. Totodată, doar un număr minim de respondenți au considerat că este potrivită răspunderea juridică civilă sau penală. Important este că, în realitate, cazul a fost ascuns și a rămas fără consecințe în 15,8% dintre cazuri.

Astfel, 172 (71,4%) de respondenți consideră că, în cazul unei reclamații sau al unui proces juridic pentru abandonarea unui CST abdominal, alături de echipa operatorie, ar trebui să fie responsabilă și instituția medicală. Întrebați cu privire la modul de implicare a spitalului în astfel de evenimente (au fost posibile mai multe răspunsuri), respondenții au indicat cel mai adesea îmbunătățirea siguranței pacientului, participarea la încheierea unui acord informal cu pacientul și rudele acestuia, participarea avocatului spitalului la procesul juridic, introducerea unei asigurări obligatorii de răspundere civilă pentru chirurghi și plata despăgubirilor în cazul pierderii litigiului (**Figura 3**). Doar 5% dintre respondenți au considerat că nu este necesară nicio implicare a spitalului în rezolvarea problemei.

Discuții

Chirurgia presupune lucrul în sala de operație, care este un mediu specific cu niveluri ridicate de stres, presiune și riscuri în condițiile deficitului semnificativ al timpului, ce însoțesc procedeele complexe din punct de vedere tehnic [12, 13]. Ca urmare, activitatea chirurgicală este asociată cu o amenințare constantă a erorilor medicale, ale căror tipuri variază foarte mult datorită complexității extreme și eterogenității sarcinilor [4, 7]. În aceste condiții, aplicarea unor practici de siguranță fiabile și standardizate este de o importanță primordială, care ar trebui să aibă ca scop eliminarea sau reducerea la minimum a vătămării accidentale aduse pacienților pe întreaga perioadă de spitalizare, inclusiv timpul petrecut în sala de operație [2, 5, 14].

Corpurile străine rămase în interiorul pacientului după operație reprezintă unul dintre cele mai frapante exemple de erori medicale asociate cu procedurile chirurgicale. Conform standardelor moderne de siguranță a pacientului chirurgical, CST sunt clasificate drept „*never events*”, adică evenimente care nu ar trebui să apară în nicio circumstanță, se datorează exclusiv erorilor umane și sunt complet prevenibile [2, 3, 15]. Deși incidența reală a CST este necunoscută, se raportează că este de un caz la 1.000-1.500 de intervenții chirurgicale pe abdomen [4].

Cu toate acestea, este în general acceptat faptul că incidența raportată a CST abdominale este mult subestimată din cauza reticenței medicilor și a spitalelor de a dezvălui acest tip de eroare de teama consecințelor medico-legale și reputaționale [16, 17]. În orice caz, indiferent de frecvența reală a acestui eveniment iatrogen, se cunoaște cu siguranță că aceasta este mai mare decât zero [18] și că se produce în continuare în întreaga lume [19]. Natura observațională a studiului a permis de a stabili că mulți chirurghi se confruntă cu CST abdominale în timpul carierei lor profesionale. Astfel, mai mult de jumătate (61%) dintre chirurghii începători au o experiență personală cu CST uitate, și aproape toți (92%) dintre cei cu activitate profesională peste 20-25 de ani.

În ultimele decenii s-a înregistrat o creștere dramatică a atenției, atât a specialiștilor, cât și a publicului, față de problemele morale și etice legate de acordarea serviciilor medicale. Interesul sporit pentru etica medicală a fost alimentat de factori, precum perfectarea tehnologiilor în medicina modernă, creșterea gradului de informare medicală a pacienților și eforturile societății civile de protejare a drepturilor populației [20]. Un aspect important al eticii medicale contemporane este raportarea reală și amănunțită a tuturor evenimentelor adverse legate de activitatea medicală. Două motive principale sunt invocate în sprijinul dezvoltării informației: imperativul etic de a spune întotdeauna adevărul și necesitatea de a evalua realitatea cu mai multă acuratețe și de a dezvolta sisteme mai sigure de asistență medicală [21, 22], pe baza cunoștințelor despre condițiile în care s-au produs evenimentele și despre modul de prevenire a repetării acestora [23]. În SUA, *Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations* (JCAHO) consideră cazurile de reținere neintenționată a unui obiect străin în corpul pacientului după o procedură chirurgicală drept așa-numitele „*sentinel events*”, care ar trebui să fie raportate în mod obligatoriu într-un registru național [24]. În anul 2006, în cadrul Programului național de îmbunătățire a calității în chirurgie (ACS NSQIP), Colegiul American al Chirurghilor a elaborat un ghid privind prevenirea corpurilor reziduale postoperatorii, care prevede, de asemenea, raportarea obligatorie a acestor cazuri la nivel național [25].

Cu toate acestea, în țările mai puțin dezvoltate, situația este și mai alarmantă, iar practica de a „ascunde” cazurile de CST abdominale, chiar și față de colegii din aceeași clinică, este pe larg răspândită. În India, de exemplu, corpurile străine rămase în cavitatea abdominală după operații sunt rareori documentate din motive medicale, juridice și de altă natură [17]. O lucrare din Turcia raportează că toate fișele medicale și dovezile privind cazurile de CST au fost eliminate din arhivele spitalelor și nu au putut fi găsite [16]. Un studiu efectuat în Nigeria notează că, în cazul în care se descoperă un CST abdominal uitat, conform unui acord nescris, astfel de informații nu părăsesc sala de operație pentru a proteja reputația și onoarea profesională a chirurgului [26]. Astfel, datele reale nu sunt incluse în descrierea constatărilor operatorii, iar protocolul operației indică „drenarea abcesului” sau „înlăturarea formațiunii chistice”. Rezultatele studiului de față indică faptul că această abordare este dominantă și în Republica Moldova, iar principiul etic al dezvăluirii complete a informațiilor nu este respectat. Deși majoritatea respondenților declară necesitatea unei documentări veridice a cazurilor de CST (82%) și nu sunt de acord cu descrierea falsă a constatărilor intraoperatorii (67%), în practică, faptul depistării și extragerii unui CST lăsat în cavitatea abdominală a fost reflectat pe deplin în protocolul de operație și în diagnosticul final doar în mai puțin de jumătate (44%) din cazuri – conform răspunsurilor oferite de participanții la studiul nostru.

O altă problemă etică este cerința de a informa complet pacientul și rudele acestuia cu privire la prezența unui CST abdominal. Conform reglementărilor internaționale în vigoare, este obligatorie informarea pacientului despre

prezența unui CST sau a altor obiecte chirurgicale uitate accidental în corpul acestuia [5, 27]. Există cel puțin două argumente în sprijinul acestei abordări. În primul rând, decizia curativă de a elimina un CST reținut ar trebui să se bazeze întotdeauna pe consimțământul informat al pacientului [22]. Acest lucru este valabil mai ales pentru cazurile asimptomatice, când sunt necesare argumente puternice pentru a motiva pacienții pentru re-operatie [13, 28]. În al doilea rând, există opinia că o dezvăluire promptă a informațiilor și scuzele aduse pacientului pentru eroarea medicală pot elimina conflictul în stadiul inițial și pot reduce costurile potențiale ale litigiilor și penalităților [21, 24]. Cu toate acestea, ultimul argument nu este unanim susținut. Un contra-argument este că există o mare posibilitate că pacienții care sunt informați cu privire la un incident să intenționeze o acțiune legală mai ușor [9, 22]. Astfel, un studiu din SUA a demonstrat că informarea completă a pacientului cu privire la incident crește semnificativ numărul acuzațiilor de malpraxis medical și cererilor de compensații financiare [29]. Într-o lucrare din Brazilia, 26% dintre pacienții informați cu privire la CST lăsat în corpul acestora au dat în judecată medicul și / sau instituția medicală [6]. Prin urmare, o explicație sinceră a rezultatelor adverse, cu exprimarea regretelor și prezentarea de scuze pacientului, continuă să fie mai degrabă excepție decât regulă în toate țările. Același studiu arată că doar 54% dintre pacienți au fost informați cu privire la abandonarea CST abdominal și doar 26% dintre chirurgii intervievați ar fi informat pacientul despre un astfel de incident în viitor [6]. Rezultatele studiului de față sunt concordante cu rezultatele studiului menționat anterior: doar 31% dintre respondenții din Republica Moldova consideră că este necesară informarea completă a pacientului și / sau a rudelor cu privire la abandonarea CST în cavitatea peritoneală. Astfel, chirurgii preferă să ascundă astfel de situații din mai multe motive, care vor fi discutate ulterior.

Un alt aspect al conștientizării slabe a chirurgilor operatori și obstetrician-ginecologilor în probleme etice și medico-legale a fost demonstrat de modul în care este evaluată de către aceștia uitarea unui CST în cavitatea abdominală. Aproape jumătate (47%) dintre respondenți au dat o evaluare „precaută” a evenimentului, caracterizându-l mai degrabă ca un accident, efect advers sau o complicație, deși uitarea unui CST în cavitatea abdominală este, fără îndoială, o eroare medicală. Astfel, majoritatea studiilor consideră că uitarea unui CST intraoperator este un exemplu clasic de neglijență medicală sau malpraxis [6, 9, 29, 30]. Conform opiniei Biswas RS, et al., malpraxis-ul este definit ca o lipsă de atenție și îndemânare rezonabilă sau o neglijență intenționată din partea unui medic, care are ca rezultat un pericol pentru sănătatea sau viața pacientului [9]. Fără îndoială că, în cazul CST abdominal uitat, chirurgul operator, indiferent de motiv, nu a atins standardul de tratament care se acordă altor pacienți similari în aceleași situații și condiții, rezultând consecințe pe care un „medic prudent în mod rezonabil în circumstanțe similare” nu le-ar fi permis [5].

Consecințele medico-legale ale CST sunt adesea foarte semnificative. Conform unor studii, obiectele chirurgicale străine reprezintă două treimi din reclamațiile pacienților

privind erorile medicale [18], dintre care CST reprezintă 50%, și, de obicei, cu rezultate medico-legale grave [11]. Dezvăluirea diagnosticului de CST abdominal și reintervenția necesară pentru a corecta problema poate duce la inițierea unui proces judiciar între pacient și personalul chirurgical sau spitalul implicat [7, 17]. Atunci când un caz medical obișnuit este audiat în instanță, decizia finală este influențată, în mare măsură, de opinia experților profesioniști invitați [31]. Dimpotrivă, prezența unui corp străin în interiorul pacientului poate fi dovedită cu ușurință, este întotdeauna eronată și evitabilă, astfel încât probabilitatea unui rezultat prost al procesului pentru chirurgul responsabil este foarte înaltă [4, 5]. În aceste cazuri se aplică doctrina „*res ipsa loquitur*” sau „lucrul vorbește de la sine” [9, 10, 17, 27]. Când este aplicat la CST abdominale, acest principiu juridic afirmă în esență că numai prezența documentată a unui corp străin constituie o dovadă incontestabilă că pacientului i s-a acordat asistența medicală necorespunzătoare și neglijentă. Astfel, nu este necesară nicio dovadă suplimentară de neglijență, martorii experți pot fi excluși și, de obicei, nu sunt obligați să depună mărturie cu privire la standardul de tratament într-un anumit caz [5].

În viitor, avocații pot considera consecințele CST ca un factor care duce atât la răspundere penală, cât și civilă [19, 32], ținând cont de prejudiciul (inclusiv material, afectarea sănătății, durerea, suferința, stresul psihologic negativ) cauzat pacientului. Cu toate acestea, este bine cunoscut faptul că, dintre numeroasele procese intentate cu privire la malpraxis, puține sunt soluționate în instanță, în majoritatea cazurilor încheindu-se cu o înțelegere între părât și reclamant [21]. Detaliile cazurilor de CST abdominale, precum și costurile juridice și plățile de soluționare asociate rămân în mare parte confidențiale. De regulă, valoarea despăgubirii care este recunoscută de către instanță se bazează pe o evaluare liberă a pacientului și / sau practica judiciară, și pe nivelul de bunăstare financiară a țării. Există cel puțin câteva tipuri de costuri datorate evenimentelor adverse sau erorilor medicale: costul serviciilor medicale suplimentare necesare pentru tratarea patologiei iatrogene; costul invalidității pe termen lung plus posibila reabilitare; pensie pentru dizabilitate; compensare pentru prejudiciu; costurile judiciare și cheltuielile aferente; și daunele punitive [21, 30]. Cele mai mari și cu cea mai rapidă creștere a compensațiilor monetare pentru erori medicale legate de CST se găsesc în Statele Unite. În general, costul anual al erorilor medicale în SUA depășește 17 miliarde de dolari, dintre care 35% sunt legate de activități chirurgicale [18]. În perioada 1996-2003, costul despăgubirilor și protecției juridice pentru cazurile de CST a fost în medie de peste 50.000 USD, variind între 2.000 și 800.000 USD [4, 10]. De asemenea, este interesant și raportul costurilor: conform dosarelor companiei de asigurări din Massachusetts, pe o perioadă de 7 ani, suma totală a rambursării a fost de peste 2 milioane de dolari, iar onorariile de protecție juridică se apropiau de 600.000 USD [10]. Cu toate acestea, deja în 2008 valoarea despăgubirilor pentru CST au variat între 250.000 și 1 milion de dolari [1]; în 2012 – între 37.000 și 2.350.000 de dolari per incident, cu o medie de 95.000 de dolari, chiar dacă pacientul nu a fost afectat în

mod semnificativ de CST [27]; iar în 2016 au avut în medie 260.000 de dolari (100.000-875.000 de dolari) [32]. Datele disponibile din Europa și din alte țări, cu privire la valoarea compensației, variază în funcție de severitatea cazului. Astfel, suma medie plătită per caz în Polonia a fost de 36.351 USD, mult mai mică decât în Statele Unite, dar apropiată de cea din Danemarca (40.000 USD) și considerabil mai mare decât în Suedia (20.000 USD) și Noua Zeelanda (4.450 USD) [30]. Totuși, în Polonia, vătămarea sănătății cauzată de un obiect străin lăsat în corpul unui pacient poate atrage răspunderea penală, o acuzație de vătămare corporală gravă sau chiar de omor prin imprudență, fapt care se poate atribui „culturii de represiune” dominantă în Polonia, după cum se exprimă la figurat chiar autorii articolului citat [19]. În Turcia, până în anii 1980, CST uitate erau considerate ca o complicație, dar în prezent sunt tratate ca erori medicale, iar chirurgii sunt considerați vinovați [31]. Mai mult, chiar dacă un medic dorește să ascundă un CST diagnosticat și nu raportează un coleg autorităților judiciare, acțiunile sale intră sub incidența Codului penal [13]. În India nu există orientări directe sau legi stabilite care să abordeze direct această problemă [33]. Cu toate acestea, cazurile în care un chirurg a lăsat un CST în timpul unei laparotomii și acest lucru a dus la complicații care au necesitat o nouă operație, sunt desemnate drept neglijență medicală de către Comisia Națională din această țară. În cazul decesului unui pacient din cauza neglijenței medicale, medicul poate fi tras la răspundere civilă pentru a plăti despăgubiri și daune în cadrul unei „contravenții civile” și, în același timp, dacă gradul de neglijență este foarte mare și acțiunile clinicianului au fost catalogate ca fiind imprudente, acesta va fi tras la răspundere penală, care se pedepsește cu până la 2 ani de închisoare [9]. În Iordania, atunci când un pacient înaintează o plângere cu privire la o eroare chirurgicală, cum ar fi un CST, spitalul formează un grup din cel puțin doi medici specialiști cu experiență pentru a investiga cazul și a decide măsurile care trebuie luate, în funcție de severitatea complicației [34]. Sancțiunile pentru personalul chirurgical implicat variază de la o reducere a salariului până la amânarea promovării profesionale, sau ambele.

Revenind la rezultatele studiului de față, trebuie remarcat faptul că doar 2,5% dintre respondenți consideră că este oportună tragerea la răspundere civilă sau penală a lucrătorului medical vinovat. În același timp, mai mult de 95% dintre respondenți consideră că discutarea profesională cu posibile sancțiuni disciplinare reprezintă cel mai convenit răspuns în cazul abandonării CST intraabdominal. Într-adevăr, profesia de medic este un sistem ierarhic strict, bazat pe o serie de criterii: calificări, formare, pregătire postuniversitară, grade academice, poziție profesională. În marea majoritate a cazurilor, rezultatele intervențiilor chirurgicale (inclusiv eșecurile și complicațiile) sunt controlate și reglementate de colegii mai experimentați și mai în vârstă, decât de persoanele administrative sau guvernamentale, care, fără îndoială, nu au cunoștințele de specialitate necesare pentru a înțelege ce s-a întâmplat [20, 35]. Astfel de cercetări profesionale interne în cadrul spitalului, formale sau informale, sunt predominante în cazul complicațiilor chirurgicale grave, inclusiv iatrogene,

cu potențialul de a declanșa acțiuni juridice. Multe dintre aceste cazuri nu sunt oficializate și nu ajung la litigii, limitându-se la măsuri disciplinare, corective și educaționale interne. Cu toate acestea, vremurile se schimbă. În societatea civilă se afirmă din ce în ce mai mult că specialitatea medicală nu diferă de alte profesii (ceea ce este, desigur, o viziune profund greșită), și că rezultatele practicii medicale ar trebui evaluate de agenții civili, mai degrabă decât de structurile profesionale. Totuși, în opinia noastră, medicii și practica medicală ar trebui tratate deosebit. Orice procedură chirurgicală implică riscuri, iar chirurgii își îmbunătățesc continuu abilitățile profesionale și se supun unei perfecțiuni constante, uneori din propria lor experiență și greșeli. Prin urmare, un argument în favoarea prezenței neglijenței asociate cu acțiunea sau inacțiunea unui profesionist medical necesită o înțelegere profundă a lucrului chirurgical, precum și a erorilor comise întâmplător, care nu neapărat includ un element de vinovăție [9].

Pe lângă aspectele medico-legale, este importantă o evaluare pur colegială și profesională a responsabilității personale a lucrătorilor medicali pentru cazurile de CST lăstate în cavitatea abdominală, care a fost unul dintre obiectivele cheie ale prezentei cercetări. Tradițional și până în prezent, predomină tendința de a plasa toată vina exclusiv pe chirurgul operator, în conformitate cu doctrina „căpitanului de navă” [5, 6]. Conform acestui principiu, chirurgul efectuează operația într-un mediu pe care l-a creat și controlat și, prin urmare, poartă întreaga responsabilitate pentru tot ceea ce se întâmplă în sala de operație. În consecință, în majoritatea cazurilor, chirurgul este responsabil nu numai pentru propriile greșeli, ci și pentru erorile celorlalți membri ai echipei chirurgicale [13, 17, 33]. Ca exemplu, poate fi menționat un caz ilustrativ din Statele Unite, descris într-un articol din 1996 [10]. În timpul unei colecistectomii, o meșă a rămas în abdomenul pacientului și, în pofida dovezilor prezentate de apărare, conform cărora chirurgul a respectat toate standardele de procedură operatorie și că personalul medical nu i-a oferit informații adecvate, ba chiar personalul însuși și-a recunoscut vina în incident, judecata l-a condamnat pe chirurg cu o amendă de peste 100.000 de dolari.

Totuși, responsabilitatea chirurgului are limitele sale. În ultimele decenii se ajunge la un consens tot mai mare asupra faptului că echipele de chirurși, anesteziști, asistenți medicali și chiar personalul auxiliar din blocul de operație poartă responsabilitatea colectivă pentru respectarea siguranței oricărui pacient chirurgical. Fiecare colaborator care activează în sala de operație are o responsabilitate etică, legală și morală comună de a face tot posibilul pentru a asigura un rezultat adecvat [13]. Deși responsabilitatea principală pentru cazurile de retenție neintenționată a obiectelor chirurgicale, inclusiv a CST în câmpul operator, revine chirurgului, această problemă poate fi rezolvată numai dacă toți membrii echipei chirurgicale colaborează cu scrupulozitate. Astfel, prevenirea CST este responsabilitatea nu numai a chirurgului, ci și a asistenților-chirurși, asistentei de operație [5, 8, 13], cu o repartizare clară a responsabilităților și respectarea unui protocol standardizat pentru numărarea tuturor obiectelor

chirurgicale, inclusiv a CST [3], care necesită o cooperare deplină și o comunicare perfectă între membrii echipei [3, 22, 36]. În deplină conformitate cu tendințele globale, 70% dintre chirurgii și ginecologii din Republica Moldova, conform rezultatelor studiului de față, nu tind să atribuie toată vina pentru CST lăsate în cavitatea abdominală doar chirurgului operator, subliniind necesitatea de a împărți responsabilitatea pentru acest incident și cu asistenta operatorie și medici – asistentul (asistenții) chirurgului.

Peste 70% dintre respondenții din studiul efectuat consideră că, în cazul unei reclamații sau al unui proces judiciar pentru lăsarea CST abdominal, instituția medicală ar trebui să poarte responsabilitatea împreună cu echipa chirurgicală, iar 95% – că spitalul ar trebui să fie implicat într-un fel sau altul în rezolvarea conflictului. În cele mai multe cazuri, acestea includ măsuri organizatorice de îmbunătățire a siguranței pacientului, participarea la încheierea unui acord informal cu pacientul, implicarea unui jurist sau avocat al spitalului, introducerea unei asigurări obligatorii de răspundere civilă pentru chirurgi, precum și plata despăgubirilor în cazul unui caz pierdut în instanță. Astfel, chirurgii operatori din Republica Moldova sunt conștienți de neajunsurile existente și speră la o mai mare protecție juridică și sprijin instituțional din partea angajatorilor în fața riscului mereu prezent al erorilor umane.

De fapt, problema rolului administrației instituției medicale în rezolvarea situației legate cu CST este mult mai profundă decât ar putea părea la prima vedere. În primul rând, există o motivație financiară, care este mai semnificativă în țările cu venituri ridicate, cum ar fi Statele Unite și Europa de Vest. Având în vedere situația actuală, este clar că spitalele care nu iau măsuri pentru a reduce complicațiile iatrogene se vor confrunta cu consecințe financiare semnificative [23], inclusiv amenzi de toate tipurile, cheltuieli de judecată, costuri juridice și despăgubiri pentru pacienți. Astfel, a devenit avantajos, din punct de vedere financiar, pentru spitale să investească în tehnologii mai sofisticate care pot preveni uitarea CST în cursul unei intervenții chirurgicale [37]. Printre acestea se numără utilizarea obligatorie doar a materialelor textile care conțin markeri radioopaci în timpul procedurilor abdominale, pentru o detectare ușoară prin radiografie simplă [3, 5, 10], precum și tehnologii mai noi, cum ar fi codul de bare al meșelor, cipuri de radiofrecvență încorporate [2, 12] și altele. În al doilea rând, un impact semnificativ o are abordarea juridică. „Abordarea personală”, practică frecvent în sistemul de sănătate din Republica Moldova, adică acuzarea unei persoane de uitare, neatenție, ignoranță, neglijență, atunci când analizează o complicație iatrogenă, cum ar fi un CST lăsat în interiorul pacientului, este vicioasă și nepromițătoare. Transferarea responsabilității către colaboratori individuali conduce la o situație în care principalul obiectiv al acestora este de a dovedi că ei personal nu au fost neglijenți. Ca urmare, se dezvoltă o situație în care chirurgii dau vina pe asistente medicale sau asistentele dau vina pe chirurgi [5, 17], ceea ce nu face decât să înrăutățească cazul. Din punct de vedere juridic, spitalele din țările mai dezvoltate și personalul chirurgical angajat au o asigurare obligatorie de răspundere profesională, precum și propriul

consilier juridic [5, 38]. Atunci când atât chirurgii, cât și asistentele medicale lucrează în aceeași instituție și au aceeași avocați, spitalul în ansamblul și personalul său în particular nu pot evita responsabilitatea și să o transfere cu ajutorul apărării după principiul „în totul este vinovat altul” [5]. Cele menționate încurajează o „abordare sistemică” a unui incident advers, adică analiza cauzelor evenimentului, identificarea deficiențelor măsurilor preventive și a interacțiunii factorilor umani. Această abordare, deși mai dificil de elaborat și de pus în aplicare, promite să aibă mai mult succes [12]. În al treilea rând, pe lângă costurile financiare și problemele juridice pentru spital sau chirurg, cazurile de retenție a CST au consecințe negative suplimentare, incomensurabile, cum ar fi costurile reputaționale. Acestea sunt adesea inițiate de o mediatizare critică largă în mass-media [4, 13, 23]. Reporterii din ziare pun titluri răsunătoare pe prima pagină, precum „Coșmar! Un chirurg uită un prosop în burta unei femei în travaliu”. O astfel de publicitate negativă îi determină pe unii administratori de spital să impună sancțiuni publice medicului în loc să încerce să înțeleagă circumstanțele și să caute modalități de a reduce incidentele viitoare [26], de exemplu prin implementarea unor îmbunătățiri tehnice și organizaționale. Acest lucru trece cu vederea faptul că pedepsele personalizate și eșecul de a oferi un sprijin instituțional adecvat medicilor aflați într-o situație critică nu reduc în niciun fel și pot chiar crește pierderile de reputație pentru spital în ansamblu.

Analiza rezultatelor acestui studiu și a literaturii de specialitate sugerează că nu numai comunitatea medicală, ci și cea juridică este din ce în ce mai conștientă de complexitatea și natura multifactorială a cazurilor de CST rămase în cavitatea abdominală [7, 9]. Abordarea unor astfel de incidente ar trebui să se schimbe de la căutarea unui individ care să fie învinuit de neglijență sau incompetență la analiza motivelor eșecului sistemului de siguranță a pacientului chirurgical [6], implementarea unor procese eficiente și sigure de tratament [12, 19], eliminarea deficiențelor de mediu în sala de operație care permit apariția evenimentelor adverse [18]. Un punct de vedere din ce în ce mai răspândit este necesitatea de a bloca sau de a reduce riscul de eroare umană în apariția diferitor evenimente adverse prin crearea unui sistem de siguranță cu controale multiple și suprapuse, și prevenirea incidentelor potențiale [3], după modelul altor activități umane cu risc înalt (aviația civilă, uzinele nucleare și chimice) [8, 12, 22]. Această abordare încurajează dezvăluirea completă a cazurilor CST abdominale pentru a evalua frecvența reală a acestui eveniment, pentru a standardiza procedurile recomandate pentru prevenirea acestuia și pentru a reduce consecințele medico-legale [13, 21].

Concluzii

Deși reținerea neintenționată a CST în cavitatea abdominală este considerată extrem de rară și, teoretic, ar trebui să nu se producă, experiența personală cu această complicație o au majoritatea chirurgilor abdominali și obstetricienilor-ginecologi operatori, cu o frecvență direct proporțională cu experiența lor profesională.

În studiul nostru, doar puțin mai mult de jumătate

dintre respondenți caracterizează CST lăsat neintenționat în cavitatea abdominală drept o eroare medicală gravă care se încadrează în definiția de malpraxis, fapt care indică fie o lipsă de conștientizare a problemelor de etică medicală în rândul medicilor chestionați, fie o teamă de a numi lucrurile pe nume, și care este un contrast puternic cu aprecieri medico-legale actuale. De asemenea, studiul de față a evidențiat contradicții semnificative între angajamentul declarat al chirurgilor și ginecologilor practicieni față de cerințele eticii medicale moderne și aplicarea acestora în practica reală, în ceea ce privește documentarea și raportarea veridică a cazurilor de CST abdominale, precum și informarea pacientului și a familiei sale.

Riscul de eroare umană nu poate fi eliminat complet

într-un mediu chirurgical imprevizibil și complex, astfel încât responsabilitatea individuală pentru cazurile de CST reținute trebuie să fie însoțită de îmbunătățiri sistemice, iar chirurgii operatori din Republica Moldova au nevoie de o mai mare protecție juridică și sprijin instituțional din partea angajatorilor lor.

Recunoștință

Mulțumim membrilor Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi”, Asociației Chirurgilor Pediatri și AMOG – Asociației Medicilor Obstetricieni-Ginecologi din Republica Moldova pentru timpul și efortul depus pentru a răspunde la chestionar.

Bibliografie

- Heslin MJ, Doster BE, Daily SL, et al. Durable improvements in efficiency, safety, and satisfaction in the operating room. *J Am Coll Surg.* 2008;206(5):1083-1090. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2008.02.006
- Cima RR, Kollengode A, Garnatz J, Storsveen A, Weisbrod C, Deschamps C. Incidence and characteristics of potential and actual retained foreign object events in surgical patients. *J Am Coll Surg.* 2008;207(1):80-87. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2007.12.047
- WHO guidelines for safe surgery: safe surgery saves lives. Geneva: WHO Press, World Health Organization; 2009. <https://www.who.int/teams/integrated-health-services/patient-safety/research/safe-surgery>. Accessed March 31, 2023.
- Gawande AA, Studdert DM, Orav EJ, Brennan TA, Zinner MJ. Risk factors for retained instruments and sponges after surgery. *N Engl J Med.* 2003;348(3):229-235. doi:10.1056/NEJMs021721
- Gibbs VC, Coakley FD, Reines HD. Preventable errors in the operating room: retained foreign bodies after surgery--Part I. *Curr Probl Surg.* 2007;44(5):281-337. doi:10.1067/j.cpsurg.2007.03.002
- Birolini DV, Rasslan S, Utiyama EM. Unintentionally retained foreign bodies after surgical procedures. Analysis of 4547 cases. *Rev Col Bras Cir.* 2016;43(1):12-17. doi:10.1590/0100-69912016001004
- Stawicki SP, Evans DC, Cipolla J, et al. Retained surgical foreign bodies: a comprehensive review of risks and preventive strategies. *Scand J Surg.* 2009;98(1):8-17. doi:10.1177/145749690909800103
- Susmallian S, Barnea R, Azaria B, Szyper-Kravitz M. Addressing the important error of missing surgical items in an operated patient. *Isr J Health Policy Res.* 2022;11(1):19. Published 2022 Apr 5. doi:10.1186/s13584-022-00530-z
- Biswas RS, Ganguly S, Saha ML, Saha S, Mukherjee S, Ayaz A. Gossypiboma and surgeon- current medicolegal aspect - a review. *Indian J Surg.* 2012;74(4):318-322. doi:10.1007/s12262-012-0446-3
- Kaiser CW, Friedman S, Spurling KP, Slowick T, Kaiser HA. The retained surgical sponge. *Ann Surg.* 1996;224(1):79-84. doi:10.1097/00000658-199607000-00012
- Mathew RP, Thomas B, Basti RS, Suresh HB. Gossypibomas, a surgeon's nightmare-patient demographics, risk factors, imaging and how we can prevent it. *Br J Radiol.* 2017;90(1070):20160761. doi:10.1259/bjr.20160761
- Gibbs VC. Thinking in three's: changing surgical patient safety practices in the complex modern operating room. *World J Gastroenterol.* 2012;18(46):6712-6719. doi:10.3748/wjg.v18.i46.6712
- Sharma G, Bigelow J. Retained foreign bodies: a serious threat in the Indian operation room. *Ann Med Health Sci Res.* 2014;4(1):30-37. doi:10.4103/2141-9248.126605
- Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America, Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, eds. *To Err is Human: Building a Safer Health System.* Washington (DC): National Academies Press (US); 2000.
- Chen Q, Rosen AK, Cevasco M, Shin M, Itani KM, Borzecki AM. Detecting patient safety indicators: How valid is "foreign body left during procedure" in the Veterans Health Administration?. *J Am Coll Surg.* 2011;212(6):977-983. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2011.02.003
- Arikan S, Kocakusak A. Retained Textile Foreign Bodies: Experience of 27 Years. *Acta Med Port.* 2015;28(4):494-500. doi:10.20344/amp.5976
- Grag M, Aggarawal AD. A review of medicolegal consequences of gossypiboma. *J Indian Acad Forensic Med.* 2010;32(4):358-361.
- Cohen AJ, Lui H, Zheng M, et al. Rates of Serious Surgical Errors in California and Plans to Prevent Recurrence. *JAMA Netw Open.* 2021;4(5):e217058. Published 2021 May 3. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.7058
- Szymocha M, Pacan M, Anufrowicz M, Jurek T, Rorat M. Leaving a foreign object in the body of a patient during abdominal surgery: still a current problem. *Pol Przegl Chir.* 2019;91(6):35-40. doi:10.5604/01.3001.0013.2024
- Wall A, Angelos P, Brown D, Kodner IJ, Keune JD. Ethics in surgery. *Curr Probl Surg.* 2013;50(3):99-134. doi:10.1067/j.cpsurg.2012.11.004
- Painter LM, Kidwell KM, Kidwell RP, et al. Do Written Disclosures of Serious Events Increase Risk of Malpractice Claims? One Health Care System's Experience. *J Patient Saf.* 2018;14(2):87-94. doi:10.1097/PTS.0000000000000178
- Andronic D, Lupașcu C, Târcoveanu E, Georgescu S. Corpi străini textili restanți postoperator. *Chirurgia (Bucur).* 2010 Nov-Dec;105(6):767-777.

23. McIntyre LK, Jurkovich GJ, Gunn ML, Maier RV. Gossypiboma: tales of lost sponges and lessons learned. *Arch Surg*. 2010;145(8):770-775. doi:10.1001/archsurg.2010.152
24. JCAHO. Sentinel Event Policy and Procedures - Updated July 2007. <http://www.jointcommission.org/SentinelEvents/PolicyandProcedures/>. Accessed March 31, 2023.
25. Department of Veterans Affairs. Prevention of Retained Surgical Items. VHA Directive 2006-030. http://www1.va.gov/vhapublications/ViewPublication.asp?pub_ID=1425. Accessed March 31, 2023.
26. Irabor DO. Under-reporting of gossypiboma in a third-world country. A sociocultural view. *Niger J Med*. 2013;22(4):365-367.
27. Hariharan D, Lobo DN. Retained surgical sponges, needles and instruments. *Ann R Coll Surg Engl*. 2013;95(2):87-92. doi:10.1308/003588413X13511609957218
28. Lauwers PR, Van Hee RH. Intraoperative gossypibomas: the need to count sponges. *World J Surg*. 2000;24(5):521-527. doi:10.1007/s002689910084
29. Studdert DM, Mello MM, Gawande AA, Brennan TA, Wang YC. Disclosure of medical injury to patients: an improbable risk management strategy. *Health Aff (Millwood)*. 2007;26(1):215-226. doi:10.1377/hlthaff.26.1.215
30. Mikos M, Budzowska J, Banaś T, et al. Civil Lawsuits as an Indicator of Adverse Outcomes in Healthcare. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(17):10783. doi:10.3390/ijerph191710783
31. Karakaya MA, Koç O, Ekiz F, Ağaçhan AF. Approach of forensic medicine to gossypiboma. *Ulus Cerrahi Derg*. 2015;31(2):78-80. doi:10.5152/UCD.2015.2728
32. Choudhry AJ, Thiels C, Haddad NN, Cima RR, Habermann EB, Jenkins DH, Zielinski MD. Retained foreign objects: Lessons learned from 30 years of medical litigation. *J Am Coll Surg*. 2016;223(4S2):e173-e174. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2016.08.441
33. Chopra S, Suri V, Sikka P, Aggarwal N. A Case Series on Gossypiboma - Varied Clinical Presentations and Their Management. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(12):QR01-QR3. doi:10.7860/JCDR/2015/15927.6978
34. Jarbou SM, AlKurdi M, Al-Daod K. Pseudotumour due to retained surgical sponge (gossypiboma). *East Mediterr Health J*. 2004;10(3):455-457.
35. Mansell VJ, Mansell MA. Medico-legal issues. In: Hakim NS, Papalois VE, ed. *Surgical complications. Diagnosis and treatment*. London: Imperial College Press;2007:953-978.
36. Schuenemeyer J, Hong Y, Plankey M, et al. Foreign body entrapment during thoracic surgery-time for closed loop communication. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017;51(5):852-855. doi:10.1093/ejcts/ezw427
37. Wang B, Tashiro J, Perez EA, Lasko DS, Sola JE. Hospital and procedure incidence of pediatric retained surgical items. *J Surg Res*. 2015;198(2):400-405. doi:10.1016/j.jss.2015.03.054
38. Zenilman JC, Haskel MA, McCabe J, Zenilman ME. Closed claim review from a single carrier in New York: the real costs of malpractice in surgery and factors that determine outcomes. *Am J Surg*. 2012;203(6):733-740. doi:10.1016/j.amjsurg.2012.02.002

Recepționat – 14.06.2023, acceptat pentru publicare – 19.07.2023

Autor corespondent: Serghei Guțu, e-mail: gutsu.sergiu.91@gmail.com

Declarația de conflict de interes: Autorii declară lipsa conflictului de interes.

Declarația de finanțare: Autorii declară lipsa de finanțare.

Citare: Guțu S, Ioan BG, Rojnovanu G. Aspecte etice și medico-legale ale corpurilor străine textile reținute în cavitatea abdominală [Ethical and legal aspects of retained textile foreign bodies in abdominal cavity]. *Arta Medica*. 2023;87(2):5-14.

DOI: 10.5281/zenodo.8212760
UDC: 616.72-002.951+612.017

LYMPHOCYTIC IMMUNO-INFLAMMATORY STATUS IN PATIENTS WITH PARASITIC ARTHRITIS DEPENDING ON THE ETIOLOGICAL AGENT

Maia Grosu¹, Liliana Groppa^{1,2}, Eugeniu Russu¹

¹ Discipline of Internal Medicine, Department of rheumatology and nephrology, "Nicolae Testemitanu" State University of Medicine and Pharmacy, Chişinău, Republic of Moldova;

² Rheumatology laboratory, "Timofei Moşneaga" Republican Clinical Hospital, Chişinău, Republic of Moldova.

Summary

Objectives. Most authors attest that parasitic arthritis manifests itself immunologically in a non-specific way and, until now, the most important reactions remain unclear. The objective of our study was to evaluate the indices of cellular immunity specifically in patients with parasitic arthritis in the case of various infestation agents.

Material and methods. In the study were included 161 patients, that were divided into 3 groups: first group (97 patients) with parasitic arthritis with echinococcosis infestation, the 2nd group (31 patients) – with parasitic arthritis with *Toxocara canis* and the 3rd group (33 patients) – with parasitic arthritis with *Giardia lamblia* infestation.

Results. Within the framework of the development of parasitic arthritis, the most significant changes occur in the immune status of the patients, with *Giardia lamblia* parasitic arthritis, followed by those with echinococcosis infestation parasitic arthritis and *Toxocara canis* parasitic arthritis, which were characterized by a marked increase in CD2 cytotoxic lymphocytes and a decrease in the number of CD4 and CD8 lymphocytes, against the background of the physiological constant number of CD3 lymphocytes.

Conclusions. Cellular immune status in parasitic arthritis is characterized by a deficit of control over the work of the system, expressed by a decrease in CD4 and CD8, against the background of the optimal concentration of CD3, but with increased cytotoxicity activity by increasing CD2.

Keywords: parasitic arthritis, echinococcosis, *Toxocara canis*, *Giardia lamblia*, cellular immunity

Introduction

Most authors attest that parasitic arthritis is manifested by arthralgia, hyperemia, swelling of the joints and disturbance of their function, including morning redness. The clinical picture meets the characteristic signs of seronegative spondyloarthropathy, which includes more reactive arthritis and psoriatic arthritis. Among the distinctive features of parasitic arthritis, also found in spondyloarthropathies, we reveal enthesopathies (inflammation of the insertion areas of the tendon, ligament and joint capsule), dactylitis (swelling of the fingers) and asymmetric damage to the joints, sometimes oligoarticular damage and irritations [1-4]. Parasitic arthritis is more characteristic for men, it is binding seronegative, although some more recent studies have shown the possibility of the existence of an insignificantly increased diagnostic titer of rheumatoid factor in the case of coexistence of B-lymphocytic hyperactivity syndrome or long chronic helminthiasis [2-5].

Parasitic arthritis usually has a self-limiting course with the resolution of symptoms in 3-12 months, even in patients with acute forms [2, 3]. However, it has a tendency to recurrences, especially with gastrointestinal inflammatory processes.

In 15% of cases, patients with parasitic arthritis develop long-lasting destructive arthritis, enthesitis and spondylitis

[3]. In some recent studies [2, 4, 6], 7 factors were analyzed as predictors of long-term forms in parasitic arthritis. The number of patients with parasitic arthritis in these studies was small, and the analysis of a truthful subgroup was not possible. Involvement of the coxo-femoral joint, erythrocyte sedimentation rate (ESR) over 30mm/h, as well as the lack of response to treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), probably indicate the presence of a serious form of psoriatic arthritis or the development of a chronic helminthic process [1-3].

There are some peculiarities by which parasitic arthritis differs from other arthropathies. Dactylitis occurs in more than 37% of cases, enthesitis and tendosynovitis are equally characteristic for arthritis, being present in most patients, although they are not always appreciated in clinical examination. According to the literature data, fibrosis and ankylosis of small joints are rarely determined. Early ankylosis of the proximal interphalangeal joints can manifest itself only within the framework of severe developments in the disease [3, 7].

However, despite knowing the clinical picture of parasitic arthritis, so far there are no reliable data on the specific cellular immune status, which makes it difficult to characterize the degree of development of the disease and the choice of treatment tactics.

The objective of the study was to evaluate the indices of cellular immunity, specifically in patients with parasitic arthritis in case of various infestation agents.

Material and methods

In the study were included 161 patients that were divided into 3 groups depending on the pathogen of infestation and the clinical variant of parasitic arthritis and was including into the study according to the WMA Declaration of Helsinki. The study was conducted at the Department of Rheumatology of "Nicolae Testemitanu" State Medical and Pharmaceutical University with approval of the Research Ethics Committee No. 88 from 19.06.2018. The first group (97 patients) consisted of patients with parasitic arthritis due to *Echinococcus* infestation, the 2nd group (31 patients) – patients with parasitic arthritis due to *Toxocara canis* and the 3rd group (33 patients) included patients with parasitic arthritis due to *Giardia lamblia* infestation.

Criteria for inclusion in the study were: age of patients – 18-70 years; the presence of parasitic infection by *Echinococcus*, *Toxocara canis* or *Giardia lamblia*; the appearance of symptoms of locomotor damage in the period of parasitic infestation; damage to the musculoskeletal system for the first time (unsolved causes); the patient's agreement to participate in the research. **Exclusion criteria were:** a history of rheumatic diseases (inflammatory, autoimmune); decompensated diseases (cardiovascular, hepatic, renal); neoplastic diseases; mental and cognitive disorders; age less than 18 years and older than 70 years.

We conducted a clinical and analytical study, selecting

patients according to the inclusion and exclusion criteria. The studied groups of patients were comparable. The accumulation of the data was of the "witness case" type. Ethically, the study did not include elements of human experimentation, and the evaluation criteria did not change throughout the study. Analysis of the data obtained was carried out at the end of the study. Given the presence in the statistical examination of groups with several types of variants (nominal and scaling), they were processed separately. The data obtained were statistically processed by the variational, regression, clusterian, multiple scanning, ANOVA (ANalysis Of VAriance) correlational analyses with the calculation of the arithmetic mean (M), the standard error (ES) and the standard mean deviation (DS), the parametric correlation coefficients (r) and the nonparametrics Spearman, Kendall Tau, gamma (Rr). The differences in the arithmetic averages (P) were compared using the Student criterion (t) StatSoft v.9.0. The methodological support was provided by using the methods exhibited in the works of well-known specialists in the field [2-5].

Results

An important marker for the work of the immune system is the lymphocyte. The research carried out by us has shown that the average percentage indices of the content of lymphocytes in the peripheral blood of patients with parasitic arthritis ($21,5 \pm 0,4$) were within the limits of the norm and did not undergo changes, having average values without statistical differences between the studied groups (Table 1).

Table 1

Relative (%) and absolute ($10^9/l$) lymphocyte indices of patients included in the study (%)

| Lymphocyte content, % | <i>Echinococcus</i> parasitic arthritis n=97 | <i>Toxocara canis</i> parasitic arthritis n=31 | <i>Giardia lamblia</i> parasitic arthritis n=33 |
|--|---|---|--|
| Relative indices, % ($M \pm m$) | 37.5 ± 0.4 | 37.9 ± 0.3 | 37.3 ± 0.5 |
| Absolute indices, $10^9/l$ ($M \pm m$) | 2341 ± 22.1 | 2344 ± 21.6 | 2337 ± 25.1 |

For the characteristic of the quantitative and functional indices of the T and B lymphocyte subclasses, we used the most effective method of identifying cells by determining the immuno-fermentative with the help of monoclonal antibodies. Thus, we conducted a series of researches on cell determinants (CD), the main purpose being to compare these results between the basic groups of patients. The investigated markers were: CD3 antigen (antigenic receptor marker on all T lymphocytes), antigens corresponding to suppressor lymphocytes – CD8, lymphocytes with cytotoxic function (killer) – CD2 and helper inducers – CD4, as well as CD22 antigen, specific to mature B lymphocytes secreting immunoglobulins.

The average percentage indices of the total concentration of CD3 lymphocytes did not differentiate between the studied groups ($p < 0.05$) (Table 2), the content of CD2 lymphocytes assessed in patients with *Giardia lamblia* parasitic arthritis was significantly higher (19.1% in relative indices and

$379 \times 10^9/l$ in absolute indices, $p < 0.05$) than in parasitic arthritis in *Echinococcus* or *Toxocara canis*. We anticipate, that *Giardia lamblia* parasitic arthritis is characterized by a more significant expression of cytotoxic reactions, which would also explain the more serious clinical condition (association of axial and peripheral musculoskeletal manifestations) in these patients compared to other groups of patients.

Human T lymphocytes, in addition to the previously analyzed CD3 and CD2 clones, are divided into two other subtypes, called CD8 suppressor and CD4 helper. It is assumed that these subpopulations interact with the effector cells, causing stimulation or suppression of the development of immune reactions [7-9]. In addition to the suppressor and helper cells, responsible for regulating the overall activity of immunocytes, the existence of antigen-specific regulating cells is assumed [1,3, 10-14].

CD4 and CD8 lymphocytes can be identified with the help of monoclonal antibodies, but because they are also equipped

Table 2

Total content of CD2, CD3, CD4, CD8 and CD22 lymphocytes in peripheral blood of patients included in the study (ind. rel., % and abs., 10⁹/l)

| | Echinococcus parasitic arthritis n=97 | Toxocara canis parasitic arthritis n=31 | Giardia lamblia parasitic arthritis n=33 |
|---|---|---|--|
| Content of CD3 lymphocytes | | | |
| Relative indices, % | 54.7±1.6 | 56.2±1.1 | 57.1±1.0 |
| Absolute indices, 10⁹/l | 916,2±47.3 | 950.2±31.2 | 941.8±27.12 |
| Content of CD2 lymphocytes | | | |
| Relative indices, % | 14.2±0.28 | 13.9±0.31 | 19.1±0.19 ^{*1} |
| Absolute indices, 10⁹/l | 321±12.7 | 308±14.6 | 379±11.9 ^{*1} |
| Content of CD4 lymphocytes | | | |
| Relative indices, % | 32.2±0.22 | 34.7±0.12 | 27.9±0.19 ^{*2} |
| Absolute indices, 10⁹/l | 549.1±21.2 | 552.2±23.2 | 443.0±22.3 ^{*2} |
| Content of CD8 lymphocytes | | | |
| Relative indices, % | 17.7±0.3 | 18.3±0.3 | 13.9±0.4 ^{*3} |
| Absolute indices, 10⁹/l | 341.2±4.1 | 349.7±2.9 | 219.0±5.4 ^{*3} |
| Content of CD22 lymphocytes | | | |
| Relative indices, % | 20.1±0.31 | 16.0±0.18 ^{*4} | 19.51±0.22 |
| Absolute indices, 10⁹/l | 443±3.2 | 391.1±3.9 ^{*4} | 431±4.4 |

Note: ^{*1}p<0.05 – parasitic arthritis by giardiasis vs echinococcosis and toxocarosis; ^{*2}p<0.01 – parasitic arthritis by giardiasis vs toxocarosis; ^{*3}p<0.01 – parasitic arthritis by giardiasis vs echinococcosis; ^{*4}p<0.01 – parasitic arthritis by toxocarosis vs echinococcosis and giardiasis

with a number of properties, they can be determined by other methods, especially CD8 lymphocytes (suppressors).

According to the accumulated data (Table 2), the population of CD8 lymphocytes (mean indices) in patients with parasitic arthritis *Giardia lamblia* was lower compared to the values revealed in patients in the group with parasitic arthritis *Echinococcus* or *Toxocara canis*, both as absolute values and as relative values (p<0.01). This result was conditioned by the fact that 74% of patients with parasitic arthritis *Echinococcus* and *Toxocara canis* had in their blood over 18% CD8 lymphocytes, compared to patients with parasitic arthritis *Giardia lamblia*, who had such a proportion in only 31% of cases (p<0.01). This phenomenon could be generated by the massive migration of CD8 lymphocytes to synovial fluid and joint structures [2, 5, 7, 11]. The absolute mean indices of CD8 lymphocyte content were also, statistically, significantly altered in the group of *Giardia lamblia* parasitic arthritis patients, compared to the groups of patients with parasitic arthritis *Echinococcus* and *Toxocara canis* (p<0.01; Table 2). The marked suppressor and cytolytic impact of CD8 lymphocytes could explain the more serious course of *Giardia lamblia* parasitic arthritis.

Another subpopulation of T-lymphocytes, responsible for regulating the immune response and performing effector functions are T-helper (Th) lymphocytes. These lymphocytes are distinguished from other subclasses of T lymphocytes by the clonal determinant CD4. The determination of the percentage content of CD4 helper lymphocytes in patients with parasitic arthritis (Table 2) demonstrated their decline in the group of *Giardia lamblia* parasitic arthritis patients, compared to those with *Echinococcus* and *Toxocara canis*,

the estimated difference being also statistically significant (parasitic arthritis *Giardia lamblia* 27.9±0.19 vs *Echinococcus* parasitic arthritis – 32.2±0.22 and *Toxocara canis* parasitic arthritis – 34.7±0.12; p<0.01). Determination of absolute indices of CD4 T lymphocytes (Table 2), also demonstrated a decrease in their average values in *Giardia lamblia* parasitic arthritis (parasitic arthritis *Giardia lamblia* 443.0±22.3 vs *Echinococcus* parasitic arthritis – 549.1±21.2 and parasitic arthritis *Toxocara canis* – 552.2±23.2; p<0.01). The decrease in the average indices of CD4 lymphocytes is probably determined by the fact that in *Giardia lamblia* parasitic arthritis there is a more pronounced immunodepression than in parasitic arthritis *Echinococcus* and *Toxocara canis*. This immune deficiency inherent in *Giardia lamblia* parasitic arthritis can be explained by the involvement of two factors [3, 5, 15]: the first factor would be the excessive consumption of effector cells and their massive migration to the inflammatory joint focus, the second can be defined by the excess of supraactive helminthic antigens generated by endogenous toxic-infectious syndrome and, as a result, their massive migration from peripheral blood to tissues with the numerical decline of CD4 lymphocytes.

Thus, following the analysis of CD4 lymphocyte values, depending on the clinical variant of parasitic arthritis, we established the same regularity as in the case of CD8 lymphocytes. The lowest values were recorded in *Giardia lamblia* parasitic arthritis compared to *Echinococcus* and *Toxocara canis* parasitic arthritis (p<0.01), the respective decline causing the more serious course of this clinical form. CD4 lymphocyte values were generally similar in patients with parasitic arthritis *Echinococcus* and *Toxocara canis*.

Significant changes occur in the immune status in case of *Giardia lamblia* parasitic arthritis – immune deficiency are probably due to the aggressiveness of the helminthic pathogens. The number of CD22 lymphocytes appears in the blood of people with parasitic arthritis (Table 2), especially in patients with *Giardia lamblia* and *Echinococcus* parasitic arthritis ($p < 0.05$), compared to patients with parasitic arthritis *Toxocara canis* ($p < 0.01$). Thus, we can conclude in favor of the existence, in patients with parasitic arthritis, of a disturbed state of the immune system, which is characterized by deterioration of the effective control function on the part of CD4 and CD8 lymphocytes against the background of an increased expression of cells with cytotoxic CD2 and CD22 (immune-humoral). The CD3 value persists within physiological limits.

Discussions

Currently, more and more data are accumulating on the similarity of some parasitic antigens and antigens of human tissues, primarily the myocardium, synovia and nervous tissue, such as glyco-sphingolipids, ribosomal proteins, etc [1-3, 6-8, 15]. This adaptation mechanism is considered molecular mimicry, in which the surface antigens of the parasite coincide with the host antigens, and the molecular structure of parasitic proteins reproduces the structure of a number of immuno-regulatory proteins of the host [6, 9, 16].

Residual products of helminths, such as proteins and host cells modified in the pathogenic process (dystrophy, inflammation, necrosis), become a powerful immune stimulus, being pathogens and including the mechanisms of general and local immunity. At the same time, both humoral and cellular mechanisms of nonspecific (complement, phagocytosis, etc.) and specific (B and T systems), aimed at eliminating parasites, are activated [11-13, 17].

Thus, following the analysis of CD4 lymphocyte values, depending on the clinical variant of parasitic arthritis, we established the same regularity as in the case of CD8

lymphocytes. The lowest values were recorded in *Giardia lamblia* parasitic arthritis compared to parasitic arthritis with *Echinococcus* and *Toxocara canis* ($p < 0.01$). The respective decline causes the more serious course of this clinical form. CD4 lymphocyte values were generally similar in patients with parasitic arthritis *Echinococcus* and *Toxocara canis*.

In addition, “parasitic metabolites have a cytotoxic effect on somatic, generative and possibly immune host cells, causing the growth of apoptotic cells among them” [1-4, 18]. It has been shown to “increase the level of apoptosis of lymphocytes in *schistosomiasis*, the cells of the host spleen in the acute stage of Manson’s schistosomiasis, as well as an increase in the level of apoptosis of CD4+ T lymphocytes in the peripheral blood of mice infected with *microfilariae Brugia pahangi*” [8-11].

The mechanisms of induction of apoptosis of host cells in helminthiasis are not fully understood. Of the four main molecules, whose production causes cell death, authors considered that the helminths themselves actively stimulate the production of tumor necrosis factor in the host body, although it is believed that the synthesis of this cytokine is used by the host as a protective immune response in most helminthiasis, aimed at inducing apoptosis in the tissues of the parasite [1, 3, 7, 14].

Conclusions

Parasitic arthritis is characterized by the diversity of clinical joint manifestations, which fall into 3 clinical variants: induced by infestation with *Echinococcus*, *Toxocara canis* and *Giardia lamblia*, among which giardiasis correlates with a more severe clinical course, followed by echinococcosis and toxocarosis. Cellular immune status in parasitic arthritis is characterized by a deficit of control over the work of the system, expressed by a decrease in CD4 and CD8, against the background of the optimal concentration of CD3, but with increased cytotoxicity activity by increasing CD2.

Bibliography

1. Marquez J, Espinoza LR. Mycobacterial, brucellar, fungal and parasitic arthritis. In: Hochberg MC, editor. Rheumatology. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019:943–54.
2. Restrepo JP, Molina Mdel P. Perfuração do colo por colite amebiana invasiva durante terapia anti-TNF para espondiloartrite(s) [Colonic perforation due to invasive amebic colitis during anti-TNF therapy for spondyloarthritis]. Rev Bras Reumatol. 2014;54(6):483-485. doi:10.1016/j.rbr.2013.09.004
3. Bouzid M, Hunter PR, Chalmers RM, Tyler KM. Cryptosporidium pathogenicity and virulence. Clin Microbiol Rev. 2013;26(1):115-134. doi:10.1128/CMR.00076-12
4. Painter JE, Gargano JW, Collier SA, Yoder JS; Centers for Disease Control and Prevention. Giardiasis surveillance - United States, 2011-2012. MMWR Suppl. 2015;64(3):15-25.
5. Gibney KB, O'Toole J, Sinclair M, Leder K. Disease burden of selected gastrointestinal pathogens in Australia, 2010. Int J Infect Dis. 2014;28:176-185. doi:10.1016/j.ijid.2014.08.006
6. Painter JE, Collier SA, Gargano JW. Association between Giardia and arthritis or joint pain in a large health insurance cohort: could it be reactive arthritis?. Epidemiol Infect. 2017;145(3):471-477. doi:10.1017/S0950268816002120
7. Lewis JM, Clifford S, Nsutebu E. Toxoplasmosis in immunosuppressed patients. Rheumatology (Oxford). 2015;54(11):1939-1940. doi:10.1093/rheumatology/kev115
8. Hosseininejad Z, Sharif M, Sarvi S, et al. Toxoplasmosis seroprevalence in rheumatoid arthritis patients: A systematic review and meta-analysis. PLoS Negl Trop Dis. 2018;12(6):e0006545. Published 2018 Jun 5. doi:10.1371/journal.pntd.0006545
9. Masocha W, Kristensson K. Human African trypanosomiasis: How do the parasites enter and cause dysfunctions of the nervous system in murine models?.

- Brain Res Bull. 2019;145:18-29. doi:10.1016/j.brainresbull.2018.05.022
10. McManus DP, Dunne DW, Sacko M, Utzinger J, Vennervald BJ, Zhou XN. Schistosomiasis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):13. Published 2018 Aug 9. doi:10.1038/s41572-018-0013-8
 11. Rakotomalala HN, Ranaivoarison MV, Andrianjafison F, Ralandison DS. Bilharzial arthropathy: Rare cause of chronic arthritis in tropical areas. *Eur J Rheumatol*. 2017;4(3):229-230. doi:10.5152/eurjrheum.2017.16084
 12. Alim B, Çetinel S, Servi MA, Bostancı F, Bingöl MO. The Case of Reactive Arthritis Secondary to Echinococcus Infestation. *Case Rep Rheumatol*. 2017;2017:3293060. doi:10.1155/2017/3293060
 13. Eckert J, Deplazes P. Biological, epidemiological, and clinical aspects of echinococcosis, a zoonosis of increasing concern. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17(1):107-135. doi:10.1128/CMR.17.1.107-135.2004
 14. Alishani M, Sherifi K, Rexhepi A, et al. The impact of socio-cultural factors on transmission of *Taenia* spp. and *Echinococcus granulosus* in Kosovo. *Parasitology*. 2017;144(13):1736-1742. doi:10.1017/S0031182017000750
 15. Samorek-Pieróg M, Karamon J, Cencek T. Identification and Control of Sources of *Taenia Solium* Infection - the Attempts To Eradicate the Parasite. *J Vet Res*. 2018;62(1):27-34. Published 2018 Mar 30. doi:10.1515/jvetres-2018-0004
 16. Symeonidou I, Arsenopoulos K, Tzilves D, Soba B, Gabriël S, Papadopoulos E. Human taeniasis/cysticercosis: a potentially emerging parasitic disease in Europe. *Ann Gastroenterol*. 2018;31(4):406-412. doi:10.20524/aog.2018.0260
 17. Dsilva G, Kulkarni V, Aher S. An uncommon manifestation of a common disease. *Ann Parasitol*. 2017;63(4):357-360. doi:10.17420/ap6304.124
 18. Segarra-Newnham M. Manifestations, diagnosis, and treatment of *Strongyloides stercoralis* infection. *Ann Pharmacother*. 2007;41(12):1992-2001. doi:10.1345/aph.1K302
-

Received – 10.02.2023, accepted for publication – 07.07.2023

Corresponding author: Maia Grosu, e-mail: maiagrosualidr@gmail.com

Conflict of interest Statement: The authors reports no conflicts of interest in this work.

Funding Statement: The authors reports no financial support.

Citation: Grosu M, Groppa L, Russu E. Lymphocytic immuno-inflammatory status in patients with parasitic arthritis depending on the etiological agent. *Arta Medica*. 2023;87(2):15-19.



DOI: 10.5281/zenodo.8212794

UDC: 616.72-002:616.517-07

DIAGNOSTICUL ARTRITEI PSORIAZICE PRECOCE – PROVOCĂRI CLINICE

DIAGNOSIS OF EARLY PSORIATIC ARTHRITIS – CLINICAL CHALLENGES

Eugeniu Russu

Departamentul de Medicină Internă Disciplina de reumatologie și nefrologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Obiective. Scopul studiului a fost studierea manifestărilor clinice în artrita psoriazică: entezita, dactilita, artrita periferică și axială, exprimările cutanate, pentru diagnosticul precoce, ce ar permite stabilirea unui tratament ajustat și elaborarea unor măsuri de prevenire a complicațiilor.

Material și metode. Studiul are un caracter analitic-observațional, retrospectiv și a inclus bolnavii care au fost spitalizați în secțiile Reumatologie și Artrologie din cadrul IMSP Spitalul Clinic Republican “Timofei Moșneaga”, în perioada anilor 2019-2021. Studiul a inclus 103 pacienți cu artrită psoriazică (47 bărbați și 56 femei) cu diverse forme clinice de psoriazis cutanat.

Rezultate. În urma studiului s-a depistat: artrita periferică la 15 pacienți (24,6%), dactilita – la 37 (60,7%), durere la călcâi a fost detectată la 32 (52,5%), artrita axială – la 30 (49,2%), entezitele, artrita interfalangiană distală și tendinita nu au fost depistate. Cei care primar s-au adresat cu manifestări articulare, la 35 (57,4%) pacienți a fost prezentă artrita periferică, dactilita – la 40 (65,6%), entezita cotului – la 11 (18%), genuchiului – la 8 (13,1%), regiunii calcaniene – la 25 (41%), artrita interfalangiană distală a fost depistată la 21 (34,4%), tendinita – la 13 (21,3%).

Discuții. Rezultatele obținute ne permit să afirmăm că una dintre direcții în ameliorarea diagnosticului de artrită psoriazică constă în utilizarea examenului ultrasonografic și imagistica prin rezonanță magnetică a articulațiilor mâinilor și plantelor. Acest lucru face posibilă identificarea eficientă a caracteristicii entezopatiei, edemul țesuturilor, precum și modificările distructive ale articulațiilor mâinilor și picioarelor.

Concluzii. Entezopatia difuză cu evoluție subclinică este o manifestare precoce în cadrul artritei psoriazice, care, la asociere cu dactilită (sau tendinită) și afectarea articulațiilor interfalangiene distale crește semnificativ sensibilitatea pentru opțiunea unui diagnostic cert. La fel, necesită de menționat ultrasonografia musculo-scheletică ca metodă efektivă în diagnosticul entezitelor subclinice și poate fi recomandată ca opțiune de valoare în locul imagisticii prin rezonanță magnetică.

Cuvinte cheie: artrita psoriazică, manifestări clinice precoce

Summary

Objectives. The aim was to study clinical manifestations in psoriatic arthritis: enthesities, dactylitis, peripheral and axial arthritis, skin expressions, for early diagnosis, which would allow the establishment of an adjusted treatment and developing measures to prevent complications.

Material and methods. The study has an analytical-observational retrospective character, and included the patients who were hospitalized in the Rheumatology and Artrology departments within the “Timofei Moșneaga” Republican Clinical Hospital, during the years 2019-2021, and included 103 patients with psoriatic arthritis (47 men and 56 women) with various skin psoriasis forms.

Results. After clinical examination, there were found: peripheral arthritis in 15 patients (24.6%), dactylitis – 37 (60.7%), heel pain was detected in 32 (52.5%), axial arthritis – 30 (49.2%), enthesities, distal interphalangeal arthritis and tendinitis were not detected. Those who primary or addressed with joint manifestations, in 35 (57.4%) of patients was present peripheral arthritis, dactylitis – in 40 (65.6%), enthesitis of the elbow joints – in 11 (18%), knee joints – in 8 (13.1%), calcaneal region – 25 (41%), arthritis of the distal interphalangeal joints was detected in 21 (34.4%), tendinitis – 13 (21.3%).

Discussions. The results obtained allow us to state that one of the directions in improving the diagnosis of psoriatic arthritis is the use of ultrasound and magnetic resonance examinations of the joints of hands and plants. This makes it possible to effectively identify the characteristic of enthesopathy, edema of tissues, as well as destructive changes in the joints of the hands and feet.

Conclusions. Diffuse enthesopathy with subclinical evolution is an early manifestation within psoriatic arthritis, which, in association with dactylitis (or tendinitis) and damage to the distal interphalangeal joints significantly increases the sensitivity for the option of a definite diagnosis. Likewise, it requires the mention of musculoskeletal ultrasonography as an effective method in the diagnosis of subclinical enthesities and can be recommended as a valuable option instead of magnetic resonance imaging.

Keywords: psoriatic arthritis, early clinical manifestations

Introducere

Bolile reumatice, la etapa actuală, se prezintă precum niște boli cronice, impunând-se ca fiind destul de importante în rândul bolilor cu componentă imună, datorită problemelor complexe ce le ridică în legătură cu individualitatea lor clinico-biologică [1, 2]. Ele au ajuns să posede un profund

impact socio-economic, fiind responsabile pentru 50% din absenteismul de la locul de muncă și aproximativ 60% din rata incapacității permanente de muncă, întrucât afectează, în mare parte, persoanele în plină capacitate funcțională. La nivel european, tratamentul acestor boli reprezintă un sfert din totalul cheltuielilor anuale pentru sănătate (240

miliarde euro). De asemenea, pierderile economice cauzate de absenteismul la locul de muncă se ridică la 650 milioane euro pe an. Mai mult, bolile reumatice pot fi generatoare de handicap și duc adesea la pensionarea anticipată a pacienților [3-5].

Psoriazisul (Ps) este o patologie cronică neinfecțioasă, o boală cu o deteriorare a proprietății pielii, cauzată de reacții imunopatologice determinate. Boala apare la orice vârstă, însă, în ultimii ani, există o tendință spre "întinerirea" ei: Ps a început să apară la o vârstă mai fragedă, în special, debutul bolii este observat la 75% pacienții înainte de vârsta de 40 de ani [6, 7].

Artrita psoriazică (APs) este considerată o formă severă de Ps, indiferent de zona leziunilor cutanate. APs este o boală cronică, inflamatorie, din grupul spondiloartritelor seronegative, în tabloul clinic al căreia există, în principal, inflamația articulațiilor periferice, entezită și inflamația tendoanelor degetelor mâinilor și plantelor, manifestate prin tenosinovită și dactilită, dar poate fi afectată și coloana vertebrală (spondilită), de asemenea sacroiliită. APs este o patologie severă deoarece deteriorează calitatea vieții și starea funcțională a pacienților. Formele clinice menționate anterior se manifestă adesea prin eroziune și deformare, modifică structura și duc la invalidizare. Cazuri de APs deosebit de severe sunt mai frecvent înregistrate la bărbații tineri [1, 3, 8].

Conform datelor rezumative, incidența Ps în populație este de 2-3%, dintre care APs reprezintă 13,5% până la 47% dintre pacienți. Cel mai des APs se manifestă între 20 și 50 de ani. Bărbații și femeile suferă aproximativ în același raport. În studiile din ultimii ani s-au acumulat suficiente date care demonstrează că la 40-60% dintre pacienții cu APs leziunile articulare apar în primii ani ai bolii [2, 9, 10].

Evident, problema tratării pacienților cu APs este extrem de relevantă și nu mai puțin importantă. Posibilitatea diagnosticării precoce a bolii și lansarea mai devreme a tratamentului, când deteriorarea structurală a articulațiilor este puțin pronunțată, oferă șanse de îmbunătățire a calității vieții pacientului. APs precoce (care durează mai puțin de 2 ani) se distinge condiționat într-un subgrup special, deoarece primii ani ai cursului APs sunt decisivi în dezvoltarea și progresia procesului patologic [10-13], chiar dacă, până de curând, diagnosticul precoce al APs a prezentat dificultăți asociate cu o varietate de manifestări clinice ale bolii. În decurs de mai mult timp, comunitatea medicală internațională și, în particular reumatologii, au făcut mai multe încercări de sistematizare ale acestor manifestări [5, 14-16]. Totodată, cea mai de succes clasificare a APs este în prezent CASPAR, care a fost elaborată în 2006 de un grup de 30 centre de reumatologie (din 13 țări). Se bazează pe cinci semne de APs, cel mai adesea detectate clinic, instrumental și prin examene de laborator. Criteriile CASPAR au specificitate marcată (98,7%) și sensibilitate (91,4%), inclusiv în stadiile incipiente ale APs, se bazează pe analiza datelor de la pacienții cu o durată medie a bolii de 12,5 ani. Până în prezent, clasificarea CASPAR este, în general, recunoscută și este un important instrument de diagnostic în practica clinică a medicului reumatolog. Cu toate acestea, pacienții

cu Ps, pe fundalul căruia se dezvoltă APs, se tratează în majoritatea cazurilor la dermatolog, ajungând la reumatolog într-un stadiu deja avansat, ceea ce nu este oportun, din cauza lipsei de colaborare interdisciplinară dintre acești specialiști [14, 15, 17].

Astfel, în ciuda disponibilității capacităților moderne de diagnostic, încă nu a fost dezvoltat un algoritm pentru detectarea precoce a APs la o cohortă de pacienți cu Ps, în raport cu practica unui dermatovenerolog. În plus, în momentul de față, nu există o interacțiune strânsă între un dermatolog și un reumatolog, ceea ce este extrem de necesar, atât în raport cu depistarea primară a pacienților, cât și în contextul managementului și monitorizării în continuare a pacientului [4, 7, 18].

Pe lângă criteriile CASPAR, în diagnosticul APs, mai ales în stadiul incipient, o mare însemnătate o au: istoricul bolii, natura manifestărilor clinice, utilizarea metodelor de cercetare instrumentală (scintigrafie, densitometrie, radiografie convențională, ecografie, rezonanță magnetică nucleară (RMN)); date de laborator: proteina C reactivă (PCR), viteza de sedimentare a hematiilor (VSH), factorul reumatoid (FR). Deși a fost stabilit că, în APs, eroziunile articulare incipiente, la radiografie convențională, sunt detectate la un număr mic de pacienți (în 20-30% din cazuri), ea continuă să fie considerată "standard de aur" [3, 9, 12, 19].

Detectarea în timp util a APs la pacienții cu Ps implică tratament precoce și contribuie la prevenirea dezvoltării ulterioare a tulburărilor funcționale [4, 7, 12]. În acest sens, este importantă optimizarea metodelor de diagnosticare precoce a APs și în practica dermatologică prin depistarea în timp util a semnelor clinice precoce ale bolii și dezvoltarea unui algoritm de diagnostic pentru APs precoce [15, 17, 19].

Scopul studiului a fost cercetarea expresiilor clinice în artrita psoriazică: entezita, dactilita, artrita periferică și axială, manifestările cutanate, pentru diagnosticul precoce, ce ar permite stabilirea unui tratament ajustat și elaborarea unor măsuri de prevenire a complicațiilor.

Obiectivele studiului au fost:

1. Analiza aspectelor clinice ale pacienților cu manifestări precoce în artrita psoriazică;
2. Evidențierea factorilor de risc, incidența și diversitatea clinică a APs;
3. Întocmirea unor recomandări și planuri de management în depistarea precoce a manifestărilor clinice în artrita psoriazică.

Material și metode

Studiul clinic efectuat are un caracter analitic-observațional, retrospectiv, și a inclus bolnavii care au fost spitalizați în secțiile Reumatologie și Artrologie din cadrul IMSP Spitalul Clinic Republican "Timofei Moșneaga", în perioada anilor 2019-2021 (avizul pozitiv al Comitetului de Etică al USMF "Nicolae Testemițanu" nr.21 din 21.12.2019). Studiul a inclus 103 pacienți cu Ps (47 bărbați și 56 femei) cu diverse forme clinice de Ps și de diferite vârste. Lotul de bolnavi a fost analizat multilateral, conform diferitor grupe de distribuție ce respectă următoarele criterii: sexul, vârsta, efectuarea screeningului mPEST înainte de a stabili

diagnosticul, tabagismul, mediul de reședință. Pentru toți pacienții a fost analizat examenul obiectiv general și sistemic, precum și rezultatele investigațiilor de laborator și instrumentale. Datele prezentate în cadrul studiului au fost colectate din foile de observație clinică a pacienților.

Criteriile de includere în studiu:

1. Vârsta între 18 și 70 ani;
2. Diagnostic cert de artrită psoriazică conform criteriilor CASPAR (2006);

Criteriile de excludere din studiu:

1. Prezența la pacienți a altor maladii autoimune, a altor boli de piele sau afecțiunilor cronice decompensate precum: diabet zaharat, hepatite virale, ciroza hepatică, boli hematologice, nefrologice, oncologice, sau cardiace și alte boli severe.
2. Necorespunderea criteriilor de diagnostic pentru artrita psoriazică.

Stadiul radiologic a fost determinat conform stadiilor Steinbrocker. Pentru a cuantifica severitatea distrugerii cartilajului osos a fost utilizată metoda Sharp/van der Heijde modificată pentru APs – scorul maxim de eroziune și îngustare a spațiilor articulare ale mâinilor și plantelor în APs a fost de 518 puncte. Pacienții au fost evaluați prin ultrasonografie musculo-scheletală și prin rezonanța magnetică nucleară. Analiza statistică a datelor a fost efectuată pe un computer personal folosind pachetul statistic Statistica 9.0 versiunea 5.

Rezultate

Studiul a inclus 103 pacienți cu Ps (47 bărbați și 56 femei) cu diverse forme clinice de Ps în perioada 2019-2021. Vârsta pacienților a fost în medie $44,00 \pm 13,69$ ani (de la 18 la 70 ani). Durata bolii Ps a variat de la 6 luni la 50 de ani. Durata medie a Ps, a fost de $10,7 \pm 10,2$ ani. Aproape o treime dintre pacienți – 39 (37,9%) au avut Ps vulgaris, 24 (23,3%) – Ps al scalpului, 16 (15,5%) – Ps palmo-plantar, 15 (14,6%) – Ps pe suprafețele de flexie, la 4 (3,9%) – procesul patologic a decurs după tipul eritrodermiei, 3 (2,9%) – Ps gutat, 2 (1,9%) – forma pustuloasă (Tabelul 1).

Tabelul 1

Repartizarea pacienților conform formelor clinice de Ps

| Forme clinice ale Ps | Numărul de pacienți | Ponderea (%) |
|-----------------------------|---------------------|--------------|
| Ps vulgaris | 39 | 37,9 |
| Ps al scalpului | 24 | 23,3 |
| Ps palmo-plantar | 16 | 15,5 |
| Ps pe suprafețele de flexie | 15 | 14,6 |
| După tipul eritrodermiei | 4 | 3,9 |
| Ps gutat | 3 | 2,9 |
| Ps pustulos | 2 | 1,9 |

Evaluarea pacienților în baza chestionarului mPEST și conform criteriilor CASPAR

Pe baza chestionarului mPEST, diagnosticul de APs a fost suspectat la 60 (58,2%) pacienți din 103 pacienți. Diagnosticul APs confirmat conform criteriilor CASPAR

la 47 dintre acestea (45,6%). mPEST < 3 (care indică o probabilitate scăzută de a avea APs) a fost observat la 43 din 103 pacienți (41,7%). Conform criteriilor CASPAR, APs a fost absent la 29 (28,2%) dintre ei.

Identificarea manifestărilor clinice precoce în APs la prima vizită

Având în vedere că prima vizită a unui pacient cu Ps poate fi, atât cu manifestări cutanate, cât și articulare, în dependență ce apare primordial, am evaluat manifestările clinice precoce în conformitate cu adresarea primară a pacientului și depistarea APs la examenul clinic inițial.

După examenul clinic, la pacienții care primar s-au adresat cu manifestări cutanate, au fost depistate: artrita periferică la 15 pacienți (24,6%), dactilita – la 37 (60,7%), durere calcaneană a fost detectată la 32 (52,5%), artrita axială – la 30 (49,2%), entezitele, artrita interfalangiană distală și tendinita nu au fost depistate (Tabelul 2). Cei care primar s-au adresat cu manifestări articulare, la 35 (57,4%) pacienți a fost prezentă artrita periferică, dactilită – la 40 (65,6%), entezita cotului – la 11 (18%), genunchiului – la 8 (13,1%), regiunii calcaniene – la 25 (41%), artrita interfalangiană distală a fost depistată la 21 (34,4%), tendinita – la 13 (21,3%).

Tabelul 2

Diagnosticul de APs bazat pe manifestările clinice ale bolii

| Manifestările precoce | Adresare primară cu manifestări cutanate | Adresare primară cu manifestări articulare |
|--------------------------------------|--|--|
| Artrita periferică | 15 (24,6%) | 35 (57,4%) |
| Dactilita | 37 (60,7%) | 40 (65,6%) |
| Artrita axială | 30 (49,2%) | - |
| Entezita articulațiilor cotului | - | 11 (18%) |
| Entezita articulațiilor genunchiului | - | 8 (13,1%) |
| Entezita în regiunea calcaneană | 32 (52,5%) | 25 (41%) |
| Artrita interfalangiană distală | - | 21 (34,4%) |
| Tendinita | - | 13 (21,3%) |

Structura leziunii aparatului osteoarticular la pacienții cu psoriazis și prevalența artritei psoriazice

Din 103 pacienți cu Ps, 61 au avut APs (după criteriile CASPAR), care a constituit 59,2%. În restul 42 de cazuri (40,8%) au fost diagnosticate alte boli inflamatorii cronice ale articulațiilor: în 13 (12,6%) cazuri alte boli reumatice (polimialgie reumatică, spondilită anchilozantă, artrită reumatoidă, gută, etc.), la 4 (4%) pacienți – o combinație de două patologii: APs și gută, la 25 (24,2%) pacienți – boli reumatice absente (Tabelul 3).

Identificarea manifestărilor clinice precoce caracteristice în artrita psoriazică

La 61 pacienți ai studiului, grupul cu prezența APs, au fost notate toate trăsăturile clinice caracteristice acestei boli: la 35 (57,4%) pacienți a fost prezentă artrita periferică, dactilită –

Tabelul 3

Structura leziunii aparatului osteoarticular la pacienții cu Ps

| Afecțiuni | Nr. de pacienți | Pondere |
|------------------------------------|-----------------|---------|
| Ps + APs | 61 | 59,2% |
| Ps fără alte patologii reumatice | 25 | 24,2% |
| Ps + alte patologii reumatice | 13 | 12,6% |
| Combinăția a 2 patologii reumatice | 4 | 4% |

Notă: Ps – psoriazis; APs – artrită psoriazică

la 40 (65,6%), entezita cotului – la 11 (18%), genunchiului – la 8 (13,1%), regiunii calcaniene – la 25 (41%), artrita interfalangiană distală a fost depistată la 21 (34,4%), tendinita – la 13 (21,3%).

Identificarea pacienților în funcție de durata APs

Trebuie de menționat că din 61 de pacienți cu APs, la 32 (52,5%) dintre ei diagnosticul a fost stabilit pentru prima dată, într-un stadiu incipient (până la 2 ani). La 24 (39%) din 61 de pacienți cu APs, durata bolii a fost mai mică de 1 an, la 17 (28%) – de la 1 la 2 ani, în 11 (18%) – de la 2 la 3 ani, în 9 (15%) > 3 ani.

Evaluarea severității Ps și APs

Scorul BSA (Body Surface Area) a fost determinat în timpul examinării clinice la toți pacienții: pe baza condiției că o palmă a pacientului până la falangele mijlocii ale degetelor corespunde cu 1%.

Conform scorului BSA, pacienții au fost împărțit în 3 grupe:

- BSA < 5% – Ps ușor (fără afectarea calității vieții) – 43 pacienți (41,7%);
- BSA 5-20% – Ps moderat (cu impact asupra calității vieții) – 53 pacienți (51,5%);
- BSA > 20% – Ps sever – la 7 pacienți (6,8%).

Ps tip I (prima manifestare cutanată a apărut înainte de 25 de ani, la pacienții cu ereditatea agravată) – observată la 31 pacienți (30%), Ps de tip II (după vârsta de 25 de ani) – observată la 72 (70%) pacienți.

Relația dintre Ps unghiilor și APs

Din 103 pacienți, Ps unghiilor a fost detectat la 69 (67%) pacienți, iar în lotul pacienților cu APs (n=61) – la 44 (63,7%), fără APs – la 25 (36,2%). Ps unghiilor a lipsit la 17 pacienți (50%) cu APs și la 17 (50%) fără APs. La analiza perioadei de manifestare a unghiilor în Ps, s-a remarcat că, în majoritatea cazurilor (47,8%), leziunile unghiei au fost depistate după manifestările cutanate ale Ps dar înainte de APs. Această relație poate avea valoare prognostică și poate fi un factor de risc pentru dezvoltarea APs. Prin urmare, pentru a clarifica potențialul său predictor, în unele cazuri devine necesar efectuarea analizelor suplimentare.

Impactul tabagismului asupra dezvoltării APs

Am evaluat impactul fumatului ca factor de risc pentru dezvoltarea APs la pacienții cu Ps. Diferență semnificativă în frecvența de detectare a Ps cu APs și fără APs nu a fost detectată (26% la 37%) (Tabelul 4).

Tabelul 4

Impactul tabagismului asupra dezvoltării APs

| Prezența APs | Fumători | Nefumători | Total |
|--------------|-------------|-------------|-------|
| Nu | 31 (73,81%) | 11 (26,19%) | 42 |
| Da | 38 (62,30%) | 23 (37,70%) | 61 |
| Total | 69 | 34 | 103 |

Comorbiditatea la pacienții cu Ps

Din 103 pacienți examinați, comorbidități au fost prezente la 77 (74,8%) dintre ei. Printre comorbidități: hipertensiunea arterială a fost observată la 23 (22,3%) pacienți cu APs și la 11 (10,7%) pacienți fără APs; diabet zaharat – la 7 (6,8%) pacienți cu APs și la 4 (3,9%) fără APs; boală coronariană – la 10 (9,7%) pacienți cu APs și 5 (4,9%) fără APs. Afecțiuni ale sistemului digestiv (gastrită, ulcer gastric și duodenal, calculi biliari, etc.) au fost observate la 13 (12,6%) pacienți. Boli respiratorii cronice (astm bronșic, bronșită obstructivă, etc.) au fost observate la 11 (10,7%) pacienți. Boli ginecologice și urologice (prostatita, urolitiază, pielonefrită cronică, fibrom, etc.) au fost detectate la 14 (13,6%) pacienți (Tabelul 5).

Tabelul 5

Caracteristica pacienților în funcție de comorbidități

| Patologia | Pacienți cu APs | Pacienți fără APs | Total |
|--------------------------------|-----------------|-------------------|------------|
| Hipertensiune arterială | 23 (22,3%) | 11 (10,7%) | 34 (33%) |
| DZ tip II | 7 (6,8%) | 4 (3,9%) | 11 (10,7%) |
| Boala coronariană | 10 (9,7%) | 5 (4,9%) | 15 (14,6%) |
| Afecțiuni ale SD | 7 (6,8%) | 6 (5,8%) | 13 (12,6%) |
| Boli respiratorii cronice | 5 (4,9%) | 6 (5,8%) | 11 (10,7%) |
| Boli ginecologice și urologice | 7 (6,8%) | 8 (7,8%) | 14 (13,6%) |

Notă: APs – artrita psoriazică; DZ – diabet zaharat; SD – sistemul digestiv.

Evaluarea sensibilității și specificității metodelor instrumentale de diagnostic

Una dintre componentele importante ale diagnosticului APs este utilizarea metodelor instrumentale. La 94 pacienți din 103 au fost efectuate radiografiile ale mâinilor, picioarelor și pelvisului, ceea ce a însumat 91,3%. Conform rezultatelor radiografiei, la pacienți au fost identificate următoarele modificări: îngustarea spațiului articular – la 60 de pacienți din 94 (63,8%), eroziunea suprafețelor articulare – la 14 (14,9%), proliferare osoasă (creșterea excesivă a țesutului osos la marginile articulațiilor) – la 12 (12,8%) pacienți. Cu toate acestea, în stadiile incipiente ale APs, modificările radiologice nu au fost detectate.

Ecografia articulațiilor și entezitelor a fost efectuată la 53 pacienți din 103 (51,5%). În urma ecografiei s-au evidențiat următoarele modificări: contururi neclare ale suprafețelor articulare – la 38 pacienți din 53 (71,7%), eroziunea capetelor oaselor – la 18 (34%) pacienți, sinovita (inflamația

membranei sinoviale a articulației) – la 45 (85%), entezopatie – la 44 (83%), calcificări – la 8 (15%).

RMN-ul mâinilor și picioarelor a fost efectuat la 47 pacienți din 103 (45,6%). IRM-ul permite de a identifica numeroase modificări patologice în lotul de studiu al pacienților deja la stadiul incipient (în unele cazuri, de la 3 la 6 luni): sinovită – la 39 pacienți din 47 (83%), tenosinovita (inflamația tecii sinoviale a tendonului) – la 40 (89,3%) pacienți, edem al țesutului osos – la 29 (61,7%) pacienți, eroziune – la 19 (40,4%) și edemul țesutului moale – la 34 (72,3%) pacienți.

Discuții

Studiul dat reprezintă o cercetare complexă cu privire la cele mai noi descoperiri în domeniul depistării manifestărilor timpurii ale APs. Într-un grup mare de pacienți cu Ps, s-a demonstrat că, pe lângă APs, această cohortă de pacienți poate dezvolta orice altă patologie reumatologică: artrita reumatoidă, spondilita anchilozantă, osteoartrita, artrita reactivă, guta, etc., ceea ce indică necesitatea unei abordări interdisciplinare.

În diagnosticul APs nu au fost identificate teste de laborator specifice, mai informative pentru diagnosticul modificărilor inflamatorii la nivelul articulațiilor fiind: ultrasonografia musculo-scheletală și RMN, care au demonstrat o semnificație importantă.

În diagnosticul de APs, caracteristicile cele mai frecvent detectate au fost dactilita și (mai puțin frecvent) artrita periferică. Aceste caracteristici permit dermatologului practician posibilitatea de a suspecta prezența APs la un pacient cu Ps. Cu toate acestea, identificarea unor manifestări clinice, cum ar fi entezita, spondilita și tendinita, necesită metode suplimentare de pregătire a unui medic dermatolog în strânsă colaborare cu un reumatolog.

În timpul diagnosticului de APs, trebuie acordată

atenție combinației de Ps a pielii și Ps a unghiilor, precum și afecțiunilor comorbide precum: diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, boala ischemică și obezitatea de gradul I, deoarece acești pacienți sunt cu un risc crescut de a dezvolta APs.

Rezultatele studiului aduc un suport fundamental în contextul diagnosticului precoce al manifestărilor sistematice ale bolii, care au impact asupra calității vieții pacientului. Ele permit diagnosticarea bolii în fazele timpurii și elaborarea tratamentului cât mai rapid, în așa fel ca pacienții să nu ajungă la leziuni distructive.

Rezultatele obținute ne permit să afirmăm că una dintre direcții în ameliorarea diagnosticului de APs constă în utilizarea examenului ultrasonografic și imagistică RMN a articulațiilor mâinilor și plantelor. Acest lucru face posibilă identificarea eficientă a caracteristicii entezopatiei, edemul țesuturilor, precum și modificările distructive ale articulațiilor mâinilor și picioarelor.

Concluzii

Artrita psoriazică în fazele incipiente ale bolii are o evoluția atipică, cu exprimări vage ale manifestărilor clinice. S-a constatat că pacienții cu psoriazis tegumentar au o rată importantă a bolii articulare subclinice, încât se recomandă să fie evaluați reumatologic suplimentar. La fel, s-a determinat o incidență mare a comorbidităților reumatice la pacienții cu artrită psoriazică, din care cauză boala articulară primară deseori întârzie în diagnosticare. Utilizarea chestionarului mPEST în comun cu criteriile de clasificare CASPAR crește semnificativ rata de diagnostic precoce la pacienții cu artrită psoriazică. Diagnosticul instrumental a demonstrat o rată comparabilă de sensibilitate și specificitate a ultrasonografiei musculo-scheletale și RMN în exactitatea diagnosticului precoce de artrită psoriazică și a manifestărilor sale precoce – dactilita și entezita.

Bibliografie

- Collantes E, Zarco P, Muñoz E, et al. Disease pattern of spondyloarthropathies in Spain: description of the first national registry (REGISPONSER) extended report. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(8):1309-1315. doi:10.1093/rheumatology/kem084
- Baker JF, Krishnan E, Chen L, Schumacher HR. Serum uric acid and cardiovascular disease: recent developments, and where do they leave us? *Am J Med*. 2005;118(8):816-826. doi:10.1016/j.amjmed.2005.03.043
- Alenius GM, Stegmayr BG, Dahlqvist SR. Renal abnormalities in a population of patients with psoriatic arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2001;30(5):271-274. doi:10.1080/030097401753180345
- Eliçabe RJ, Cargnelutti E, Serer MI, et al. Lack of TNFR p55 results in heightened expression of IFN- γ and IL-17 during the development of reactive arthritis. *J Immunol*. 2010;185(7):4485-4495. doi:10.4049/jimmunol.0902245
- Akassou A, Bakri Y. Does HLA-B27 Status Influence Ankylosing Spondylitis Phenotype?. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2018;11:1179544117751627. Published 2018 Jan 8. doi:10.1177/1179544117751627
- Bakland G, Nossent HC. Epidemiology of spondyloarthritis: a review. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15(9):351. doi:10.1007/s11926-013-0351-1
- Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Elsevier Saunders; 2015.
- Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J Am Acad Dermatol*. 2018;80(1):251-265.e19. doi:10.1016/j.jaad.2018.06.027
- Alvarez-Navarro C, Cragolini JJ, Dos Santos HG, et al. Novel HLA-B27-restricted epitopes from Chlamydia trachomatis generated upon endogenous processing of bacterial proteins suggest a role of molecular mimicry in reactive arthritis. *J Biol Chem*. 2013;288(36):25810-25825. doi:10.1074/jbc.M113.493247
- Colmegna I, Cuchacovich R, Espinoza LR. HLA-B27-associated reactive arthritis: pathogenetic and clinical considerations. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17(2):348-369. doi:10.1128/CMR.17.2.348-369.2004
- Couderc M, Pereira B, Molto A, Tiple A, Soubrier M, Dougados M. The Prevalence of Renal Impairment in Patients with Spondyloarthritis: Results from the International ASAS-COMOSPA Study. *J Rheumatol*. 2018;45(6):795-801. doi:10.3899/jrheum.170133

12. Baeten D, Breban M, Lories R, Schett G, Sieper J. Are spondylarthritides related but distinct conditions or a single disease with a heterogeneous phenotype? *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):12-20. doi:10.1002/art.37829
13. Bakland G, Alsing R, Singh K, Nossent JC. Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria for axial spondyloarthritis in chronic back pain patients with a high prevalence of HLA-B27. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(3):448-453. doi:10.1002/acr.21804
14. Chi CC, Wang J, Chen YF, Wang SH, Chen FL, Tung TH. Risk of incident chronic kidney disease and end-stage renal disease in patients with psoriasis: A nationwide population-based cohort study. *J Dermatol Sci.* 2015;78(3):232-238. doi:10.1016/j.jdermsci.2015.03.012
15. Braun J, Bollow M, Neure L, et al. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 1995;38(4):499-505. doi:10.1002/art.1780380407
16. Casals-Sánchez JL, García De Yébenes Prous MJ, Descalzo Gallego MÁ, et al. Characteristics of patients with spondyloarthritis followed in rheumatology units in Spain. emAR II study. *Reumatol Clin.* 2012;8(3):107-113. doi:10.1016/j.reuma.2012.01.006
17. Bruce IN, Schentag CT, Gladman DD. Hyperuricemia in psoriatic arthritis: prevalence and associated features. *J Clin Rheumatol.* 2000;6(1):6-9.
18. Eder L, Haddad A, Rosen CF, et al. The Incidence and Risk Factors for Psoriatic Arthritis in Patients With Psoriasis: A Prospective Cohort Study. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(4):915-923. doi:10.1002/art.39494
19. Carter JD, Hudson AP. Reactive arthritis: clinical aspects and medical management. *Rheum Dis Clin North Am.* 2009;35(1):21-44. doi:10.1016/j.rdc.2009.03.010

Recepționat – 15.06.2023, acceptat pentru publicare – 23.07.2023

Autor corespondent: Eugeniu Russu, e-mail: eugeniu.russu@usmf.md

Declarația de conflict de interes: Autorul declară lipsa conflictului de interes.

Declarația de finanțare: Autorul declară lipsa de finanțare.

Citare: Russu E. Diagnosticul artritei psoriazice precoce – provocări clinice [Diagnosis of early psoriatic arthritis – clinical challenges]. *Arta Medica.* 2023;87(2):20-25.



DOI: 10.5281/zenodo.8212830
UDC: 616.36-002.2-074:577.125

IMPORTANȚA APRECIERII INDICATORILOR METABOLISMULUI LIPIDIC ÎN HEPATITE CRONICE VIRALE

THE IMPORTANCE OF ASSESSING INDICATORS OF LIPID METABOLISM IN CHRONIC VIRAL HEPATITIS

Tatiana Ghelimici¹, Iulianna Lupașco¹, Vlada-Tatiana Dumbrava², Elena Berezovskaia¹, Natalia Taran¹, Liudmila Golovatiuc¹, Daniella Lupașco¹

¹ Laborator de cercetare gastroenterologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

² Disciplina de gastroenterologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Introducere. La pacienții cu hepatite cronice virale B și C, se observă foarte des o tulburare a metabolismului lipidic, ceea ce duce la progresarea afectării parenchimului hepatic cu evoluția patologiei hepatice cronice negativă. Dereglarea metabolismului colesterolului sub acțiunea factorilor virali, metabolici și altele, duce la acumularea patologică a colesterolului liber în hepatocite, și dezvoltarea bolii hepatice grase nonalcoolice cu steatoză sau steatohepatită și fibroză hepatică.

Scopul studiului. A fost studierea anumitor indici ai metabolismului lipidic la pacienți cu hepatite cronice virale HBV, HCV și etiologie virală mixtă HBV+HCV în referința cu sindromul de citoliză.

Material și metode. În studiul au participat 138 pacienți cu hepatite cronice virale de etiologie virală cronică HBV, HCV și HBV+HCV. Pacienții au fost divizați în 3 grupe în funcție de etiologia afectării hepatice virale: grupul I au constituit pacienții (n = 58) cu hepatita virală cronică de etiologie HBV. Grupul II au prezentat pacienții (n = 69) cu hepatită virală cronică, etiologie HCV. Grupul III au constituit pacienții cu hepatită virală cronică forma mixtă HBV+HCV (n = 11). Grupul de comparație a fost format din 30 persoane practic sănătoși.

Rezultate. Studiul a relevat o creștere semnificativă a enzimelor indicatori ale sindromului de citoliză alaninaminotransferazei și aspartataminotransferazei, cu o creștere semnificativă în funcție de etiologia virală, fiind ridicate în grupul II (p<0.01). Indici cei mai mari au fost apreciate la pacienții din grupul III (HBV+HCV) (p<0,001), comparativ cu datele grupului de control (p<0,001). Indexul Ritis a constituit în gr. I – 0,88, în gr. II – 0,47, în gr. III – 0,5. Totodată nivelul colesterolului a prezentat o tendința la creștere în toate grupele evaluate (p<0,05), comparativ cu parametrii pacienților sănătoși.

Concluzii. Procesele la nivelul parenchimului hepatic cu apariția sindromului de citoliză în infecția virală cronică afectează semnificativ metabolismul colesterolului la pacienții cu hepatită virală cronică. Determinarea nivelurilor enzimelor sindromului de citoliză, alaninaminotransferazei și aspartataminotransferazei, concomitent cu indicatorul metabolismului lipidic, colesterolul, este posibilă monitorizarea eficientă și ușor accesibilă a stării metabolice a pacientului cu hepatite cronice virale. La pacienții cu hepatită virală cronică este necesară monitorizarea sindromului de citoliză cu indicatorii metabolismului lipidic, cu schimbarea concomitentă a managementului pacientului.

Cuvinte cheie: hepatită cronică virală, HBV, HCV, HBV+HCV, metabolismul lipidic, colesterol, sindrom de citoliză

Summary

Introduction. A disorder of lipid metabolism is very often observed in patients with chronic viral hepatitis B and C, which can lead to the progressive damage of the liver parenchyma with future severe evolution of chronic liver pathology. The disturbance of cholesterol metabolism under the action of viral, metabolic and other factors leads to the pathological accumulation of free cholesterol in hepatocytes, and the development of nonalcoholic fatty liver disease with steatosis or steatohepatitis and liver fibrosis.

The aim of the study was to study certain indices of lipid metabolism in patients with chronic viral hepatitis HBV, HCV and mixed viral etiology HBV+HCV in reference to cytolysis syndrome.

Material and methods. In the study participated 138 patients with chronic viral hepatitis of chronic viral etiology HBV, HCV and HBV+HCV. Patients were divided into 3 groups according to the etiology of viral etiology: group I consisted of patients (n = 58) with chronic viral hepatitis of HBV etiology. Group II presented patients (n = 69) with chronic viral hepatitis, of HCV etiology. Group III consisted of patients with chronic viral hepatitis mixed form: HBV+HCV (n = 11). The comparison group consisted of 30 practically healthy people.

Results. The study revealed a significant increase in cytolysis syndrome indicator enzymes, alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase, with a significant increase depending on the viral etiology, being high in group II (p<0.01). The highest indices were appreciated in patients from group III (HBV+HCV) (p<0.001), compared to the data of the control group (p<0.001). The Ritis index constituted in gr. I – 0.88, in gr. II – 0.47, in gr. III – 0.5. At the same time, the cholesterol level showed an increasing tendency in all evaluated groups (p<0.05), compared to the parameters of healthy patients.

Conclusions. Processes at the liver parenchyma level with the appearance of cytolysis syndrome in chronic viral infection significantly affect cholesterol metabolism in patients with chronic viral hepatitis. Evaluation of the levels of cytolysis syndrome enzymes, alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase, simultaneously with the indicator of lipid metabolism, cholesterol, can efficiently and easily accessible monitor the metabolic state of the patients with chronic viral hepatitis. In patients with chronic viral hepatitis, it is necessary to monitor the cytolysis syndrome with indicators of lipid metabolism with a concomitant change in patient management.

Keywords: chronic viral hepatitis, HBV, HCV, HBV+HCV, lipid metabolism, cholesterol, cytolysis syndrome

Introducere

Infecții cronice hepatice provocate de virus hepatic C, și/sau de virus hepatic B, cu răspândirea pe scară largă în rândul populației, prezintă o problemă socio-economică gravă cu care se confruntă comunitatea medicală din toate țările lumii [1]. O sarcină importantă a medicinei contemporane, bazate pe dovezi, este studierea mecanismelor de cronicizare a hepatitelor virale, deoarece multe procese de persistență pe termen lung a virusurilor în organism nu sunt suficient de clare. În prezent, atenția multor cercetători este atrasă de schimbarea metabolismului lipidic și de severitatea steatozei hepatice în bolile hepatice cronice virale, deoarece s-a dovedit o corelație directă între steatoza și fibroza hepatică [2]. La pacienții cu hepatite virale cronice B și C, se observă foarte des o tulburare a metabolismului lipidic, ceea ce duce la o perturbare a transmiterii semnalelor intra- și extracelular, și probabil la dezvoltarea proceselor patologice la nivelul parenchimului hepatic cu progresarea afectării ficatului. Interconexiunea ciclului vieții virale cu metabolismul lipidic al pacientului, obținerea și menținerea unui răspuns viral susținut (RVS) după terapia antivirală, posibilitatea prezicerii dezvoltării fibrozei și a cancerului hepatocelular (HCC) – sunt cele mai importante probleme în acest domeniu [2].

Ficatul joacă un rol extrem de important în sintetizarea lipoproteinelor pe calea endogenă, având o capacitate ridicată de a absorbi acizii grași (AG) și participă la metabolismul lipoproteinelor, lipidelor și colesterolului (CS) endogen, sub controlul hormonilor [3].

Colesterolul, fiind o componentă importantă a membranei plasmatică, acționează ca o barieră între mediul intra- și extracelular, prin reglarea permeabilității acestuia, creând o oportunitate pentru trecerea moleculelor de semnalizare și este, de asemenea, implicat în transmiterea semnalelor de apoptoză. Excesul CS din dietă și sinteza de novo poate duce la o schimbare a permeabilității membranei celulare și poate stimula procesele patologice din organism [4].

Colesterolul intră în tractul gastro-intestinal aproximativ 50% în medie, și este reglementat de o serie de proteine peptidice reglatoare (Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1), ABCG5 și ABCG8), care controlează eliberarea colesterolului hepatobiliar prin excreția tractului biliar de masele fecale și bilă, și nivelul de absorbție a CS de către țesuturile corpului uman. Colesterolul previne dezvoltarea aterosclerozei sistemice și protejează ficatul de lipotoxicitate [5]. Colesterolul este sintetizat intracelular în hepatocite sub controlul factorului de transcripție SREBP-2, o proteină asociată cu membrana reticulului endoplasmatic (ER) conform principiului unui *switch-like* control [6].

În ficat, CS trece prin principalele căi metabolice:

- (1) în sânge este transformat din lipoproteine cu densitate mică (VLDL) și în lipoproteine cu densitate mare (HDL);
- (2) este absorbit de bilă folosind proteina Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1);
- (3) este precipitat esterul colesterolului (CHE) și
- (4) substratul CS pentru sinteza acidului biliar (AB) [7].

În condiții fiziologice normale, aceste interacțiuni sunt strâns stabilite datorită genelor metabolice și mecanismelor de transport ale CS, a căror expresie reglează activitatea

coordonată a factorului de transcripție (SREBP-2) și regulatorul metabolic cheie al echilibrului hepatic, receptorul X alfa (LXR- α) cu lipogeneză hepatică [8]. Pentru a menține homeostazia colesterolului în ficat, sinteza și clearance-ul hepatocitelor sale trebuie să fie echilibrate. Încălcarea metabolismului CS intrahepatic sub acțiunea factorilor genetici, virali, metabolici, etc, duce nu numai la acumularea patologică a colesterolului liber în hepatocite, dar și poate duce la activitatea cronică a factorului de hipoxie hif-1 α , cu dezvoltarea uneia dintre variantele răspunsului inflamator molecular cu disfuncția mitocondrială și apoptoză celulară [9].

Colesterolul și activitatea sa lipotoxică sunt unul dintre factorii etiopatogenetici ai mecanismului complex al dezvoltării bolii hepatice metabolic asociate (BHMA/boala hepatică grasă nonalcoolică/steatoza hepatică) care este o veriga comună a bolilor hepatice cronice, inclusiv ciroza hepatică și carcinomul hepatocelular [9].

Sunt cunoscute date că infecțiile HBV și HCV măresc nivelurile de acizi grași în hepatocite. Datorită steatozei hepatice, procesul de regenerare a parenchimului hepatic este încetinit, ceea ce duce la rezultate nefavorabile în menținerea răspunsului viral susținut (RVS) și după rezecția sau transplantul hepatic [10]. Totodată, au apărut date noi despre mecanismul de intrare a diferitor virusi înveliți, care descrie că acest proces este foarte înalt dependent de prezența CS. Spre deosebire de HIV, s-a constatat că infectivitatea cu HBV depinde doar de colesterolul legat de virion [11].

Importanța clinică a acestor descoperiri actualmente necesită a fi studiată [12]. S-a dovedit că nivelul colesterolului total din serul sanguin poate fi un predictor independent al fibrozei hepatice [13].

Scopul studiului a fost de a studia unii indici ai metabolismului lipidic la pacienții cu hepatită cronică de etiologie virală HBV, HCV și hepatită mixtă virală HBV+HCV în referință cu sindromul de citoliză.

Material și metode

Studiul a implicat 138 de pacienți cu hepatită virală cronică dintre care bărbați au constituit $n = 88$ (63,7%), femei – 50 (36,3%). Vârsta medie a pacienților a fost $48,35 \pm 2,15$ ani. Pacienții au fost împărțiți în 3 grupe în funcție de etiologia afectării hepatice virale: pacienții din grupul I ($n = 58$) cu hepatită virală cronică, etiologie HBV, (bărbați – 36 (62%), femei – 22 (38%)). Pacienții din grupul II cu hepatită virală cronică, etiologie HCV ($n = 69$ pacienți), dintre care bărbați au fost 46 (67%), femei – 23 (33%). Grupul III au constituit pacienții cu hepatită virală cronică forma mixtă HBV+HCV ($n = 11$), 6 bărbați (55%) și 5 femei (45%). Grupul de comparație a fost format din 30 persoane practic sănătoase, fără anamneză agravată (conform protocolului de examinare, fără patologie a sistemului hepato-biliar, a tractului gastro-intestinal, diabet zaharat, patologie cardiovasculară și obezitate). Protocolul de examinare a inclus date clinice, analizele de laborator (biochimice, virologice, imunologice), precum și studii instrumentale și endoscopice. Toți pacienții au fost supuși examenului ecografic al organelor abdominale și endoscopiei digestive superioare (EDS).

Standardele pentru datele de laborator furnizate în lucrare (alaninaminotransferaza/ALAT, aspartataminotransferaza/ASAT, colesterolul) au fost elaborate în cadrul unui proiect de cercetare realizat de laborator de cercetare gastroenterologie [14]. Determinarea enzimelor ALAT și ASAT efectuată prin metode colometrică enzimatică.

Analiza statistică a constatat în compararea valorilor medii prezentate ca $M \pm m$. Semnificația diferențelor a fost determinată folosind testul U Mann-Whitney și nivelurile de semnificație corespunzătoare P. Pentru prelucrarea datelor, a fost utilizat pachetul de prelucrare a datelor statistice Excel 2010.

Avizul Comitetului de Etica a Cercetării al Universității de Stat de Medicina și Farmacie "Nicolae Testemițanu" din Chișinău, Republica Moldova a fost acordat cu Nr10 la data de 28.12.2020. Toți participanții în mod voluntar au decis să participe la respectiva cercetare cu semnarea consimțământului informat.

Cercetarea fost efectuată în cadrul Programului de Stat „Boliile cronice hepatice și pancreatice: aspecte nutriționale și chirurgicale” cu cifrul 20.80009.8007.37.

Rezultate

Valorile sindromului de citoliză au fost ridicate în mod eterogen în toate cele trei grupuri, din cauza efectului citopatic al fiecărui virus asupra hepatocitelor. Valorile minime ale sindromului de citoliză au fost determinate în grupul de pacienți cu HBV, datorită acțiunii sale indirecte "soft" a virusului B asupra celulei hepatice cu aprecierea nivelului ALAT în lotul I – $88,32 \pm 10,38$ un/l ($p \leq 0,001$), ASAT – $42 \pm 0,4$, un/l ($p < 0,001$). Totodată, virusul C afectează mai agresiv hepatocitul, ceea ce se exprimă prin creșterea veridică a enzimelor la pacienții din lotul II cu nivelurile ALAT – $122,4 \pm 9,78$ un/l, ($p \leq 0,01$) și ASAT – $58,04 \pm 0,4$ un/l ($p < 0,001$). Valorile maxime ale sindromului de citoliză au fost determinate la pacienții cu patologia virală asociată HBV+HCV, unde ALAT s-a ridicat până la $156 \pm 32,16$ un/l ($p \leq 0,001$) iar ASAT până la 78 ± 4 un/l ($p < 0,001$). Toate aceste date au fost veridic mai mari comparativ cu grupul de control, unde valorile au fost pentru ASAT – $18 \pm 1,8$ un/l și pentru ALAT – $20,4 \pm 1,4$ un/l.

Infecția virală mixtă VHB+VHC a hepatocitelor provoacă diferite procese dismetabolice distructive în interiorul celulei cu dezvoltarea procesului de apoptoză și, ca urmare, o descompunere crescută a celulelor hepatice. Pe fundalul acestor leziuni, condiționate de virusi, se afectează diferite funcții hepatice, inclusiv și funcția de sinteză: ceea ce se determină cu scăderea nivelului colesterolului în sânge. Nivelul minim al CS a fost depistat în lotul 3 (HBV+HCV) fiind $3,9 \pm 0,14$ mmol/l ($p \leq 0,05$). Totodată, trebuie de menționat că valorile maxime ale CS au fost determinate în lotul pacienților I cu patologia virală condiționată de virus HBV – $4,5 \pm 0,4$ mmol/l ($p \leq 0,05$), fără diferență semnificativă cu lotul pacienților II (HCV) – $4,34 \pm 0,3$ mmol/l ($p \leq 0,05$), comparativ cu grupul de control $3,5 \pm 0,15$ mmol/l. Indexul Ritis a constituit în gr. I – 0,88, în gr. II – 0,47, în gr. III – 0,5, valoarea sa normală fiind 0,91–1,75. Nivelurile ridicate de enzime în serul sanguin în toate tipurile de hepatită

virală, cu excepția hepatitei delta, se caracterizează printr-un coeficient de Ritis scăzut și reprezintă, din punct de vedere prognostic, un semn nefavorabil al evoluției bolii. Un coeficient sub 1 indică o leziune pronunțată a hepatocitelor. Conform rezultatelor studiului, acest indice este scăzut mai pronunțat în cazul infecției virale HCV și HBV+HCV. În acest context este binevenit de apreciat raportul ASAT/ALAT pentru prognozarea evoluției bolii hepatice.

Discuții

Pătrunzând în hepatocite, virusurile hepatotrope B și C, pentru a iniția replicarea, interacționează cu sistemul imunitar al gazdei și interferează cu metabolismul lipidic, schimbând funcția ficatului, stabilindu-și propriul mod de control și procese de reglare. Există interrelații diferite dintre virusul hepatotrop și celula hepatică. Virusul C are un efect citopatic direct asupra hepatocitului, cu dezvoltarea sindromului de citoliză [15], iar virusul B are un efect imunologic indirect, care se reflectă clar în date noastre obținute [16].

Asocierea virusilor B + C în bolile hepatice cronicele potențează influența reciprocă dintre procesele de inflamație, insuficiența funcțională și dezvoltarea fibrozei ce duc la o încălcare a proceselor de biosinteză în ficat a lipoproteinelor, trigliceridelor și colesterolului seric [17].

Deregarea nivelului colesterolului pe fundalul sindromului de citoliză poate fi asociată cu o scădere a funcției sintetice a hepatocitelor pe fon de progresare a fibrozei hepatice. O proprietate necesară a tuturor virusurilor hepatotrope persistente pentru activitatea lor de viață: este formarea de structuri genetice stabile, în cursul diviziunii celulare, capabile de reproducere pe termen lung a genomilor virali, perturbând astfel funcționalitatea normală a tuturor celulelor hepatice. Virusii, pentru a iniția penetrarea în celulă, interacționează cu mai mulți factori. Virusul hepatitei C interacționează cu cel puțin 14 factori ai celulei gazdă, asigurând o infecție eficientă a celulelor [18]. Mecanismul de penetrare a virusurilor în hepatocit depinde de nivelul cantitativ al colesterolului intracelular și extracelular. Nivelul cantitativ al colesterolului în membrana virală, reglează absorbția virusilor. S-a dovedit că niveluri scăzute al CS, nu permite reproducerea particulelor virale noi în mod adecvat, unde compartimentul pre-Golgi post-ER joacă un rol deosebit, în acest proces [19].

Vorbind despre virusul hepatic B, particula de suprafață a antigenului HBV, sintetizată în membrana reticulului endoplasmatic al hepatocitelor (REH), se leagă de stratul său bi-lipidic gazdă și devine rezistentă la distrugere prin proteaze celulare. Ea pătrunde în lumenul REH și se elimină din hepatocit deja sub forma unei particule lipoproteice. Aproximativ 25% din complexul antigenic total de suprafață este format din lipide gazdă – fosfatidilcolină, trigliceride, colesterol și esteri CS. Polipeptida-co-transport Na+taurohlorat (NTCP) se leagă de proteina învelișului virusului HBV (preS1) cu formarea receptorului pentru penetrarea infecțiilor HBV și HDV în nucleu hepatocitelor [20]. Co-transportorul de acizi biliari NTCP Na+ suprimă capacitatea funcțională de a stimula absorbția acizilor biliari (AB) cu creșterea conversiei colesterolului în acizi

biliari și exprimarea genelor lipogene SREBP2, 3 hidroxil-3-metilglutaril-coenzima A, receptor LDL, AB sintază și ATP citrat liaza, implicate în metabolismul colesterolului și în sinteza AB cu menținerea circulației enterohepatice a AB [20]. NTCP afectează și infecția cu virusul hepatic C prin reglarea capacității acizilor biliari de a suprima activitatea genelor stimulate de interferon (ISG) [20].

Este interesant și important faptul descoperit recent că virusul infecției HBV este asociat cu sindromul metabolic, care modifică în primul rând funcția normală a organului, ducând în cele din urmă la leziuni hepatice [21]. HBV interacționează cu moleculele de colesterol pentru a recruta și răspândi infecția în celulele țintă, deși legarea la suprafața celulei rămâne neschimbată, sugerând că colesterolul din plicul viral este necesar pentru etapa ulterioară a fuziunii virale [21]. Steatoza hepatică datorată infecției cu HBV este cauzată în principal de proteina HBx prin creșterea nivelului speciilor de oxigen reactiv mitocondrial (ROS) și a stresului oxidativ și a expresiei crescute a proteinelor care leagă acizii grași din ficat. HBx în sine poate comunica, de asemenea, direct cu receptorul X al ficatului (LXR α), unul dintre principalii regulatori ai biosintezei colesterolului în ficat, crescând astfel nivelul proteinei de reglare 1 (SREBP1c) și lipogeneza [22].

Referitor la infecția cronică virală C, replicarea virală a HCV este strâns legată de lipidele celulei gazdă și afectează metabolismul lipidic. Studii recente au arătat necesitatea lipoproteinelor, precum și a receptorilor și enzimelor lor implicate în metabolismul lipidic, atât pentru penetrarea și replicarea în hepatocit cât și pentru secreția din celulă [18]. Virusul HCV intră în fluxul sanguin și se leagă de lipoproteine bogate în esteri de colesterol, care conțin apolipoproteine de suprafață E și B și formează complexul circulant denumit lipoviroparticulă (LVP). Complexul circulant al virionilor sintetizează epitopii învelișului viral, protejându-i virusul hepatitei C de controlul sistemului imunitar și joacă un rol important în evoluția cronică și dezvoltarea bolii pe termen lung [23].

Lipoviroparticulele pot pătrunde în hepatocite printr-un număr de receptori:

I – receptorul LDL (lipoproteine cu densitate mică) al hepatocitelor, care poate facilita, de asemenea, etapa de replicare a ciclului virusului hepatic C;

II – receptori de suprafață celulară, inclusiv Niemann-Pick C1-like 1 (receptor NPC1L1) pentru resorbția colesterolului [24].

III – receptori ai receptorilor B-acceptori de clasa I (SRB1), care ajută la stimularea absorbției colesterolului de către lipoproteine și interacționează cu glicoproteina E2 a plicului HCV, și alți receptori, care favorizează penetrarea virusului HCV [23].

Penetrând în interiorul celulei, virusul C se transformă, în acest proces el utilizează lipidele intracelulare, afectând metabolismul lipidic al unei gazde inițiind procesul

patofiziologic de stocare a lipidelor la nivelul ficatului cu dezvoltarea steatozei hepatice. El reglează lipogeneza de novo și biosinteza colesterolului prin activarea proteinei de legare a elementului de reglare a factorului transcripțional sterol (SREBP1) cu reducerea exportului de lipide prin interferarea excreției lipidelor de densitate joasă (very-low-density lipoprotein /VLDL) [23].

Infecțiile hepatotrope HBV și HCV, și boala hepatică metabolică asociată (BHMA/steatoza hepatică), sunt una dintre principalele cauze de patologie hepatică cronică la nivel mondial. Ei au propriile căi de semnalizare care pot duce la progresarea rapidă a proceselor de fibrozare a țesutului hepatic și au diferite mecanisme de afectare necroinflamatorie a hepatocitelor. La BHMA/steatoza hepatică histologic predominantă distrofia balonică a hepatocitelor, la hepatite cronice virale – necroză focară, periportală și portală, degenerația intralobulară, care dezvoltă pe fond de stres celular cu acumularea colesterolului liber. S-a dovedit că infecția cronică cu virusul hepatic B (factor-viral) în asociere cu boala hepatică grasă (în special metabolică asociată) crește riscul de a dezvolta fibroză de 3 ori, inflamația de 4 ori, și hepatocarcinom de 2,25 ori [25]. Procesele de fază acută și de inflamare la nivel hepatic, cauzate de infecția virală, pot afecta semnificativ metabolismul colesterolului la pacienții cu hepatită virală cronică. În patogenia hepatitei virale cronice, un rol important al factorilor metabolic și viral nu poate fi exclus, care poate accelera progresia bolii [26].

Studiul stării metabolismului CS în țesutul hepatic, în bolile hepatice cronice virale, va face aprecierea posibilităților conexiuni între tulburările metabolismului CS și relația dintre etiopatogeneza hepatitei cronice și cirozei hepatice, pentru a prezice evoluția și progresarea bolii [27]. Modificările colesterolului pot oferi un instrument-marcher biochimic pentru luarea deciziilor de a îmbunătăți răspunsul la tratament și favorizarea eliminării virale, dar și pentru aprecierea stadiului de dezvoltare a procesului hepatic patologic. S-a dovedit că corectarea factorilor metabolici duce la o îmbunătățire a rezultatelor clinice, biochimice și instrumentale la pacienții cu hepatită virală cronică [27].

Concluzii

1. Procesele la nivelul parenchimului hepatic cu apariția sindromului de citoliză în infecția virală cronică afectează semnificativ metabolismul colesterolului la pacienții cu hepatită virală cronică.

2. Prin determinarea nivelurilor enzimelor sindromului de citoliză ALAT și ASAT, concomitent cu indicatorului metabolismului lipidic, colesterolul, este posibilă monitorizarea eficientă și ușor accesibilă a stării metabolice a pacientului cu hepatite cronice virale.

3. La pacienții cu hepatită virală cronică este necesară monitorizarea sindromului de citoliză cu indicatorii metabolismului lipidic cu schimbarea concomitentă a managementului pacientului.

Bibliografie

1. Jefferies M, Rauff B, Rashid H, Lam T, Rafiq S. Update on global epidemiology of viral hepatitis and preventive strategies. *World J Clin Cases*. 2018;6(13):589-

599. doi:10.12998/wjcc.v6.i13.589
2. Lee YB, Ha Y, Chon YE, et al. Association between hepatic steatosis and the development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol*. 2019;25(1):52-64. doi:10.3350/cmh.2018.0040
 3. Fielding CJ, Fielding PE. Molecular physiology of reverse cholesterol transport. *J Lipid Res*. 1995;36(2):211-228.
 4. Serviddio G, Bellanti F, Villani R, et al. Effects of dietary fatty acids and cholesterol excess on liver injury: A lipidomic approach. *Redox Biol*. 2016;9:296-305. doi:10.1016/j.redox.2016.09.002
 5. Luo J, Yang H, Song BL. Mechanisms and regulation of cholesterol homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2020;21(4):225-245. doi:10.1038/s41580-019-0190-7
 6. DeBose-Boyd RA, Ye J. SREBPs in Lipid Metabolism, Insulin Signaling, and Beyond. *Trends Biochem Sci*. 2018;43(5):358-368. doi:10.1016/j.tibs.2018.01.005
 7. Li H, Yu XH, Ou X, Ouyang XP, Tang CK. Hepatic cholesterol transport and its role in non-alcoholic fatty liver disease and atherosclerosis. *Prog Lipid Res*. 2021;83:101109. doi:10.1016/j.plipres.2021.101109
 8. Cha JY, Repa JJ. The liver X receptor (LXR) and hepatic lipogenesis. The carbohydrate-response element-binding protein is a target gene of LXR. *J Biol Chem*. 2007;282(1):743-751. doi:10.1074/jbc.M605023200
 9. Braillon A. Cholesterol and hepatocellular carcinoma risk: reliable and actionable?. *Br J Cancer*. 2021;124(7):1339. doi:10.1038/s41416-020-01249-x
 10. Ioannou GN. The Role of Cholesterol in the Pathogenesis of NASH. *Trends Endocrinol Metab*. 2016;27(2):84-95. doi:10.1016/j.tem.2015.11.008
 11. Bremer CM, Bung C, Kott N, Hardt M, Glebe D. Hepatitis B virus infection is dependent on cholesterol in the viral envelope. *Cell Microbiol*. 2009;11(2):249-260. doi:10.1111/j.1462-5822.2008.01250.x
 12. Zhang J, Ling N, Lei Y, Peng M, Hu P, Chen M. Multifaceted Interaction Between Hepatitis B Virus Infection and Lipid Metabolism in Hepatocytes: A Potential Target of Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis B. *Front Microbiol*. 2021;12:636897. Published 2021 Mar 11. doi:10.3389/fmicb.2021.636897
 13. Sud A, Hui JM, Farrell GC, et al. Improved prediction of fibrosis in chronic hepatitis C using measures of insulin resistance in a probability index. *Hepatology*. 2004;39(5):1239-1247. doi:10.1002/hep.20207
 14. Lupaşco Iu. Hepatitele cronice virale B și C la adulți (factorii de risc, particularitățile clinico-evolutive, hormonal-metabolice, imunologice și optimizarea metodelor de tratament). Chișinău. 2017.
 15. Vendemiale G, Grattagliano I, Portincasa P, Serviddio G, Palasciano G, Altomare E. Oxidative stress in symptom-free HCV carriers: relation with ALT flare-up. *Eur J Clin Invest*. 2001;31(1):54-63. doi:10.1046/j.1365-2362.2001.00747.x
 16. Xia Y, Stadler D, Lucifora J, et al. Interferon- γ and Tumor Necrosis Factor- α Produced by T Cells Reduce the HBV Persistence Form, cccDNA, Without Cytolysis. *Gastroenterology*. 2016;150(1):194-205. doi:10.1053/j.gastro.2015.09.026
 17. Arain SQ, Talpur FN, Channa NA, Ali MS, Afridi HI. Serum lipid profile as a marker of liver impairment in hepatitis B Cirrhosis patients. *Lipids Health Dis*. 2017;16(1):51. Published 2017 Mar 1. doi:10.1186/s12944-017-0437-2
 18. Qian X, Wu B, Xu C, Qi Z. Hepatitis C Virus Infection Cycle-Specific MicroRNA Profiling Reveals Stage-Specific miR-4423-3p Targets RIG-I to Facilitate Infection. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:851917. Published 2022 Mar 24. doi:10.3389/fcimb.2022.851917
 19. Aizawa Y, Seki N, Nagano T, Abe H. Chronic hepatitis C virus infection and lipoprotein metabolism. *World J Gastroenterol*. 2015;21(36):10299-10313. doi:10.3748/wjg.v21.i36.10299
 20. Verrier ER, Colpitts CC, Bach C, et al. Solute Carrier Ntcp Regulates Innate Antiviral Immune Responses Targeting Hepatitis C Virus Infection of Hepatocytes. *Cell Rep*. 2016;17(5):1357-1368. doi:10.1016/j.celrep.2016.09.084
 21. Su HJ, Kao JH, Tseng TC, et al. Pathologic findings of patients with nonalcoholic fatty liver disease and the impact of concurrent hepatitis B virus infection in Taiwan. *J Formos Med Assoc*. 2020;119(10):1476-1482. doi:10.1016/j.jfma.2020.05.027
 22. Wu YL, Peng XE, Zhu YB, Yan XL, Chen WN, Lin X. Hepatitis B Virus X Protein Induces Hepatic Steatosis by Enhancing the Expression of Liver Fatty Acid Binding Protein. *J Virol*. 2015;90(4):1729-1740. Published 2015 Dec 4. doi:10.1128/JVI.02604-15
 23. Boyer A, Dumans A, Beaumont E, Etienne L, Roingard P, Meunier JC. The association of hepatitis C virus glycoproteins with apolipoproteins E and B early in assembly is conserved in lipoviral particles. *J Biol Chem*. 2014;289(27):18904-18913. doi:10.1074/jbc.M113.538256
 24. Sainz B Jr, Barretto N, Martin DN, et al. Identification of the Niemann-Pick C1-like 1 cholesterol absorption receptor as a new hepatitis C virus entry factor. *Nat Med*. 2012;18(2):281-285. Published 2012 Jan 8. doi:10.1038/nm.2581
 25. Choi HSJ, Brouwer WP, Zanjir WMR, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Is Associated With Liver-Related Outcomes and All-Cause Mortality in Chronic Hepatitis B. *Hepatology*. 2020;71(2):539-548. doi:10.1002/hep.30857
 26. Chen L, Dai J, Xie Q, Wang X, Cai W. Metabolic Risk Factors Are Associated with the Disease Severity and Prognosis of Hepatitis B Virus-Related Acute on Chronic Liver Failure. *Gut Liver*. 2022;16(3):456-464. doi:10.5009/gnl210449
 27. Lim CT, Goh GBB, Li H, et al. Presence of Hepatic Steatosis Does Not Increase the Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Chronic Hepatitis B Over Long Follow-Up. *Microbiol Insights*. 2020;13:1178636120918878. Published 2020 May 13. doi:10.1177/1178636120918878

Recepționat – 02.02.2023, acceptat pentru publicare – 19.07.2023

Autor corespondent: Tatiana Ghelimi, e-mail: glmtt14@gmail.com

Declarația de conflict de interes: Autorii declară lipsa conflictului de interes.

Declarația de finanțare: Cercetarea fost efectuată în cadrul Programului de Stat „Bolile cronice hepatice și pancreatice: aspecte nutriționale și chirurgicale” cu cifrul 20.80009.8007.37.

Citare: Ghelimi T, Lupaşco I, Dumbrava V, Berezovscaia E, Taran N, Golovatiuc L, Lupaşco D. Importanța aprecierii indicatorilor metabolismului lipidic în hepatite cronice virale [The importance of assessing indicators of lipid metabolism in chronic viral hepatitis]. *Arta Medica*. 2023;87(2):26-30.



DOI: 10.5281/zenodo.8212868
UDC: 616.65-002-007.61-089.87

ENUCLEERE TRANSURETRALĂ A PROSTATEI – UN NOU STANDARD FUNCȚIONAL ÎN TRATAMENTUL HIPERPLAZIEI BENIGNE DE PROSTATĂ

TRANSURETHRAL ENUCLEATION OF THE PROSTATE – A NEW FUNCTIONAL STANDARD IN THE TREATMENT OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA TREATMENT

Alexei Pleșacov¹, Igor Blohni¹, Ivan Vladanov¹, Ghenadie Scutelnic¹, Vitalii Ghicavii¹

¹ IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Obiective. Simptomele tractului urinar inferior, condiționate de hiperplazia benignă de prostată constituie unul din cele mai frecvente motive de adresare la medicul urolog a bărbaților în vârstă. În pofida existenței unui șir larg de metode conservative, acestea nu întotdeauna pot soluționa manifestările hiperplaziei benigne de prostată și foarte frecvent doar amână tratamentul chirurgical. Scopul lucrării este de a analiza eficiența funcțională a enucleerii transuretrale a prostatei cu utilizarea energiei bipolare și a Thulium:YAG laser.

Material și metode. În perioada 2020-2021, 45 pacienți cu hiperplazie benignă de prostată au suportat tratament chirurgical cu utilizarea metodelor de enucleere transuretrală a prostatei: ThuVEP (21 pacienți) și TUEB (24 pacienți). Toți pacienții au fost evaluați preoperator și postoperator (3 și 6 luni): IPSS, QoL, TRUS-P cudeterminarea urinei rezidualeși uroflowmetrie. Criteriile de includere au fost: vârsta ≤80 ani; volumul urinei reziduale ≥ 70ml; IPSS ≥20; Qmax ≤ 8,0ml/s.

Rezultate. În perioada de supraveghere a survenit o ameliorare semnificativă la 3 luni postoperator care a continuat să progreseze. Nu au fost observate diferențe semnificative între loturile de cercetare (ThuVEP și TUEB) în ceea ce privește modificările produse la investigarea prin ultrasunet și uroflowmetrie. O reducere similară a scorurilor simptomatice conform chestionarelor IPSS și QoL a fost raportată de către pacienți.

Concluzii. Utilizarea pe larg a enucleerii transuretrale a prostatei, poate substitui metodele clasice de tratament a hiperplaziei benigne de prostată, demonstrând eficiența funcțională înaltă indiferent de volumul preoperator al prostatei.

Cuvinte cheie: prostata, enucleere transuretrală

Summary

Objectives. Lower urinary tract symptoms, caused by benign prostatic hyperplasia, are one of the most common reasons to attend an urologist for older men. Despite the availability of a wide range of conservative methods, these may not always solve the symptoms of benign prostatic hyperplasia and often only delay the surgical treatment. The aim of this study is to analyze the functional effectiveness of transurethral enucleation of the prostate using bipolar energy and Thulium: YAG laser.

Material and methods. From 2020 to 2021, 45 patients with benign prostatic hyperplasia underwent surgical treatment using transurethral methods enucleation of the prostate enucleation: ThuVEP (21 patients) and TUEB (24 patients). All patients were evaluated preoperatively and postoperatively (at 3 and 6 months): IPSS, QoL, TRUS-P with residual urine determination and uroflowmetry. Inclusion criteria were: age ≤80 years; residual urine volume ≥70ml; IPSS ≥20; Qmax ≤ 8,0ml/s.

Results. During the follow-up period, there was a significant improvement at 3 months postoperatively, which continued to progress. There were no significant differences between the research groups (ThuVEP and TUEB) regarding ultrasound modifications and uroflowmetry. A similar reduction of symptomatic scores according to the IPSS and QoL questionnaires was reported by patients.

Conclusions. The widespread use of transurethral enucleation of the prostate can replace classical treatment methods of benign prostatic hyperplasia, demonstrating high functional effectiveness regardless of the preoperative prostate volume.

Keywords: prostate, transurethral enucleation

Introducere

Simptomele tractului urinar inferior (LUTS), condiționate de hiperplazia benignă de prostată (HBP), constituie unul din cele mai frecvente motive de adresare la medicul urolog a bărbaților în vârstă [1]. Este de remarcat faptul că, concomitent cu avansare în vârstă, incidența și severitatea LUTS este în creștere [2]. În pofida existenței unui șir larg de metode conservative, acestea nu întotdeauna

pot soluționa manifestările HBP și foarte frecvent doar amână inițierea tratamentului chirurgical. Actualmente, intervențiile transuretrale reprezintă metoda standard a managementului HBP de dimensiuni mici și medii [3,4]. În același timp, adenomectomia deschisă este indicată doar pacienților cu HBP voluminoasă și nu se mai utilizează în cazul glandelor prostatice cu volumul până la 80cm³[5], datorită traumatismului operator major. Utilizarea rezec-

ției transuretrale a prostatei (TUR-P), la pacienții cu HBP voluminoasă și chiar medie, necesită o experiență chirurgicală bogată, în lipsa cărei excizia țesutului prostatic nu va fi una completă cu menținerea LUTS.

O alternativă recent implementată a metodelor clasice (TUR-P, adenomectomie deschisă), reprezintă enucleerea transuretrală a prostatei [6-8]. Datorită disponibilității surselor alternative de energie (generatoare bipolare, laser) pentru utilizarea în chirurgia prostatei, a apărut posibilitatea de a standardiza tratamentul intervențional pentru pacienții care suferă de LUTS determinate de HBP, indiferent de volumul total al prostatei. Intervențiile cu utilizarea energiei electrice bipolare și laser au permis enucleerea și vapoenucleerea lobilor prostatici hiperplaziați (de la colicul seminal spre colul vezicii urinare) pe traiectul capsulei chirurgicale, obținând rezultatele morfologice și funcționale asemănătoare cu intervențiile clasice deschise. Primele tentative de a efectua enucleerea transuretrală de prostată au fost efectuate în anii '90 ai secolului trecut, însă, în lipsa surselor performante de energie și imposibilității de a evacua volume mari de țesut prostatic din lumenul vezicii urinare, au fost soldate cu eșec. Odată cu dezvoltarea tehnologiilor bipolare și laser (Holmium, Thulium laser), oportunitățile operatorii s-au extins semnificativ și au permis enucleerea țesuturilor hiperplaziate în întregime [9,10]. Implementarea ulterioară a morcelării transuretrale a deschis calea spre evacuarea lobilor prostatici voluminoși intraoperator prin abord transuretral. În același timp, enucleerea transuretrală a prostatei este o tehnică chirurgicală complexă, având la bază respectarea criteriilor anatomice (identificarea capsulei chirurgicale a prostatei și a sfîcterului urinar extern) și controlul siguranței chirurgicale (hemostază și morcelare cu precauție).

Material și metode

În perioada 2020-2021, 45 pacienți cu HBP au suportat tratamentul chirurgical cu utilizarea metodelor de enucleere transuretrală a prostatei. Au fost determinate 2 grupuri de cercetare, în dependență de modalitatea de tratament chirurgical efectuat: 21 pacienți au suportat vapoenucleerea transuretrală Thulium:YAG laser a prostatei (ThuVEP) și 24 pacienți – vapoenucleere transuretrală bipolară a prostatei (TUEB). Toți pacienții au fost evaluați preoperator și postoperator (3 și 6 luni) prin completarea Scorului Internațional a Simptomelor Prostatei (IPSS), Scorului calității vieții (QoL), ecografia prostatei cu aprecierea volumului urinei reziduale (PVR) și uroflowmetrie cu determinarea Qmax. Criteriile de includere în studiu au fost: HBP, vârsta ≤80 ani; volumul urinei reziduale ≥ 70ml; IPSS ≥20; Qmax ≤8,0 ml/s.

Enucleerea transuretrală a prostatei s-a efectuat în poziție de litotomie sub protecția anesteziei rahidiene. Ambele tehnici operatorii permit utilizarea soluției saline izotonice (sol. NaCl 0,9%) cu scop de irigare intraoperatorie a vezicii urinare. Pentru efectuarea ThuVEP a fost utilizat rezectoscopul Karl Storz 26Fr cu flux continuu și irigare salină în toate cazurile. Au fost utilizate setările de 80W ale laserului Thulium:YAG (Revolix Duo, LisaLaser, Germania)

pentru vapoenucleerea țesutului. Energia laser s-a aplicat prin fibra optică RigiFib 550mc cu emisie terminală. TUEB s-a efectuat utilizând rezectoscopul Karl Storz 26Fr cu flux continuu. În calitate de sursă de energie electrică bipolară s-a utilizat generatorul Karl Storz (200W la vaporizare și 120W la coagulare).

În pofida faptului că energia utilizată intraoperator a fost diferită, tehnica enucleerii a fost similară. Pentru vapoenucleere s-au aplicat metodele bilobară și trilobară, în dependență de tipul de creștere a HBP. După incizia mucoasei retrocolicului și crearea planului de disecție, s-a efectuat enucleerea pe traiectul de pseudocapsulă prostatică a nodurilor HBP cu controlul continuu al hemostazei.

Lobii prostatici enucleați au fost evacuați din lumenul vezicii urinare utilizând tehnica de rezecție a țesutului devascularizat pe pedicul sau prin intermediul morcelării. Pentru morcelare s-a utilizat morcelatorul Karl Storz Drillcut-X II Uro. La finele intervenției chirurgicale, tuturor pacienților a fost instalată sonda uretrovezicală autostatică biluminală de tip Foley 20Fr pentru drenarea postoperatorie a vezicii urinare. Țesutul înlăturat a fost expedit la examenul histologic. În cazul hematuriei pronunțate în perioada postoperatorie precoce s-a instalat sistemul de irigare continuă. După extragerea sondei uretrovezicale și restabilirea micțiilor, pacienții au fost supravegheați 24 ore în cadrul Secției Urologie.

Datele înregistrate au fost procesate utilizând tabelele Excel. Rezultatele sunt prezentate în valori absolute, relative și medii cu deviere standard, bazându-se pe principii statistice descriptive.

Tema studiului a fost aprobată cu aviz favorabil al Comitetului de Etică a Cercetării a Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" nr. 3 din 16.12.2019.

Rezultate

La înrolarea în studiu, pacienții au fost examinați cu scopul pregătirii preoperatorii. Loturile de cercetare au fost relativ omogene (tabelul 1).

Tabelul 1

Evaluare preoperatorie

| | ThuVEP | TUEB |
|-----------------------|---------------|-------------|
| Nr. pacienți | 21 | 24 |
| Vârsta, ani | 66±4 | 65±3 |
| Qmax, ml/s | 6,7±1,3 | 7,1±2,1 |
| IPSS | 26±3 | 25±2 |
| QoL | 5±1 | 5±1 |
| Volumul prostatei, ml | 83±17 | 78±14 |
| PVR, ml | 93±21 | 85±12 |

Analizând punctajul scorurilor IPSS și QoL, PVR și Qmax, concluzionăm că toți pacienții au prezentat indicații directe către inițierea tratamentului chirurgical. Efectuarea enucleerii transuretrale a prostatei a permis tratamentul minim invaziv al acestor pacienți. Rezultatele funcționale

obținute în urma supravegherii postoperatorii au dovedit reușita metodelor endourologice.

Primul control a relevat o ameliorare substanțială a intensității LUTS ce s-a menținut pe toată durata cercetării. Astfel, a fost remarcată o reducere de 19 puncte în urma ThuVEP și 17 puncte după TUEB, la 6 luni postoperator, ce prezintă un rezultat excelent. Reducerea punctajului IPSS a fost remarcat de către pacienți prin îmbunătățirea scorului QoL până la 4 puncte după ThuVEP și 4 puncte în urma TUEB, la 6 luni de supraveghere (tabelul 2).

Tabelul 2

Diminuarea intensității LUTS (45 pacienți)

| | Preoperator | Postoperator | |
|-------------|-------------|--------------|--------|
| | | 3 luni | 6 luni |
| IPSS | | | |
| ThuVEP | 26±3 | 11±2 | 7±1 |
| TUEB | 25±2 | 12±3 | 8±1 |
| QoL | | | |
| ThuVEP | 5±1 | 3±1 | 1±1 |
| TUEB | 5±1 | 3±1 | 1±1 |

Ameliorarea simptomatice a fost determinată de lichidarea obstrucției infravezicale determinate de HBP. Astfel, la finele perioadei de supraveghere, volumul prostatei s-a redus până la 22±4cm³ în grupul ThuVEP și 23±3cm³ la pacienții după TUEB. Este de remarcat faptul că valorile obținute au fost similare în loturile investigate. În urma soluționării obstrucției infravezicale s-a redus PVR, ce a influențat pozitiv simptomatice de stocare. Diminuarea PVR a survenit deja la 3 luni postoperator în ambele loturi și a fost condiționată de recuperarea postoperatorie rapidă. Rezultatele finale obținute au fost similare, PVR constituind 12±3ml în urma ThuVEP și 15±5ml în grupul TUEB (Tabel 3).

Tabelul 3

Ameliorarea parametrilor ultrasonografici (45 pacienți).

| Metoda de tratament aplicată | Preoperator | Postoperator, 3 luni | Postoperator, 6 luni |
|------------------------------|-------------|----------------------|----------------------|
| ThuVEP | | | |
| Volumul prostatei, ml | 83±17 | 24±2 (- 71,08 %) | 22±4 (- 73,49%) |
| PVR, ml | 93±21 | 23±6 (- 75,26%) | 12±3 (- 87,09%) |
| TUEB | | | |
| Volumul prostatei, ml | 78±14 | 25±3 (- 67,94%) | 23±3 (- 70,51%) |
| PVR, ml | 85±12 | 25±6 (- 70,58%) | 15±5 (- 82,35%) |

În urma tratamentului chirurgical efectuat, concomitent cu reducerea volumului de prostată și a PVR, a evoluat și calitatea jetului urinar. Modificările Qmax la 3 și 6 luni postoperator nu au avut diferențe importante, ce este determinat de vindecarea rapidă a lojei prostatice și

recuperare rapidă. Creșterea Qmax la pacienții după ThuVEP a constituit – 174,6% și a atins valorile medii de 19,1±1,3ml/s la 6 luni postoperator. În același timp, pacienții care au suportat TUEB au înregistrat creștere similară – 142,2%, atingând Qmax mediu de 17,2±1,5ml/s (tabelul 4).

Tabelul 4

Evoluția urodinamică postoperatorie (45 pacienți)

| Metoda de tratament aplicată | Qmax preoperator, ml/s | Qmax postoperator, ml/s | |
|------------------------------|------------------------|-------------------------|--------------------|
| | | 3 luni | 6 luni |
| ThuVEP | 6,7±1,3 | 17,4±1,1 (+159,7%) | 19,1±1,3 (+174,6%) |
| TUEB | 7,1±2,1 | 15,7±1,2 (+121,1%) | 17,2±1,5 (+142,2%) |

Ameliorarea semnificativă a actului micțional demonstrează eficiența ambelor metode de enucleere transuretrală a prostatei. Totodată, stabilitatea indicatorilor obținute în cadrul studiului, reflectă durabilitatea eficienței tehnicii de enucleere transuretrală a prostatei.

Discuții

Analiza rezultatelor obținute reflectă ameliorarea substanțială a stării pacienților în urma tratamentului chirurgical aplicat. Valorile rezultate în loturile de cercetare au fost similare, ceea ce atestă eficiența tehnicii de enucleere transuretrală a prostatei, indiferent de sursa de energie utilizată intraoperator. Astfel, a fost demonstrată diminuarea similară PVR în urma ThuVEP (12±3ml) și TUEB (15±5ml). Datele literaturii de specialitate susțin rezultatele studiului efectuat [11-13]. Totodată, îmbunătățirea jetului urinar, demonstrată în ambele loturi de cercetare, corespunde creșterii Qmax obținute de alți cercetători. Datele înregistrate denotă eficiența funcțională înaltă a metodelor de enucleere transuretrală a prostatei. În același timp, nu a fost observată dependența eficienței funcționale a acestor metode de volumul inițial al prostatei, ce este confirmat și de alte cercetări în domeniu. Y. Endo, în 2022, a demonstrat eficiența TUEB în tratamentul pacienților HBP de volum mediu și mare, și a raportat rezultate similare în ambele loturi [14]. Datele similare au fost publicate de B. Becker în 2019, ce demonstrează eficiența intervenției cu utilizarea laserului Thulium:YAG la pacienții cu volumul prostatic mare [11]. Ameliorarea intensității LUTS (IPSS, QoL), în urma normalizării actului micțional, s-a înregistrat la toți pacienții din studiu. J. Zhang în 2021 a publicat datele similare pentru pacienții ce au suportat enucleere transuretrală bipolară de prostată [15]. Totodată, A.J. Gross, în 2017, a obținut reducerea esențială a scorurilor simptomatice a pacienților după ThuVEP [16].

Este remarcabil faptul că eficiența metodelor investigate de enucleere transuretrală a prostatei este comparabilă cu rezultatele adenomectomiei deschise, descrise în literatura de specialitate, publicate de A. Garcia-Segui [17] și M.E. Elkoushy [18]. Totodată, recuperarea pacienților după tratament chirurgical deschis este mai lentă și mai dificilă [19, 20], intervenția având și o incidență impunătoare de complicații postoperatorii [20, 21], ce supune pacienții la un risc sporit.

Concluzii

Implementarea tehnicilor de enucleere transuretrală a prostatei permite tratamentul endourolologic al HBP, indiferent de volumul acesteia. Rezultatele funcționale ale enucleerii endoscopice a prostatei corespund eficacității

metodelor de bază utilizate la momentul actual – TUR-P și adenomectomie deschisă. Utilizarea pe larg a enucleerii transuretrale a prostatei poate substitui metodele clasice de tratament a HBP, păstrând radicalitatea intervenției clasice deschise și inofensivitatea chirurgiei endourolactice.

Bibliografie

1. Parsons JK, Wilt TJ, Wang PY, et al. Progression of lower urinary tract symptoms in older men: a community based study. *J Urol.* 2010;183(5):1915-1920. doi:10.1016/j.juro.2010.01.026
2. Chughtai B, Forde JC, Thomas DD, et al. Benign prostatic hyperplasia. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16031. Published 2016 May 5. doi:10.1038/nrdp.2016.31
3. Pham H, Sharma P. Emerging, newly-approved treatments for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hypertrophy. *Can J Urol.* 2018;25(2):9228-9237.
4. Gratzke C, Bachmann A, Descoteaux A, et al. EAU Guidelines on the Assessment of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms including Benign Prostatic Obstruction. *Eur Urol.* 2015;67(6):1099-1109. doi:10.1016/j.eururo.2014.12.038.
5. Leonardo C, Lombardo R, Cindolo L, et al. What is the standard surgical approach to large volume BPE? Systematic review of existing randomized clinical trials. *Minerva Urol Nefrol.* 2020;72(1):22-29. doi:10.23736/S0393-2249.19.03589-6
6. Li M, Qiu J, Hou Q, et al. Endoscopic enucleation versus open prostatectomy for treating large benign prostatic hyperplasia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2015;10(3):e0121265. Published 2015 Mar 31. doi:10.1371/journal.pone.0121265
7. Herrmann TR. Enucleation is enucleation is enucleation is enucleation. *World J Urol.* 2016;34(10):1353-1355. doi:10.1007/s00345-016-1922-3
8. Castellani D, Pirola GM, Pacchetti A, Saredi G, Dellabella M. State of the Art of Thulium Laser Enucleation and Vapoenucleation of the Prostate: A Systematic Review. *Urology.* 2020;136:19-34. doi:10.1016/j.urology.2019.10.022
9. Chung ASJ, Woo HH. Update on minimally invasive surgery and benign prostatic hyperplasia. *Asian J Urol.* 2018;5(1):22-27. doi:10.1016/j.ajur.2017.06.001
10. Aho T, Armitage J, Kastner C. Anatomical endoscopic enucleation of the prostate: The next gold standard? Yes!. *Andrologia.* 2020;52(8):e13643. doi:10.1111/and.13643
11. Becker B, Orywal AK, Gross AJ, Netsch C. Thulium vapoenucleation of the prostate (ThuVEP) for prostates larger than 85 ml: long-term durability of the procedure. *Lasers Med Sci.* 2019;34(8):1637-1643. doi:10.1007/s10103-019-02760-1
12. Giulianelli R, Gentile BC, Mirabile G, et al. Bipolar Plasma Enucleation of the Prostate (B-TUEP) in Benign Prostate Hypertrophy Treatment: 3-Year Results. *Urology.* 2017;107:190-195. doi:10.1016/j.urology.2017.05.021
13. Hirasawa Y, Kato Y, Fujita K. Transurethral Enucleation with Bipolar for Benign Prostatic Hyperplasia: 2-Year Outcomes and the Learning Curve of a Single Surgeon's Experience of 603 Consecutive Patients. *J Endourol.* 2017;31(7):679-685. doi:10.1089/end.2017.0092
14. Endo Y, Shimizu H, Akatsuka J, et al. Efficacy and Safety of Transurethral Enucleation with Bipolar Energy for Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia: Does Prostate Volume Matter?. *J Nippon Med Sch.* 2022;89(4):436-442. doi:10.1272/jnms.JNMS.2022_89-411
15. Zhang J, Wang Y, Li S, et al. Efficacy and Safety Evaluation of Transurethral Resection of the Prostate versus Plasmakinetic Enucleation of the Prostate in the Treatment of Massive Benign Prostatic Hyperplasia. *Urol Int.* 2021;105(9-10):735-742. doi:10.1159/000511116
16. Gross AJ, Orywal AK, Becker B, Netsch C. Five-year outcomes of thulium vapoenucleation of the prostate for symptomatic benign prostatic obstruction. *World J Urol.* 2017;35(10):1585-1593. doi:10.1007/s00345-017-2034-4
17. Garcia-Segui A, Angulo JC. Prospective study comparing laparoscopic and open adenomectomy: Surgical and functional results. Estudio prospectivo comparativo entre adenomectomía laparoscópica y abierta: resultados operatorios y funcionales. *Actas Urol Esp.* 2017;41(1):47-54. (English, Spanish) doi:10.1016/j.acuro.2016.04.008
18. Elkoushy MA, Elhilali MM. Management of Benign Prostatic Hyperplasia Larger than 100 ml: Simple Open Enucleation Versus Transurethral Laser Prostatectomy. *Curr Urol Rep.* 2016;17(6):44. doi:10.1007/s11934-016-0601-7
19. Wei HB, Guo BY, Tu YF, et al. Comparison of the efficacy and safety of transurethral laser versus open prostatectomy for patients with large-sized benign prostatic hyperplasia: A meta-analysis of comparative trials. *Investig Clin Urol.* 2022;63(3):262-272. doi:10.4111/icu.20210281
20. Cho JM, Moon KT, Lee JH, Choi JD, Kang JY, Yoo TK. Open simple prostatectomy and robotic simple prostatectomy for large benign prostatic hyperplasia: Comparison of safety and efficacy. *Prostate Int.* 2021;9(2):101-106. doi:10.1016/j.pnil.2020.11.004
21. Golomb D, Berto FG, Bjazevic J, et al. Simple prostatectomy using the open and robotic approaches for lower urinary tract symptoms: A retrospective, case-control series. *Can Urol Assoc J.* 2022;16(1):E39-E43. doi:10.5489/auaj.7351

Recepționat – 19.05.2023, acceptat pentru publicare – 15.07.2023

Autor corespondent: Alexei Pleșacov, e-mail: alex_pleshacov@mail.ru

Declarația de conflict de interese: Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Declarația de finanțare: Autorii declară lipsa de finanțare.

Citare: Pleșacov A, Blohni I, Vladanov I, Scutelnic G, Ghicavii V. Enucleere transuretrală a prostatei – un nou standard funcțional în tratamentul hiperplaziei benigne de prostată [Transurethral enucleation of the prostate – a new functional standard in the treatment of benign prostatic hyperplasia treatment]. *Arta Medica.* 2023;87(2):31-34.

DOI: 10.5281/zenodo.8212914
UDC: 616.36-002.2-074:577.125

INDICELE PROFILULUI LIPIDIC ÎN INFECȚIA CRONICĂ VIRALĂ B LIPID PROFILE DATA IN CHRONIC VIRAL B INFECTION

Elena Chirvas, Iulianna Lupașco, Inna Vengher, Elena Berezovscaia, Tatiana Ghelimi, Gheorghe Harea
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Laborator de cercetare gastroenterologie, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Introducere. Evoluția infecției cronice cu virusul hepatitei B (VHB) depinde de factori variați, condiționați de particularitățile virusului, dar și de cei ai gazdei, printre care un rol important le revine factorilor de risc metabolic. Acest impact este deosebit de important în boala VHB neactivă, în cazurile cu ADN-HBV scăzute, în supresia virologică eficientă după tratamentul cu nucleoz(t)ide.

Material și metode. Lotul de studiu s-a constituit din 76 pacienți cu infecție cronică HBV. Sublot A – 18 pacienți (23,7%) HBsAg pozitivi; Sublot B – 58 pacienți (76,3%) cu HBsAg negativ /anti HBcor total pozitiv. Lotul de control format din 90 de persoane practic sănătoase. La toți participanții în studiu au fost apreciați markerii infecției virale, profilul lipidic (colesterolul, lipidele de densitate scăzută (LDL), lipidele de densitate mare (HDL), trigliceride (TG)). Prelucrarea datelor s-a efectuat cu ajutorul pachetului de procesare statistică Excel 2016.

Rezultate. Nivelul colesterolului în lotul de studiu cu VHB a fost mai ridicat versus lotul de control (sănătos) ($p < 0,01$), în special, din contul pacienților cu HBsAg negativ/AntiHBcor pozitiv (sublot B), corelând cu vârsta în ambele loturi. Femeile au avut nivel mai ridicat al colesterolului vs bărbați în ambele loturi. Bărbații din lotul de studiu (cu VHB) s-au deosebit prin nivel de trigliceride mai crescut versus bărbații din lotul martor ($p < 0,05$), scădere a HDL-colesterolului ($p < 0,01$) și tendință de creștere a LDL-colesterolului.

Concluzii. Tulburările profilului lipidic, apreciate în acest studiu, susțin ipoteza inducției dislipidemiei de către infecția cu VHB, inclusiv în formele ei neactive HBsAg negative. Sunt necesare studii mai aprofundate în continuare pentru dezvoltarea interrelației infecției HBV cu factorii de risc metabolic.

Cuvinte cheie: infecție cronică VHB, profilul lipidic, hepatopatii cronice

Summary

Introduction. The evolution of chronic HBV infection depends on various factors, conditioned by the peculiarities of the virus, as well as by those of the host, among which metabolic risk factors play an important role. This impact is particularly important in inactive HBV disease, in cases with low HBV-DNA, in effective virological suppression after nucleoside(t)ide treatment.

Material and methods. The study group consisted of 76 patients with chronic HBV infection. Group A – 18 patients (23.7%) HBsAg positive; Group B – 58 patients (76.3%) with negative HBsAg /anti HBcor total positive. The control group consisted of 90 practically healthy people. In all participants in the study were evaluated markers of viral infection, lipid profile data (cholesterol, low-density lipids (LDL), high-density lipids (HDL), triglycerides (TG)). Data processing was carried out using the Excel 2016 statistical processing package.

Results. Cholesterol level in the HBV study group was higher versus the (healthy) control group ($p < 0.01$), especially in HBsAg negative/AntiHBcor positive patients (subgroup B), correlating with age in both groups. Women had higher cholesterol level vs men in both groups. The men in the study group (with HBV) were distinguished by higher triglyceride level compared to men in the control group ($p < 0.05$), decrease in HDL-cholesterol ($p < 0.01$) and tendency to increase LDL-cholesterol.

Conclusions. The disturbances of the lipid profile, appreciated in this study, support the hypothesis of the induction of dyslipidemia by HBV infection, including in its inactive HBsAg negative forms. Further in-depth studies are needed to reveal the interrelationship of HBV infection with metabolic risk factors.

Keywords: chronic HBV infection, lipid profile, chronic hepatopathies

Introducere

Infecția cu virusul hepatitei B (VHB) este o cauză principală a morbidității și mortalității legate de ficat [1] și reprezintă o problemă majoră de sănătate la nivel mondial, în special în regiunile endemice. În 2019, la nivel global, 296 de milioane de persoane trăiau cu infecție cronică HBV, iar anual se atestă 1,5 milioane de noi infecții. OMS estimează că în 2019, hepatita B a dus la aproximativ 820.000 de decese, în mare parte prin ciroză și carcinom hepatocelular [2]. Prevalența sindromului metabolic continuă să crească în paralel cu frecvența obezității, care este strâns asociată cu diabetul zaharat, cu bolile cardiovasculare sau chiar cu cancerul hepatic primar pe fundal de patologie hepatică

cronică [3, 4].

Deși, în Republica Moldova, morbiditatea prin hepatita virală acută B a scăzut de la 25,6/100.000 de locuitori în 1997 la 0,6/100.000 în 2018; prin hepatita virală C – de la 6,1/100.000 de locuitori la 1,0 /100.000; prin hepatita D – de la 1,0/100.000 de locuitori la 0,1/100.000 în 2018, țara este considerată în continuare o zonă cu endemicitate moderată a hepatitei virale, în special datorită ratelor mari de morbiditate prin hepatita virală cronică B și C (18,8 la 100.000 de locuitori în cazul hepatitei cronice B și 25,3 per 100.000 de locuitori pentru hepatita cronică C) [5]. Asocierea infecției VHB cu sindromul metabolic, cu rezistența la insulină și cu riscul de arterioscleroză este încă neconcludentă. În plus, obezitatea,

diabetul zaharat și sindromul metabolic pot accelera progresia bolilor hepatice la pacienții cu infecție cronică VHB și pot induce sinergic ciroza sau chiar dezvoltarea carcinomului hepatocelular [6].

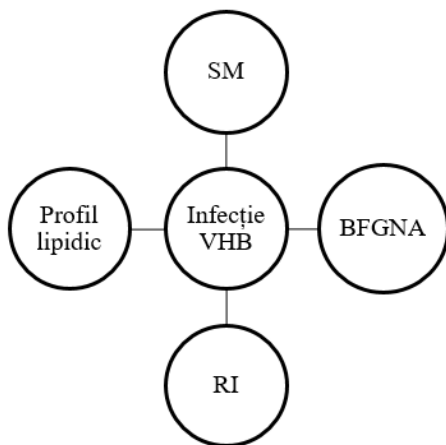


Figura 1. Asocierea infecției cronice VHB cu dereglările metabolice. Adoptat din [6]. (SM – sindrom metabolic, BFGNA - boala ficatului gras non-alcoolic, RI - rezistența la insulină)

Terapia pe termen lung cu analogi nucleoz(t)idici în infecția cronică cu virusul hepatitei B (VHB) este eficientă în suprimarea replicării virale, poate îmbunătăți histologia ficatului și poate reduce complicațiile legate de ficat [7]. Cu toate acestea, terapia analogică nucleoz(t)idică nu este o „capsulă magică” care poate elimina și preveni toate complicațiile legate de VHB, cu beneficiul terapiei atenuat în anumite subgrupuri de pacienți. De exemplu, într-un studiu asiatic populațional, analogul nucleozidic nu a reușit să reducă semnificativ incidența cancerului hepatic la pacienții vârstnici cronici cu VHB [8]. S-a demonstrat că parametrii metabolici joacă un rol important în evoluția infecției cronice cu virusul hepatitei C [9], dar interacțiunea factorilor metabolici cu infecția VHB cronică a fost studiată mai puțin. Există dovezi care arată că, similar infecției cronice cu virusul hepatitei C, factorii de risc metabolic pot juca un rol în procesul de afectare hepatică indusă de către infecție VHB cronică, adică pot influența istoricul natural și răspunsul la tratament la pacienții cu infecție VHB cronică [6].

În timp ce natura mecanică a interacțiunilor metabolice-VHB rămâne incertă, studiile efectuate pe diferite populații infectate cu VHB au demonstrat că steatoza hepatică, creșterea indicelui de masă corporală, diabetul zaharat sau o combinație a diferiților factori de risc metabolic sunt asociați cu un risc crescut de ciroză și carcinom hepatocelular [10, 11]. Impactul factorilor de risc metabolic este deosebit de important la pacienții cu absența activității virale, inclusiv la pacienții aflați la tratament cu supresie virală eficientă. Pe măsură ce proporția pacienților cu VHB cronici aflați la tratament crește la nivel mondial, sunt necesare studii longitudinale care determină riscurile relative ale diferiților parametri metabolici în ceea ce privește rezultatele clinice. Studiile ulterioare ar trebui să determine, de asemenea, dacă intervențiile metabolice pot îmbunătăți rezultatele bolii în infecția VHB cronică.

În ciuda dovezilor apărute referitor la factorii de risc metabolic care sunt asociați cu consecințele legate de VHB, o întrebare fundamentală rămâne fără răspuns: leziunile hepatice legate de VHB și de factorii metabolici sunt sinergice sau pur și simplu reprezintă două procese de boală independente și diferite? Studiile mecaniciste pentru investigarea interacțiunii lor sunt dificile din punct de vedere tehnic, în principal din cauza limitărilor modelelor actuale de animale cu VHB care nu sunt capabile să susțină întregul ciclu de viață al VHB, restricționând studiul interacțiunilor gazdă-virus [12].

Cu toate acestea, cea mai importantă întrebare clinică va fi amploarea impactului diferiților factori de risc metabolic asupra consecințelor clinice legate de VHB. Din dovezile disponibile, acest impact este deosebit de important în boala VHB neactivă [13, 14], fie la pacienții fără tratament cu niveluri de ADN VHB scăzute, fie la pacienții tratați cu nucleoz(t)ide cu supresie virologică eficientă. Proporția pacienților care primesc tratament pe termen lung crește în întreaga lume [15], în timp ce, în același timp, cohorta de pacienți cu VHB îmbătrânește, sugerând că prezența concomitentă a factorilor de risc metabolic va crește. Luată împreună, aceste date sugerează că impactul metabolic asupra evoluției bolii VHB va deveni din ce în ce mai predominant. În cele din urmă, vor fi necesare studii longitudinale bine concepute pentru a determina dacă intervențiile îndreptate către factorii

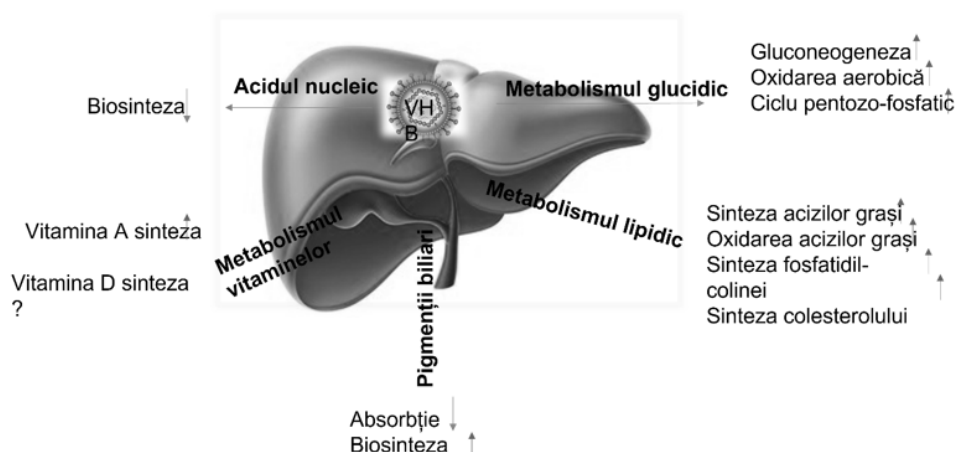


Figura 2. Modificări ale diferitor metabolisme hepatice induse de infecția cu virusul hepatitei B. Adaptare din [20].

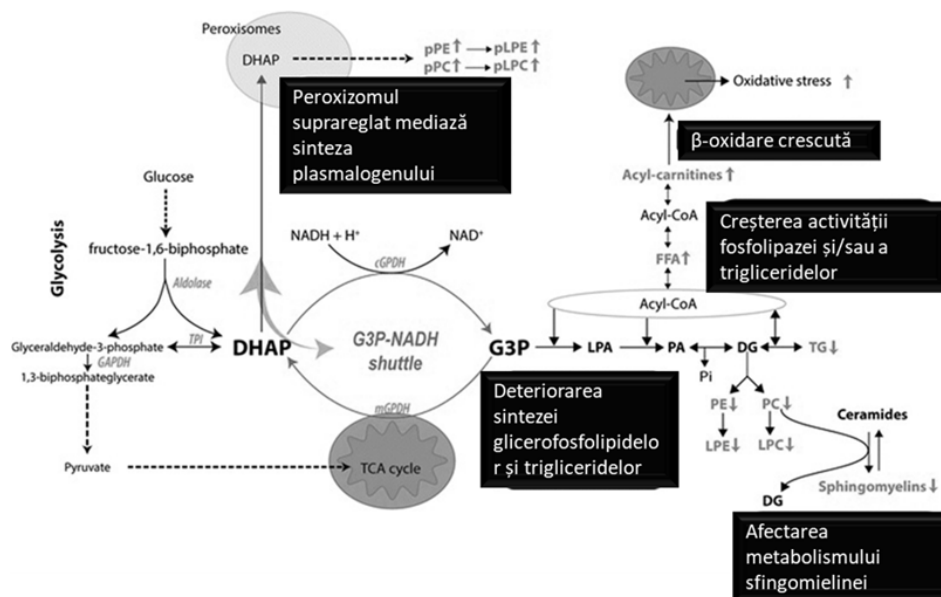


Figura 3. Alterări metabolice identificate în faza de imunotoleranță a infecției VHB cronice [19].

Au fost găsite niveluri crescute de specii de fosfolipide plasmalogen derivate din DHAP, acizi grași liberi și acil carnitina. S-a constatat o scădere semnificativă a glicerofosfolipidelor, trigliceridelor și sfinngomielinei, ceea ce sugerează deturnarea VHB a enzimei citosolice glicerol-3-fosfat dehidrogenază (GPDH), favorizând sinteza speciilor de lipide plasmalogenice. Speciile metabolice detectate sunt: G3P-NADH shuttle, pPE, pLPE, pPC, pLPC, PE, PC, LPE, LPC, acil-carnitina, sfinngomieline ca săgeata care indică reacția metabolică.

Legendă: DHAP – dihidroxiacetona fosfat, G3P – glicerol-3-fosfat, LPA – acid lizofosfatidic, PA – acid fosfatidic, DG – diacilglicerol, PE – fosfatidiletanolamină, PC – fosfatidilcolină, LPE – lizofosfatidiletanolamină, LPE – lizofosfatidiletanolamină, LPC – lizofosfatidiletanolamină plasmatică, Tg – trigliceride, FFA – acizi grași liberi, pLPE – plasmalogen lizofosfatidiletanolamină, pLPC – plasmalogen lizofosfatidilcolină, GAPDH – gliceraldehid-3-fosfat dehidrogenază, TPI – triozofosfat izomerază, cGPDH – glicerol-3-fosfat dehidrogenază citosolică, mGPDH – gliceraldehid-3-fosfat dehidrogenază mitocondrială

de risc metabolic, de exemplu, controlul glicemic în diabet sau pierderea în greutate, pot îmbunătăți rezultatele legate de VHB. Datele clinice despre această interacțiune metabolism - VHB se vor dovedi utile dacă dorim să îndeplinim obiectivul Organizației Mondiale a Sănătății de a elimina VHB ca o amenințare pentru sănătatea publică până în 2030 [16].

Ficatul este considerat organ central în reglarea nutrițională și metabolism. Nu este surprinzător faptul că infecția cronică cu VHB s-a dovedit a induce multiple modificări ale metabolismului lipidic al gazdei [17, 18].

Recent a fost arătată capacitatea infecției cu VHB de a dereglă metabolismul celulelor gazdă, inclusiv metabolismul lipidic, glucidic, proteic (și anume a aminoacizilor), dar și a vitaminelor, acizilor biliari și acizilor nucleici [18, 19] (Figura 2). Cu toate acestea, studiile anterioare au oferit câteva perspective pentru înțelegerea dereglărilor de metabolism induse de HBV în țesuturile hepatice și hepatocite, în timp ce alte organe care pot fi afectate de HBV au fost neglijate [20, 21]. Manifestările infecțiilor virale sunt, de obicei, sistemice și afectează nu doar un singur organ, dar mai multe organe și metabolisme, exercitând efecte extrahepatice.

În faza de imunotoleranță (IT) a infecției cronice VHB sunt prezente modificări majore ale lipidelor, cu creșterea cantității de acizi grași liberi, a acil-carnitinelor și plasmalogenilor, concomitent cu niveluri scăzute de trigliceride, fosfolipide (legate de ester) și sfinngomielină (Figura 3).

În cursul progresiei naturale a infecției cronice VHB s-au determinat niveluri crescute de colină, metionină și trigliceride cu lanț acilic foarte lung, împreună cu niveluri reduse de fosfatidilcolină și lizofosfatidilcolină, indicând un

metabolism perturbat al colinei. Deficitul sau lipsa colinei și a metioninei în dietă este puternic legată de dezvoltarea bolii ficatului gras nonalcoolic de la steatoză până la ciroză și hepatocarcinom [17, 22, 23]. În condiții de restricție alimentară a colinei, nivelurile reduse de fosfatidilcolină, o componentă critică a particulei de lipoproteine cu densitate foarte mică, afectează sinteza lipoproteinelor hepatice și duce la acumularea de trigliceride libere în hepatocite [24].

Scăderea speciilor de fosfatidilcolină în prezența nivelurilor ridicate de colină în timpul fazelor de reactivare imună (IA) și imuno-control (IC) susține ipoteza permanentă a deturnării cisternei G3P-NADH, afectând sinteza lipoproteinelor în timpul infecției VHB cronice, explicând totodată acumularea de trigliceride. Chiar și cu niveluri scăzute de acizi grași fără lanț lung în faza de control imun, nu s-a observat vreo atenuare a nivelurilor de trigliceride cu lanț lung în această fază. Nivelurile stabil crescute de betaină, sarcozină și metionină indică creșterea catabolismului colinei, în timp ce nivelurile crescute de metionină reflectă și leziunile hepatice [25, 26]. Studiile anterioare au demonstrat că factorii legați de gazdă au fost responsabili pentru dezvoltarea steatozei mai degrabă decât factorii virali [27, 28]. Datele obținute de Johannes C. Schoeman ș.a. (2016) sugerează că inițierea steatozei poate fi o consecință a deturnării de către virusul hepatitei B a metabolismului glicerofosfolipidic al gazdei, deoarece conținutul de grăsime hepatică este strâns corelat cu nivelul trigliceridelor serice [19].

O altă cale metabolică care reflectă progresia naturală a infecției cronice cu VHB este compusă din intermediari ai ciclului ureei: niveluri sporite de citrulină și ornitină, glutamat

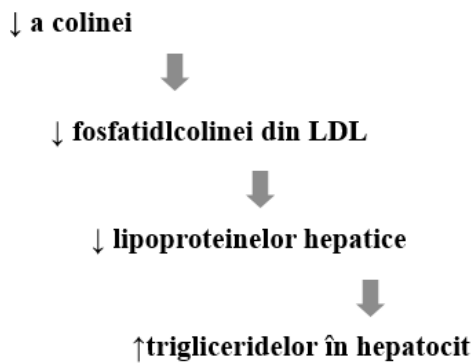


Figura 4. Cascada metabolică a colinei.

au fost detectate în fazele de control imun și, respectiv, în faza de reactivare imună HBeAg negativă. Ciclul ureei este activ predominant în hepatocite și este responsabil pentru detoxifierea amoniacului. Ciclul ureei dereglat precede manifestările histologice ale afectării hepatice ireversibile [18, 19] și, prin urmare, ar putea fi un marker de predicție pentru progresia și severitatea cronică a VHB.

Johannes C. Schoeman ș.a. (2016) au constatat în studiile sale o afectare a metabolismului glicerofosfolipidic al colinei în cele patru faze clinice ale VHB cronice, împreună cu creșterea nivelului trigliceridelor și nivelului intermediarilor ciclului ureei, ca amprentă metabolică hepatică a progresiei infecției cronice cu VHB [19]. Această amprentă metabolică este determinată de deturnarea de către HBV a complexului G3P-NADH, un jucător cheie în căile metabolice ale plasmalogenului, colinei și glicerofosfolipidelor. Lucrarea elegantă, realizată de Zeissig și colab. (2012), a demonstrat rolul lizofosfolipidelor ca specii de lipide antigenice endogene, capabile să inducă un răspuns imunologic de protecție, care a sporit clearance-ul VHB în timpul infecției acute [25]. Acest lucru poate presupune că, pe lângă redirectionarea metabolismului lipidic al gazdei pentru a produce plasmalogeni, deturnarea metabolismului glicerofosfolipidic în timpul infecției acute cu VHB ar putea acționa ca un comutator pentru a determina clearance-ul sau persistența VHB. Mai mult, metformina pe larg utilizată pentru diabet, care inhibă GPDH (*glycerol-3-phosphate dehydrogenase*) mitocondrială [26], parte a complexului G3P-NADH, s-a presupus că inhibă producerea și replicarea proteinelor HBV [29]. Deși a fost sigură, terapia suplimentară cu metformină nu a accelerat clearance-ul AgHBs la pacienții tratați cu entecavir în infecția VHB AgHBe negativă [30]. Aceste constatări contradictorii confirmă necesitatea investigării valorii terapeutice a complexului G3P-NADH în infecția cronică cu VHB [31].

Există și date contradictorii celor relatate mai sus. Conform metaanalizei care acoperă studii din China, Hong Kong, Coreea și Taiwan, riscul de dezvoltare a bolii ficatului gras nonalcoolic (BFGNA) a fost semnificativ mai mic la 8.272 de pacienți cu VHB decât la cei 111.631 de martori neinfecțiați [32]. Se relatează că infecția cronică VHB chiar protejează împotriva dezvoltării ficatului gras, în loc să-l promoveze. Mecanismul pe care încearcă să-l explice, se datorează probabil unei frecvențe mai mici a profilului dislipidemiei la pacienții cu infecție cronică VHB.

Mecanismele biologice potențiale ale acestei descoperiri includ următoarele. Studiile au raportat că pacienții cu infecție cu VHB au un nivel mai scăzut de trigliceride, ceea ce poate afecta dezvoltarea BFGNA [33]. În plus, studiile au sugerat că proteina HBV X poate inhiba secreția apolipoproteinei B, care este o componentă importantă a formării lipoproteinei cu densitate foarte scăzută și a lipoproteinei cu densitate scăzută [34]. În plus, alte studii au indicat asocierea dintre seropozitivitatea VHB și nivelurile scăzute ale colesterolului seric [35].

Dovezile acumulate sugerează că infecția cronică VHB are o asociere inversă cu toate profilurile lipidice, inclusiv colesterolul, TG, HDL-C și colesterolul cu lipoproteine cu densitate mică (LDL-C). De exemplu, un studiu de cohortă comunitar la scară largă care a implicat 56336 de rezidenți a constatat că seropozitivitatea VHB a avut o prevalență mai mică atât a hipertrigliceridemiei, cât și a hipercolesterolemiei [35].

Scopul studiului nostru a fost evaluarea profilului lipidic la pacienții cu **infecție cronică VHB**.

Material și metode

Lotul de bază a fost format din 76 pacienți cu infecție cronică VHB, dintre care: 18 pacienți (23,7%) au prezentat HBsAg pozitiv (sublotul A) și 58 pacienți (76,3%) au avut HBsAg negativ / anti HBcor total pozitiv (sublotul B). Lotul de control s-a compus din 90 de persoane care se considerau practic sănătoase. Vârsta medie în lotul subiecților cu infecție cronică VHB a constatat 41,97±1,18 ani (76 persoane): la bărbați – 41,23±1,6 ani (40 persoane) și la femei – 42,81±1,78 ani (36 persoane) ($p>0,05$). Vârsta medie în lotul de control, persoane care se consideră practic sănătoase, a fost 31,64±0,93 ani (90 persoane): la bărbați – 29,82±1,16 ani (54 persoane) și la femei – 34,39±1,44 ani (36 persoane) ($p<0,05$).

La toți participanții în studiu au fost apreciați markerii infecției virale, profilul lipidic: colesterolul, lipidele de densitate scăzută (LDL), lipidele de densitate mare (HDL), trigliceride (TG).

Pentru prelucrarea datelor, s-a folosit pachetul de analiză a datelor pentru procesarea statistică Excel 2016. Analiza statistică a constat în compararea valorilor medii prezentate ca $M \pm m$, unde: M - media aritmetică și m - eroarea standard a mediei (SEM). Formula pentru calcularea SEM: $m = \delta / \sqrt{n}$ unde σ - abaterea standard și n - numărul de observații din eșantion. Semnificația diferențelor a fost determinată folosind t-criterii Student (t). Semnificații corelate au fost apreciate după criteriul Pearson (r).

Avizul Comitetului de Etică a Cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" din Chișinău, Republica Moldova a fost acordat cu Nr10 de data de 28.12.2020. Toți participanții în mod voluntar au decis să participe la respectiva cercetare cu semnarea consimțământului informat.

Cercetarea a fost efectuată în cadrul Programului de Stat „Boliile cronice hepatice și pancreatice: aspecte nutriționale și chirurgicale” cu cifrul 20.80009.8007.37.

Rezultatele

Evaluând nivelul colesterolului, am determinat că în lotul de bază (infecție cronică VHB) nivelul colesterolului – $5,08 \pm 0,12$ mmol/l (73 persoane) a fost semnificativ mai mare față de lotul de control (sănătos) – $4,64 \pm 0,1$ mmol/l ($p < 0,01$).

Comparând nivelul colesterolului între sexe (între bărbați și femei) în cadrul fiecărui lot în parte, diferențe statistice s-au observat în lotul persoanelor cu infecție cronică VHB (bărbați – $4,81 \pm 0,15$ mmol/l vs femei – $5,39 \pm 0,18$ mmol/l) și în lotul de control (bărbați – $4,46 \pm 0,12$ mmol/l vs femei – $4,93 \pm 0,17$ mmol/l); prevalând la femei în ambele loturi ($p < 0,05$).

La bărbații lotului de bază (infecție cronică VHB) – $4,81 \pm 0,15$ mmol/l s-au observat doar tendințe de creștere a nivelului colesterolului față de bărbații lotului de control – $4,46 \pm 0,12$ mmol/l ($p > 0,05$; $t=1,82$), ceea ce s-a observat și la femei: lotul de bază – $5,39 \pm 0,18$ mmol/l vs femeile din lotul de control – $4,93 \pm 0,17$ mmol/l ($p > 0,05$; $t=1,85$).

S-a determinat o corelație pozitivă medie a nivelului colesterolului cu vârsta subiecților în lotul de control ($r = 0,486$; $p = 0,01$) și o corelație pozitivă slabă în lotul de bază (infecție cronică VHB) ($r = 0,240$; $p = 0,05$).

Corelație pozitivă medie a nivelului colesterolului cu vârsta subiecților s-a observat atât la femeile ($r = 0,518$; $p = 0,01$), cât și la bărbații lotului de control ($r = 0,388$; $p = 0,01$). De asemenea, o corelație pozitivă medie s-a relevat la femeile lotului de bază (infecție cronică VHB) ($r = 0,394$; $p = 0,05$).

Nivelul colesterolului la subiecții cu infecție cronică VHB, varianta serologică HBsAg negativ/AntiHBcor pozitiv (sublotul B) – $5,12 \pm 0,128$ mmol/l, a fost mai ridicat față de lotul de control – $4,64 \pm 0,11$ mmol/l ($p < 0,01$).

Nu s-a observat diferență statistic semnificativă, comparând nivelul colesterolului subiecților cu infecție cronică VHB, varianta serologică HBsAg pozitiv/AntiHBcor pozitiv (sublotul A) – $4,94 \pm 0,346$ mmol/l și cei din lotul de control ($p > 0,05$).

În interiorul lotului de subiecți cu infecție cronică VHB, între sublotul A (infecție cronică VHB, varianta serologică HBsAg pozitiv/AntiHBcor pozitiv) și B (infecție cronică VHB, varianta serologică HBsAg negativ/AntiHBcor pozitiv), de asemenea, nu s-au observat diferențe semnificativ statistice ale nivelului de colesterol.

Evaluarea nivelului trigliceridelor subiecților cu infecție cronică VHB, în comparație cu lotul de control, s-a observat doar tendință de majorare a nivelului trigliceridelor în lotul de bază (infecție cronică VHB) – $1,36 \pm 0,11$ mmol/l vs lotul de control – $1,017 \pm 0,14$ mmol/l ($t=1,93$; $p > 0,05$).

Nivelul trigliceridelor a fost mai ridicat la bărbații lotului de bază (infecție cronică VHB) – $1,63 \pm 0,16$ mmol/l (26 persoane) vs bărbații lotului de control – $1,01 \pm 0,18$ mmol/l (17 persoane) ($p < 0,05$).

Comparând nivelul LDL-colesterolului, s-a conturat o tendință de creștere a nivelului de LDL-colesterolului în lotul de bază (infecție cronică VHB) – $3,22 \pm 0,13$ mmol/l vs lotul de control – $2,817 \pm 0,183$ ($t=1,76$; $p > 0,05$).

Datele interesante au fost descoperite în contextul cercetării HDL-colesterolului. Comparând nivelul HDL-

colesterolului, în lotul de bază (infecție cronică VHB) – $1,22 \pm 0,06$ mmol/l s-a relevat o tendință de scădere vs lotul de control – $1,37 \pm 0,05$ mmol/l ($t= 1,89$; $p > 0,05$).

La bărbații lotului de bază (infecție cronică VHB) – $1,08 \pm 0,06$ mmol/l au fost mult mai joase valorile HDL-colesterolului față de bărbații lotului de control – $1,36 \pm 0,06$ mmol/l ($p < 0,01$).

Discuții

În studiul nostru au fost descoperite următoarele schimbări ale metabolismului lipidic:

Nivelul *colesterolului* la persoanele cu infecție cronică VHB a fost mai ridicat față de persoanele din lotul de control (sănătos), corelând cu vârsta în ambele loturi. Femeile au avut nivel mai ridicat al colesterolului vs bărbați în cadrul ambelor loturi.

La bărbații și femeile din lotul persoanelor cu infecție cronică VHB s-a conturat o tendință de creștere a nivelului colesterolului față de bărbații și femeile din lotul de control (sănătos), corelând nivelul colesterolului cu vârsta la ambele sexe în lotul de control și doar la femei a corelat nivelul colesterolului cu vârsta în lotul de bază (infecție cronică VHB).

Evaluând nivelul colesterolului printre subiecții cu infecție cronică VHB, doar la cei cu varianta serologică HBsAg negativ/AntiHBcor pozitiv (sublot B) s-au remarcat nivele mai ridicate ale colesterolului vs lotul de control (sănătos).

Nivel sporit de *trigliceride* s-a determinat la bărbații lotului de bază (infecție cronică VHB).

Comparând fracțiile colesterolului, s-a observat tendință de majorare a nivelului de LDL-colesterol și tendință de scădere a nivelului de HDL-colesterol în lotul de bază (infecție cronică VHB) vs lotul de control, cele mai semnificative diferențe statistice întâlnindu-se la bărbați.

Modificările spectrului lipidic, manifestate prin dislipidemie cu creșterea nivelului de colesterol, trigliceride, tendință de creștere a LDL-colesterolului și tendință de micșorare a HDL-colesterolului în serul persoanelor din lotul de bază (infecție cronică VHB), în cadrul studiului nostru, confirmă ipoteza înaintată de către o parte dintre cercetătorii străini în studiile anterioare [36], precum că infecție cronică VHB poate induce dislipidemia. Ficatul este implicat în sechestrarea, remodelarea și redistribuirea metaboliților lipidici, inclusiv lipoproteinele cu densitate joasă, lipoproteinele cu densitate mare, trigliceridele și colesterolul total [17]. Nivelurile ridicate de LDL pun mai mult colesterol în circulație și, prin urmare, cresc nivelul de colesterol plasmatic. Iar faptul că în lotul persoanelor cu infecție cronică VHB, varianta serologică HBsAg negativ/AntiHBcor pozitiv (sublot B) (posibila infecție ocultă) s-au relevat valori elevate ale colesterolului, denotă perturbări ale metabolismului lipidic și, în absența virusului, adică și în boala VHB neactivă, despre ce s-a menționat și-n alte lucrări din străinătate [37], ceea ce impune acțiuni suplimentare de cercetare, diagnostic și conduită terapeutică și la această categorie de pacienți. La pacienții cu infecție cronică VHB, sindromul metabolic ar putea crește riscul de progresie a fibrozei hepatice, ciroză

și dezvoltarea carcinomului hepatocelular (HCC) [38, 39]. Sindromul metabolic și componentele sale (dislipidemia, obezitatea, diabetul zaharat, etc.) pot accelera progresia bolii hepatice la pacienții cu infecție cronică cu VHB și pot fi asociați cu un răspuns redus la tratament în hepatita cronică B [10]. Efectul lor poate fi cel mai pronunțat la pacienții cu absența activității virale, inclusiv la pacienți pe termen lung cu terapie cu analogi nucleoz(t)idici.

O limitare în acest studiu o reprezintă dimensiunile relativ mai mici ale eșantioanelor care au fost utilizate pentru grupurile de testare și de control. Chiar dacă suntem conștienți de faptul că dimensiunea eșantionului poate influența interpretarea rezultatelor, suntem de părere că tendințele arătate în acest studiu vor contribui la înțelegerea mai amplă a efectului infecției cu virusul hepatitei B (VHB) asupra profilului lipidic la pacienții din Republica Moldova cu necesitatea de a prelungi cercetări în acest domeniu.

Reieșind din rezultatele obținute în studiile precedente și în studiul nostru, tulburările metabolice ar trebui gestionate în mod activ pentru a încetini progresia acestora, în special la pacienții cu infecție cronică VHB care au sindrom metabolic.

Modificarea stilului de viață și tratamentul tulburărilor metabolice trebuie efectuate pentru a reduce progresia bolii la pacienții cu infecție cronică VHB.

Concluzii

1. Tulburările profilului lipidic, reprezentate prin creșterea nivelului de colesterol, trigliceride, tendințe de creștere a LDL-colesterolului și micșorare a HDL-colesterolului în serul persoanelor cu infecție cronică VHB din acest studiu, fortifică ipoteza inducerii dislipidemiei de către infecția cronică cu VHB.

2. Determinarea nivelului crescut de colesterol la persoanele cu infecție cronică VHB, varianta serologică HBsAg negativ/AntiHBcor pozitiv, susține afirmația că în infecția cronică VHB neactivă se pot întâlni modificări ale metabolismului lipidic.

3. Rezultatele obținute impun necesitatea derulării în continuare a studiilor ce ar reflecta mai profund relația virusului infecției B cu organismul uman, prin prisma metabolismului lipidic și metabolomică, impactul acestei interrelații asupra sănătății indivizilor infectați cu VHB.

Bibliografie

1. Seto WK. Chronic hepatitis B and metabolic risk factors: A call for rigorous longitudinal studies. *World J Gastroenterol*. 2019;25(3):282-286. doi:10.3748/wjg.v25.i3.282.
2. World Health Organization. Key facts. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>. [Accessed 11 April, 2023].
3. Noubiap JJ, Nansseu JR, Lontchi-Yimagou E, et al. Global, regional, and country estimates of metabolic syndrome burden in children and adolescents in 2020: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022;6(3):158-170. doi:10.1016/S2352-4642(21)00374-6.
4. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2001;50(8):1844-1850. doi:10.2337/diabetes.50.8.1844.
5. Moldova National Program against viral hepatitis B, C and D for 2017-2021 (National program). Coalition For Global Hepatitis Elimination. The Task Force for Global Health. <https://www.globalhep.org/programs/moldova-national-program-against-viral-hepatitis-b-c-and-d-2017-2021-national-program>. [Accessed 11 April, 2023].
6. Wang CC, Tseng TC, Kao JH. Hepatitis B virus infection and metabolic syndrome: fact or fiction?. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30(1):14-20. doi:10.1111/jgh.12700.
7. Khoo T, Lam D, Olynyk JK. Impact of modern antiviral therapy of chronic hepatitis B and C on clinical outcomes of liver disease. *World J Gastroenterol*. 2021;27(29):4831-4845. doi:10.3748/wjg.v27.i29.4831.
8. Lee HW, Yip TC, Tse YK, et al. Hepatic Decompensation in Cirrhotic Patients Receiving Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(9):1950-1958.e7. doi:10.1016/j.cgh.2020.08.064.
9. Serfaty L. Metabolic Manifestations of Hepatitis C Virus: Diabetes Mellitus, Dyslipidemia. *Clin Liver Dis*. 2017;21(3):475-486. doi:10.1016/j.cld.2017.03.004.
10. Choe JW, Hyun JJ, Kim B, Han KD. Influence of Metabolic Syndrome on Cancer Risk in HBV Carriers: A Nationwide Population Based Study Using the National Health Insurance Service Database. *J Clin Med*. 2021;10(11):2401. doi:10.3390/jcm10112401.
11. Anstee QM, Reeves HL, Kotsiliti E, Govaere O, Heikenwalder M. From NASH to HCC: current concepts and future challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(7):411-428. doi:10.1038/s41575-019-0145-7.
12. Wang CC, Cheng PN, Kao JH. Systematic review: chronic viral hepatitis and metabolic derangement. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(2):216-230. doi:10.1111/apt.15575.
13. Yu MW, Lin CL, Liu CJ, Yang SH, Tseng YL, Wu CF. Influence of Metabolic Risk Factors on Risk of Hepatocellular Carcinoma and Liver-Related Death in Men With Chronic Hepatitis B: A Large Cohort Study. *Gastroenterology*. 2017;153(4):1006-1017.e5. doi:10.1053/j.gastro.2017.07.001.
14. Yu MW, Lin CL, Liu CJ, Wu WJ, Hu JT, Huang YW. Metabolic-Associated Fatty Liver Disease, Hepatitis B Surface Antigen Seroclearance, and Long-Term Risk of Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B. *Cancers (Basel)*. 2022;14(23):6012. doi:10.3390/cancers14236012.
15. Chien RN, Liaw YF. Current Trend in Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis B. *Viruses*. 2022;14(2):434. doi:10.3390/v14020434.
16. The global health sector strategies on, respectively, HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections 2022-2030. World Health Organization Draft GHSS 2022-2030 Version 2.0 - 20 Dec 2021. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/hq-hiv-hepatitis-and-stis-library/who_draft_ghss_hiv_hep_stis_2022-2030.pdf?sfvrsn=d49c7b49_18. [Accessed 11 April, 2023].
17. Quaye O, Amuzu BG, Adadey SM, Tagoe EA. Effect of Hepatitis B Virus (HBV) Infection on Lipid Profile in Ghanaian Patients. *Virology (Auckl)*. 2019;10:1178122X19827606. doi:10.1177/1178122X19827606.

18. Lan W, Wang Y, Zhou Z, Sun X, Zhang Y, Zhang F. Metabolic Regulation of Hepatitis B Virus Infection in HBV-Transgenic Mice. *Metabolites*. 2022;12(4):287. doi:10.3390/metabo12040287.
19. Schoeman JC, Hou J, Harms AC, et al. Metabolic characterization of the natural progression of chronic hepatitis B. *Genome Med*. 2016;8(1):64. doi:10.1186/s13073-016-0318-8.
20. Shi YX, Huang CJ, Yang ZG. Impact of hepatitis B virus infection on hepatic metabolic signaling pathway. *World J Gastroenterol*. 2016;22(36):8161-8167. doi:10.3748/wjg.v22.i36.8161.
21. Song M, Sun Y, Tian J, et al. Silencing Retinoid X Receptor Alpha Expression Enhances Early-Stage Hepatitis B Virus Infection In Cell Cultures. *J Virol*. 2018;92(8):e01771-17. doi:10.1128/JVI.01771-17.
22. Harada S, Taketomi Y, Aiba T, et al. The Lysophospholipase PNPLA7 Controls Hepatic Choline and Methionine Metabolism. *Biomolecules*. 2023;13(3):471. doi:10.3390/biom13030471.
23. Li Z, Wang F, Liang B, et al. Methionine metabolism in chronic liver diseases: an update on molecular mechanism and therapeutic implication. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):280. doi:10.1038/s41392-020-00349-7.
24. Al Rajabi A, Castro GS, da Silva RP, et al. Choline supplementation protects against liver damage by normalizing cholesterol metabolism in Pemt/Ldlr knockout mice fed a high-fat diet. *J Nutr*. 2014;144(3):252-257. doi:10.3945/jn.113.185389.
25. Zeissig S, Murata K, Sweet L, et al. Hepatitis B virus-induced lipid alterations contribute to natural killer T cell-dependent protective immunity. *Nat Med*. 2012;18(7):1060-1068. doi:10.1038/nm.2811.
26. Madiraju AK, Erion DM, Rahimi Y, et al. Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. *Nature*. 2014;510(7506):542-546. doi:10.1038/nature13270.
27. Azarkar G, Doosti Z, Osmani F, Ziaee M. Analysis Of Risk Factors For Nonalcoholic Fatty-Liver Disease In Hepatitis B Virus Infection: A Case-Control Study. *Hepat Med*. 2019;11:153-158. doi:10.2147/HMER.S211106.
28. Chen Y, Fan C, Chen Y, et al. Effect of hepatic steatosis on the progression of chronic hepatitis B: A prospective cohort and in vitro study. *Oncotarget*. 2017;8(35):58601-58610. doi:10.18632/oncotarget.17380.
29. Xun YH, Zhang YJ, Pan QC, et al. Metformin inhibits hepatitis B virus protein production and replication in human hepatoma cells. *J Viral Hepat*. 2014;21(8):597-603. doi:10.1111/jvh.12187.
30. Zhang W, Li YY, Shang QH, et al. Randomised controlled trial: effect of metformin add-on therapy on functional cure in entecavir-treated patients with chronic hepatitis B. *Ann Hepatol*. 2022;27(6):100745. doi:10.1016/j.aohep.2022.100745.
31. Quehenberger O, Dennis EA. The human plasma lipidome. *N Engl J Med*. 2011;365(19):1812-1823. doi:10.1056/NEJMra1104901.
32. Xiong J, Zhang H, Wang Y, et al. Hepatitis B virus infection and the risk of nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(63):107295-107302. doi:10.18632/oncotarget.22364.
33. Liu J, Yang HI, Lee MH, et al. Incidence and determinants of spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance: a community-based follow-up study. *Gastroenterology*. 2010;139(2):474-482. doi:10.1053/j.gastro.2010.04.048.
34. Chiang CH, Yang HI, Jen CL, et al. Association between obesity, hypertriglyceridemia and low hepatitis B viral load. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(3):410-415. doi:10.1038/ijo.2012.63.
35. Chen JY, Wang JH, Lin CY, et al. Lower prevalence of hypercholesterolemia and hyperglyceridemia found in subjects with seropositivity for both hepatitis B and C strains independently. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(11):1763-1768. doi:10.1111/j.1440-1746.2010.06300.x.
36. Kwarteng JK. Changes in Serum Lipids and other Biochemical Indices Associated with Liver Damage in Chronic Hepatitis B Infection. Kumasi, Ghana: University of Science and Technology (KNUST); 2013:54-63.
37. Yang L, Li T, Li W, et al. Occult Hepatitis B Virus Infection in Hyperlipidemia Patients. *Tohoku J Exp Med*. 2017;241(4):255-261. doi:10.1620/tjem.241.255
38. Wong GL, Chan HL, Yu Z, et al. Coincidental metabolic syndrome increases the risk of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis B--a prospective cohort study with paired transient elastography examinations. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(8):883-893. doi:10.1111/apt.12658.
39. Yu MW, Lin CL, Liu CJ, Yang SH, Tseng YL, Wu CF. Influence of Metabolic Risk Factors on Risk of Hepatocellular Carcinoma and Liver-Related Death in Men With Chronic Hepatitis B: A Large Cohort Study. *Gastroenterology*. 2017;153(4):1006-1017.e5. doi:10.1053/j.gastro.2017.07.001.

Recepționat – 19.05.2023, acceptat pentru publicare – 15.07.2023

Autor corespondent: Elena Berezovskaia, e-mail: elenaberezovskaia69@gmail.com

Declarația de conflict de interes: Autorii declară lipsa conflictului de interes.

Declarația de finanțare: Lucrarea este publicată în limitele Proiectului 20.80009.8007.37 „Bolile cronice hepatice și pancreatice: aspecte nutriționale și chirurgicale”.

Citare: Chirvas E, Lupașco I, Vengher I, Berezovskaia E, Ghelimiți T, Harea G. Indicele profilului lipidic în infecția cronică virală B [Lipid profile data in chronic viral B infection]. *Arta Medica*. 2023;87(2):35-41.

REVIEW ARTICLES



DOI: 10.5281/zenodo.8212962

UDC: 616.98:578.834.1-074:577.112

PROTEINA C REACTIVĂ – UN BIOMARKER PREDICTOR AL PROGNOSTICULUI NEFAVORABIL A INFECȚIEI COVID-19

C-REACTIVE PROTEIN – A BIOMARKER PREDICTING THE UNFAVORABLE PROGNOSIS OF THE COVID-19 INFECTION

Natalia Cernei^{1,2}, Ion Grabovschi³, Ruslan Baltaga¹

¹ Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 1 „Valeriu Ghereg”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

² Departamentul de anestezie și terapie intensivă, Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova;

³ Catedra de fiziologie a omului și biofizică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Rezumat

Obiective. Proteina C reactivă este un biomarker fezabil, ușor de interpretat și accesibil pe scară largă în majoritatea instituțiilor medicale, favorabil de utilizat în managementul pacienților cu COVID-19. Astăzi există o avalanșă de studii și dovezi care arată cert că proteina C reactivă este un biomarker-cheie al prognosticului negativ la pacienții gravi cu COVID-19.

Material și metode. Publicațiile au fost selectate din bazele de date PubMed, Hinari, SpringerLink și Google Search după cuvintele-cheie: „COVID-19”, „SARS-CoV-2”, „coronavirus”, „proteina C reactivă”, „biomarkeri”, „predicția severității”, care au fost folosite în diferite combinații pentru a maximiza randamentul căutării. Din 324 de articole integrale selectate, în bibliografia finală a lucrării au fost incluse 48 de publicații, care au fost considerate reprezentative pentru materialele publicate la tema acestui articol de sinteză.

Rezultate. Stabilirea gradului de severitate al pacienților cu COVID-19 rămâne o măsură absolut necesară, deoarece poate facilita în luarea deciziilor referitor la gestionarea forțelor, mijloacelor și manevrelor, precum și eficientizarea volumului de lucru și a succesiunii efectuării măsurilor de terapie intensivă. De fapt, proteina C reactivă nu este doar un marker al inflamației, dar este și un regulator important al proceselor inflamatorii. Nivelul acestei proteine corelează pozitiv și poate fi utilizat pe scară largă pentru a prezice severitatea, prognosticul și mortalitatea la pacienții cu COVID-19 pe lângă monitorizarea funcțiilor vitale, tratamentul suportiv, oxigenoterapie, suport ventilator și circulator.

Concluzii. Determinarea în serie a titrelor de proteină C reactivă în timpul monitoring-ului pacienților cu COVID-19 devine un algoritm de diagnostic de o importanță semnificativă în plasarea pacienților în unitatea de terapie intensivă, depistarea precoce a cazurilor severe, necesitatea implementării precoce a tehnicilor de ventilație non-invazive versus invazive, înregistrarea evoluției maladiei cu ameliorarea prognosticului.

Cuvinte-cheie: COVID-19, SARS-CoV-2, proteina C reactivă, biomarkeri, predicția severității

Summary

Objectives. C-reactive protein is a feasible, easy-to-interpret, and widely accessible biomarker in most medical institutions, favorable for use in the management of patients with COVID-19. Today there is a wide range of studies and evidences that clearly shows that C-reactive protein is a key biomarker of unfavorable prognosis in severe patients with COVID-19.

Material and methods. The publications were selected from the databases PubMed, Hinari, SpringerLink and Google Search by keywords: "COVID-19", "SARS-CoV-2", "coronavirus", "C-reactive protein", "biomarkers", "severity prediction", which were used in various combinations to maximize search yield. From 324 full articles selected, 48 publications were included in the final bibliography of the paper, which were considered representative of the materials published on the subject of this synthesis article.

Results. Establishing the degree of severity of patients with COVID-19 remains an absolutely necessary measure, as it can facilitate decision-making regarding the management of work, means and maneuvers, as well as streamlining the workload and the sequence of performing intensive care measures. In fact, C-reactive protein is not only a marker of inflammation, but is also an important regulator of inflammatory processes. The level of this protein correlates positively and can be widely used to predict severity, prognosis and mortality in patients with COVID-19 in addition to monitoring vital functions, supportive treatment, oxygen therapy, ventilatory and circulatory support.

Conclusions. The determination of C-reactive protein levels during the monitoring of patients with COVID-19 becomes a diagnostic algorithm of significant importance in the decision of patients admittance in the intensive care unit, the early detection of severe cases, the need for the early implementation of non-ventilation techniques - invasive versus non-invasive, recording the evolution of the disease with improved prognosis.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, C-reactive protein, biomarkers, severity predictors

Introducere

La sfârșitul lunii decembrie 2019, în provincia Wuhan (China) a fost raportat un focar de pneumonie atipică cauzată de un nou tip de coronavirus (SARS-CoV-2), contagiozitatea

și mortalitatea căruia a depășit chiar și cele mai sumbre prognosticuri. Astfel, două luni mai târziu, Organizația Mondială a Sănătății declară oficial stare de pandemie [1-3]. COVID-19, în funcție de severitate, este clasificată în

4 forme: ușoară, moderată, severă sau critică. Pacienții cu forma ușoară a maladiei prezintă (1) simptome clinice ușoare (febră, tuse, dificultăți de respirație, fatigabilitate) și (2) lipsa leziunilor pulmonare la radiografia cutiei toracice. Forma moderată a maladiei include: (1) simptome (febră și alte simptome ale tractului respirator), (2) leziuni caracteristice pneumoniei la radiografia cutiei toracice. Pentru a determina forma severă a COVID-19 a fost utilizat unul dintre următoarele criterii: (1) frecvența respiratorie semnificativ crescută ≥ 30 respirații/minut; (2) saturația cu oxigen $\leq 93\%$ în stare de repaus, (3) raportul dintre presiunea parțială a oxigenului arterial și fracțiunea oxigenului inspirat ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) ≤ 300 mmHg sau (4) progresarea evidentă a leziunii pulmonare la radiografia cutiei toracice $> 50\%$ în 24-48 de ore. Pacienții critici au fost luați în considerare dacă prezentau (1) frecvența respiratorie crescută semnificativ ≥ 30 respirații pe minut, (2) saturația cu oxigen $\leq 92\%$ în stare de repaus, (3) raportul $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg în pofida oxigenoterapiei, (4) necesitate în ventilația mecanică invazivă [1, 3-9].

Cazurile ușoare și moderate includ majoritatea pacienților afectați (81%), cazurile severe – 14% și cazurile critice – 5% din toate persoanele infectate. Până la 30% dintre pacienți necesită spitalizare, iar circa 17-20% dintre aceștia sunt internați în unitatea de terapie intensivă (UTI). Rata mortalității generale a pacienților cu COVID-19 este estimată la aproximativ 2,3%, iar rata mortalității pacienților cu COVID-19 admiși în UTI – 50-61,5% [10, 11, 12].

Spectrul clinic larg al infecției cu SARS-CoV-2 variază de la evoluție asimptomatică, ușoară, până la pneumonie virală severă, cu insuficiență respiratorie, sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS), complicații la distanță de organul primar afectat, unele severe, inclusiv decesul [13, 14].

Ponderea înaltă a pacienților cu evoluție severă, multiple complicații pulmonare, inclusiv la distanță, au creat probleme în organizarea activităților unităților de terapie intensivă în majoritatea țărilor. Pentru a stabili algoritmul de tratament al bolnavului cu COVID-19 și insuficiență respiratorie, este esențială cuantificarea severității afectării pulmonare, interpretarea adecvată a răspunsului fiziologic general și al comorbidităților asociate.

Prin urmare, managementul laborios și stabilirea gradului obiectiv de severitate a stării pacientului cu COVID-19 sunt misiuni de bază pentru a preveni rezultatele clinice precare și amenințarea asupra sistemului de sănătate. Este necesar de determinat unii biomarkeri fiabili care pot estima în mod rezonabil progresarea și severitatea COVID-19. Definirea unor markeri de severitate a maladiei poate contribui semnificativ la identificarea riscului pacienților, pot oferi o referință pentru managementul clinic al pacienților, pot ameliora prognosticul maladiei prin reducerea ratei de mortalitate cauzate de COVID-19 [1, 3, 4, 7, 15, 16, 17].

Deși, încă nu sunt disponibili indicatori de încredere care să prezică severitatea și progresarea infecției SARS-CoV-2, au fost realizate numeroase studii care au estimat mai mulți biomarkeri (proteina C reactivă, interleukina-6, lactat dehidrogenaza, albumina, procalcitonina, raportul neutrofile-limfocite, raportul proteina C reactivă-albumina, D-dimerii, feritina, troponina cardiacă, biomarkeri renali,

numărul de leucocite, limfocite și trombocite) pentru a constata posibilitatea prezicerii rezultatelor clinice și corelarea acestora cu severitatea afecțiunii COVID-19. Biomarkerii de laborator sunt mai puțin costisitori, mai rapid și mai ușor de obținuți [3, 9, 14-16, 18-21].

În faza de hiperinflamație sistemică a COVID-19, există o creștere semnificativă a citokinelor și biomarkerilor inflamatori: interleukina-2, interleukina-6, interleukina-7, factorul de stimulare a coloniilor de granulocite, proteina inflamatorie a macrofagelor 1- α , factorul de necroză tumorală- α , proteina C reactivă (PCR), feritina, procalcitonina și D-dimerii. Această etapă constă din cea mai severă manifestare a „furtunii de citokine”, care contribuie la dezvoltarea hiperinflamației excesive, sindromului de detresă respiratorie acută (ARDS), colapsului cardiopulmonar și sindromului de insuficiență organică multiplă [10, 17, 22].

Având în vedere că utilitatea PCR ca marker de prognostic pentru pacienții internați în spital cu COVID-19 rămâne în discuție, în această revizuire sistematică a literaturii ne-am axat pe PCR și corelarea acesteia cu severitatea, progresarea, prognosticul și mortalitatea la pacienții cu COVID-19.

În contextul celor expuse, **scopul studiului** efectuat a fost elaborarea unei sinteze narative a studiilor contemporane privind rolul proteinei C reactive în prognosticul rezultatelor clinice, în estimarea progresării și severității COVID-19.

Materiale și Metode

Publicațiile au fost selectate din bazele de date *PubMed*, *Hinari*, *SpringerLink* și *Google Search* după cuvintele-cheie: „COVID-19”, „SARS-CoV-2”, „coronavirus”, „proteina C reactivă”, „biomarkeri”, „predicția severității”, care au fost folosite în diferite combinații pentru a maximiza randamentul căutării.

Pentru selectarea avansată a surselor bibliografice au fost aplicate următoarele filtre: articole cu text integral, articole în limba engleză, articole publicate în perioada anilor 2020-2022. După procesarea informației identificate și în conformitate cu criteriile de căutare au fost selectate 324 de articole integrale. După excluderea înregistrărilor care nu au legătură cu scopul studiului, verificarea rezumatelor și textului integral ale articolelor, 39 de lucrări originale eligibile cu design diferit de studiu, inclusiv editoriale, articole de sinteză narativă, sistematică și meta-analiză, studii de caz-control și studii de cohortă, care conțineau informații despre PCR la pacienții cu COVID-19, au fost calificate eventual relevante pentru sinteza dată.

Adițional, a fost realizată o căutare în listele de referințe bibliografice ale surselor identificate în vederea evidențierii unor publicații suplimentare relevante, care nu au fost găsite în timpul căutării inițiale în bazele de date. După evaluarea acestor surse, au fost selectate, în cele din urmă, 48 de publicații relevante scopului trasat. În bibliografia finală a lucrării au fost incluse 48 de articole, care au fost considerate reprezentative pentru materialele publicate la tema acestui articol de sinteză.

Informația din publicațiile incluse în bibliografie a fost adunată, clasificată, evaluată și sintetizată, evidențiind principalele aspecte ale viziunii contemporane privind rolul PCR

la pacienții cu COVID-19, corelarea și precizarea rezultatelor clinice, severității și prognosticului maladiei COVID-19.

În scopul minimalizării riscului de erori sistematice (*bias*) în studiu, am efectuat căutări minuțioase în bazele de date pentru identificarea unui număr maxim de publicații relevante pentru scopul studiului, am evaluat numai studiile ce îndeplinesc criteriile de validitate, am utilizat criterii sigure de excludere a articolelor din studiu, am analizat atât cercetările care arată un rezultat pozitiv, cât și cercetările care nu pun în evidență beneficiul determinării PCR la pacienții cu COVID-19.

La necesitate, pentru precizarea unor noțiuni, au fost consultate surse adiționale de informație. Publicațiile duplicate, articolele care nu au corespuns cu scopul lucrării și care nu au fost accesibile pentru vizualizare integrală, articolele de recenzii, comentarii și scrisori, rapoartele de caz sau serii de cazuri, articole cu informații insuficiente, articole cu lipsa datelor despre concentrațiile PCR, studiile non-umane și studiile pe populații pediatrice (<17 ani) au fost excluse din lista publicațiilor, generate de motorul de căutare.

Rezultate și discuții

Spectrul clinic al infecției cu SARS-CoV-2 variază foarte mult, fapt care complică diagnosticul, prognosticul și monitorizarea. Mulți pacienți cu COVID-19 sunt asimptomatici sau prezintă simptome ușoare (febră, cefalee, tuse uscată sau tuse productivă (expectorantă), mialgie, diaree, hemoptizii și dispnee). La un subgrup dintre pacienți se dezvoltă inițial forma severă a bolii, la alți pacienți forma non-severă a maladiei se agravează și evoluează la o formă severă cu manifestare emergentă (confuzie, dureri toracice, hipoxemie, pneumonie și alte complicații care necesită terapie intensivă și ventilație mecanică în UTI). La examinare, aceste simptome clinice subiective pot fi interpretate cu mai multă încredere prin utilizarea unor markeri biologici (biomarkeri), care oferă valori obiective pe parcursul evoluției COVID-19. Progresarea clinică a maladiei este imprezvizibilă, poate evolua brusc și poate duce la complicații clinice critice care pun viața în pericol. Forma severă a infecției cu SARS-CoV-2 este considerată la pacienții cu hiperinflamație sistemică sau „furtună de citokine”, Cauza plasării majorității pacienților suferinzi de COVID-19 în unitățile de terapie intensivă este ARDS. Acest sindrom reprezintă o patologie severă, cu un tablou clinic morfopatologic unitar, care se caracterizează prin evoluție fulminantă, hipoxemie, micșorarea complianței pulmonare, prezența infiltratelor pulmonare și insuficiență respiratorie acută. Hipoxia tisulară, cauzată de ARDS, este principala cauză de declanșare a complicației COVID-19 la distanță de organul primar afectat, plămânii [1, 3-5, 12, 15, 21, 23-26].

Răspunsul inflamator are un rol critic în boala COVID-19, iar „furtuna inflamatorie de citokine” crește severitatea maladiei. La pacienții cu forme clinice ușoare de infecție cu SARS-CoV-2, macrofagele pulmonare activează răspunsul inflamator și fagocitoza virusului, răspunsurile imune innăscut și adaptiv pot inhiba eficient replicarea virusului. Cu toate acestea, la pacienții cu forme clinice severe sau critice cu COVID-19, integritatea barierei epiteliale alveolare și

endoteliale este grav deteriorată. Virusul SARS-CoV-2 atacă nu doar celulele epiteliale alveolare, dar și celulele capilare pulmonare cu extravazarea în lumenul alveolar a unui număr mare de componente seroase. La provocarea virusului SARS-CoV-2, macrofagele alveolare și celulele epiteliale eliberează un număr mare de citokine și chemokine. Monocitele și neutrofilele pot fi recrutate la locul infecției și fagocitează particule de virus și celule infectate, conducând la un răspuns inflamator necontrolat. În timpul acestui proces, imunitatea adaptivă nu este eficientă din cauza scăderii semnificative a numărului de limfocite și disfuncției imunitare mediată de celule T. Infecția virală necontrolată contribuie la infiltrarea severă a macrofagelor, agravând și mai mult leziunea pulmonară acută în contextul COVID-19 [7, 23].

Astfel, conform opiniei mai multor savanți, hiperinflamația sistemică sau „furtuna de citokine” are un rol crucial în fiziopatologia COVID-19 [17, 22].

Proteina C reactivă – date generale. PCR este un indicator nespecific al inflamației sistemice, indusă de diverși mediatori inflamatorii, atât în inflamația acută cât și în inflamația cronică, și un regulator activ al imunității innăscute. PCR nu este doar un biomarker excelent al inflamației, infecției și leziunilor tisulare, dar, de asemenea, participă direct în procesul patologic: contribuie la răspunsul inflamator prin eliberarea oxidului nitric și producția de citokine. Astfel, această proteină are un rol vital în protecția împotriva infecțiilor, prevenirea autoimunității și reglarea răspunsului inflamator [6, 7, 15, 21, 27, 28, 29].

PCR este o proteină plasmatică indusă de diverși mediatori inflamatori, în primul rând de IL-6, este produsă de celulele hepatice și o mică cantitate de macrofagi în zonele inflamatorii. Nivelul PCR crește în mai multe afecțiuni, cum ar fi inflamația, bolile cardiovasculare și infecția [3, 12, 15, 17, 18, 29, 30].

Nivelurile serice ale PCT sunt, de obicei, scăzute sau nedetectabile la indivizii sănătoși, sunt crescute în infecțiile bacteriene (>40 μg/mL) și sunt relativ scăzute în infecțiile virale (circa 20 μg/mL) și, prin urmare, pot fi folosite pentru a distinge infecțiile bacteriene de cele virale. Studiile recente au arătat că PCR corelează pozitiv cu severitatea diferitor infecții virale sau bacteriene. PCR este eliberată lent în circulație, cu excepția debutului stărilor de inflamație, de leziuni celulare sau de leziuni tisulare, când crește rapid, prin acțiunea citokinelor pro-inflamatorii, de la 6 până la 8 ore și are cel mai înalt vârf la 48 de ore de la debutul bolii. Nivelul PCR scade brusc de îndată ce infecția este rezolvată și poate reveni la intervalul normal. Astfel, PCR devine un marker util pentru monitorizarea severității maladiei [6, 7, 15, 27-31]. În acest sens, deși există markeri sangvini care par a fi asociați cu gradul de severitate și mortalitate, nivelul PCR crește brusc la pacienții infectați sever cu SARS-CoV-2 [27].

Determinarea clinică cantitativă a PCR are trei roluri diferite: (1) test de screening sensibil pentru un proces inflamator activ sau a leziunii tisulare; (2) monitorizarea activității, proporției și răspunsului la tratamentul unui proces patologic care declanșează un răspuns în fază acută și (3) marker foarte sensibil și util al infecției microbiene intercurrente [28, 29].

PCR lipsește, în mod normal, în infecțiile virale, în timp ce imunitatea adaptivă este esențială pentru eliminarea virusului SARS-CoV-2 și sindromul de activare a macrofagelor poate explica nivelul seric ridicat al PCR și contribuția acestuia la progresarea maladiei la acești pacienți [23]. Mai mult, un răspuns inflamator robust care apare în forma severă de COVID-19 poate determina o creștere semnificativă a nivelurilor PCR [32].

Proteina C reactivă la pacienții cu COVID-19. Unul dintre cele mai precoce răspunsuri la infecția virală sau bacteriană este activarea reactanților de fază acută, inclusiv PCR, feritina, amiloidul A seric, albumina, procalcitonina, viteza de sedimentare a eritrocitelor și citokinele proinflamatorii [9, 21, 27].

Răspunsul major în faza acută a PCR în COVID-19 a fost previzibil, în baza comportamentului cunoscut al acestei proteine în general și, în special, în infecțiile respiratorii virale severe. Inițial a fost constatat că valorile PCR corelează cu diametrul leziunilor pulmonare, reflectă severitatea COVID-19 (ușoară, moderată, severă sau critică) și prezic rezultatul clinic advers, așa cum este raportat în multe studii de cohortă, în mare parte mici, publicate în întreaga lume [6, 9, 18, 21, 28, 33, 34]. Două studii retrospective de cohortă au sugerat că PCR a avut rezultate mai bune decât alți parametri în prezicerea rezultatului advers la pacienții cu COVID-19 [33, 35]. În plus, nivelul seric al PCR la internare a fost identificat ca un factor de diferențiere moderat al severității bolii [33]. Mai mult, un studiu de amploare și câteva revizuri sistematice ale literaturii și meta-analize, care au analizat mai multe dintre principalele consecințe clinice ale COVID-19 sever, au demonstrat semnificația clinică și biologică prognostică a PCR ca marker al activității, extinderii, severității și mortalității maladiei COVID-19 [1, 3, 17, 36].

PCR activează complementul, o componentă importantă a sistemului imunitar nespecific (innăscut), induce producerea citokinelor pro-inflamatorii, ameliorează fagocitoza și induce apoptoza, care, împreună cu tendința inflamatorie în evoluția COVID-19, poate conduce la un rezultat sever [13, 15, 23, 30, 37]. IL-6 este cea mai semnificativă citokină, este principalul declanșator al „furtunii de citokine”, este principalul inductor al PCR și direct corelează cu nivelurile acestei proteine la pacienții cu COVID-19. Cu toate acestea, activitatea PCR ca factor capabil să inducă un status inflamator cu implicarea în evoluția severă a maladiei COVID-19, nu a fost evaluată pe larg încă [6, 9, 15, 21, 23, 28, 29, 30, 37].

Multe studii au sugerat utilitatea PCR-ului ca biomarker de prognostic în infecțiile acute și cronice, inclusiv malarie, febra Dengue și hepatita virală C [15]. Importanța clinică a PCR la pacienții cu COVID-19 a fost demonstrată în două studii retrospective unicentrice în China. Studiile au relevat că majoritatea pacienților cu stadiu sever au avut un nivel semnificativ mai mare al PCR, comparativ cu cohorta non-severă: 100 mg/L versus 9,65 mg/L, respectiv ($p < 0,001$) [1, 33] și 57,9 mg/L versus 33,2 mg/L, respectiv ($p < 0,001$) [4, 18]. Un alt studiu retrospectiv a relevat nivel mai înalt al PCR la pacienții cu COVID-19 și manifestări clinice severe la scanarea prin tomografie computerizată, comparativ cu cei cu manifestări moderate și ușoare. Persoanele decedate din

cauza COVID-19 au avut un nivel mai mare de PCR (85,3 mg/L), comparativ cu pacienții rămași în viață și externați (53,5 mg/L) [1]. Un studiu din Iran a raportat că pacienții cu nivelul PCR $> 64,8$ mg/dL au avut mai multe șanse de a avea complicații severe, cu o sensibilitate de 70,05% și specificitate de 70,59% a fost asociat cu decesul pacienților cu COVID-19 în spital [38]. Mai mult, nivelul ridicat al PCR corelează cu unele complicații frecvente la pacienți cu COVID-19 (șoc, ARDS, leziune renală acută și leziune cardiacă acută) și poate fi un biomarker promițător pentru evaluarea mortalității [5, 13, 34, 38]. Nivelul PCR ≥ 220 mg/dL, determinat în prima săptămână de internare, crește riscul de deces de 7,73 iar riscul de tromboembolism venos (TEV) de 2,17 ori, rezultatele fiind statistic semnificative ($p < 0,001$) [39]. Pentru a distinge pacienții cu COVID-19 confirmat, care se poate agrava în timpul tratamentului, un studiu de cohortă a justificat valorile țintă ale testelor de laborator efectuate la internare. Pentru PCR această valoare era de 14,3 mg/L [16].

În stadiul incipient al COVID-19, nivelurile PCR corelează pozitiv cu diametrul leziunilor pulmonare și severitatea maladiei [8, 16]. Un studiu, realizat în Statele Unite ale Americii, a constatat că nivelurile semnificativ ridicate ale PCR corelează cu un prognostic prost pentru supraviețuirea pacienților. Astfel, nivelul PCR a fost un instrument simplu, rapid și rentabil de estimare a severității leziunii, care poate ajuta la ghidarea opțiunilor terapeutice la pacienții cu COVID-19 [1, 31]. În plus, un studiu din Turcia și un studiu din Iran au concluzionat că parametrii inflamatori, inclusiv PCR, au fost asociați cu severitatea infecției cu SARS-CoV-2 și ar putea fi folosite ca factori de risc potențial importanți pentru progresarea maladiei și prezicerea mortalității [1, 38, 40].

Prin urmare, multiple studii au constatat o creștere bruscă a nivelului PCR în rândul pacienților cu formă severă a COVID-19, comparativ cu persoanele cu forme non-severe (ușoare și moderate) [1, 25, 27, 33, 41]. Analiza alterărilor pulmonare, evaluate prin tomografie computerizată, a evidențiat o asociere pozitivă cu nivelul PCR. Mai mult, nivelul ridicat de PCR este determinat până la apariția leziunilor pulmonare, conferind acesteia o valoare predictivă a severității. Cu cât cifrele inițiale ale PCR sunt mai mari, cu atât va fi mai severă leziunea pulmonară și șansele de dezvoltare ARDS devin iminente [7, 15, 37]. În plus, a fost evidențiată o corelație inversă între nivelurile crescute ale PCR cu reducerea presiunii parțiale a oxigenului arterial în raportul PaO₂/FiO₂, sugerând că PCR este și un predictor al instalării insuficienței respiratorii acute [37].

Prin urmare, nivelul PCR poate fi cel mai eficient și mai sensibil biomarker în prezicerea progresării afecțiunii, în diagnosticul precoce și managementul adecvat al complicațiilor COVID-19 [1, 3, 27, 37].

Deoarece modificările nivelului PCR apar până la debutul afectării pulmonare, acest indicator ar putea fi utilizat clinic pentru a prezice prognosticul și severitatea COVID-19 până la debutul progresării maladiei și a manifestării simptomelor clinice [15].

Un review sistematic a literaturii și meta-analiză, realizat pe 25 de studii retrospective de cohortă cu un total de

5.350 de participanți, a evidențiat o asociere a PCR cu un rezultat slab compozit crescut (mortalitatea, forma severă de COVID-19, ARDS și necesitatea internării în UTI – RR (riscul relativ) 1,84; 95% ÎI 1,45-2,33; $p < 0,001$), cu subgrupul sever de COVID-19 (RR 1,41; 95% ÎI 1,14-1,74; $p < 0,01$), cu necesitatea internării în UTI (RR 1,96; 95% ÎI 1,40-2,74; $p < 0,001$), dar nu și cu mortalitatea separat (RR 2,95; 95% ÎI 0,90-9,68; $p = 0,07$). Valoarea PCR ≥ 10 mg/L are o sensibilitate de 51%, specificitate de 88% și raportul de probabilitate pozitiv de 4,1. Autorii, în baza dovezilor, au sugerat valoarea limită a PCR crescute ≥ 10 mg/L, chiar dacă valorile limită mai mari ar putea reflecta un rezultat mai slab. PCR serică poate fi folosită nu doar ca marker de prognostic, dar și pentru a monitoriza ameliorarea afecțiunii COVID-19 [17].

Altă revizuire sistematică a literaturii și meta-analiză, realizată pe 32 de studii retrospective de cohortă care reflectă datele la 10.491 de pacienți confirmați cu COVID-19, a demonstrat asocierea PCR crescute (> 10 mg/L) cu rezultatul slab compozit, care a inclus internarea în UTI, saturația cu oxigen $< 90\%$, utilizarea ventilației mecanice invazive, forma severă a maladiei și mortalitatea în spital (RR 4,37; 95% ÎI 3,37-5,68; $p < 0,00001$). Deoarece meta-analiza a inclus studii din diferite zone geografice, rezultatele oferă constatări globale, care pot fi generalizate și pot fi utilizate în practica clinică ca un biomarker precoce pentru a identifica persoanele cu risc ridicat, a ghida tratamentul și internarea, a îmbunătăți prognosticul și reduce rata mortalității pacienților cu COVID-19 [3].

Yitbarek G. și coautorii, într-o revizuire sistematică a literaturii, au evidențiat un nivel mediu semnificativ mai mare al PCR la pacienții cu COVID-19 sever (81,28 mg/L), comparativ cu pacienții cu COVID-19 ușor (33,27 mg/L). Aceeași tendință a fost constatată în toate cele 15 studii retrospective de cohortă cu un total de 15.434 de participanți [1].

O revizuire sistematică a literaturii și meta-analiză, realizată pe 18 studii cu 3278 de pacienți cu COVID-19, inclusiv 732 de pacienți cu rezultate slabe, și un studiu retrospectiv de cohortă cu 456 de pacienți cu forma moderată a COVID-19 au demonstrat că nivelurile ridicate ale PCR la internare sunt asociate cu forma severă a maladiei și sunt predictive pentru un prognostic nefavorabil – hipoxie, internare în UTI, necesitatea ventilației mecanice, ARDS sau deces [35, 42].

Altă revizuire sistematică a literaturii și meta-analiză a 16 studii eligibile, care au cuprins 1896 de pacienți cu COVID-19 supraviețuitori și 849 de cazuri de non-supraviețuitori, a demonstrat un rol semnificativ al PCR în rezultatele infecției cu SARS-CoV-2. Pacienții decedați de COVID-19 au prezentat concentrații semnificativ mai mari de PCR în comparație cu supraviețuitorii ($p = 0,000$). A fost constatată o asociere semnificativă a PCR cu mortalitatea, iar persistența nivelurilor ridicate a acestei proteine la indivizii decedați de COVID-19 sugerează că PCR este un predictor pentru letalitatea indusă de SARS-CoV-2 [13].

Rezultatele altor studii, de asemenea, au confirmat corelația nivelului PCR cu severitatea infecției cu SARS-CoV-2 și mortalitatea prin COVID-19: la pacienții cu forme severe, comparativ cu cei cu forme non-severe, nivelul PCR

și durata spitalizării erau semnificativ mai mari [1, 6, 7, 8, 11, 12, 15, 24, 26, 27, 31, 37, 41, 43, 44], nivelul PCR a fost mai mare în rândul pacienților decedați, comparativ cu pacienții supraviețuitori [1, 9, 15, 23, 27, 33, 37, 38, 41, 44, 45, 46], pacienții internați în UTI, comparativ cu pacienții spitalizați în secția COVID-19, au prezentat niveluri mai ridicate de PCR [47], nivelul PCR determinat la internarea pacienților cu COVID-19 sever a fost semnificativ mai mare, comparativ cu grupul de pacienți non-sever, și corela semnificativ cu mortalitatea [1, 15, 45]. A fost observată o asociere semnificativă între concentrațiile PCR și agravarea pacienților non-severi cu COVID-19 [27]. Un studiu realizat în Marea Britanie a demonstrat cu o semnificație puternică că cel mai exact predictor al decesului la pacienții cu COVID-19 a fost IL-6, urmată de PCR [1, 48].

Prin urmare, nivelul PCR poate fi un biomarker independent pentru a determina severitatea, evoluția unui prognostic nefavorabil a formei severe și mortalitatea la pacienții cu COVID-19. Tendințele în dinamică ale cifrelor PCR, comparativ cu nivelul inițial, combinate cu evoluția manifestărilor clinice și necesitatea intervențiilor terapeutice, oferă mai multe date prognostice care contribuie la un management meticulos. La fiecare creștere cu 1 unitate a nivelului PCR, probabilitatea dezvoltării formei severe a COVID-19 crește cu 5% [1, 6, 15, 24, 27, 28, 33, 37, 43, 45, 48].

Așadar, majoritatea studiilor au demonstrat că infecția cu SARS-CoV-2 se caracterizează printr-o reacție inflamatorie exuberantă, în special în forma severă a maladiei. Este important de a determina un biomarker care ar putea identifica precoce starea de progresie a maladiei la pacienții asimptomatici sau cu forma ușoară a infecției. PCR este un biomarker independent, accesibil, ușor de interpretat dar și un regulator important ale proceselor inflamatorii. Nivelul acestei proteine corelează pozitiv și poate fi utilizat pentru a prezice severitatea, prognosticul și mortalitatea la pacienții cu COVID-19, pentru a prezice precoce probabilitatea progresării maladiei în cazurile asimptomatice și la pacienții cu forme ușoare ale infecției. Pentru prezicerea prognosticului și severității COVID-19, PCR poate fi utilizată clinic chiar înainte de progresarea maladiei și manifestarea simptomelor clinice. Determinarea în serie a nivelurilor PCR în timpul monitorizării pacienților cu COVID-19 poate avea o importanță semnificativă pentru clinicieni în stratificarea pacienților pentru transferul în UTI, depistarea precoce a cazurilor severe, necesitatea ventilației mecanice invazive, evoluția benefică a maladiei cu ameliorarea prognosticului [1, 5, 15, 18, 23, 27, 30, 43, 47].

Concluzii

1. Proteina C reactivă este un biomarker fezabil, ușor de interpretat și accesibil pe scară largă în majoritatea centrelor medicale, favorabil de utilizat în managementul pacienților cu COVID-19.

2. Proteina C reactivă nu este doar un marker al inflamației, dar este și un regulator important al proceselor inflamatorii. Nivelul acestei proteine corelează pozitiv și poate fi utilizat pentru a prezice severitatea, prognosticul și mortalitatea pe

lângă monitorizarea funcțiilor vitale, tratamentul suportiv, oxigenoterapie, suport ventilator și circulator. la pacienții cu infecția SARS-CoV-2.

3. Pentru ghidarea tratamentului și monitorizarea pacienților, prezicerea prognosticului și severității COVID-19, proteina C reactivă poate fi utilizată clinic chiar înainte de progresarea maladiei și manifestarea simptomelor clinice. Determinarea în serie a nivelurilor proteinei C reactive în timpul monitoring-ului pacienților cu COVID-19 devine un algoritm de diagnostic de o importanță semnificativă în plasarea pacienților în unitatea de terapie intensivă, depis-

tarea precoce a cazurilor severe, necesitatea implementării precoce a tehnicilor de ventilație non-invazive versus invazive, înregistrarea evoluției maladiei cu ameliorarea prognosticului.

4. În pofida faptului că studiile efectuate susțin noțiunea de utilizare a PCR, biomarker al severității COVID-19, ca indice cu semnificație clinică, nu reprezintă totuși un „standard de aur”. Cercetările viitoare, realizate la nivel mondial, necesită a fi focusate pe studiul rolului proteinei C reactive în patogeniza infecției COVID-19 ca și biomarker specific de laborator.

Bibliografie

1. Yitbarek GY, Walle Ayehu G, Asnakew S, et al. The role of C-reactive protein in predicting the severity of COVID-19 disease: A systematic review. *SAGE Open Med.* 2021;9:20503121211050755. Published 2021 Oct 11. doi:10.1177/20503121211050755
2. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Published 2020. Accessed April 1, 2023.
3. Malik P, Patel U, Mehta D, et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid Based Med.* 2021;26(3):107-108. doi:10.1136/bmjebm-2020-111536
4. Kermali M, Khalsa RK, Pillai K, Ismail Z, Harky A. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 - A systematic review. *Life Sci.* 2020;254:117788. doi:10.1016/j.lfs.2020.117788
5. Sadeghi-Haddad-Zavareh M, Bayani M, Shokri M, et al. C-Reactive Protein as a Prognostic Indicator in COVID-19 Patients. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2021;2021:5557582. Published 2021 Apr 23. doi:10.1155/2021/5557582
6. Liu F, Li L, Xu M, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol.* 2020;127:104370. doi:10.1016/j.jcv.2020.104370
7. El-Shabrawy M, Alsadik ME, El-Shafei M, et al. Interleukin-6 and C-reactive protein/albumin ratio as predictors of COVID-19 severity and mortality. *The Egyptian Journal of Bronchology.* 2021;15(1):5. doi:10.1186/s43168-021-00054-1.
8. Gong J, Dong H, Xia QS, et al. Correlation analysis between disease severity and inflammation-related parameters in patients with COVID-19: a retrospective study. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):963. Published 2020 Dec 21. doi:10.1186/s12879-020-05681-5
9. Tjendra Y, Al Mana AF, Espejo AP, et al. Predicting Disease Severity and Outcome in COVID-19 Patients: A Review of Multiple Biomarkers. *Arch Pathol Lab Med.* 2020;144(12):1465-1474. doi:10.5858/arpa.2020-0471-SA
10. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant.* 2020;39(5):405-407. doi:10.1016/j.healun.2020.03.012
11. Ghahramani S, Tabrizi R, Lankarani KB, et al. Laboratory features of severe vs. non-severe COVID-19 patients in Asian populations: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res.* 2020;25(1):30. Published 2020 Aug 3. doi:10.1186/s40001-020-00432-3
12. Keddie S, Ziff O, Chou MKL, et al. Laboratory biomarkers associated with COVID-19 severity and management. *Clin Immunol.* 2020;221:108614. doi:10.1016/j.clim.2020.108614
13. Sahu BR, Kampa RK, Padhi A, Panda AK. C-reactive protein: A promising biomarker for poor prognosis in COVID-19 infection. *Clin Chim Acta.* 2020;509:91-94. doi:10.1016/j.cca.2020.06.013
14. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* 2020;95(7):834-847. doi:10.1002/ajh.25829
15. Fazal M. C-Reactive Protein a Promising Biomarker of COVID-19 Severity. *The Korean Journal of Clinical Laboratory Science.* 2021;53(3):201-207. doi:https://doi.org/10.15324/kjcls.2021.53.3.201
16. Statsenko Y, Al Zahmi F, Habuza T, Gorkom KN, Zaki N. Prediction of COVID-19 severity using laboratory findings on admission: informative values, thresholds, ML model performance. *BMJ Open.* 2021;11(2):e044500. Published 2021 Feb 26. doi:10.1136/bmjopen-2020-044500
17. Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis.* 2020;14:1753466620937175. doi:10.1177/1753466620937175
18. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):762-768. doi:10.1093/cid/ciaa248
19. Zavalaga-Zegarra HJ, Palomino-Gutierrez JJ, Ulloque-Badaracco JR, et al. C-Reactive Protein-to-Albumin Ratio and Clinical Outcomes in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Trop Med Infect Dis.* 2022;7(8):186. Published 2022 Aug 16. doi:10.3390/tropicalmed7080186
20. Elshazli RM, Toraih EA, Elgaml A, et al. Diagnostic and prognostic value of hematological and immunological markers in COVID-19 infection: A meta-analysis of 6320 patients. *PLoS One.* 2020;15(8):e0238160. Published 2020 Aug 21. doi:10.1371/journal.pone.0238160
21. Feng X, Li S, Sun Q, et al. Immune-Inflammatory Parameters in COVID-19 Cases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:301. Published 2020 Jun 9. doi:10.3389/fmed.2020.00301
22. Choudhary S, Sharma K, Silakari O. The interplay between inflammatory pathways and COVID-19: A critical review on pathogenesis and therapeutic options. *Microb*

- Pathog. 2021;150:104673. doi:10.1016/j.micpath.2020.104673
23. Luan YY, Yin CH, Yao YM. Update Advances on C-Reactive Protein in COVID-19 and Other Viral Infections. *Front Immunol.* 2021;12:720363. Published 2021 Aug 10. doi:10.3389/fimmu.2021.720363
24. Wang G, Wu C, Zhang Q, et al. C-Reactive Protein Level May Predict the Risk of COVID-19 Aggravation. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(5):ofaa153. Published 2020 Apr 29. doi:10.1093/ofid/ofaa153
25. Sukrisman L, Sinto R. Coagulation profile and correlation between D-dimer, inflammatory markers, and COVID-19 severity in an Indonesian national referral hospital. *J Int Med Res.* 2021;49(11):3000605211059939. doi:10.1177/03000605211059939
26. 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;92(7):791-796. doi:10.1002/jmv.25770
27. Ali N. Elevated level of C-reactive protein may be an early marker to predict risk for severity of COVID-19. *J Med Virol.* 2020;92(11):2409-2411. doi:10.1002/jmv.26097
28. Pepys MB. C-reactive protein predicts outcome in COVID-19: is it also a therapeutic target?. *Eur Heart J.* 2021;42(23):2280-2283. doi:10.1093/eurheartj/ehab169
29. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update [published correction appears in *J Clin Invest.* 2003 Jul;112(2):299]. *J Clin Invest.* 2003;111(12):1805-1812. doi:10.1172/JCI18921
30. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol.* 2018;9:754. Published 2018 Apr 13. doi:10.3389/fimmu.2018.00754
31. Potempa LA, Rajab IM, Hart PC, Bordon J, Fernandez-Botran R. Insights into the Use of C-Reactive Protein as a Diagnostic Index of Disease Severity in COVID-19 Infections. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;103(2):561-563. doi:10.4269/ajtmh.20-0473
32. Hariyanto TI, Japar KV, Kwenandar F, et al. Inflammatory and hematologic markers as predictors of severe outcomes in COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2021;41:110-119. doi:10.1016/j.ajem.2020.12.076
33. Luo X, Zhou W, Yan X, et al. Prognostic Value of C-Reactive Protein in Patients With Coronavirus 2019. *Clin Infect Dis.* 2020;71(16):2174-2179. doi:10.1093/cid/ciaa641
34. Wang L. C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. *Med Mal Infect.* 2020;50(4):332-334. doi:10.1016/j.medmal.2020.03.007
35. Cheng B, Hu J, Zuo X, et al. Predictors of progression from moderate to severe coronavirus disease 2019: a retrospective cohort. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(10):1400-1405. doi:10.1016/j.cmi.2020.06.033
36. Smilowitz NR, Kunichoff D, Garshick M, et al. C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19. *Eur Heart J.* 2021;42(23):2270-2279. doi:10.1093/eurheartj/ehaa1103
37. Mosquera-Sulbaran JA, Pedrañez A, Carrero Y, Callejas D. C-reactive protein as an effector molecule in Covid-19 pathogenesis. *Rev Med Virol.* 2021;31(6):e2221. doi:10.1002/rmv.2221
38. Javanian M, Bayani M, Shokri M, et al. Clinical and laboratory findings from patients with COVID-19 pneumonia in Babol North of Iran: a retrospective cohort study. *Rom J Intern Med.* 2020;58(3):161-167. doi:10.2478/rjim-2020-0013
39. Gonçalves FAR, Besen BAMP, Lima CA, et al. Use and misuse of biomarkers and the role of D-dimer and C-reactive protein in the management of COVID-19: A post-hoc analysis of a prospective cohort study. *Clinics (Sao Paulo).* 2021;76:e3547. Published 2021 Dec 8. doi:10.6061/clinics/2021/e3547
40. Acar E, Demir A, Yıldırım B, Kaya MG, Gökçek K. The role of hemogram parameters and C-reactive protein in predicting mortality in COVID-19 infection. *Int J Clin Pract.* 2021;75(7):e14256. doi:10.1111/ijcp.14256
41. Chaudhary R, Garg J, Houghton DE, et al. Thromboinflammatory Biomarkers in COVID-19: Systematic Review and Meta-analysis of 17,052 Patients. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2021;5(2):388-402. doi:10.1016/j.mayocpiqo.2021.01.009
42. Yamada T, Wakabayashi M, Yamaji T, et al. Value of leukocytosis and elevated C-reactive protein in predicting severe coronavirus 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020;509:235-243. doi:10.1016/j.cca.2020.06.008
43. Chen W, Zheng KI, Liu S, Yan Z, Xu C, Qiao Z. Plasma CRP level is positively associated with the severity of COVID-19. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2020;19(1):18. Published 2020 May 15. doi:10.1186/s12941-020-00362-2
44. Tian W, Jiang W, Yao J, et al. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;92(10):1875-1883. doi:10.1002/jmv.26050
45. Kazemi E, Soldoozi Nejat R, Ashkan F, Sheibani H. The laboratory findings and different COVID-19 severities: a systematic review and meta-analysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2021;20(1):17. Published 2021 Mar 16. doi:10.1186/s12941-021-00420-3
46. Rahayu R, Winarto W, Nasihun T. Interleukin-6 and C-reactive Protein on Admission as Predictor of Mortality in Severe COVID-19 Patients: A Retrospective Cohort Study. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences.* 2022;10(B):227-231. doi:https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.7968
47. Cillóniz C, Torres A, García-Vidal C, et al. The Value of C-Reactive Protein-to-Lymphocyte Ratio in Predicting the Severity of SARS-CoV-2 Pneumonia. *Arch Bronconeumol.* 2021;57:79-82. doi:10.1016/j.arbres.2020.07.038
48. Stringer D, Braude P, Myint PK, et al. The role of C-reactive protein as a prognostic marker in COVID-19. *Int J Epidemiol.* 2021;50(2):420-429. doi:10.1093/ije/dyab012

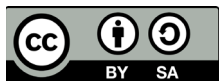
Recepționat – 16.12.2022, acceptat pentru publicare – 06.07.2023

Autor corespondent: Natalia Cernei, e-mail: nataliacernei1@gmail.com

Declarația de conflict de interes: Autorii declară lipsa conflictului de interes.

Declarația de finanțare: Autorii declară lipsa de finanțare.

Citare: Cernei N, Grabovschi I, Baltaga R. Proteina C reactivă – un biomarker predictor al prognosticului nefavorabil a infecției COVID-19 [C-reactive protein – a biomarker predicting the unfavorable prognosis of the COVID-19 infection]. *Arta Medica.* 2023;87(2):42-48.



DOI: 10.5281/zenodo.8212980

UDC: 616.34-006.6-074

MARCHERII PREDICTORI AI CANCERULUI COLORECTAL. REVISTA LITERATURII

PREDICTIVE BIOMARKERS IN COLORECTAL CANCER. LITERATURE REVIEW

Alexandr Ursu¹, Ana-Maria Moisei², Radu Gurguiș¹

¹ Catedra de Chirurgie nr.1 „Nicolae Anestiadi”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

² Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Obiective. Cancerul colorectal reprezintă maladia oncologică cu cea mai mare rată de incidență la moment. Cu toate că din punct de vedere histologic cancerul colorectal are o structură omogenă, fiecare tumoră are o caracteristică moleculară specifică, fiind caracterizată de schimbări genetice și epigenetice individuale. Detectarea precoce a maladiei prin înțelegerea mecanismelor modificărilor genetice ce au loc reprezintă scopul principal în perioada actuală. Rolul biomarkerilor este esențial pentru managementul individual și monitorizarea rezultatelor tratamentului, fapt care sporește prognosticul și scade mortalitatea pacienților cu cancer colorectal.

Materiale și metode. Pentru realizarea acestui reviu au fost studiate sursele bibliografice din bazele de date online PubMed, Google Scholar, Medline, Biblioteca Cochrane. Căutarea a fost efectuată conform cuvintelor cheie: „biomarkeri”, „cancer colorectal”, „screening”, „marcheri genomici”, „marcheri microbieni”. A fost cercetată, procesată informația despre tipurile și importanța markerilor biologici în cancerul colorectal, datele colectate fiind analizate și comparate.

Rezultate. Au fost identificați mai mulți marcheri biologici care sunt utilizați în prezent pentru diagnosticul, prognosticul și stabilirea tratamentului CCR. A fost demonstrată informativitatea multor gene care se caracterizează prin frecvența înaltă a mutațiilor (KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA, APC, TP53, SMAD2, SOX9), modificări ale numărului de copii (ERBB2, IGF2), schimbări în metilarea ADN-ului (MLH1), expresie afectată la nivel de ARNm sau proteine și translocații (NAV2/TCF7L1), care contribuie la confirmarea precoce a cancerului colorectal și inițierea timpurie a tratamentului acestor neoplazii.

Concluzii. Acest reviu evidențiază eficiența biomarkerilor și importanța abordărilor individuale în managementul curativ al pacienților cu acest tip de neoplazie, cu impact direct asupra morbidității și mortalității.

Cuvinte cheie: biomarkeri, cancer colorectal, screening, marcheri genomici, marcheri microbieni fecali

Summary

Objective. Colorectal cancer is the type of cancer with the highest incidence rate at present. Despite the fact that colorectal cancer is histologically homogeneous, each tumor has a unique molecular profile, which is characterized by different genetic and epigenetic changes. The early detection of the disease by understanding the genetic changes that occurs in this tumor represents the main purpose nowadays. The role of biomarkers is essential for individual management and monitoring treatment results of patients with colorectal cancer, which can lead to a better prognosis and a lower mortality.

Materials and methods. The bibliographic sources from the PubMed, Medline, Google Scholar, Cochrane online databases were studied. The search was performed using the following keywords: „biomarkers”, „colorectal cancer”, „screening”, „genomic markers”, „microbial fecal markers” for assessing the role of predictive biomarkers of colorectal cancer. Information and the collected data was analyzed and compared.

Results. Thus, several molecular genomic biomarkers have been identified, which are currently used for the diagnosis, prognosis and establishment of colorectal cancer treatment. The informativeness of many genes that are characterized by high frequency of mutations has been demonstrated (KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA, APC, TP53, SMAD2, SOX9), changes in DNA methylation (MLH1), affected expression at the level of mRNA or proteins and translocations (NAV2/TCF7L1), which contributes to the early confirmation of colorectal cancer and the early initiation of treatment for these neoplasms.

Conclusion. This review highlights the effectiveness of biomarkers and the importance of individual approaches in the curative management of patients with this type of neoplasia, with a direct impact on morbidity and mortality.

Keywords: biomarkers, colorectal cancer, screening, genomic markers, microbial fecal markers

Introducere

Cancerul colorectal (CCR) reprezintă o problemă de sănătate publică, cu un impact semnificativ asupra morbidității și mortalității populației de pe glob. Numărul de bolnavi cu CCR a crescut exponențial în ultimii 20 de

ani, atingând 1 mln. cazuri noi și circa 500.000 decese anual, reprezentând una dintre cele mai frecvente maladii neoplazice [1]. Simptomatologia săracă, patognomonică multor patologii colorectale, adresarea tardivă după ajutor medical sunt cauzele principale care explică de ce numai 30-

40% dintre pacienți pot fi supuși tratamentului radical, iar în 60-70% dintre cazuri se stabilește primar proces neoplazic avansat (gradul III-IV) [2].

Detectarea precoce a CCR crește foarte mult rata de supraviețuire. Studii relativ recente au arătat că ratele de supraviețuire a pacienților cu CCR la cinci ani se corelează cu stadiul tumorii. Ratele generale de supraviețuire la 5 ani pentru pacienții cu stadiul I, II, III și IV cu CCR sunt de 90%, 70%, 40% și, respectiv, mai puțin de 10% [3].

Analiza recentă GLOBOCAN 2020, care însumează datele din 185 de țări, situează CCR pe locul al III-lea ca incidență (după cel pulmonar și mamar) și pe locul al II-lea ca mortalitate prin cancer (după cel pulmonar). Cu toate că există progrese remarcabile în diagnosticarea, înțelegerea carcinogenezei și a istoriei naturale a CCR, pacienții constituie încă un procent crescut (8-33% conform diferitelor studii). Tendințele epidemiologice ale CCR în Republica Moldova sunt similare cu cele din Europa și majoritatea țărilor din lume. Din 2008 când cancerul colonic și cel rectal s-au apreciat ca o singură nosologie, CCR s-a plasat pe locul I în structura maladiilor oncologice – 12,9%, cu o incidență de 36,0 la bărbați și, respectiv, 23,0 la femei, rata mortalității fiind de 22,0 la genul masculin și, respectiv, 12,6 la genul feminin, rata mortalității ridicându-se pe a doua poziție prin cancer pe țară [4]. Conform datelor statistice GLOBOCAN 2020 incidența cazurilor estimate de CCR în Republica Moldova – 1991 cazuri (49,4%): bărbați – 1203 (62,3%), femei – 788 cazuri (37,5%). De asemenea, conform acelorași date statistice, se estimează o prevalență de 4760 cazuri în următorii 5 ani. Rata mortalității în 2020 a fost de 29,4% (1187 cazuri): 37,2% (718 cazuri) la genul masculin și 22,3% (469 cazuri) la genul feminin. În Republica Moldova pe parcursul anului 2019, CCR, ca localizare vizuală a neoplaziilor, în stadiu avansat III și IV, a fost depistat în 61,4%, iar cel colonic – 36,6% cazuri. Supraviețuirea globală (toate stadiile) de peste 5 ani nu este pe măsura eforturilor depuse, stabilizându-se la circa 45%. Progresul acestui indice este limitat la depistarea tardivă (în stadiile III și IV) a CCR, care rămâne și în prezent destul de mare (60-80%) pentru cancer colonic fiind de 77,1% și 61,1% pentru cancerul rectal [3, 5].

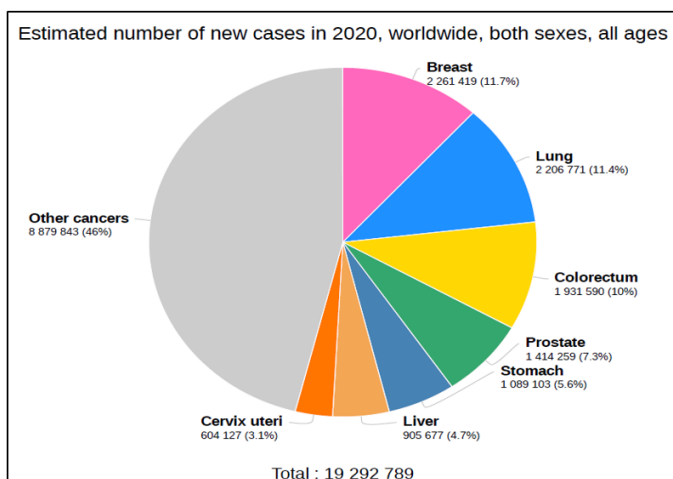


Figura 1. Incidența globală a CCR [4].

Depistarea CCR în stadii tardive necesită cheltuieli mari pentru tratament, pentru reabilitarea pacienților cu rezultate slabe în ceea ce privește supraviețuirea. Creșterea prognozată a incidenței CCR pe parcursul anilor viitori necesită implementarea unor noi metode de depistare precoce a CCR [6].

Scopul acestui reviu literar este studierea literaturii actuale de specialitate în vederea elucidării markerilor tumorali biologici ca factori predictivi ai CCR, totodată pentru familiarizarea cu sistematizarea și determinarea acestor tipuri de markeri și evidențierea rolului acestora în diagnosticul timpuriu al CCR.

Materiale și metode

Au fost selectate, analizate și comparate datele literaturii de specialitate din 40 surse de literatură disponibile în text integral, referitoare la tipurile markerilor biologici și importanța lor în depistarea precoce a CCR. Datele au fost selectate prin intermediul motoarelor de căutare PubMed, Medline, Biblioteca Cochrane și Google Scholar, cu ajutorul următoarelor cuvinte cheie: biomarkeri, cancer colorectal, screening, markeri genomici, markeri microbieni. Lista de referințe a fiecărui articol a fost examinată pentru căutarea surselor literare suplimentare.

Rezultate

Studiile efectuate în ceea ce privește **screening-ul CCR** au demonstrat potențialul său de a reduce incidența prin tratarea leziunilor precanceroase, cât și a mortalității prin tratarea stadiilor incipiente. Pentru CCR sunt utilizate, de obicei, următoarele teste pentru screening: 1) tușeul rectal; 2) testul de sânge ocult în masele fecale; 3) sigmoidoscopia; 4) examenul baritat intestinal; 5) colonoscopia; 6) markeri biologici [7].

În prezent, colonoscopia este standartul de aur pentru diagnosticul CCR datorită informativității sale și posibilității prelevării biopsiei. Cu toate acestea, din cauza naturii sale invazive, pacienții, de obicei, tind să o evite [8]. Această problemă, precum și faptul că pacienții sunt adesea asimptomatici în stadiile incipiente ale bolii, face ca maladia să nu fie detectată decât în stadii avansate cu ocluzie sau metastazare în alte organe și țesuturi. Pe măsură ce boala progresează, ratele de supraviețuire a pacienților scad semnificativ, ceea ce demonstrează că identificarea precoce reprezintă cheia supraviețuirii. Prin urmare, pentru a crește complianța pacienților la metodele de screening, s-au propus teste alternative, neinvazive: precum teste la sânge ocult în materiile fecale (FOBT, TIF), la antigenul carcinoembrionar (CEA) și la antigenul carbohidrat (CA19-9).

Testele la sânge ocult reprezintă o metodă imunochimică de apreciere a cantităților minime de globină, partea componentă a hemoglobinei umane în masele fecale (ng/ml). La baza acestei metode stă reacția de aglutinare "antigen-anticorp" între hemoglobina umană intactă din proba de mase fecale și anticropul anti-hemoglobină umană din reactiv [5]. Avantajul metodei este costul scăzut, pe când inconveniențele, destul de importante includ sensibilitatea scăzută la detectarea polipilor și cancerului în stadiu incipient și imposibilitatea diferențierii de hemoragia digestivă

superioară. De asemenea, pot surveni rezultate fals pozitive ca urmare a detectării hemului din componența cărnii roșii, a peroxidazelor din legume sau fals negative drept consecință a prezenței antioxidanților precum vitamina C. De aceea, cu predilecție, se utilizează testul imunochimic fecal (TIF), acesta fiind specific pentru hemoglobina umană, ceea ce exclude rezultate fals pozitive, drept consecință a ingerării anumitor alimente. De asemenea, este o metodă mai sensibilă în hemoragiile digestive inferioare, deoarece globina are tendință de denaturare în masele fecale, dacă sursa acesteia este din tractul gastrointestinal superior [9].

Actualmente, în diagnosticul precoce al CCR se pune accentul pe testele non-invazive, ieftine și acceptabile. Acestea trebuie să aibă suficientă sensibilitate clinică pentru a reduce incidența și mortalitatea CCR, precum și o specificitate bună pentru a reduce numărul colonoscoپیilor fără indicații și a anxietății pacientului. Totodată, sunt necesare metode moleculare, care abordează factorii biologici de prognostic. Aici se includ markerii de încărcare tumorală, conținutul în ADN al celulelor tumorale, cât și markerii moleculari descoperiți prin tehnici moderne de genetică și biologie moleculară odată cu elucidarea genezei tumorii colorectale.

Markerii pot servi drept bază pentru luarea deciziilor cu privire la chimioterapie și schemele de tratament ale pacienților. Prin urmare, identificarea markerilor poate ajuta la prevenirea, detectarea și predicția evoluției CCR, crescând, astfel, ratele de supraviețuire [10]. Analiza moleculară a biomarkerilor pentru CCR este în continuă dezvoltare, însă includerea de noi teste moleculare în practica clinică necesită o bună înțelegere a mutațiilor genetice, precum și necesitatea tehnicilor de laborator capabile să interpreteze rezultatul în fenotipuri și genotipuri.

Totodată, numeroase dovezi sugerează că microflora intestinală este un factor cheie asociat cu carcinogeneza colonică. Studii clinice numeroase au raportat o perturbare a echilibrului intestinal microbial și o modificare a metabolomului fecal la pacienții cu CCR, sugerând utilizarea potențială a unor teste bazate pe prezența microbienelor ca un instrument non-invaziv de diagnostic și prognostic în screening-ul CCR [7, 11, 12, 13].

Istoricul markerilor tumoralii a început în anul 1965, odată cu descoperirea revoluționară a antigenului carcinoembrionar (ACE) de către doctorul Phill Gold. Acesta reprezintă primul marker tumoral uman util clinic care se găsește la 70% dintre pacienții cu CCR. A fost o descoperire revoluționară care a schimbat conceptul și a ajutat la conturarea erei moderne a imunologiei cancerului [14]. ACE se formează în celulele intestinului gros, iar pacienții cu CCR au niveluri ridicate de ACE în timpul diagnosticului, ceea ce îl face un marker foarte bun pentru tratamentul și monitorizarea bolii după exereza chirurgicală a tumorii. Deși ACE este de obicei considerat caracteristic cancerului, concentrațiile acestuia pot fi crescute într-o varietate de afecțiuni benigne: hepatita, pancreatita, boala pulmonară obstructivă și boala inflamatorie intestinală. Conform unităților de măsură acceptate, valorile de până la 5 ng/ml sunt considerate valori normale de antigen în sânge. S-a observat că aceste valori la fumători sau în cazurile de

colită ulceroasă, ciroză hepatică, pot fi crescute până la 10 ng/ml [15].

În 1979, Koprowski a descoperit cancer-antigenul CA 19-9, folosind anticorpi monoclonali pentru a izola antigenele asociate tumorii în carcinomul colorectal, iar doi ani mai târziu s-a constatat, de asemenea, că acesta este produs și de carcinomul pancreatic [16]. Studiile efectuate, au stabilit că acest marker nu este specific unui anumit tip histologic de carcinom sau unui anumit organ. Vukobrat-Bijedic (2013) a fost primul care a demonstrat că CA 19-9 este mai puțin sensibil, decât ACE. Cu toate acestea, se consideră că testele combinate ale ACE și CA 19-9 pot crește sensibilitatea diagnostică în detectarea CCR. În plus, determinarea celor doi markeri este utilizată ca factor prognostic postoperator în evaluarea evoluției bolii [17].

Tumorigeneza cancerului colorectal, genetic CCR reprezintă o maladie complexă, iar modificările genetice sunt adesea asociate cu progresia de la leziunea premalignă (adenom) la adenocarcinomul invaziv. Secvența evenimentelor moleculare și genetice care conduc de la transformarea polipilor adenomatoși la malignitate manifestă, a fost caracterizată de Vogelstein și Fearon (2008) [18]. Modelul genetic sugerează că sunt multiple anomalii genetice acumulate de-a lungul timpului în perioada progresiei de la adenom la adenocarcinom.

Este considerat că CCR se dezvoltă lent prin acumularea progresivă de mutații genetice. Genele care reglează creșterea și diferențierea celulelor sunt modificate în celulele canceroase în procesul de tumorigeneză. Epiteliul colonic reprezintă locul inițierii creșterii neoplazice (figura 2) [19]. CCR progresa în peretele colonic până la stadiile avansate ale bolii, prin urmare țesuturile premaligne și maligne colonice sunt cu siguranță cele mai bogate surse de biomarkeri [19]. Genele interacționează reciproc epistatic, iar mutațiile somatice multiple sunt adesea implicate în tumorigeneză [13]. S-a demonstrat că CCR se dezvoltă prin acumularea secvențială a mutațiilor genelor: APC, KRAS, PI3K, TP53. Gena TP53, denumită și paznicul genomului este situată în locusul 17p13.1 și reprezintă o genă supresoare tumorală ce determină sinteza unei proteine cu rol în reglarea creșterii și diviziunii celulare. Gena APC situată pe cromozomul 5q21-22, codifică sinteza unei proteine cu multiple funcții: în adeziunea intracelulară, în semnalizare, în stabilirea citoscheletului microtubular și apoptoză. Cele mai multe modificări genetice ale cancerului influențează transducția semnalului, care se află sub reguli complicate [14].

Sistematizarea markerilor tumoralii ai CCR este o altă problemă extrem de actuală și discutată. Conform ultimelor surse de specialitate, markerii pot fi divizați în antigeni tumoralii (ACE, CCA 19-9, TPS, TAG-72), oncogene și genele de supresie tumorală (KRAS, NRAS, BRAF, TP-53 etc.), biomarkeri proteici (M2-PK, MMP 9, Complement C3, CA11-19, etc.), markeri microbieni fecali (*Parvimonas micra*, *Solobacterium moorei*, *Fusobacterium nucleatum*, etc) [20].

Markerii (antigeni) tumoralii sau markeri de încărcare tumorală. Din multitudinea de markeri tumoralii studiați în CCR există doar o parte dintre antigenii oncofetali

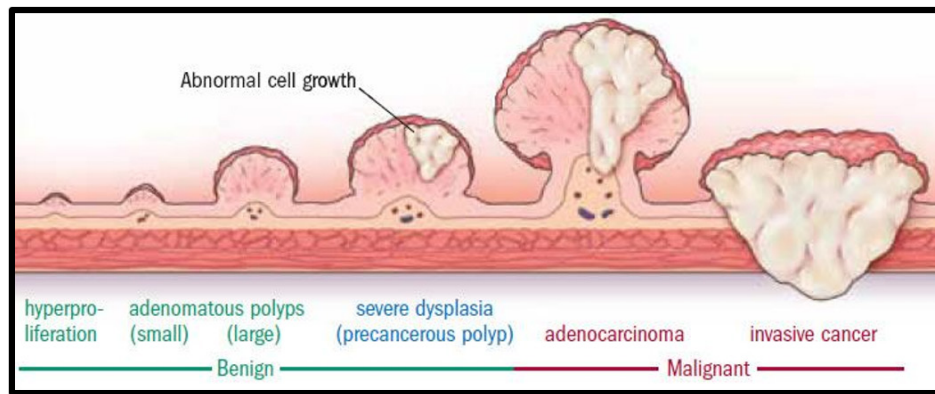


Figura 2. Dezvoltarea polipului hiperplazic spre adenocarcinom [19].

considerați mai importanți pentru prognostic: ACE, CA 19-9, CA-242, CA-50 [7, 18, 20].

Antigenul carcinoembrionar (ACE) și antigenul glucidic CA 19-9 sunt glicoproteine prezente în mai multe tumori epiteliale și pot fi determinate în sânge.

Lipsa specificității și sensibilității este determinată de creșterea acestora în majoritatea maladiilor oncologice, cât și elevarea valorilor doar în cazuri de cancer avansat, ceea ce limitează utilizarea acestora în depistarea cancerului colorectal precoce [8]. CA-50 este un antigen oncofetal ce interacționează cu componenta mucinoasă tumorală, al cărui valori crescute preoperator au o influență prognostică în CCR. CA-242 este un marker descoperit recent, aflat în strânsă legătură cu componenta mucinoasă a tumorilor colorectale maligne, care recunoaște antigenele mucinei. Acesta reprezintă un epitop carbohidrat exprimat de mucinele substanței Lewis a grupei sangvine și are o sensibilitate mai înaltă în diagnosticul CCR comparativ cu CA 19-9 sau CA-50, aducând și informații clinice prognostice mai semnificative comparativ cu cele date de utilizarea doar a ACE. Astfel, folosirea concomitentă a ACE și CA-242 crește sensibilitatea pentru detectarea CCR incipiente, iar creșterea concomitentă semnificativă a valorilor preoperatorii ale acestor două antigene (peste 5 ng/ml, și, respectiv, peste 20 U/ml) constituie un factor independent semnificativ de prognostic negativ [20, 21, 22].

Oncogenele. Unele dintre cele mai cunoscute modificări genetice specifice CCR sunt mutațiile genelor cheie care reglementează mai multe funcții homeostatice ale celulelor (proliferație, diferențiere, aderență, migrare, stabilitate, reparare a ADN-ului și apoptoză celulară). Mutațiile care

apar în genele APC, TP53, KRAS, TGFβ și PIK3CA sunt printre cele mai observate în CCR și au fost adesea propuse ca biomarkeri genetici.

Celulele canceroase se bazează pe rețele de semnalizare, care au rol în furnizarea de semnale de creștere și sunt refractare la semnalele inhibiției creșterii sau apoptoză. Acest lucru se datorează multiplelor mutații de activare a proto-oncogenelor și a pierderii funcțiilor genelor supresoare tumorale. KRAS și BRAF sunt principalii factori oncogeni ai cancerului colorectal și au roluri importante în alte entități canceroase [23]. Sumar, informația referitoare la tipul, rolul și criteriul de diagnostic în CCR al oncogenelor este redată în tabelul 1 [21].

Genele de supresie tumorală. Reprezintă un grup de gene cu un rol important în inhibarea tumorigenezei colorectale, iar cele mai importante dintre ele sunt enumerate în tabelul 2 [21]. Instabilitatea genomică este unul dintre semnele distinctive, frecvent observate la pacienții cu CCR, în special la cei cu rezultate mai slabe la tratament. Aberații structurale care implică una sau diferite regiuni ale genomului au fost folosite de-a lungul anilor pentru a explica evoluția CCR de la carcinom la metastaze. La nivel molecular, evaluarea instabilității genomice pare a fi un instrument valoros pentru identificarea pacienților care ar putea beneficia de terapii specifice. Instabilitatea cromozomială reprezintă peste 80% din toate cazurile CCR, aceasta fiind cel mai frecvent tip de aberație genomică în această tumoare [24].

MicroARN-urile au fost descoperite la pacienții cu leucemie limfocitară cronică în 2002 și reprezintă mici ARN-uri necodificate, de aproximativ 20-22 de nucleotide, care sunt prelucrate din transcrieri mai mari și exercită o reglare a ARN-

Tabelul 1

Oncogenele și rolul acestora în cancerul colorectal [21].

| Oncogena | Rolul | Prognosticul |
|--------------|--|---|
| RAS | semnalul proliferării celulare | mutațiile genei pot / nu pot fi un predictor al unui prognostic prost (studii contradictorii) |
| EGFR(Erb-B1) | activitate tirozin-kinazică | inhibitorii și anticorpii anti-EGFR sunt studiați ca posibili agenți terapeutici |
| ERB-B2 | proliferația celulelor stimulate de tirozin-kinază | creșterea expresiei poate fi un predictor al scurtării duratei de supraviețuire |
| TGFα | promotor al creșterii celulare | tumorile cu < 25% celule pozitive pentru TGFα au un prognostic mai prost decât cele cu > 25% celule pozitive (datele globale sunt totuși neclare) |
| TGF β-1 | inhibă creșterea tumorală, dar stimulează proliferarea și migrația celulară mezenchimală | creșterea expresiei TGF β-1 se asociază cu tumorile din stadii avansate (studii limitate) |

Tabelul 2

Genele de supresie tumorală și rolul prognostic al acestora în cancerul colorectal [21].

| Genă | Rolul | Prognosticul |
|--------------------------------------|---|---|
| p53 | formarea promotorilor ciclului celular care stimulează sau stopează apoptoza | mutațiile p53 sunt asociate cu diminuarea duratei de supraviețuire |
| p27 | reglează progresia fazei G1-S | absența genei p27 pentru tumorile din stadiul I și II face ca acestea să aibă același prognostic ca cele din stadiul III |
| IMS (instabilitatea microsatelitară) | sistemul de reparare a defectelor ADN | pentru HNPCC (cancer colorectal non-polipozic ereditar) tumorile MSI (instabilitate microsatelitară) au o creștere demonstrată a perioadei asimptomatice („disease-free”) ca și a supraviețuirii globale; rol în răspunsul la chimioterapie |
| Hipermetilarea ADN | metilarea promotorilor CpG inhibă exprimarea genelor repetitive; poate inhiba genele de supresie tumorală | poate avea un rol complementar împreună cu alți markeri moleculari (de ex.: MSI) |

ului mesager țintă (ARNm) în citoplasmă. Sunt molecule foarte stabile, cu specificitate relativ ridicată a celulelor și țesuturilor. Un singur microARN poate reglementa sute de gene țintă, în primul rând prin inducerea represiunii translaționale, la scindarea ARNm și la degradarea lui ulterioară [25]. Modificările epigenetice, cum ar fi metilarea ADN-ului, modificările histonelor post-tranlaționale și microARN-urile post-transcripționale au un rol cheie în dezvoltarea CCR și completează tabloul molecular al acestei boli.

Epigenetica este ramura geneticii care studiază variația

trăsăturilor fenotipice care sunt cauzate de aspecte ale mediului, acestea schimbând comportarea genelor și afectând modul în care celulele le codifică. Astfel, studiul epigenetic are ca scop descrierea alterărilor dinamice din potențialul de transcripție al unei celule (figura 3) [26]. Epigenetica constă în linii mari în reglarea expresiei genelor fără a modifica secvența ADN-ului și apare în țesuturile normale, fiind de o importanță extremă în timpul dezvoltării embrionare și diferențierii țesuturilor. Cu toate acestea, atunci când sunt perturbate, mecanismele epigenetice pot modifica

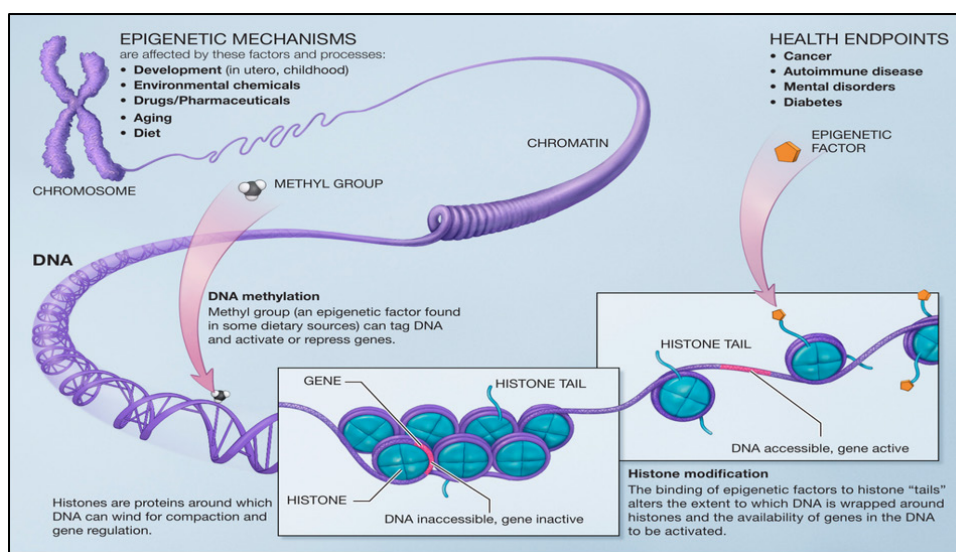


Figura 3. Mecanisme epigenetice [26].

Tabelul 3

Marcherii proteici și rolul prognostic al acestora în cancerul colorectal [22, 27, 28, 29, 30].

| Marcher proteic | Sensibilitate | Specificitate | Tip studiu |
|-----------------|---------------|---------------|-------------|
| M2-PK | 68-93% | 70-97,5% | Caz-control |
| MMP 9 | 89,3% | 91,20% | Caz-control |
| Complement C3 | 71% | 95% | Caz-control |
| CA11-19 | 98% | 84% | Caz-control |
| Integrina B6 | 69,8% | 100% | Caz-control |
| TFF3 | 89,4% | 87,8% | Caz-control |
| DC-SIGN | 98,7% | 94,8% | Caz-control |

homeostazia celulară favorizând dezvoltarea tumorii [23].

Biomarkerii proteici sunt cei mai utilizați pentru detectarea precoce a CCR sunt enumerați în tabelul 3. Testele de sânge (plasmă/ser) pentru proteinele asociate CCR au fost folosite de mai multe grupuri de cercetători, dar aceste studii au prezentat rezultate relativ modeste. Printre markerii proteici detectabili în ser, doar proteina CA11-19, proteina 61 (Cyr 61), integrina B6, factorul trefoil 3 pot fi considerați promițători. De asemenea, aceste studii au raportat sensibilități între 66-74% și niveluri de specificitate între 84-95%, atunci când numărul de cazuri CCR analizate și de control a fost de peste 50 [22, 27, 28, 29, 30].

Jiang și colab. (2014) au raportat valori impresionante de sensibilitate și specificitate pentru testarea combinată dintre lectinele DC-SIGN și DC-SIGNR [31]. DC-SIGN (CD209) și omologul său L-SIGN-R (numit și DC-SIGN-R, CD209L) aparțin familiei de lectine de tip C (dependente de calciu). Acest grup de proteine care include receptorul manozei, DEC-205 sau langerina, este specializat în recunoașterea structurilor de carbohidrați prezenți pe proteinele celulare și este implicat în mai multe procese precum adezia celulară și prezentarea antigenului [32]. Lectinele de tip C sunt localizate pe cromozomul 19p13.3. DC-SIGN se prezintă pe suprafața DC (celule dendritice) mature în ganglionul limfatic, precum și celule dendritice imature derivate din monocite și celule interstițiale din placenta, mucoasa cervicală, uter și colon [33]. Jiang și colaboratorii (2014) prin studii imunohistochemice, au demonstrat că lectinele DC-SIGN au fost puternic exprimate în țesuturile cancerului colonic, comparativ cu țesutul colonic normal. Acest lucru a fost confirmat de o analiză a corelației dintre intensitatea expresiei și nivelul DC-SIGN de la același pacient, două valori care au fost corelate negative ($r = -0,4643$). În timp ce DC-SIGN exprimat în celule dendritice imature interacționează cu antigenul carcinoembrionar, exprimat pe celulele de carcinom colorectal, această interacțiune afectează maturarea funcțională și diferențierea celulelor dendritice imature. Prin urmare, dacă un pacient cu CCR prezintă o expresie DC-SIGN ridicată în țesutul tumoral, DC-urile imature pot fi inhibitate și eliberarea DC-SIGN ar fi blocată [34]. Aceste lectine pot fi utilizate ca markeri independenți pentru depistarea precoce a CCR și pentru evaluarea prognosticului pacientului. Proteinele factorului trefoil (TFF) includ membrii familiei TFF1, TFF2 și TFF3, care sunt caracterizați prin prezența a cel puțin unui domeniu proteic de 40 aminoacizi care definesc o structură similară cu trifoiul, motiv pentru care a primit denumirea trefoil. TFF3 este o proteină mică, stabilă, de 9kDa, exprimată în epiteliile colonului, intestinului subțire, traheei. TFF3 promovează migrarea normală a celulelor și menține homeostazia epitelială colonică. Este implicat în tumorigeneza și progresia CCR. În plus, expresia tumorală mai mare a TFF3 se corelează cu

metastazarea ganglionară, diferențierea slabă a tumorii și un stadiu TNM clinic mai avansat [35-37].

Markerii microbieni fecali. Screening-ul metabolismului fecal reprezintă o procedură utilă, non-invazivă, unică pentru a determina prognosticul bolnavilor cu CCR. Anumite specii bacteriene, precum *Solobacterium moorei*, *Parvimonas micra* sunt detectate într-o cantitate mare în masele fecale ale pacienților cu stadii incipiente de CCR, în timp ce prezența altor specii bacteriene, așa ca *Roseburia intestinalis*, *Bacteroides clarus* este semnificativ diminuată. Specia *Fusobacterium nucleatum* potențează tumorigeneza intestinală prin activarea beta-cateninei. Dai și colaboratorii (2018) într-un studiu de cohortă, au identificat șapte bacterii (*Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Parvimonas micra*, *Prevotella intermedia*, *Alistipes finegoldii*, *Thermanaerovibrio acidaminovorans*) detectate într-un număr mare în fecalele pacienților cu CCR, care reprezintă potențiali markeri premaligni [38]. Un studiu caz-control din Suedia (2021) a investigat 3 markeri bacterieni la 238 pacienți cu CCR. S-a constatat că bacteriile CLBA+ și *Fusobacterium nucleatum* au fost depistate în număr crescut în fecalele pacienților și au determinat o specificitate înaltă – 81,5% și sensibilitate de 69,2% [39]. Yu și colaboratorii (2020), prin analiza metagenomică, au identificat noi markeri microbieni fecali: *Lachnoclostridium*, *Clostridium hathewau* și *Lactobacillus*, cu sensibilitatea de 77,8%. Totodată s-au constatat corelații între valoarea înaltă a acestor markeri microbieni, fapt confirmat prin nivelul seric crescut al markerilor de încărcare tumorală și conținutul de ADN, ARN al celulelor tumorale, cât și markerilor tumoralii specifici [40].

În **concluzii** din datele literaturii putem sistematiza 4 grupe de markeri tumoralii necesari și utili în diagnosticul precoce al CCR. Totodată, identificarea acestora a modificat managementul pacienților cu CCR, aceasta determinând și înțelegerea mai profundă a cancerogenezei și progreselor în genomică. Actualmente, determinarea statutului genelor KRAS, BRAF și a instabilității microsatelitare a devenit un pas necesar și obligator în planificarea terapiei adjuvante, în special, la pacienții cu metastaze secundare. Evident sunt necesare tehnici moderne și costisitoare pentru studierea acestor markeri, dar necesitatea este indiscutabilă, mai ales că joacă un rol important, tot mai apreciat de către cercetători, în estimarea riscului de diseminare neoplazică și a ratei de răspuns la tratamentul adjuvant. De asemenea, este indiscutabil locul și utilitatea acestora în contextul medicinei personalizate în CCR, care are la bază înțelegerea integrată a datelor genomice, transcriptomice și proteomice, necesare în stabilirea panelului de biomarkeri cu sensibilitate și specificitate înaltă în vederea ghidării deciziilor curative optime.

Bibliografie

1. Believ N, Mindruta-Stratan R, Stepa S, et.al. Standardul Național al Procedurilor Operaționale Privind Screening-UI Cancerului Colorectal.; 2017. <https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2020/06/15431-SP020->

2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [published correction appears in *CA Cancer J Clin*. 2020 Jul;70(4):313]. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492
3. Mădălin I. Studiu histologic și imunohistochimic al carcinoamelor coloide de colon. 2012;178-179. (Romanian)
4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660.
5. Rusu P, Ciobanu M, Belev N, Pânzaru N, Ștepa S. Aspecte epidemiologice ale cancerului colorectal (CCR) în Republica Moldova. In: *Congresul IV național de oncologie, 8-9 octombrie 2021, Chișinău*. Chișinău: Editura „Universul”. 2015;1(3):59. ISSN 1857-4572. (Romanian)
6. Ursu A, Gurghiș R. Predictive biomarkers of colorectal cancer. In: *The 9th International Medical Congress for Students and Young Doctors, MedEspera. Abstract Book*. Chișinău, Republica Moldova, 2022;4.
7. Ursu A. Clinical importance of predictive markers of colorectal cancer: a review of literature. *Journal of Surgery [Jurnalul de chirurgie]*. 2020;16(1):23-29.
8. Swiderska M, Choromańska B, Dąbrowska E, et al. The diagnostics of colorectal cancer. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2014;18(1):1-6. doi:10.5114/wo.2013.39995
9. Nikolaou S, Qiu S, Fiorentino F, Rasheed S, Tekkis P, Kontovounisios C. Systematic review of blood diagnostic markers in colorectal cancer. *Tech Coloproctol*. 2018;22(7):481-498. doi:10.1007/s10151-018-1820-3
10. Febbo PG, Ladanyi M, Aldape KD, et al. NCCN Task Force report: Evaluating the clinical utility of tumor markers in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2011;9 Suppl 5:S1-S33. doi:10.6004/jnccn.2011.0137
11. Ryan SD, Britigan EM, Zasadil LM, et al. Up-regulation of the mitotic checkpoint component Mad1 causes chromosomal instability and resistance to microtubule poisons. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(33):E2205-E2214. doi:10.1073/pnas.1201911109
12. Lao VV, Grady WM. Epigenetics and colorectal cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;8(12):686-700. Published 2011 Oct 18. doi:10.1038/nrgastro.2011.173
13. Fong W, Li Q, Yu J. Gut microbiota modulation: a novel strategy for prevention and treatment of colorectal cancer. *Oncogene*. 2020;39(26):4925-4943. doi:10.1038/s41388-020-1341-1
14. Kahlenberg MS, Sullivan JM, Witmer DD, Petrelli NJ. Molecular prognostics in colorectal cancer. *Surg Oncol*. 2003;12(3):173-186. doi:10.1016/s0960-7404(03)00006-9
15. Marisa L, de Reyniès A, Duval A, et al. Gene expression classification of colon cancer into molecular subtypes: characterization, validation, and prognostic value. *PLoS Med*. 2013;10(5):e1001453. doi:10.1371/journal.pmed.1001453
16. Koprowski H, Herlyn M, Steplewski Z, Sears HF. Specific antigen in serum of patients with colon carcinoma. *Science*. 1981;212(4490):53-55. doi:10.1126/science.6163212
17. Stikma J, Grootendorst DC, van der Linden PW. CA 19-9 as a marker in addition to CEA to monitor colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2014;13(4):239-244. doi:10.1016/j.clcc.2014.09.004
18. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990;61(5):759-767. doi:10.1016/0092-8674(90)90186-i
19. Yadav A, Kumar A, Siddiqui MH. Detection of circulating tumour cells in colorectal cancer: Emerging techniques and clinical implications. *World J Clin Oncol*. 2021;12(12):1169-1181. doi:10.5306/wjco.v12.i12.1169
20. Sveen A, Kopetz S, Lothe RA. Biomarker-guided therapy for colorectal cancer: strength in complexity. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020;17(1):11-32. doi:10.1038/s41571-019-0241-1
21. Barbulescu M. Screeningul în cancerul colorectal. *Jurnalul de Chirurgie*. 2007;(3)1:19-28. (Romanian)
22. Loktionov A. Biomarkers for detecting colorectal cancer non-invasively: DNA, RNA or proteins?. *World J Gastrointest Oncol*. 2020;12(2):124-148. doi:10.4251/wjgo.v12.i2.124
23. Fonseca A, Ramalhe SV, Mestre A, et al. Identification of colorectal cancer associated biomarkers: an integrated analysis of miRNA expression [published correction appears in *Aging (Albany NY)*. 2022 Feb 28;14(4):2014-2015]. *Aging (Albany NY)*. 2021;13(18):21991-22029. doi:10.18632/aging.203556
24. Crespo J, Victorino AP, Araujo K, Araujo LH, Vieira FM de AC. Colorectal cancer biomarkers and their impact on the clinical practice. *Brazilian Journal of Oncology*. 2021;17. doi:https://doi.org/10.5935/2526-8732.20210025
25. Treiber T, Treiber N, Meister G. Regulation of microRNA biogenesis and its crosstalk with other cellular pathways [published correction appears in *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2018 Dec;19(12):808] [published correction appears in *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2019 May;20(5):321]. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2019;20(1):5-20. doi:10.1038/s41580-018-0059-1
26. Moore DS. *The Developing Genome: An Introduction to Behavioral Epigenetics*. London, England: Oxford University Press; 2015.
27. Brenner H, Chen C. The colorectal cancer epidemic: challenges and opportunities for primary, secondary and tertiary prevention. *Br J Cancer*. 2018;119(7):785-792. doi:10.1038/s41416-018-0264-x
28. Sithambaram S, Hilmi I, Goh KL. The Diagnostic Accuracy of the M2 Pyruvate Kinase Quick Stool Test--A Rapid Office Based Assay Test for the Detection of Colorectal Cancer. *PLoS One*. 2015;10(7):e0131616. Published 2015 Jul 9. doi:10.1371/journal.pone.0131616
29. Nikolaou S, Qiu S, Fiorentino F, Rasheed S, Tekkis P, Kontovounisios C. Systematic review of blood diagnostic markers in colorectal cancer. *Tech Coloproctol*. 2018;22(7):481-498. doi:10.1007/s10151-018-1820-3
30. Huddy JR, Ni MZ, Markar SR, Hanna GB. Point-of-care testing in the diagnosis of gastrointestinal cancers: current technology and future directions. *World J Gastroenterol*. 2015;21(14):4111-4120. doi:10.3748/wjg.v21.i14.4111
31. Jiang Y, Zhang C, Chen K, et al. The clinical significance of DC-SIGN and DC-SIGNR, which are novel markers expressed in human colon cancer. *PLoS One*. 2014;9(12):e114748. Published 2014 Dec 12. doi:10.1371/journal.pone.0114748
32. Figdor CG, van Kooyk Y, Adema GJ. C-type lectin receptors on dendritic cells and Langerhans cells. *Nat Rev Immunol*. 2002;2(2):77-84. doi:10.1038/nri723
33. Engering A, Van Vliet SJ, Geijtenbeek TB, Van Kooyk Y. Subset of DC-SIGN(+) dendritic cells in human blood transmits HIV-1 to T lymphocytes. *Blood*.

- 2002;100(5):1780-1786. doi:10.1182/blood-2001-12-0179
34. Jiang Y, Zhang C, Chen K, et al. The clinical significance of DC-SIGN and DC-SIGNR, which are novel markers expressed in human colon cancer. *PLoS One*. 2014;9(12):e114748. Published 2014 Dec 12. doi:10.1371/journal.pone.0114748
35. Samson MH. Quantitative measurements of trefoil factor family peptides: possibilities and pitfalls. *Scand J Clin Lab Invest*. 2013;73(3):193-202. doi:10.3109/00365513.2013.765962
36. Aihara E, Engevik KA, Montrose MH. Trefoil Factor Peptides and Gastrointestinal Function. *Annu Rev Physiol*. 2017;79:357-380. doi:10.1146/annurev-physiol-021115-105447
37. Li Q, Wang K, Su C, Fang J. Serum Trefoil Factor 3 as a Protein Biomarker for the Diagnosis of Colorectal Cancer. *Technol Cancer Res Treat*. 2017;16(4):440-445. doi:10.1177/1533034616674323
38. Dai Z, Coker OO, Nakatsu G, et al. Multi-cohort analysis of colorectal cancer metagenome identified altered bacteria across populations and universal bacterial markers. *Microbiome*. 2018;6(1):70. Published 2018 Apr 11. doi:10.1186/s40168-018-0451-2
39. Wang X, Liu Q, Halfdanarson ÓÖ, et al. Proton pump inhibitors and survival in patients with colorectal cancer: a Swedish population-based cohort study. *Br J Cancer*. 2021;125(6):893-900. doi:10.1038/s41416-021-01480-0
40. Engarås B, Kewenter J, Nilsson O, Wedel H, Hafström L. CEA, CA 50 and CA 242 in patients surviving colorectal cancer without recurrent disease. *Eur J Surg Oncol*. 2001;27(1):43-48. doi:10.1053/ejso.2000.1027

Recepționat – 01.02.2023, acceptat pentru publicare – 06.07.2023

Autor corespondent: Alexandr Ursu, e-mail: alexandr.ursu@usmf.md

Declarația de conflict de interese: Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Declarația de finanțare: Autorii declară lipsa de finanțare.

Citare: Ursu A, Moisei A, Gurghiș R. Marcherii predictorilor ai cancerului colorectal. *Revista literaturii [Predictive biomarkers in colorectal cancer. Literature review]*. *Arta Medica*. 2023;87(2):49-56.



DOI: 10.5281/zenodo.8213026

UDC: 616.211-002.2

MORPHOCLINICAL ASPECTS OF CHRONIC HYPERTROPHIC RHINITIS (LITERATURE REVIEW)

Daniel Furculița

"Nicolae Testemițanu" State University of Medicine and Pharmacy, Chișinău, Republic of Moldova

Summary

Objectives. Currently, chronic nasal obstruction due to hypertrophic rhinitis represents one of the most common problems in rhinology. Thus, it is important to mention that the etiology of the increase in size of the lower nasal turbinates can be varied and must be well specified, since the same aspect of the clinical picture can have a completely different substrate from a morphological point of view. In-depth knowledge of the changes in the structure of the turbinates are necessary and useful to form a correct diagnostic and therapeutic approach. The purpose of the given study was to perform a detailed analysis of the contemporary data of the specialized literature in order to determine the morphological conformation of the nasal mucosa in chronic hypertrophic rhinitis.

Materials and methods. For the research, the articles available in the electronic resources, on various specialist platforms, with open access, were used. Subsequently, the articles with relevant topics for the subject were selected and analyzed depending on the common aspects necessary to carry out the study.

Results and discussions. Chronic hypertrophic rhinitis represents an important medical management problem in recent years. These have led to an increase in efforts in terms of a better understanding of both the pathophysiological mechanisms involved in the appearance of this pathology, as well as the most appropriate diagnostic methods and the most reliable therapeutic means for an effective treatment of this conditions.

Conclusions. Chronic hypertrophic rhinitis represents the increase in volume of the nasal mucosa and implicitly the nasal turbinates, with the reduction of the respiratory space. It affects both adults and children, but is more common after the age of 20. The causes that lead to the appearance of chronic hypertrophic rhinitis are not exactly known. Whatever the trigger, however, the result is the same – a hyperactivity at the level of the nerve endings, which is manifested by the enlargement of the nasal mucosa. The goal of treatment is to reduce the symptoms caused by the inflammation of the affected tissues and to increase the patient's quality of life.

Keywords: chronic hypertrophic rhinitis, inferior nasal turbinates, nasal obstruction, nasal mucosa

Introduction

The respiratory nasal mucosa presents a whole series of defense and resistance mechanisms against the multiple harmful factors in the inhaled air. However, these mechanisms can sometimes be disturbed, which leads to serious consequences not only for the respiratory system itself, but also for the body's activity as a whole. From this point of view, chronic hypertrophic rhinitis is a fairly common condition. Today, the clinical aspects of this disease are largely studied. However, in the specialized literature, the morphological peculiarities in chronic inflammation of the nasal mucosa are less frequently presented.

The purpose of the study. The purpose of the given study was to perform a detailed analysis of the contemporary data of the specialized literature in order to determine the morphological conformation of the nasal mucosa in chronic hypertrophic rhinitis.

Materials and methods

An analytical, qualitative, secondary study was carried out, and more than 97 articles were studied as bibliographic reference sources. Subsequently, 22 relevant primary sources were identified and selected, significant according to the impact score, with a scientific, reproducible and transparent

approach to the subject under discussion, with subsequent data analysis. Intending to minimize errors, a sample data extraction sheet was initially produced, listing all common components to be extracted from the primary studies. In order to diversify the conclusions, the results of international studies were supplemented with materials available in the specialized literature of domestic researchers. Therefore, carrying out a qualitative type of research, a narrative synthesis of the data was undertaken. Additionally, the bibliography of some initially selected articles was also studied, with the aim of identifying other articles relevant to the given subject. The articles were identified on common medical platforms, such as: PubMed, Medline, Elsevier (Scopus), Research4life program, NCIB, Google Search. For the search, terms such as: chronic hypertrophic rhinitis, hypertrophy of the inferior nasal turbinates, hypertrophy of the turbinates, hypertrophic rhinitis, inferior nasal turbinates, were used.

Results and discussions

The nose – the first component of the upper respiratory tract, is responsible for heating, moistening and, to a large extent, purifying the inspired air, which ensures its respiratory function, with influence on all organs and systems of the body [1, 2]. The term "nose" usually refers to the external nose, the internal being represented by the nasal cavities [3]. They are

housed by a shell composed of bone tissue and fibro-elastic cartilages and communicate with the neighboring paranasal sinuses, the nasopharynx and the external environment [1, 2, 3, 4].

The amount of heat needed to warm the inspired air is provided by the blood circulating through the blood vessels that irrigate the nasal mucosa. The fact that the temperature of the air at the back of the nasal passages is practically independent of the initial one (the one at the entrance to the nasal passages) serves as confirmation. For example, the optimal temperature for the normal activity of cilia – component parts of the mucociliary apparatus is between 26-33°C, and dryness is a factor that destroys it [5].

As an otorhinolaryngological organ, the nose also has other functions – olfactory, protective, aesthetic, etc. It is important to mention the presence on the side wall of the nasal fossae of the turbinates, also called "turbines", which give it an irregular shape, which leads to the slowing down of the air flow. Thus, a longer and more adherent contact between the mucous membrane and the inspired air is achieved [2, 4]. In carrying out the physiological functions of the nose, especially that of nasal breathing, the lower nasal concha (concha nasalis inferior) is of particular importance – an independent bone, the longest of the turbinates, which, together with the floor of the nasal cavity and the side wall of the nose, delimits the meatus inferior, where the nasolacrimal canal opens [2, 3, 4]. Air enters the nostrils at an angle of 60 degrees and the first point of resistance is the nasal valves, after which the air stream takes a slightly oblique direction up and back towards the middle meatus and, finally, descends towards the cones, through which it reaches the nasopharynx. The exhaled air travels a diametrically opposite path [5].

Here, the increase and decrease of internal diameters (due to the nasal turbinates) result in air turbulence – another important factor in increasing the contact between air and the respiratory mucosa [3]. Even the composition of the air plays a leading role in regulating respiratory flow. If the inhaled air has a high concentration of CO₂, the breathing rate will become faster. The respiratory region of the mucosa corresponds to the lower wall of the nasal cavity, the lower and middle turbinates and the corresponding meatus [1, 2].

The mucosa is adherent to the periosteum or perichondrium of neighboring structures. In certain areas, the cells of the respiratory epithelium can be columnar (cylindrical) or bistratified cubic, and the proportion of ciliated/non-ciliated cells is variable [1]. The respiratory epithelium consists of basal, goblet and ciliated cells [6, 7]. Vibrating cilia almost completely cover the surface of the nasal cavity mucosa, except for the olfactory region. The epithelium of the inferior and middle nasal turbinates also possesses a prominent basement membrane, abundant vascularization and agglomerations of seromucous glands, which vary from simple tubular to tubulo-alveolar [6].

The goblet cells, together with the sero-mucous glands in the lamina propria [8], will be the ones responsible for the mucus secretion – necessary for the normal functioning of the vibrating cilia and the moistening of the air current entering the nasal passages [4, 6]. These secretions make the

surface sticky, which allows particles from inhaled air to be trapped. The process of moistening the inspired air is under the control of the nervous and endocrine system [9 Hellings].

Vibrating cilia spread the mucus through coordinated movements towards the pharynx ("mucociliary escalator") [10, 11, 1]. The lack of nasal secretions, even for a short time, has a negative impact not only on the activity of the vibrating cilia, but also on the gas exchange at the level of the pulmonary alveoli: the gas exchange between the air in the alveoli and the blood in the pulmonary capillaries can only be done through a moist layer, which covers the surface of the alveoli [5]. Being susceptible to a whole series of environmental factors, the respiratory nasal mucosa presents some resistance mechanisms [12], among which we mention: physical (coughing, sneezing, etc.) and chemical reflexes, made by certain components of the nasal secretion – inhibitors of microbial adhesion, cecropins, β -defensins, lactoferrins, lysozyme, transferrins, interferons, interleukins, immunoglobulins (especially IgA), prostaglandins, trypsin-like proteinase inhibitors, ionic potential, antioxidants of mucus and serous secretions [4].

There are numerous internal or external factors that could affect nasal resistance by congesting the nasal mucosa: medicinal, endocrine, psychogenic, food, professional, etc. [3]. The extreme sensitivity of the receptors in the nasal mucosa to the chemical factors that reach the surface of the mucosa, explains the deregulation of the vasoconstriction/vasodilation mechanism, when the quality of the breathed air is degraded, or when the physiological protection mechanisms are not used at optimal parameters. In addition, the existence of anatomical obstacles in the way of air flow (nasal septum deviation, trauma, tumors or the presence of foreign bodies), or of neighboring diseases (purulent discharges from the sinuses, vegetations, adenoids), accelerates the alteration of the mechanisms of self-regulation [13].

As a result of these causes, the nasal obstruction syndrome develops, the most common in clinical practice and which generates the most serious complications, especially in children. The consequences of the impermeability of the nasal passages are multiple, diverse and serious, we list some: morphological, reflex, smell, taste, intellectual, voice, olfaction disorders. Thus, a disease is generated, which affects about 16-50% of the population, considerably reducing their quality of life – chronic hypertrophic rhinitis [14]. A few decades in the past, it was considered that the cause of the development of this condition is a chronic infection of the upper respiratory tract.

Today, researches have come to the conclusion that infections can be among the causes of chronic hypertrophic rhinitis, but they are certainly not the only and indisputable source. In the first place, the researchers put the deficiency of the mucociliary apparatus mentioned above. Numerous studies show changes in the function of the cilia of the nasal epithelium in chronic rhinitis [11, 15, 16], and N.A. Cohen [17] obtains controversial results in an attempt to find the explanation of these deficiencies. Other causes are considered to be: trophic and circulatory disorders of the mucous membrane of the nasal cavity, frequent acute inflammations,

spontaneous temperature and humidity variations of the inspired air [18].

It is indispensable to mention that the causes are not unitary, but multiple, this is why in such a condition as chronic hypertrophic rhinitis, it is necessary to thoroughly analyze the patient's anamnesis, to indicate the specific cause that determined the disease.

From a macroscopic point of view, in chronic hypertrophic rhinitis, there is a degeneration of the nasal mucosa accompanied by edema and polyps (polypoid edematous type), the nasal mucosa thickens, becomes slightly cyanotic, irregular, covering and obstructing the nasal passages. In the beginning, there is first a temporary blockage of the nasal passages through the hypertrophy of the turbinates – which has the characteristic of migrating from one side to the other (rhinitis "on a tipping point") [18]. Thus, permanent hypertrophy of the turbinates appears, namely organic hypertrophy, which represents the "filling" of the lower nasal turbinates with connective tissue, and they block the airways, definitively affecting the nasal respiratory flow. This creates major discomfort for the patient, forcing him to breathe through the mouth [9].

However, tissue hypertrophy can also occur in other areas of the nasal cavity, for example on the anterior third of the nasal septum or on the posterior edge of the vomer [18]. In order to distinguish the catarrhal form of rhinitis from the hypertrophic one, the anemization test is performed (a vasoconstrictor substance is applied to the thickened nasal mucosa – 0.1% epinephrine solution). Thus, in the case of hypertrophic rhinitis, in which there is true hypertrophy – the "thickening" will practically not decrease at all otherwise – we cannot talk about hypertrophy of the turbinate [18].

Microscopically, the respiratory epithelium cover may be interrupted in some places, and the cilia of some cells may disappear. Regarding the number of sero-mucous glands present in the lamina propria of the nasal turbinates, glands responsible for the production of mucus, it has been demonstrated that in chronic hypertrophic rhinitis it does not vary in relation to the norm [15], which leads us to the idea that the increased secretion of mucus in this type of rhinitis results from a hyperactivity of the above-mentioned glands or from their increase in volume, but by no means from their multiplication.

Depending on the affected tissues and structures, some authors classify chronic hypertrophic rhinitis into cavernous and fibrous, the cavernous one being associated with the hyperplasia of glandular and vascular structures, and the fibrous one – with the degeneration of the mucous membrane [19].

A permanently blocked nose leads to respiratory, emotional and social deficiencies. Clinical symptoms usually appear in children over 4-5 years of age, and the peak of the

disease corresponds to puberty [14]. The evolution of chronic hypertrophic rhinitis is slow and progressive, sometimes complications occur. In the case of hypertrophy of the posterior ends of the lower nasal turbinates, compression of the pharyngeal openings of the auditory tube may occur, resulting in tubotympanitis or serous-mucous otitis. The hypertrophy of the anterior end of the inferior nasal turbinate can compress the opening of the nasolacrimal canal, which leads to disruption of the lacrimal transit and to the eventual development of inflammatory processes of the sac and lacrimal channels. Sometimes, the strongly hypertrophied inferior nasal turbinate can press on the nasal septum, causing the development of local inflammatory processes (mucositis) and various reflective phenomena: headache, cardio-vascular, broncho-pulmonary disorders, allergic reactions [19].

Other associated complications can be sinusitis, hypo- and anosmia, voice tone disorders [20]. Pharmacological treatment includes topical steroids, antihistamines and decongestants, but the treatment must be applied with particular caution, since any drugs applied here can affect the mucociliary apparatus both morphologically and physiologically [15]. Long-term use of nasal sprays with vasoconstrictor substances improves the situation for a few hours, but over time produces addiction and tachyphylaxis. However, in the case of untreated early rhinitis (still reversible), the hypertrophy goes from physiological to organic, chronic nasal obstruction, secondary to fibrosis, becoming irreversible [18].

In this stage of hypertrophy, the only way to re-permeabilize the nasal passages is represented by volumetric reduction surgery. In the specialized literature, the following treatment methods are noted: partial or radical mucotomy with cold instruments (scissors, microdebrider, loop), lateralization of the inferior turbinate, turbinoplasty, laser surgery, cryotherapy, volume reduction with ultrasound, argon-plasma surgery, cauterization classic monopolar or bipolar, infrared coagulation, Vidian neurectomy [17, 21, 22].

However, it is important to mention the study carried out by O.V. Morozova [20], which indicates the great regenerative capacity of the respiratory epithelium, as well as the persistence of local humoral immunity, even in the conditions of the chronicity of the pathological process.

Conclusions

This study highlights the morphological peculiarities of the nasal mucosa in patients with chronic hypertrophic rhinitis. In the organic phase of this disease, the problem of surgical treatment arises, which must be carried out by gentle methods with maximum preservation of the internal lining of the nasal passages.

Bibliography

1. Som PM, Shugar JMA, Brandwein MS. Anatomy and Physiology. 2003
2. Stannard W, O'Callaghan C. Ciliary function and the role of cilia in clearance. *J Aerosol Med.* 2006;19(1):110-115. doi:10.1089/jam.2006.19.110
3. Popa V, Andriuşă V, Hodonoagă N. Otorhinolaryngological guide. Universitas. Chisinau. 1994

4. Boer Monica Cl. Evaluation of therapeutic results in the surgical treatment of hypertrophy of the inferior nasal turbinate. Bucharest. 2007.
5. Mills SE. Histology for Pathologists, 3rd Edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2007.
6. Millas I, Liquidato BM, Dolci JE, Fregnani JH, Macéa JR. Histological analysis of the distribution pattern of glandular tissue in normal inferior nasal turbinates. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2009;75(4):507-510. doi:10.1016/s1808-8694(15)30488-2
7. Stefanef M. Human anatomy. Vol. 2. CE-P: Medicine. Chisinau. 2008.
8. Vlastos I, Athanasopoulos I, Mastronikolis NS, et al. Impaired mucociliary clearance in allergic rhinitis patients is related to a predisposition to rhinosinusitis. *Ear Nose Throat J.* 2009;88(4):E17-E19.
9. Hellings PW, Klimek L, Cingi C, et al. Non-allergic rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy.* 2017;72(11):1657-1665. doi:https://doi.org/10.1111/all.13200
10. Corcoran TE. A better picture of clearance in the nose. *J Appl Physiol* (1985). 2010;108(1):1-2. doi:10.1152/jappphysiol.01284.2009
11. Eriksson J, Ekerljung L, Rönmark E, et al. Update of prevalence of self-reported allergic rhinitis and chronic nasal symptoms among adults in Sweden. *Clin Respir J.* 2012;6(3):159-168. doi:10.1111/j.1752-699X.2011.00269.x
12. Standring S. *Gray's Anatomy*, 40th Edition. Elsevier Limited. 2008.
13. Gindros G, Kantas I, Balatsouras DG, Kandiloros D, Manthos AK, Kaidoglou A. Mucosal changes in chronic hypertrophic rhinitis after surgical turbinate reduction. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009;266(9):1409-1416. doi:10.1007/s00405-009-0916-9
14. Ababii I, Maniuc M, Romanciuc D. Endoscopic diagnosis of recurrent and chronic sinusitis in children. *USMF Nicolae Testemițanu. Scientific annals. Mother and child health problems. Scientific Annals USMF Nicolae Testemițanu.* Vol 5. ;2001:210-214.
15. Meltzer EO, Blaiss MS, Naclerio RM, et al. Burden of allergic rhinitis: allergies in America, Latin America, and Asia-Pacific adult surveys. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33 Suppl 1:S113-S141. doi:10.2500/aap.2012.33.3603
16. Vanthanouvong V. *Studies of the Elemental Composition of Airway Surface Liquid with Relevance to Cystic Fibrosis.* 2006.
17. Cohen NA. Sinonasal mucociliary clearance in health and disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 2006;196:20-26. doi:10.1177/00034894061150s904
18. Palchun VT, Kryukov AI. *Otorhinolaryngology: [Guide for Doctors].* 2001.
19. Sariush-Zaleskii IuF, Seliutina EA. [Clinico-histological parallels between cavernous and fibrous forms of chronic hypertrophic rhinitis]. *Vestn Otorinolaringol.* 2010;(4):51-53. (Russian)
20. Morozova OV, Tsyplakov DE, Krasnozhen VN. [Specific immunological and morphological features of chronic rhinitis]. *Vestn Otorinolaringol.* 2009;(5):16-19. (Russian)
21. Gagauz A, Meleca O, Sandul G. Rhinomanometry as a method is evaluation of nasal respiratory function in patients with nose pathology. *Scientific Annals USMF Nicolae Testemițanu.* Vol 4. ;2012:281-289
22. Passàli D, Passàli FM, Damiani V, Passàli GC, Bellussi L. Treatment of inferior turbinate hypertrophy: a randomized clinical trial. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2003;112(8):683-688. doi:10.1177/000348940311200806

Received – 28.03.2023, accepted for publication – 18.07.2023

Corresponding author: Daniel Furculița, e-mail: danik8210@gmail.com

Conflict of interest Statement: The author reports no conflicts of interest in this work.

Funding Statement: The author reports no financial support.

Citation: Furculița D. Morphoclinical aspects of chronic hypertrophic rhinitis (literature review). *Arta Medica.* 2023;87(2):57-60.



DOI: 10.5281/zenodo.8213045

UDC: 616.62-008.221-055.2

VEZICA URINARĂ HIPERACTIVĂ LA FEMEI: ASPECTE ETIOPATOGENE ȘI CLINICE

OVERACTIVE BLADDER IN WOMEN: ETIOPATHOGENIC AND CLINICAL ASPECTS

Mihaela Ivanov^{1,2}

¹ Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

² Secția de urologie, Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Obiective. Realizarea unei revizuirii a literaturii referitoare la diferite aspecte etiopatogene și clinice ale vezicii urinare hiperactive la femei.

Material și metode. Au fost utilizate bazele de date PubMed și Google Scholar, pentru identificarea publicațiilor actuale științifice cu privire la vezica urinară hiperactivă la femei, publicate în perioada anilor 2013-2023, cu ajutorul următoarelor cuvinte cheie și expresii: "vezică urinară hiperactivă la femei", "epidemiologia vezicii urinare hiperactive", "factorii de risc ai vezicii urinare hiperactive", "simptomele vezicii urinare hiperactive", "diagnosticul vezicii urinare hiperactive", "tratamentul vezicii urinare hiperactive".

Rezultate. S-au cercetat și sintetizat datele din 81 publicații, s-a efectuat o revizuire critică, iar rezultatul este prezentat detaliat și coerent despre aspectele epidemiologice, etiopatogene și clinico-diagnostice ale OAB la femei. S-au inclus citări relevante din articolele selectate și s-a prezentat o sinteză a informațiilor cheie.

Concluzii. Incidența și prevalența vezicii urinare hiperactive este mai mare la femei în comparație cu bărbații. Vezica urinară hiperactivă afectează diferite vârste, inclusiv cu efecte negative mai pronunțate la femeile tinere. Simptomele și prezentarea clinică a vezicii urinare hiperactive pot varia între femei și bărbați, având un tablou mai polimorf la femei. La femei sunt prezente anumite dereglări psihovegetative cu o povară psihosocială mai mare comparativ cu bărbații și o afectare mai mare a calității vieții.

Cuvinte cheie: vezica urinară hiperactivă, femei

Summary

Objectives. Conducting a review of the literature pertaining to the different etiopathogenic and clinical aspects of the overactive bladder in women.

Material and methods. The PubMed and Google Scholar databases were used to identify current scientific publications on overactive bladder in women, published between 2013 and 2023, using the following keywords and phrases: „overactive bladder in women”, „overactive bladder epidemiology”, „overactive bladder risk factors”, „overactive bladder symptoms”, „overactive bladder diagnosis”, „overactive bladder treatment”.

Results. Data from 81 publications were researched and synthesized, a critical review was carried out and the detailed and coherent results presented the epidemiological, etiopathogenic, and clinical-diagnostic aspects of overactive bladder in women. Relevant citations from selected articles were included, and a synthesis of key information was provided.

Conclusions. The incidence and prevalence of overactive bladder are higher in women compared to men. Overactive bladder affects different age groups, including young women with more pronounced negative effects. Symptoms and clinical presentation of overactive bladder may vary between women and men, with a more polymorphic picture in women. Women may experience certain psychovegetative disorders with a greater psychosocial burden compared to men and a greater impairment on the quality of life.

Keywords: overactive bladder, women

Introducere

Vezica urinară hiperactivă (*overactive bladder* – OAB) este definită ca urgență urinară, cu sau fără incontinență urinară imperioasă, des asociată cu urinarea frecventă și nocturie [1]. OAB este un complex de simptome definit în anul 2002 de Societatea Internațională de Continență și Asociația Internațională de Uroginecologie ca *urgență urinară, însoțită de obicei de frecvență micțională (creșterea numărului de necesitate de a urina) și nocturie (treziri în timpul nopții pentru a se urina) cu sau fără incontinență urinară în absența afecțiunilor patologice (obstructive, infecțioase, neoplazice*

sau litiaza) sau boli metabolice care ar putea explica aceste simptome [1, 2].

International Continence Society (ICS) a constatat, de asemenea, în cadrul acestei definiții, că aceste simptome sunt, de obicei, sugestive pentru hiperactivitatea detrusorului, demonstrată urodinamic, dar se pot datora și altor forme de disfuncție uretro-vezicală [3]. Noțiunea definită de OAB a fost formulată în 2002, însă această patologie, cu mult înainte, era numită ca *nevroză a vezicii urinare / cistită psihosomatică / vezică urinară iritată* [4].

Conform definiției ICS, un singur simptom (cum ar fi

senzația de urgență micțională sau nocturua) nu este suficient pentru clasificare ca OAB [3-5].

Hiperactivitatea detrusorului (DO) este definită ca o observație urodinamică caracterizată prin contracții involuntare ale detrusorului în timpul fazei de umplere care pot fi spontane sau provocate [3]. DO a fost adesea presupus a fi sinonim cu OAB, totuși, prezența DO la doar 50% dintre pacienții de sex feminin cu OAB a determinat cercetări suplimentare pentru a lua în considerare existența unor mecanisme alternative legate de rolul uroteliului, suburoteliului, uretrei și sistemului nervos central în patogeniza OAB [6]. DO este cauza fiziopatologică principală de bază a OAB [7, 8]. Incidența DO variază de la 19% până la 76% la pacienții cu simptome OAB [8, 9].

Cu toate că prevalența generală a OAB este similară între cele două sexe, există diferențe specifice de gen în prevalența diferitelor simptome din complexul OAB. Diferențele anatomice și fiziologice în tractul urinar inferior al bărbaților și femeilor pot ajuta la explicarea acestor variații. În plus, mecanismele subiacente, care cauzează simptomatologia aparent similară la bărbați și femei, pot fi diferite. Acest articol se concentrează asupra aspectelor etiopatogene și clinico-diagnostice ale OAB la femei.

Material și metode

Pentru articolul dat au fost utilizate bazele de date PubMed și Google Scholar, pentru identificarea publicațiilor actuale științifice ce prezintă informații referitoare la vezica urinară hiperactivă la femei, publicate în perioada anilor 2013-2023, cu ajutorul următoarelor cuvinte cheie și expresii: "vezică urinară hiperactivă la femei", "OAB", "epidemiologia vezicii urinare hiperactive", "factorii de risc ai vezicii urinare hiperactive", "bolile concomitente ale vezicii urinare hiperactive", "simptomele vezicii urinare hiperactive", "diagnosticul vezicii urinare hiperactive", "tratamentul vezicii urinare hiperactive". S-au aplicat filtre pentru a restrânge căutarea la articole publicate în ultimii 10 ani. S-a adaptat strategia de căutare în funcție de subiectul specific și de obiectivul de cercetare. Căutarea a fost limitată la lucrări în limba engleză și listele de referințe citate în acestea. S-au examinat rezultatele căutării și s-au selectat publicații relevante pentru articolul propus cu privire la vezica urinară hiperactivă la femei. S-a luat în considerare relevanța subiectului, calitatea și rigurozitatea studiilor, precum și aplicabilitatea rezultatelor în contextul dat. Datele duplicate au fost excluse. Din toate publicațiile colectate, s-au sintetizat și analizat datele, s-a efectuat o revizuire critică, iar rezultatul este prezentat detaliat și coerent.

Rezultate și discuții

Prevalența vezicii urinare hiperactive în populația generală variază de la 8% până la 16,9% [10, 11]. Răspândirea, diagnosticul și tratamentul OAB are particularități în funcție de sexul pacientului. OAB este prezentă în 45% dintre femeile cu vârstă mai mare de 65 de ani și 63,6% după vârsta de 75 de ani [12, 13]. Prevalența OAB la femei este mai înaltă decât la bărbați (în Suedia 33,7% femei vs. 14,6% bărbați) [14].

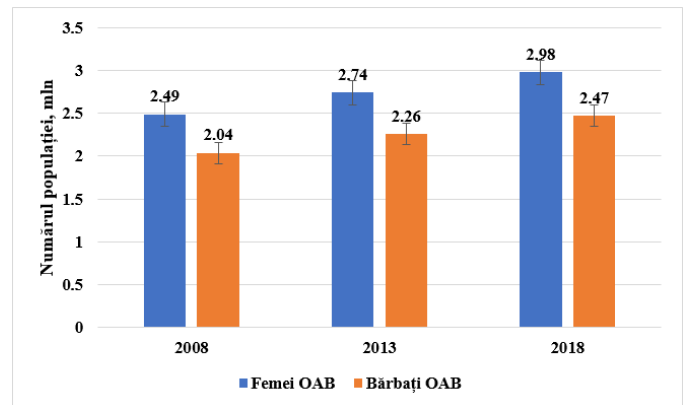


Figura 1. Incidența mondială la femei și bărbați, cu vârsta ≥ 20 de ani, cu OAB [10].

Aproximativ 455 milioane de persoane în întreaga lume au fost diagnosticați cu OAB în 2008, aproximativ 500 milioane în 2013 (creștere cu 10,0%) și 546 milioane în 2018 (creștere cu 20,1%). Prevalența OAB la nivel mondial este estimat ca fiind mai mare la femei comparativ cu bărbații în 2008 (11,6% vs. 9,7%), 2013 (11,7% vs. 9,8%) și 2018 (11,9% vs. 10,0%) (figura 1) [10].

Există cercetări care susțin că femeile prezintă o vulnerabilitate mai mare în ceea ce privește apariția vezicii urinare hiperactive (OAB) în comparație cu bărbații. Studiile epidemiologice și clinice au relevat o prevalență mai mare a OAB la femei, indicând o predispoziție mai accentuată în rândul acestora [11]. Această diferență poate fi atribuită anatomiei tractului urinar inferior, variațiilor hormonale și structurale între sexe, precum și altor factori individuali și de mediu care pot influența dezvoltarea OAB.

La femei există anumite particularități ale tractului urinar inferior (sfincterul uretral extern mai slab dezvoltat, expresia diferită a receptorilor neurotransmițători în vezica urinară, etc.) [15].

Structura anatomică a sistemului urogenital la femei poate influența funcționarea vezicii urinare și poate contribui la dezvoltarea simptomelor OAB (atât colul vezicii urinare, cât și uretra, intră în contact cu țesutul conjunctiv al peretelui anterior al vaginului, această poziționare permite colului vezicii urinare să fie mobil, ceea ce poate influența continența urinară [16].

Sensibilitatea vezicii urinare la femei diferă de cea a bărbaților prin răspunsuri modificate a nervilor aferenți ai vezicii urinare și cu inducerea complianței mai mari a vezicii urinare, capacității maxime urinare și nivelurilor de presiune crescute, sugerând hipercontractilitate a mușchiului detrusor [17].

Etiologia și patogenia OAB la femei are anumite particularități spre deosebire de bărbați. Cercetările au demonstrat, că în 40% cazuri nu a fost depistată etiologia OAB fiind etichetată ca idiopatică [18].

Vârsta înaintată, nivelul scăzut de educație, consumul de alcool, sunt factori de risc potențiali pentru OAB. Vârsta este un factor important în dezvoltarea OAB, deoarece exista o serie de schimbări asociate cu înaintarea în vârstă care afectează funcțiile vezicii urinare. Îmbătrânirea reduce de obicei fluxul de sânge către vezica urinară și determină

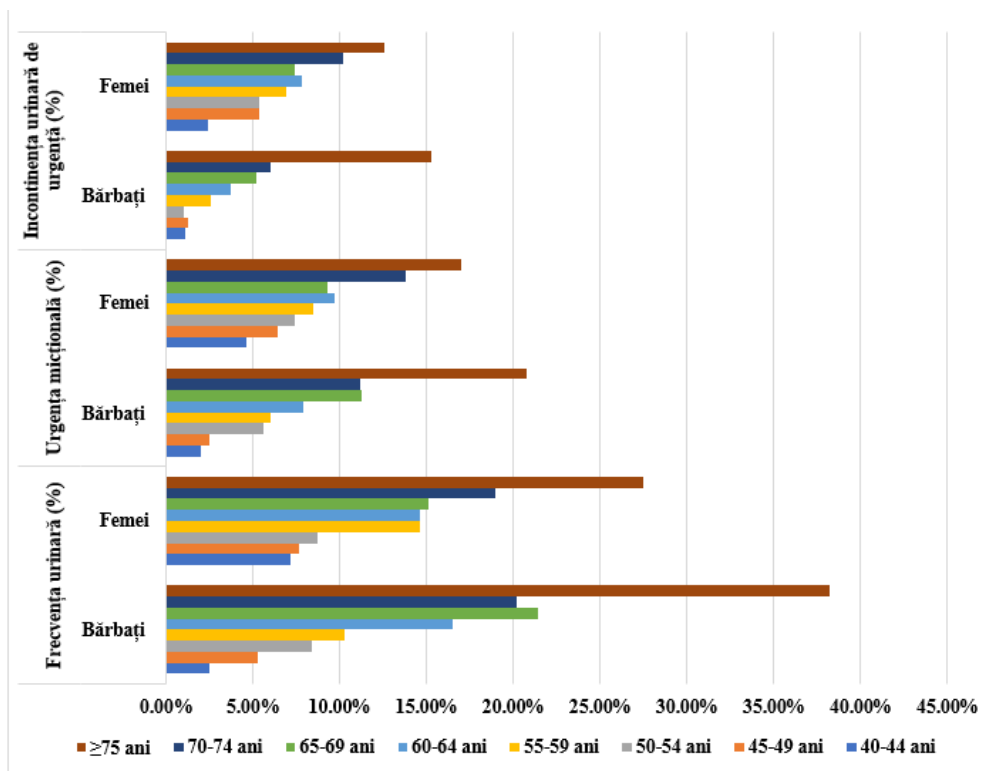


Figura 2. Prevalența simptomelor OAB la bărbați și femei în funcție de vârstă [20].

disfuncția endotelială vasculară, conducând la ateroscleroză și hipertensiune. Boala arterială ocluzivă ar putea duce la ischemia cronică a vezicii urinare, hiperactivitatea vezicii urinare și modificări morfologice ale pereților vezicii urinare [19].

Odată cu înaintarea în vârstă, simptomele OAB sunt mai frecvente la femei decât la bărbați, însă prevalența frecvenței urinare și incontinenței urinare de urgență crește mai expansiv la bărbații cu vârsta de peste 60 de ani (figura 2) [20].

Numeroase schimbări morfologice la nivelul vezicii urinare sunt asociate cu îmbătrânirea fiziologică, cum ar fi o reducere a capacității vezicii urinare și o creștere a oricărei senzație apărute în timpul vezicii urinare pline. Îmbătrânirea este asociată cu o scădere a activării regiunilor creierului implicate în controlul continenței (de exemplu, insula, cortexul cingulat anterior și cortexul prefrontal), ceea ce promovează o senzație crescută a senzațiilor de vezică plină sau urgență urinară. Modificările vezicii urinare la nivel de neurotransmițători, creșterea nivelurilor factorilor proinflamatori și stresului oxidativ contribuie, de asemenea, la simptomele de vezică hiperactivă la populația mai în vârstă [21].

A fost demonstrat că rolul consumului de cofeină (nu mai mult de 200 mg/zi), rolul alimentelor sărate și picante. Dieta are o influență considerabilă (diminuarea consumului de fructe/legume, sporirea consumului de carne), cu un rol important al tranzitului intestinal normal. Pacienții diabetici cu un indice de masă corporală (IMC) mai mare de 25 sunt predispuși să prezinte simptome de OAB. O legătură între sindromul metabolic și OAB a fost demonstrată în multe studii, în special între obezitate și OAB [22]. Obezitatea este considerată un factor de risc modificabil atât pentru

simptomele de incontinență urinară, cât și pentru nocturie. Excesul de greutate poate crește presiunea abdominală în timpul activității fizice sau a defecației, ceea ce, la rândul său, crește presiunea vezicii urinare și mobilitatea uretrală, ducând la apariția OAB [23]. La persoanele cu obezitate, producerea de leptină conduce la sporirea activității sistemului vegetativ simpatic noradrenergic cu modificarea micțiunii [24].

Un studiu din 2020, care a inclus 206 femei în vârstă de aproximativ 30 de ani, a descoperit că pacientele cu procentajul de grăsime corporală crescut peste 32% aveau o probabilitate cu 95% mai mare să prezinte simptome de incontinență urinară, decât cele cu un procent mai scăzut de grăsime corporală [24].

Fumatul este un factor de risc pentru apariția urgenței micționale. Fumătorii curenți aveau un risc crescut de 1,44 ori mai mare de a dezvolta OAB. Inducerea OAB la fumători ar putea fi legată de un efect hormonal antiestrogenic asupra vezicii urinare și uretrei, și de contracțiile provocate de nicotină a mușchiului detrusor. Infecțiile urogenitale sunt factori de risc frecvent depistați [25-27].

Atât fumătorii actuali, cât și cei care au renunțat la fumat, prezintă o prevalență crescută a urgenței micționale și a incontinenței urinare de urgență, în comparație cu nefumătorii, în special la femeile tinere [26].

Alcoolul are un impact negativ asupra vezicii urinare și contribuie la apariția și exacerbară simptomele OAB, acționând ca un diuretic, prin creșterea producției de urină și determinând distensia vezicii urinare, cu subțierea peretelui vezicii urinare, ce poate duce la apariția simptomelor OAB, cum ar fi frecvența urinară și urgența micțională. De asemenea, alcoolul irită vezica urinară, exacerband astfel simptomele OAB [28].

Studiile experimentale recente au sugerat că etanolul

poate cauza neurotoxicitate și poate inhiba procesele de recuperare neuronală în culturile hipocampale, inhibând dorința de a urina și alterând sensibilitatea vezicii urinare [28, 29].

OAB se atestă la 20-30% la femei de vârstă reproductivă, 30-40% în perimenopauză și aproximativ 30-50% după 70 ani [30]. La femei, debutul OAB este asociat în 23,3% cazuri cu menopauza; în 16,7% cazuri – cu nașterea (greutatea fetală mai mare crește apariția OAB asociat cu incontinență urinară și leziunea neuromusculară a sfincterului uretral); în 11,1% cazuri – cu prolapsul organelor bazinului mic; în 8% cazuri – cu infecția urinară [27].

OAB la femei este asociat cu perioada de perimenopauză mai strâns, comparativ cu bărbații. Hipoestrogenemia poate fi o cauză a OAB prin subțierea mucoasei uretrale și vezicale, slăbirea mușchilor pelvieni, creșterea sensibilității receptorilor vezicali [16, 25, 31].

Starea de postmenopauză este asociată cu simptome ale vezicii urinare hiperactive, din cauza modificărilor nivelurilor de estrogen, care joacă un rol important în modularea activității tractului urinar inferior [18]. Estrogenul este un hormon steroid cheie care reglează diverse funcții fiziologice la femei, inclusiv funcțiile tractului urinar inferior, deoarece s-au identificat receptori de estrogen în mușchiul neted al vezicii urinare și uretrei și în mucoasa urotelială a vezicii urinare. Estrogenii modelează eliberarea acetilcolinei și activitatea kinazei miogene a detrusorului (Rho-kinaza).

Există o relație bine stabilită între OAB și sindromul genitourinar menopauzal, introdus în 2014, ce cuprinde simptome genitale (uscăciune, mâncărime și arsură la nivelul vaginului), simptome urinare (incontinență și infecții urinare recurente) și simptome sexuale (scăderea dorinței sexuale, lubrifiere redusă și dispareunie), care pot afecta calitatea vieții [32-36]. Femeile aflate în postmenopauză au adesea o capacitate cistometrică redusă a vezicii urinare, o contractilitate deteriorată a detrusorului și scădere a debitului urinar, predispunându-le la simptome OAB [12, 37].

Analiza manifestărilor clinice necesită o abordare patogenetică, care ar evidenția mecanismele care stau la baza acestor dereglări. Dereglarea reținerii urinei și procesului de micțiune pot fi condiționate de disfuncția reflexelor: reflexul simpatic detrusor-inhibitor (lezarea conduce la apariția frecvenței urinare crescute); reflexul perineal inhibitor al detrusorului (afectarea conduce la imposibilitatea de reținere controlată la apariția chemărilor urinare); reflexul uretro-sfincterian (afectarea duce la imposibilitatea de stopare a micțiunii); reflexul detrusorului inhibitor al contracției uretrei (disfuncția conduce la incontinență urinară de urgență). Disfuncția acestor reflexe necesită un tratament diferențiat în baza unui diagnostic personalizat [38].

Diferența în frecvența mai mare a OAB la femei poate fi datorată diferențelor în sistemele de neurotransmițători, în special a 5-hidroxitriptaminei (5-HT). Femeile ar putea fi predispuse la OAB din cauza nivelurilor mai scăzute de 5-HT din creier, ceea ce ar putea duce la diminuarea mecanismelor inhibitorii vegetative asupra golirii vezicii urinare [38].

Diferențele în funcționarea sistemului nervos autonom au fost demonstrate la pacienții cu OAB, începând de la

debutul senzației de urgență urinară și până la câteva minute după micțiune. La pacienții cu OAB se determină un model dezorganizat de activitate simpatică și parasimpatică, în timpul și după urinare. Dezechilibrul între activitatea simpatică și parasimpatică a condus la o funcție necoordonată. Modificările observate în activitatea simpatică pe durata procesului de umplere a vezicii urinare și hiperexcitabilitatea parasimpatică la femeile cu OAB, pot duce la senzația de urgență urinară, chiar și după ce urinarea este finisată [39, 40]. Hubeaux et al. au adus mai multe informații despre disfuncția echilibrului vegetativ prin evaluarea variabilității frecvenței cardiace în timpul cistometriei de umplere [41]. A fost raportată predominanța activității parasimpatice atunci când vezica era goală și o preponderență a activității simpatică la sfârșitul umplerii vezicii la femeile cu OAB. Același grup de cercetare a inițiat un alt studiu care a demonstrat faptul că și disfuncția simpatică ar putea fi predominantă față de disfuncția parasimpatică la pacienții cu OAB. În timp ce alte studii au demonstrat o asociere între OAB și activarea crescută parasimpatică [18].

Controlul tractului urinar inferior implică interacțiuni complexe între centrele și căile sistemului nervos vegetativ (SNV). Dereglările vegetative pot avea un rol important în apariția disfuncției vezicii urinare și se pot manifesta sub forma unui spectru de simptome, inclusiv urgența urinară, incontinența, ezitarea și golirea incompletă a vezicii urinare. O disfuncție simpatică poate fi asociată cu OAB idiopatică fără DO, iar *urgența senzorială* ar putea fi legată de o disfuncție simpatică [42].

Ciclul urinar depinde de o acțiune bine coordonată între sistemele simpatică și parasimpatică, care acționează eliberând neurotransmițătorii și favorizează mecanismele de relaxare și contracție la nivelul mușchiului detrusor. Principalul neurotransmițător parasimpatic este acetilcolina (ACh), care stimulează receptorii muscarinici să provoace contracția mușchiului detrusor [43, 44]. ATP-ul este stocat și eliberat împreună cu ACh și promovează contractilitatea prin activarea receptorilor purinergici [43, 45].

În comparație cu persoanele mai tinere, pacienții cu vârsta de 65 de ani și mai mult, eliberează aproximativ de trei ori mai mult cantitatea de ACh indusă de întindere, care contribuie la hiperactivitate detrusorului [12].

Un alt mecanism este ischemia vezicii urinare, indusă frecvent de ateroscleroză la persoanele mai în vârstă, care poate provoca leziuni ale detrusorului cu apariția hiperactivității detrusorului [12]. În ultimii ani se argumentează ipoteza referitor la OAB mai mult ca stare de hipersensitivitate decât de hiperactivitate a detrusorului [9].

S-a demonstrat că uroteliul nu este doar o barieră pasivă, dar are și funcții secretorii, cu eliminarea diferitor neuromediatori, care influențează activitatea detrusorului. Un mecanism puțin studiat este alterarea fibrelor nervoase la nivelul uroteliului. Uroteliul are specificul său în patogeneza OAB – experimental a fost demonstrat că stresul psihoemoțional cu efecte severe asupra mecanismelor neurogene și miogene nu modifică esențial eliberarea de acetilcolină și ATP în uroteliu. Totodată, uroteliul reacționează la stimuli mecanici și chimici (figura 3) [46].

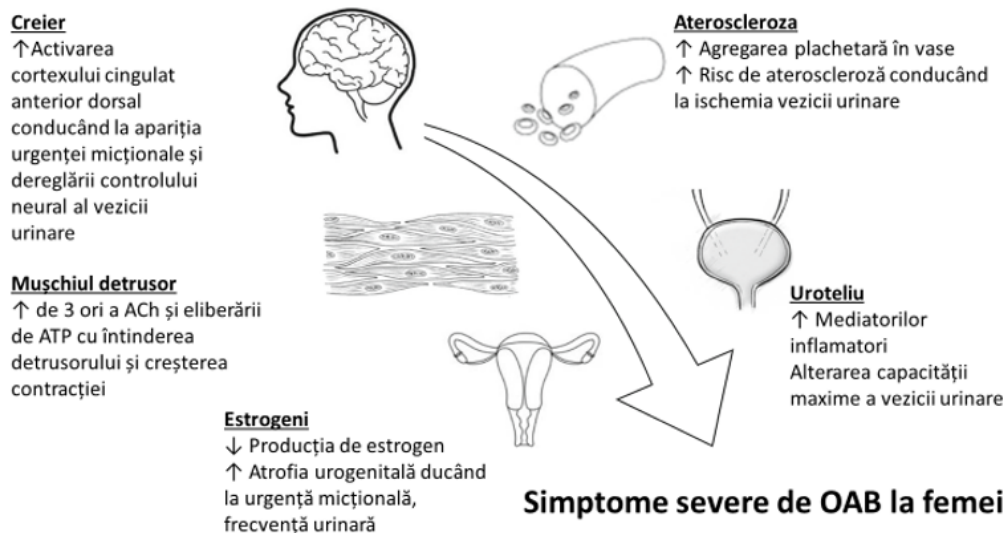


Figura 3. Modificări neurologice, anatomice și biochimice asociate cu simptome OAB la femeile în vârstă [12].

Modificarea sensibilității și interacțiunii uroteliului cu miocitele conduc la apariția contracțiilor patologice ale detrusorului.

Multe date sugerează că semnalizarea aferentă crescută, care rezultă din disfuncția urotelială/suburotelială, poate contribui la contracțiile detrusorului [6].

Mediatorii inflamatori eliberați din uroteliu pot declanșa contracțiile vezicii urinare potențial independente de controlul neurogen, rezultând urgență micțională crescută și frecvență micțională [12].

Disfuncția sistemului nervos vegetativ, caracterizată prin hiperactivitatea sistemului nervos simpatic și diminuarea activității sistemului nervos parasimpatic, are un impact semnificativ în apariția vezicii urinare hiperactive la femei.

Într-un studiu recent, Ates și colab. au demonstrat prezența unui dezechilibru al SNV cu o creștere a activității parasimpatice și o activitate simpatică normală la pacienți cu OAB [47, 48]. În alte studii, analiza ritmului cardiac a evidențiat în 65% cazuri tipul simpatic de disfuncție la femei cu OAB [48].

La femei se constată dereglări mai polimorfe comparativ la bărbați și o frecvență mai înaltă a simptomelor sugestive pentru OAB (incontinența urinară în 13% cazuri la femei vs. 5,4% cazuri la bărbați, frecvența urinară mai mult de 8 micții pe zi la 19% femei vs. 12% bărbați, urgența micțională în 32,6% la femei vs. 15,8% la bărbați) [3].

Nocturia reprezintă cel mai frecvent simptom al vezicii urinare hiperactive (OAB), fiind întâlnit în 71,6% dintre bărbați și 91,5% dintre femei, alături de urgența micțională. De asemenea, nocturia este mai frecventă decât frecvența urinară excesivă (30,2% bărbați și 35,6% femei) și incontinența urinară de urgență (25,4% bărbați și 33,3% femei) [12].

Prevalența urgenței micționale, un simptom indicativ al OAB, este întâlnit la 22,4% bărbați și 35,7% femei [49].

Unele studii sugerează că există relații bidirecționale între OAB și incontinența fecală sau constipația, dar cel mai frecvent interconectată cu OAB este sindromul de intestin iritabil (IBS). Atât OAB, cât și IBS sunt caracterizate prin creșterea frecvenței de golire viscerală datorată creșterii

sensitizării [18].

În acest aspect, una din cele mai frecvente asocieri este OAB și patologia intestinului. Constipația este o afecțiune comună în rândul femeilor în vârstă și poate agrava simptomele OAB datorate căilor neuronale suprapuse între intestin și vezică, pe lângă un efect de presiune al colonului sigmoid dilatat asupra vezicii urinare. Într-un studiu care a evaluat legătura între severitatea simptomelor OAB și prezența constipației cronice la femeile cu vârsta mai mare de 40 de ani, s-a demonstrat că raportul femeilor cu constipație cronică, ce au manifestat simptome OAB, a fost 4:1 [12, 50].

Prezența a două sau mai multe afecțiuni cronice, asociată cu îmbătrânirea poate induce modificări patologice în detrusor și la apariția simptomelor OAB. De exemplu, hiperglicemia la diabetici poate induce un stres oxidativ provocând deteriorarea mușchiului detrusor și inervația vezicii urinare [12, 51, 52].

Prevalența constipației a fost semnificativ mai mică la bărbați decât la femei (15,3% vs. 26,3%), iar prevalența generală a incontinenței fecale este de 16,7% la bărbați și 21,9% la femei cu OAB [50]. Bărbații cu OAB umedă au o probabilitate mai mare de a avea combinarea dintre incontinență fecală și constipație, decât cei cu OAB uscată (11,2% vs. 4,7%), în timp ce la femei nu se determină nici o diferență dintre OAB umed și uscat, în cazul prezenței dereglărilor intestinale [31]. Femeile cu vârsta ≥ 40 de ani, cu OAB, au o probabilitate semnificativ mai mare de a avea constipație cronică [50].

Femeile cu OAB sunt mai predispuse să raporteze artrită, astm, anxietate, depresie, diabet, boală cardiacă, alte afecțiuni cardiace, tensiune arterială ridicată, sindromul intestinului iritabil, limitări de mobilitate, alte afecțiuni neurologice, infecții recurente ale tractului urinar și prolaps uterin (figura 4) [31].

Femeile sunt mai susceptibile la infecțiile urinare în comparație cu bărbații. Există câțiva factori care contribuie la această vulnerabilitate mai mare a femeilor: anatomia femeii favorizează o predispoziție mai mare la infecții urinare; uretra femeilor este mai scurtă și se află în proximitatea anusului, ceea ce facilitează migrarea bacteriilor din zona rectală

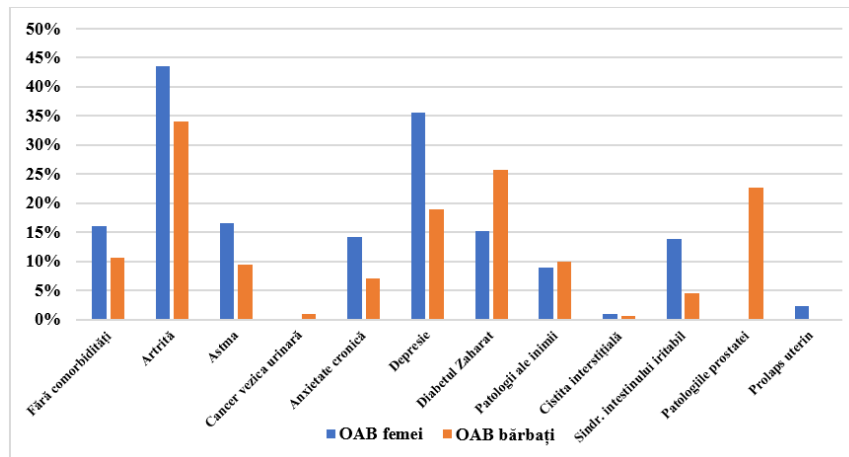


Figura 4. Prevalența bolilor asociate la femei și bărbați cu OAB [31].

în uretră și vezica urinară, și are o deschidere mai largă, ceea ce poate permite bacteriilor să pătrundă mai ușor în sistemul urinar; schimbările hormonale care apar în timpul sarcinii și în timpul menopauzei pot afecta mucoasa uretrală și pot crește riscul de infecții urinare; activitatea sexuală poate crește riscul de infecții urinare la femei din cauza frecvenței traumelor minore la nivelul uretrei și a posibilei contaminări bacteriene în timpul actului sexual; unele metode contraceptive, cum ar fi diafragma și prezervativul feminin, pot crește riscul de infecții urinare prin interferența cu mecanismele naturale de apărare ale tractului urinar.

OAB la femei se asociază mai frecvent cu scăderea sexualității cauzate de scurgeri accidentale de urină în timpul actului sexual, senzația imperioasă frecventă de a urina, asociată cu dispareunie sau apariția efectelor secundare ale tratamentului medicamentos pentru OAB, de scădere a libidoului și reducerea lubrifierii naturale [53]. Dintre femeile cu incontinență urinară, 50% raportează dereglări sexuale și diminuarea libidoului [54].

Dereglările psihovegetative reprezintă un aspect important în cazul femeilor cu OAB. Femeile care suferă de OAB, și prezintă cel puțin simptome ușoare de anxietate, au raportat o povară psihosocială mai mare (stres psihologic, reactivitate la stres, calitatea vieții specifice OAB) și o severitate mai mare a simptomelor somatice, și au prezentat o sensibilizare centrală mai mare, decât cele fără anxietate. Aceste constatări susțin ipoteza că anxietatea și stresul psihologic afectează mecanismele de sensibilizare care pot sta la baza OAB [55].

Cele mai frecvente simptome vegetative, la femeile cu OAB, erau paliditatea/hiperemia feței (73%), senzație de frig la nivelul membrelor (50%), hiperhidroză (53,3%), palpitații (63,3%), dificultate respiratorie (46,7%), diaree/constipație (50%), vertij (36,7%), dereglarea somnului (76,7%) [56]. Femeile sunt mai vulnerabile la acțiunea factorilor psihotraumatizanti, prezența stresului la femei cu OAB se atestă mai frecvent [40].

În medicina tradițională chineză, de mii de ani, se afirmă că *vezica urinară este oglinda sufletului* [57]. Studiile au relevat o asociere între depresie și simptomele de OAB, iar femeile sunt mai predispuse decât bărbații să prezinte simptome de depresie. Aceste observații sunt corelate cu descoperirile că

stresul ocupațional și istoricul de depresie reprezintă factori de risc pentru dezvoltarea OAB la femei [58].

Femeile sunt mai vulnerabile la acțiunea factorilor psihotraumatizanti, prezența stresului la femei cu OAB se atestă mai frecvent [40]. Interacțiunea OAB, a factorilor psihotraumatizanti și stării psihoemoționale este complexă, și studiată insuficient: factorii psihoemoționali conduc la apariția/agravarea OAB, iar prezența OAB este asociată cu apariția/intensificarea dereglărilor psihoemoționale [59].

Actualmente, se studiază conceptul PUD (*psychogenic urinary dysfunction*) – dereglări urologice cu manifestări de conversie, anxioase, determinate de disfuncțiile neuronilor GABA-ergice, serotoninergice, corticotropin-releasing-ergice [60]. Aproximativ 30% dintre pacienții cu OAB au depresie. Acești pacienți manifestă simptome clinice de incontinență urinară imperioasă mult mai severe, ce le produc deranj și impact asupra calității vieții în comparație cu pacienții fără depresie [61]. Aproape jumătate (48%) din pacienții cu OAB au simptome de anxietate [62].

Pe parcursul ultimelor decenii se constată o creștere a morbidității tulburărilor afective, în special din contul celor depresive și anxioase. Datele de statistică demonstrează că, cel puțin unul din 5 oameni, pe parcursul vieții face un episod de depresie, care necesită corecție, iar în 70% cazuri depresiile recidivează. O problemă la pacienții cu OAB este că numai aproximativ jumătate din ei cu depresie recunosc a fi depresivi. Prezența depresiei influențează considerabil evoluția OAB, prognosticul și rezultatul tratamentului. O atenție deosebită este acordată stărilor afective mixte (depresiv-anxioase): simptomele depresive și anxioase coexistă la 83-96% pacienți [63].

Dereglările psihovegetative în cazul femeilor și bărbaților cu vezică urinară hiperactivă prezintă anumite particularități distinctive [40, 53, 55, 58, 64]: 1. Femeile manifestă o susceptibilitate crescută față de influența factorilor psihotraumatizanti, iar în cazul femeilor cu vezică hiperactivă (OAB), se observă o frecvență mai mare a prezenței stresului, conform unor studii relevante. 2. Dereglările psihovegetative au un specific accentuat la femei și se caracterizează printr-un polimorfism mare (niveluri crescute de stres și anxietate, depresie, tulburări ale ritmului cardiac, dereglări ale tractului digestiv, etc). 3. Femeile prezintă o predispoziție mai mare

decât bărbații de a manifesta simptome de depresie. Aceste constatări sunt în concordanță cu descoperirile conform cărora stresul ocupațional și istoricul de depresie reprezintă factori de risc pentru dezvoltarea OAB la femei. 4. Femeile diagnosticate cu OAB și care experimentează simptome ușoare de anxietate manifestă o încărcătură psihosocială mai pronunțată (stres psihologic, reactivitate la stres și afectarea calității vieții specifice OAB), precum și o severitate mai mare a simptomelor somatice. 5. Femeile cu OAB și anxietate se prezintă cu o sensibilizare centrală crescută, comparativ cu cele care nu manifestă anxietate. 6. Un studiu timp de 10 ani pe 16253 femei mai în vârstă de 20 ani a evidențiat că preexistența anxietății conducea la apariția mai frecventă (50%) a incontinenței urinare, iar preexistența incontinenței urinare conducea la apariția și creșterea anxietății. 7. Dereglările ciclului somn-veghe la femei sunt mai accentuate decât la bărbați (tulburările de somn fiind rezultatul trezirilor frecvente pe parcursul nopții pentru a urina). 8. OAB la femei se caracterizează prin modificări ale personalității mai evidente comparativ cu bărbații (stima de sine, rușine, autoaprecierea, neîncrederea în sine).

Problema esențială în vezica urinară hiperactivă este ca aceasta să fie diagnosticată cât mai precoce posibil, pentru ca bolnavul să nu fie supus unui șir nesfârșit de intervenții diagnostice. Totodată, ușor de enunțat teoretic, acest principiu este dificil de transpus în practica clinică, deoarece majoritatea pacienților cu vezică urinară hiperactivă se prezintă tardiv, la etapa când deja s-au asociat complicațiile [65].

În evaluarea simptomelor, ar trebui obținută o istorie medicală detaliată, ginecologică și chirurgicală, analizând în mod specific posibilele cauze ale simptomelor pacientului. Pacientul ar trebui întrebat dacă are antecedente de boli cu transmitere sexuală și secreții vaginale sau uretrale. Istoricul menstrual și disfuncțiile intestinale ale pacientului ar trebui revizuite, deoarece s-a stabilit bine că disfuncțiile intestinale și ale vezicii urinare sunt strâns legate [66].

Diagnosticul OAB în mare măsură se bazează pe aplicarea chestionarelor specializate, care necesită o anumită procesare cognitivă, ceea ce duce la rezultate eronate în cazul pacienților cu dereglări cognitive de diferit nivel [67].

Evaluarea OAB reprezintă una din cele mai frecvente probleme clinice cu care se confruntă un urolog. Această maladie influențează diferite categorii de vârstă, limitează mult posibilitățile fizice și de adaptare socială ale pacientului. OAB este datorată numeroaselor cauze și doar o abordare sistematizată, bazată pe cunoașterea particularităților specifice, s-ar putea finaliza cu stabilirea corectă a diagnosticului și, respectiv, cu indicarea tratamentului eficient. Determinarea factorului etiologic al OAB prezintă o enigmă pentru urolog. Deși cunoștințele în domeniul etio-patogenic a acestui sindrom a progresat mult în ultimul deceniu, existând perspective promițătoare, în multe cazuri, în practica urologiei, factorul etiologic este stabilit incorect. De aici reies și dificultățile de tratament al OAB. Se impune o elaborare a unei viziuni sistemice asupra etiologiei OAB și necesitatea elaborării unor noi criterii de diagnostic ale OAB, care ar facilita evidențierea formelor clinice și gradul

de severitate a dereglărilor.

Este de perspectivă aplicarea chestionarelor clinice de sensibilizare centrală la pacienții cu OAB, pentru a elabora criterii de diagnostic și monitorizare a acestor pacienți. Abilitatea de a diferenția persoanele cu sensibilizare crescută ar putea avea implicații pentru evidențierea variantelor clinice grave și cu generalizare mai mare a dereglărilor, precum și pentru prognosticul tratamentelor pacienților cu OAB [68].

Examenul fizic poate elucida condițiile medicale care stau la baza evidențierii simptomelor OAB. Percuția sau palparea poate fi efectuată pentru evaluarea vezicii urinare distinse, sugerând o golire slabă a vezicii urinare și o retenție urinară cronică [66]. Examinarea etajului pelvin trebuie să evalueze semne de atrofie, prolaps de organe pelviene, evaluarea forței musculare și orice anomalii anatomice ale planșeului pelvin, inclusiv regiunea uretrală [69]. Examinarea pelvină a femeii include evaluarea prolapsului organelor pelvine (cistocel, prolaps de boltă vaginală, enterocel, rectocel și lăsare perineală), hipermobilitatea uretrală, atrofia epitelială vaginală, uscăciune vaginală și rugozitate vaginală. Un test al tusei (manevra Valsalva) se efectuează pentru a evalua prezența incontinenței urinare de stres. Se efectuează o examinare pelvină bimanuală pentru evaluarea maselor anexiale, uterine sau ale altor organe pelvine [66].

Examinarea fizică diferă în funcție de gen. La femei, examinarea pelviană este necesară și importantă, iar la bărbați, se efectuează de rutină o examinare digitală rectală pentru a examina prostata, precum și examinarea penisului [8].

În baza datelor literaturii, se poate constata că, având manifestări clinice identice, OAB poate avea la bază diferiți factori etiologici și diferite mecanisme patogenetice [38]. Acest fapt determină actualitatea elaborării metodelor de diagnostic diferențiat la această categorie de pacienți. În ultimii ani, se acordă o atenție sporită la procesele de reglare vegetativă a funcțiilor vezico-sfincteriene. A fost evidențiată rețeaua autonomă care include centre cerebrale, implicate în reglarea activității vezico-sfincteriene [70]. Este actuală elaborarea metodelor de diagnostic interdisciplinar (urologic, psihologic, neurofiziologic, etc) pentru a diferenția fenotipurile clinice ale OAB cu implicarea diferitor nivele ale sistemului vegetativ [69].

Testarea urodinamică este o procedură simplă și non-invazivă pentru evaluarea simptomelor tractului urinar inferior [71]. Testele urodinamice investighează, din punct de vedere funcțional, aparatul urinar inferior, obținând date despre tulburările de umplere și de golire ale vezicii urinare și evidențind patologii funcționale ale detrusorului sau ale aparatului sfincterian [72].

În ciuda dezacordurilor cu privire la necesitatea efectuării urodinamicii [73, 74], mulți medici susțin că poate ajuta nu numai pentru a evalua complianța și senzația vezicii urinare, a reproduce simptomele pacientului în timpul umplerii vezicii urinare, dar și pentru a exclude DO [73, 75]. Hiperactivitatea mușchilor detrusorului poate fi diagnosticată numai cu certitudine de către testarea urodinamică [73, 76].

În baza unui studiu efectuat la paciente de sex feminin cu OAB, au fost analizate date clinice și urodinamice a 163

de femei cu OAB, unde s-a stabilit faptul că simptomele de OAB sunt insuficiente pentru a prezice prezența dereglărilor de micțiune, în acest sens, s-a confirmat rolul investigației de urodinamică (UDS), fiind necesar pentru un diagnostic precis la femeile cu simptome de OAB. Tratamentul bazat doar pe simptome poate duce la subdiagnosticarea DO și a simptomelor de stocare, care pot fi detectate doar prin UDS și care, modifică diagnosticul și planul de management.

Nu există o corelație certă între prezența DO și simptomele OAB. Conform rezultatelor statistice, nocturcia și incontinența urinară de urgență sunt simptomele predictive pentru prezența hiperactivității detrusorului la pacienții cu OAB [8, 9].

Având în vedere că patogenia OAB la femei poate fi diferită de cea la bărbați, prin urmare, opțiunile terapeutice trebuie evaluate separat, cu o abordare multidisciplinară și implementarea modificărilor stilului de viață, a terapiilor comportamentale combinate cu farmacoterapie [8].

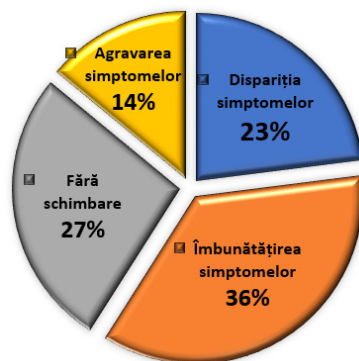


Figura 5. Impactul terapiei comportamentale la femei cu OAB [77].

Reieșind din particularitățile disfuncțiilor vezico-sfincteriene, psihovegetative și de personalitate, terapia comportamentală a OAB ar trebui luată în considerare pentru toate femeile cu OAB. Antrenamentul mușchilor pelvieni poate fi eficient în cazul celor care suferă de incontinență mixtă sau de incontinență urinară de urgență. Într-un studiu observațional retrospectiv al 114 femei care au urmat tratament comportamental în spital, cercetătorii au constatat că refacerea vezicii urinare a fost asociată cu o scădere semnificativă statistic a frecvenței urinare, episoadelor de incontinență și a nocturiei. S-a înregistrat și o creștere a intervalului între micțiuni (figura 5) [77].

Un studiu efectuat asupra femeilor în etate (cu vârstă medie de 85 de ani), fără demență, a demonstrat o reducere cu 50% a episoadelor de incontinență după terapie combinată de 12 săptămâni, care includea exerciții fizice și terapie comportamentală pentru incontinența urinară. Având acest aspect în vedere, activitatea fizică crescută ar trebui încurajată, în special la femeile în vârstă cu OAB și incontinență urinară [12].

Pentru gestionarea OAB la femei, terapia conservativă este indicată ca tratament primar. Agoniștii antimuscarinici sunt medicamentele cel mai frecvent utilizate, dar eficacitatea lor este limitată de tolerabilitate și eficacitate, ca consecință rate scăzute de conformitate și persistență a tratamentului [77].

Combinarea terapiei comportamentale cu tratamentul

medicamentos îmbunătățește rezultatele la femei, în timp ce la bărbați este mai puțin eficientă [78].

La bărbați, simptomele OAB sunt adesea ignorate și considerate a fi rezultatul obstrucției infravezicale asociate cu patologia prostatică și sunt tratate cu alfa-blocante sau inhibitor ai 5-alfa-reductazei. La femei, simptomele OAB sunt considerate mai des a fi legate de disfuncția vezicii urinare și sunt tratate cu preparate antimuscarinice [79].

Schimbările legate de vârstă, care pot afecta farmacocinetica/metabolismul medicamentelor sunt, de asemenea, importante de luat în considerare în cazul femeilor în etate cu OAB. Înaintarea în vârstă poate fi asociată cu golirea gastrică lentă, ceea ce poate reduce absorbția medicamentelor. Scăderea nivelului de albumină serică la femeile în vârstă poate duce la creșterea nivelului plasmatic al medicamentului liber, lucru deosebit de important în metabolismul tolterodinei [12].

Neuromodularea și injectare de toxină botulinică pot fi utile la pacienții cu vezică hiperactivă refractară, în timp ce intervențiile chirurgicale reconstructive ar trebui luate în considerare în ultimul rând [77].

Algoritm de tratament, în cazul femeilor în etate, include terapiile de linia a treia, unul din ele fiind neuromodularea nervului tibial posterior (PTNS). Deși tratamentele de linia a treia sunt mai invazive, acestea au potențialul de a oferi o eficacitate similară cu cea a farmacoterapiei, având un profil potențial mai redus al efectelor secundare, în ceea ce privește efectele sistemice. O meta-analiză privind eficacitatea PTNS în OAB cu incontinență urinară de urgență a raportat o rată medie de succes de 60%, ceea ce este comparabil cu terapia orală, dar cu foarte puține efecte secundare. Unul dintre dezavantajele PTNS este legat de necesitatea unor tratamente săptămânale de 30 de minute pe parcursul a douăsprezece săptămâni, urmate de sesiuni lunare de întreținere [12].

Odată cu înaintarea în vârstă, apar rate mai mari de afecțiuni comorbide, declin funcțional și schimbări fiziologice care afectează negativ gestionarea eficientă a OAB la femeile în vârstă. Din această cauză, algoritmul standard de tratament *American Urological Association (AUA)/ Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine & Urogenital Reconstruction (SUFU)* nu este întotdeauna aplicabil. Terapiile de linia a treia, în special PTNS, pot fi preferabile în unele cazuri față de terapia de linia a doua [12].

În conformitate cu ghidurile actuale de tratament, se recomandă injectarea intradetrusor cu onabotulinumtoxin-A (BoNT-A) (100 U) la pacienții cu OAB, refractari la terapiile de primă și a doua linie. Rata de retenție urinară, care necesită autocateterizare intermitentă curată la două săptămâni după injecțiile cu BoNT-A, a fost de 6,2% în rândul pacientelor cu OAB. Injecțiile cu BoNT-A ar trebui evitate la femeile în etate cu un reziduu postmicțional crescut [12].

Un studiu recent care a comparat controlul simptomelor și efectele adverse la femei, care au urmat tratamente cu BoNT-A, a evidențiat reducerea semnificativă a episoadelor de incontinență urinară de urgență zilnică, însă rata infecțiilor tractului urinar (ITU) a fost mai mare la femeile cu vârsta ≥ 65 de ani. Rata mai mare a ITU la femeile în vârstă poate fi legată de riscul lor crescut de a avea un volum post-

micțiune > 150 ml, de durată mai lungă a retenției urinare după injectarea cu BoNT-A și de atrofia urogenitală. Femeile cu un indice de masă corporală mai mare prezintă și un risc mai mare de eșec al tratamentului cu injecții BoNT-A [12].

Una dintre preocupările specifice referitoare la utilizarea medicamentelor anticolinergice la bărbați este riscul potențial de retenție urinară acută, în special la bărbații cu OAB asociată cu obstrucție infravezicală. Bărbații prezintă un risc mai mare decât femeile de retenție urinară după tratamentul cu Botox [17].

Satisfacția față de tratament pentru OAB este obținută în 66,1% de bărbați și 65,9% de femei [80].

Calitatea vieții la femei este afectată într-o măsură mai mare decât la bărbați. Acest lucru se datorează simptomelor OAB ce interferează cu activitățile zilnice (munca, viața socială, odihna, etc). Femeile cu OAB se caracterizează prin impact socio-economic mai important în comparație cu bărbații (54% de femei nu se angajează la lucru; 21% au productivitatea muncii nesatisfăcătoare) [81]. Hiperactivitatea vezicii urinare este o patologie ce afectează în mare măsură calitatea vieții, iar diagnosticul pacientului trebuie să înceapă cu o evaluare a gradului de afectare a vieții cotidiene [18].

Problema calității vieții la pacienții cu OAB nu este soluționată: nu este clar în ce măsură calitatea vieții este influențată de dereglările urologice și cele asociate, în ce măsură se modifică calitatea vieții în afectarea proceselor de reglare a micțiunii la diferitele nivele ale organismului (vezico-uretral, sistem nervos periferic, sistem nervos central), care este impactul factorilor psihoemoționali, cognitivi, comportamentali, etc.

În ultima decadă, inovațiile în diagnosticul și tratamentul

acestei afecțiuni des întâlnite în rândul femeilor au fost multiple, cu noi perspective apărute din diferite direcții, amânând indicațiile chirurgicale și oferind alternative mini-invazive pacienților refractari la tratamentul comportamental și farmacologic. În timp ce unele dintre aceste tehnici sunt pe cale de a ajunge la maturitate, numeroase întrebări rămân nerezolvate cu privire la indicațiile lor, efectele pe termen lung, locul în arsenalul terapeutic, cost-efectivitatea și posibila combinare sau utilizare secvențială.

Concluzii

1. Incidența și prevalența vezicii urinare hiperactive (OAB) este mai mare la femei în comparație cu bărbații. Această diferență poate fi atribuită factorilor anatomici, hormonal și fiziologici specifici femeilor, sarcina, nașterea, perimenopauza, precum și altor factori de risc specifici de gen.

2. OAB afectează diferite vârste, inclusiv cu efecte negative mai pronunțate la femeile tinere (incontinența urinară și urgența micțională au un impact mai sever asupra calității vieții, activității sociale și mobilității).

3. Simptomele și prezentarea clinică a OAB pot varia între femei și bărbați, având un tablou mai polimorf la femei. Deși simptomele comune ale OAB, cum ar fi urgența micțională, frecvența urinară crescută și incontinența urinară de urgență, pot fi prezente atât la femei, cât și la bărbați, femeile pot prezenta o prevalență mai mare a incontinenței urinare de urgență în comparație cu bărbații.

4. La femei sunt prezente anumite dereglări psihovegetative cu o povară psihosocială mai mare comparativ cu bărbații și o afectare mai mare a calității vieții.

Bibliografie

1. Bo K, Frawley HC, Haylen BT, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for the conservative and nonpharmacological management of female pelvic floor dysfunction. *Neurourol Urodyn.* 2017;36(2):221-244. doi:10.1002/nau.23107
2. Raju R, Linder BJ. Evaluation and Treatment of Overactive Bladder in Women. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(2):370-377. doi:10.1016/j.mayocp.2019.11.024
3. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology.* 2003;61(1):37-49. doi:10.1016/s0090-4295(02)02243-4
4. Stewart F, Gameiro LF, El Dib R, Gameiro MO, Kapoor A, Amaro JL. Electrical stimulation with non-implanted electrodes for overactive bladder in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;12(12):CD010098. Published 2016 Dec 9. doi:10.1002/14651858.CD010098.pub4.
5. Temml C, Heidler S, Ponholzer A, Madersbacher S. Prevalence of the overactive bladder syndrome by applying the International Continence Society definition. *Eur Urol.* 2005;48(4):622-627. doi:10.1016/j.eururo.2005.04.026
6. Chapple C. Chapter 2: Pathophysiology of neurogenic detrusor overactivity and the symptom complex of "overactive bladder". *Neurourol Urodyn.* 2014;33 Suppl 3:S6-S13. doi:10.1002/nau.22635
7. Zacche MM, Giarenis I, Thiagamorthy G, Robinson D, Cardozo L. Is there an association between aspects of the metabolic syndrome and overactive bladder? A prospective cohort study in women with lower urinary tract symptoms. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;217:1-5. doi:10.1016/j.ejogrb.2017.08.002
8. Al-Ghazou MA, Ghalayini IF, Al-Azab R, Hani OB, Matani YS, Haddad Y. Urodynamic detrusor overactivity in patients with overactive bladder symptoms. *Int Neurourol J.* 2011;15(1):48-54. doi:10.5213/inj.2011.15.1.48
9. Yeh CH, Hwang TIS, Chiang HS. Is OAB Different from Bladder Hypersensitivity and Detrusor Overactivity. *Incont Pelvic Floor Dysfunct.* 2008;2(Suppl 1):5-6.
10. Irwin DE, Kopp ZS, Agatep B, Milsom I, Abrams P. Worldwide prevalence estimates of lower urinary tract symptoms, overactive bladder, urinary incontinence and bladder outlet obstruction. *BJU Int.* 2011;108(7):1132-1138. doi:10.1111/j.1464-410X.2010.09993.x
11. Dobrek L, Thor P. Heart rate variability in overactive bladder experimental model. *Arch Med Sci.* 2013;9(5):930-935. doi:10.5114/aoms.2012.30946
12. Pratt TS, Suskind AM. Management of Overactive Bladder in Older Women. *Curr Urol Rep.* 2018;19(11):92. Published 2018 Sep 10. doi:10.1007/s11934-018-0845-5

13. Palmer MH, Willis-Gray MG. CE: Overactive Bladder in Women. *Am J Nurs*. 2017;117(4):34-41. doi:10.1097/01.NAJ.0000515207.69721.94
14. Chu CM, Arya LA, Andy UU. Impact of urinary incontinence on female sexual health in women during midlife. *Womens Midlife Health*. 2015;1:6. Published 2015 Sep 14. doi:10.1186/s40695-015-0007-6
15. Kim SY, Bang W, Choi HG. Analysis of the prevalence and associated factors of overactive bladder in adult Korean men. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175641. Published 2017 Apr 13. doi:10.1371/journal.pone.0175641
16. Abelson B, Sun D, Que L, et al. Sex differences in lower urinary tract biology and physiology. *Biol Sex Differ*. 2018;9(1):45. Published 2018 Oct 22. doi:10.1186/s13293-018-0204-8
17. Zabbarova I, Ikeda Y, Getchell S, Kozlowski M, Bandyopadhyay R, Birder L, et al. Gender Differences in Age-Related Bladder Dysfunction in Rats. 49th ICS Annual Meeting. 2019.
18. Peyronnet B, Mironska E, Chapple C, et al. A Comprehensive Review of Overactive Bladder Pathophysiology: On the Way to Tailored Treatment. *Eur Urol*. 2019;75(6):988-1000. doi:10.1016/j.eururo.2019.02.038
19. Kawahara T, Ito H, Yao M, Uemura H. Impact of smoking habit on overactive bladder symptoms and incontinence in women. *Int J Urol*. 2020;27(12):1078-1086. doi:10.1111/iju.14357
20. Milsom I, Stewart W, Thüroff J. The prevalence of overactive bladder. *Am J Manag Care*. 2000;6(11 Suppl):S565-S573.
21. Suskind AM. The Aging Overactive Bladder: A Review of Aging-Related Changes from the Brain to the Bladder. *Curr Bladder Dysfunct Rep*. 2017;12(1):42-47. doi:10.1007/s11884-017-0406-7
22. Bunn F, Kirby M, Pinkney E, et al. Is there a link between overactive bladder and the metabolic syndrome in women? A systematic review of observational studies. *Int J Clin Pract*. 2015;69(2):199-217. doi:10.1111/ijcp.12518
23. Zhang W, Song Y, He X, Huang H, Xu B, Song J. Prevalence and risk factors of overactive bladder syndrome in Fuzhou Chinese women. *NeuroUrol Urodyn*. 2006;25(7):717-721. doi:10.1002/nau.20293
24. Lai HH, Helmuth ME, Smith AR, et al. Relationship Between Central Obesity, General Obesity, Overactive Bladder Syndrome and Urinary Incontinence Among Male and Female Patients Seeking Care for Their Lower Urinary Tract Symptoms. *Urology*. 2019;123:34-43. doi:10.1016/j.urology.2018.09.012
25. de Boer TA, Slieker-ten Hove MC, Burger CW, Vierhout ME. The prevalence and risk factors of overactive bladder symptoms and its relation to pelvic organ prolapse symptoms in a general female population. *Int Urogynecol J*. 2011;22(5):569-575. doi:10.1007/s00192-010-1323-x
26. Wen JG, Li JS, Wang ZM, et al. The prevalence and risk factors of OAB in middle-aged and old people in China. *NeuroUrol Urodyn*. 2014;33(4):387-391. doi:10.1002/nau.22429
27. Chuang YC, Liu SP, Lee KS, et al. Prevalence of overactive bladder in China, Taiwan and South Korea: Results from a cross-sectional, population-based study. *Low Urin Tract Symptoms*. 2019;11(1):48-55. doi:10.1111/luts.12193
28. Keleş H, Canver B, Başar H, Uysal Tan F. Neurogenic bladder induced by chronic alcohol abuse: a case report. *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2023;25(1):161-165.
29. Jairam A, Kachhela R, Mukherjee D, Hooda AK. Urinary ascites after an alcohol binge: An uncommon treatable cause of acute kidney injury. *Indian J Nephrol*. 2014;24(4):255-256. doi:10.4103/0971-4065.133032
30. Hakimi S, Aminian E, Alizadeh Charandabi SM, Bastani P, Mohammadi M. Risk factors of overactive bladder syndrome and its relation to sexual function in menopausal women. *Urologia*. 2018;85(1):10-14. doi:10.1177/0391560317750484
31. Coyne KS, Cash B, Kopp Z, et al. The prevalence of chronic constipation and faecal incontinence among men and women with symptoms of overactive bladder. *BJU Int*. 2011;107(2):254-261. doi:10.1111/j.1464-410X.2010.09446.x
32. Juliato CRT, Melotti IGR, Junior LCS, Britto LGO, Riccetto CLZ. Does the Severity of Overactive Bladder Symptoms Correlate With Risk for Female Sexual Dysfunction?. *J Sex Med*. 2017;14(7):904-909. doi:10.1016/j.jsxm.2017.05.005
33. Cheng CL, Li JR, Lin CH, de Groat WC. Positive association of female overactive bladder symptoms and estrogen deprivation: A nationwide population-based cohort study in Taiwan. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(28):e4107. doi:10.1097/MD.0000000000004107
34. Baruch Y, Torella M, De Bastiani S, et al. Pre- versus Post-Menopausal Onset of Overactive Bladder and the Response to Vaginal Estrogen Therapy: A Prospective Study. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(2):245. Published 2023 Jan 27. doi:10.3390/medicina59020245
35. Matarazzo MG, Caruso S, Giunta G, Valenti G, Sarpietro G, Cianci A. Does vaginal estriol make urodynamic changes in women with overactive bladder syndrome and genitourinary syndrome of menopause?. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;222:75-79. doi:10.1016/j.ejogrb.2018.01.002
36. Batra SC, Iosif CS. Progesterone receptors in the female lower urinary tract. *J Urol*. 1987;138(5):1301-1304. doi:10.1016/s0022-5347(17)43588-9
37. Robinson D, Cardozo L, Milsom I, et al. Oestrogens and overactive bladder. *NeuroUrol Urodyn*. 2014;33(7):1086-1091. doi:10.1002/nau.22464
38. Banakhar MA, Al-Shaiji TF, Hassouna MM. Pathophysiology of overactive bladder. *Int Urogynecol J*. 2012;23(8):975-982. doi:10.1007/s00192-012-1682-6
39. Ben-Dror I, Weissman A, Leurer MK, Eldor-Itskovitz J, Lowenstein L. Alterations of heart rate variability in women with overactive bladder syndrome. *Int Urogynecol J*. 2012;23(8):1081-1086. doi:10.1007/s00192-012-1738-7
40. Liao WC, Jaw FS. A noninvasive evaluation of autonomic nervous system dysfunction in women with an overactive bladder. *Int J Gynaecol Obstet*. 2010;110(1):12-17. doi:10.1016/j.ijgo.2010.03.007
41. Hubeaux K, Deffieux X, Raibaut P, Le Breton F, Jousse M, Amarengo G. Evidence for autonomic nervous system dysfunction in females with idiopathic overactive bladder syndrome. *NeuroUrol Urodyn*. 2011;30(8):1467-1472. doi:10.1002/nau.21154
42. Kowalik CG, Cohn JA, Kaufman MR, Stuart Reynolds W, Dmochowski RR, Milam DF. Impact of Autonomic Dysfunction on Lower Urinary Tract Symptoms. *Current Bladder Dysfunction Reports*. 2017;12(4):273-279. doi:https://doi.org/10.1007/s11884-017-0426-3
43. Mora AG, Furquim SR, Tartarotti SP, et al. Progression of micturition dysfunction associated with the development of heart failure in rats: Model of overactive bladder. *Life Sci*. 2019;226:107-116. doi:10.1016/j.lfs.2019.04.017

44. Frazier EP, Peters SL, Braverman AS, Ruggieri MR Sr, Michel MC. Signal transduction underlying the control of urinary bladder smooth muscle tone by muscarinic receptors and beta-adrenoceptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2008;377(4-6):449-462. doi:10.1007/s00210-007-0208-0
45. Ford AP, Cockayne DA. ATP and P2X purinoceptors in urinary tract disorders. *Handb Exp Pharmacol.* 2011;(202):485-526. doi:10.1007/978-3-642-16499-6_22
46. West EG, Sellers DJ, Chess-Williams R, McDermott C. Bladder overactivity induced by psychological stress in female mice is associated with enhanced bladder contractility. *Life Sci.* 2021;265:118735. doi:10.1016/j.lfs.2020.118735
47. Ates E, Ipekci T, Akin Y, Kizilay F, Kukul E, Guntekin E. Impact of sympathetic dysfunction in the etiology of overactive bladder in women: A preliminary study. *Neurourol Urodyn.* 2016;35(1):26-28. doi:10.1002/nau.22652
48. Demir AD, Gursoy AE, Goknar N, et al. Evaluation of autonomic nervous system function in children with overactive bladder syndrome. *Neurourol Urodyn.* 2017;36(3):673-676. doi:10.1002/nau.22993
49. Coyne KS, Sexton CC, Thompson CL, et al. The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) in the USA, the UK and Sweden: results from the Epidemiology of LUTS (EpiLUTS) study. *BJU Int.* 2009;104(3):352-360. doi:10.1111/j.1464-410X.2009.08427.x
50. Maeda T, Tomita M, Nakazawa A, et al. Female Functional Constipation Is Associated with Overactive Bladder Symptoms and Urinary Incontinence. *Biomed Res Int.* 2017;2017:2138073. doi:10.1155/2017/2138073
51. Fayyad AM, Hill SR, Jones G. Prevalence and risk factors for bothersome lower urinary tract symptoms in women with diabetes mellitus from hospital-based diabetes clinic. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2009;20(11):1339-1344. doi:10.1007/s00192-009-0949-z
52. Yuan Z, Tang Z, He C, Tang W. Diabetic cystopathy: A review [published correction appears in *J Diabetes.* 2016 Jan;8(1):170]. *J Diabetes.* 2015;7(4):442-447. doi:10.1111/1753-0407.12272
53. Reynolds WS, Fowke J, Dmochowski R. The Burden of Overactive Bladder on US Public Health. *Curr Bladder Dysfunct Rep.* 2016;11(1):8-13. doi:10.1007/s11884-016-0344-9
54. Coyne KS, Matza LS, Kopp Z, Abrams P. The validation of the patient perception of bladder condition (PPBC): a single-item global measure for patients with overactive bladder. *Eur Urol.* 2006;49(6):1079-1086. doi:10.1016/j.eururo.2006.01.007
55. Reynolds WS, McKernan LC, Dmochowski RR, Bruehl S. The biopsychosocial impacts of anxiety on overactive bladder in women. *Neurourol Urodyn.* 2023;42(4):778-784. doi:10.1002/nau.25152
56. Kaufman MR, Chang-Kit L, Raj SR, et al. Overactive bladder and autonomic dysfunction: Lower urinary tract symptoms in females with postural tachycardia syndrome. *Neurourol Urodyn.* 2017;36(3):610-613. doi:10.1002/nau.22971
57. Lacusta V, Litovcenco A. Cerebelul și funcțiile cognitive. 2010. (Romanian)
58. Patra PB, Patra S. Research Findings on Overactive Bladder. *Curr Urol.* 2015;8(1):1-21. doi:10.1159/000365682
59. Mutungi S, Parrish J, Maunder R, et al. Is overactive bladder independently associated with anxiety?. *Int Urogynecol J.* 2019;30(10):1763-1769. doi:10.1007/s00192-019-04018-4
60. Sakakibara R, Ito T, Yamamoto T, et al. Depression, Anxiety and the Bladder. *Low Urin Tract Symptoms.* 2013;5(3):109-120. doi:10.1111/luts.12018
61. Lai HH, Rawal A, Shen B, Vetter J. The Relationship Between Anxiety and Overactive Bladder or Urinary Incontinence Symptoms in the Clinical Population. *Urology.* 2016;98(3):50-7.
62. Lai HH, Shen B, Rawal A, Vetter J. The relationship between depression and overactive bladder/urinary incontinence symptoms in the clinical OAB population. *BMC Urol.* 2016;16(1):60. Published 2016 Oct 6. doi:10.1186/s12894-016-0179-x
63. Nacu A, Revenco M, Curocichin G, Chihai J, Deliv I. Tulburări de anxietate. Protocol clinic național PCN-278. 2017. (Romanian)
64. Felde G, Ebbesen MH, Hunskaar S. Anxiety and depression associated with urinary incontinence. A 10-year follow-up study from the Norwegian HUNT study (EPINCONT) [published correction appears in *Neurourol Urodyn.* 2020 Feb;39(2):871-872]. *Neurourol Urodyn.* 2017;36(2):322-328. doi:10.1002/nau.22921
65. Roller V. Disfuncția neurogenă a vezicii urinare la copii. *Anale științifice USMF "Nicolae Testemițanu".* 2011;5:206-209. (Romanian)
66. Rovner ES, Rolef J. Diagnosis of Overactive Bladder. *Contemporary Pharmacotherapy of Overactive Bladder.* Springer International Publishing. 2019.
67. Ferreira LR, Gameiro MO, Kawano PR, et al. Schooling impacts on the overactive bladder diagnosis in women. *Int Braz J Urol.* 2017;43(6):1129-1135. doi:10.1590/S1677-5538.IBJU.2016.0575
68. Reynolds WS, Dmochowski R, Wein A, Bruehl S. Does central sensitization help explain idiopathic overactive bladder?. *Nat Rev Urol.* 2016;13(8):481-491. doi:10.1038/nrurol.2016.95
69. White N, Iglesia CB. Overactive Bladder. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2016;43(1):59-68. doi:10.1016/j.ogc.2015.10.002
70. Roy HA, Green AL. The Central Autonomic Network and Regulation of Bladder Function. *Front Neurosci.* 2019;13:535. Published 2019 Jun 13. doi:10.3389/fnins.2019.00535
71. Dağdeviren H, Cengiz H, Helvacioğlu Ç, Heydarova U, Kaya C, Ekin M. A comparison of normal and high post-void residual urine and urodynamic parameters in women with overactive bladder. *Turk J Obstet Gynecol.* 2017;14(4):210-213. doi:10.4274/tjod.84666
72. Manu-Marin A. Investigațiile urodinamice. *Ginecologia.* 2015;3(10):37-44. (Romanian)
73. Shim JS, Kang SG, Park JY, et al. Differences in Urodynamic Parameters Between Women With Interstitial Cystitis and/or Bladder Pain Syndrome and Severe Overactive Bladder. *Urology.* 2016;94:64-69. doi:10.1016/j.urology.2016.04.018
74. Simon LJ, Landis JR, Erickson DR, Nyberg LM. The Interstitial Cystitis Data Base Study: concepts and preliminary baseline descriptive statistics. *Urology.* 1997;49(5A Suppl):64-75. doi:10.1016/s0090-4295(99)80334-3
75. Cameron AP, Gajewski JB. Bladder outlet obstruction in painful bladder syndrome/interstitial cystitis. *Neurourol Urodyn.* 2009;28(8):944-948. doi:10.1002/nau.20729
76. Kim SH, Kim TB, Kim SW, Oh SJ. Urodynamic findings of the painful bladder syndrome/interstitial cystitis: a comparison with idiopathic overactive bladder. *J Urol.* 2009;181(6):2550-2554. doi:10.1016/j.juro.2009.01.106

77. Cardozo L. Systematic review of overactive bladder therapy in females. *Can Urol Assoc J.* 2011;5(5 Suppl 2):S139-S142. doi:10.5489/cuaj.11185
78. Burgio KL, Kraus SR, Johnson TM 2nd, et al. Effectiveness of Combined Behavioral and Drug Therapy for Overactive Bladder Symptoms in Men: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2020;180(3):411-419. doi:10.1001/jamainternmed.2019.6398
79. Dmochowski R, Abrams P, Marschall-Kehrel D, Wang JT, Guan Z. Efficacy and tolerability of tolterodine extended release in male and female patients with overactive bladder. *Eur Urol.* 2007;51(4):1054-1064. doi:10.1016/j.eururo.2006.10.005
80. Gomes CM, Averbek MA, Koyama M, Soler R. Impact of OAB symptoms on work, quality of life and treatment-seeking behavior in Brazil. *Curr Med Res Opin.* 2020;36(8):1403-1415. doi:10.1080/03007995.2020.1760806
81. Sako T, Inoue M, Watanabe T, Ishii A, Yokoyama T, Kumon H. Impact of overactive bladder and lower urinary tract symptoms on sexual health in Japanese women. *Int Urogynecol J.* 2011;22(2):165-169. doi:10.1007/s00192-010-1250-x

Recepționat – 26.05.2023, acceptat pentru publicare – 17.07.2023

Autor corespondent: Mihaela Ivanov, e-mail: mihaella.litovcenco@gmail.com

Declarația de conflict de interes: Autorul declară lipsa conflictului de interes.

Declarația de finanțare: Autorul declară lipsa de finanțare.

Citare: Ivanov M. Vezica urinară hiperactivă la femei: aspecte etiopatogene și clinice [Overactive bladder in women: etiopathogenic and clinical aspects]. *Arta Medica.* 2023;87(2):61-72.



DOI: 10.5281/zenodo.8213059

UDC: 615.357:577.175.62:616.697

IMPACTUL STEROIZILOR ANABOLIZANȚI ȘI MECANISMUL DE AFECTARE A FUNCȚIEI REPRODUCTIVE

IMPACT OF ANABOLIC STEROIDS AND IMPAIRMENT MECHANISM OF REPRODUCTIVE FUNCTION

Mariana Creciu

Laboratorul de andrologie, urologie funcțională și medicină sexuală, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Introducere. Factorul masculin reprezintă aproximativ 30-50% din infertilitate. O cauză comună a infertilității masculine este abuzul de substanțe anabolizante. Interesul bărbaților pentru exercițiile de forță a contribuit la utilizarea excesivă a steroizilor anabolizanți, suplimentelor sportive și a altor substanțe auxiliare, pentru îmbunătățirea forței musculare, fără a atrage atenție la efectele secundare pe termen lung. Studiul a fost realizat cu scopul de a investiga efectul substanțelor anabolizante asupra fertilității masculine.

Materiale și metode. A fost efectuată căutarea în bazele de date Scopus, Pubmed, Medline, Science Direct, Google Scholar, folosind indici Medical Subjects Headings (MeSH) și cuvintele cheie „steroizi androgeni anabolizanți”, „testosteron”, „infertilitate masculină”, „spermatogeneză”. Din 7170 de articole extrase inițial, în urma revizuirii titlului, rezumatului și criteriilor de includere și excludere, în studiul final au fost incluse 43 de articole.

Rezultate. Medicamentele anabolizante au efecte pe termen lung asupra sistemului reproductiv masculin și perturbă spermatogeneza prin patru mecanisme distinctive, inclusiv efecte directe asupra gameților, modificarea axei hipotalamo-hipofizo-gonadice, disfuncție erectilă și scăderea libidoului. Reducerea producției de testosteron endogen și suprimarea spermatogenezei are loc prin inhibarea feedback-ului negativ al nivelurilor de hormon luteinizant și hormon foliculostimulant. Majoritatea reacțiilor adverse sunt reversibile după întreruperea tratamentului, dar utilizarea pe termen lung, în timpul vârstelor reproductive și în stadiile de dezvoltare testiculară, perturbă parametrii spermatozoizilor. Nu au fost raportate suficiente informații despre timpul necesar pentru restabilirea fertilității masculine după întreruperea tratamentului.

Concluzie. Utilizarea steroizilor anabolizanți are efecte adverse evidente asupra sănătății reproductive masculine. Steroizii anabolizanți pot fi benefici când sunt utilizați cu scop terapeutic, utilizarea lor în scopuri non medicale sau abuzul, duce la afectarea funcției axei hipotalamo-hipofizo-gonadice, creșterea fragmentării ADN-ului, apoptoza spermatozoizilor și la reducerea calității spermei. Sunt necesare mai multe studii cu o abordare metodologică și statistică adecvată, pentru aprecierea efectelor și mecanismelor de afectare legate de consumul de substanțe asupra fertilității masculine.

Cuvinte cheie: steroizi anabolizanți, androgeni, testosteron, spermatogeneză, infertilitatea masculină

Summary

Introduction. The male factor accounts for approximately 30-50% of infertility. A common cause of male infertility is the abuse of anabolic substances. Men's interest in strength training has contributed to the excessive use of anabolic steroids, sports supplements and other auxiliary substances, to improve muscle strength, without paying attention to the long-term side effects. The study was conducted to investigate the effect of anabolic substances on male fertility.

Materials and method. Scopus, Pubmed, Medline, Science Direct, Google Scholar databases were searched using the Medical Subjects Headings index and the keywords "anabolic androgenic steroids", "testosterone", "male infertility", "spermatogenesis". From the initial 7170 articles extracted, after reviewing the title, abstract and inclusion and exclusion criteria, we included 43 articles in the final study.

Results. Anabolic drugs have long-term effects on the male reproductive system and disrupt spermatogenesis through four distinct mechanisms, including direct effects on gametes, alteration of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, erectile dysfunction, and decreased libido. Reducing endogenous testosterone production and suppressing spermatogenesis takes place by inhibiting the negative feedback of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone levels. Most side effects are reversible after discontinuation of treatment, but long-term use during reproductive ages and testicular development stages disturbs sperm parameters. Insufficient information has been reported on the time required to restore male fertility after discontinuation of treatment.

Conclusions. The use of anabolic steroids has obvious adverse effects on male reproductive health. Anabolic steroids can be beneficial when used therapeutically, their non-medical use or abuse leads to impairment of hypothalamic-pituitary-gonadal functions, increased DNA fragmentation and sperm apoptosis and reduced sperm quality. More studies with an appropriate methodological and statistical approach are needed to assess the effects and mechanisms of impact related to substance use on male fertility.

Keywords: anabolic steroids, androgens, testosterone, spermatogenesis, male infertility

Introducere

Infertilitatea este definită ca incapacitatea de a concepe după 12 luni de act sexual regulat (>3 ori pe săptămână), fără contracepție [1].

Prevalența globală a infertilității reprezintă aproximativ 15% dintre cupluri, până la jumătate dintre ele fiind cauza infertilității masculine [2]. Infertilitatea masculină este cauza a peste 50% din problemele de infertilitate în cuplu. Factorul

masculin este considerat principala cauză a infertilității în 20%, iar în 30-40% joacă un rol contributiv de infertilitate primară [3, 4].

Sistemul endocrin este principalul reglator al funcției reproductive masculine [5]. Aceasta depinde de o interacțiune complexă a hormonilor, este un proces care necesită coordonarea exactă a axei hipotalamo-hipofizo-gonadică (testiculară) (axa HPG) prin stimularea hormonală și inhibarea feedback-ului [6]. Coordonarea axei HPG este necesară pentru funcția fiziologică normală a testiculelor, inclusiv fertilitatea masculină normală și producția de testosteron [7].

Hormonul de eliberare a gonadotropinei (GnRH) este sintetizat de hipotalamus și stimulează hipofiza anterioară să secrete gonadotropine, hormonul luteinizant (LH) și hormonul foliculostimulant (FSH). FSH acționează asupra celulelor Sertoli, care accelerează maturarea spermatogonială. În celulele Leydig, LH menține producția intratesticulară de testosteron [8].

Nivelul de testosteron testicular trebuie să fie mult mai mare decât cel din ser, pentru a susține spermatogeneza normală. Acest testosteron intratesticular crește indirect maturarea celulelor germinale, ca urmare a acțiunilor sale asupra celulelor Sertoli [9]. Tulburările hormonale sunt doar una din cauzele principale ale infertilității la bărbați (aproximativ 1-2%), tratamentul acestor tulburări oferă pacienților o abordare personalizată pentru păstrarea și restabilirea fertilității [10].

Cauzele frecvente ale infertilității masculine includ tulburări genetice, hormonale, tulburări imunologice și anticorpi anti-spermatozoizi, patologii testiculare, obstrucția tractului genital, boli sistemice și afecțiuni inflamatorii, cum ar fi epididimo-orchita. Medicamentele administrate incorect sau abuziv sunt implicate în etiopatogenia disfuncției reproductive [11, 12].

Tulburările hormonale pot fi împărțite în două categorii: cele caracterizate printr-o lipsă de hormoni și cele caracterizate printr-un exces de hormoni [13].

Nivelul insuficient de testosteron intratesticular duce la o scădere a secrețiilor de GnRH, FSH și LH printr-un control cu feedback negativ. Modulatorii secreției de GnRH includ opioidele, catecolaminele, steroizii anabolizanți (SA), prostaglandinele, insulina și kisspeptinele. Administrarea exogenă a testosteronului și abuzul de SA poate afecta funcția axei hipotalamo-hipofizo-testiculare, creșterea fragmentarea ADN-ului și apoptoza spermatozoizilor [12, 14].

Această cercetare își propune să evalueze datele disponibile cu privire la impactul negativ asupra fertilității masculine al medicamentelor utilizate în scopuri nonmedicale de către bărbați. Este studiat impactul asupra spermatogenezei, a parametrilor spermogramei, și impactul asupra funcției sexuale. Studiul evidențiază funcția axei hipotalamo-hipofizo-testiculare și influența SA asupra activității axei HPG.

Materiale și metode

În conformitate cu scopul studiului, căutarea a fost efectuată în bazele de date Scopus, Pubmed, Medline,

Science Direct, Google Scholar, folosind indici *Medical Subjects Headings (MeSH)* și căutări relevante de cuvinte cheie precum „steroidi androgeni anabolizanți”, „steroidi”, „androgeni”, „anabolice”, „abuz”, „testosteron”, „infertilitate masculină”, „spermatogeneza”. Dintre un total de 7170 de articole extrase, în urma revizuirii titlului, rezumatului și criteriilor de includere și excludere, în final au fost revizuite 43 articole. Criteriile de includere au fost: studii clinice randomizate, studii caz-control, studii transversale, studii de cohortă, studii clinice, articole publicate numai în limba engleză. Criteriile de excludere au fost: publicate sau studii acceptate irelevante, publicații repetate, rapoarte cu caz unic, editoriale, scrisori către editor sau comentarii și articole de recenzii.

Rezultate

Căutarea inițială a literaturii a identificat un total de 7170 de articole în toate bazele de date. După aplicarea criteriilor de includere/excludere menționate mai sus, au fost recrutate 188 de articole potențiale, care au analizat în mod specific consecințele andrologice ale SA la bărbați. Nu a fost detectată nici o relevanță științifică directă în 96 articole suplimentare care au fost omise și 43 de studii au fost incluse în cercetarea dată. În plus, aceste articole au fost clasificate în funcție de tipul de substanțe utilizate de către tineri, mecanism de afectare hormonală și a spermogramei, persoane sportive și non sportive.

Din cele 43 de studii incluse, 13 articole au investigat impactul steroizilor anabolizanți asupra fertilității masculine, a fost comparat efectul SA, atât la utilizatorii amatori care frecventează sălile de sport, cât și profesioniști sportivi.

În 21 articole au fost prezentate date despre mecanismul de afectare a testosteronului endogen în urma utilizării abuzive a SA, a fost identificat reducerea hormonului luteinizant (LH), hormonului de stimulare foliculară (FSH) și creșterea nivelului de estradiol. În mod similar, s-au observat niveluri reduse de globuline care leagă hormonii sexuali la utilizatorii de SA, în comparație cu lotul de control ce nu au administrat steroizi. În consecință, ginecomastia, acneea, căderea părului și scăderea volumului testiculelor au fost raportate destul de frecvent ca posibile efecte secundare în timpul utilizării SA.

În alte 9 studii au fost evaluați parametrii spermatozoizilor, s-a observat o reducere a numărului total de spermatozoizi și a morfologiei spermatozoizilor la utilizatorii de SA, în comparație cu lotul de control. A fost detectată o reducere semnificativă a concentrației de spermatozoizi în urma utilizării de testosteron exogen.

Discuții

Testosteronul este cel mai puternic androgen natural și steroid anabolic original, produs în primul rând în testicule, de către celulele Leydig, deși o cantitate mică este secretată de glandele suprarenale. Efectele fiziologice ale testosteronului pot fi împărțite în „androgenice” și „anabolice”. Efectele androgenice includ dezvoltarea caracteristicilor sexuale secundare masculine, cum ar fi creșterea părului facial și corporal, activitatea glandelor sebacee, maturarea spermatozoizilor și a libidoului [15].

Efectele anabolice ale testosteronului includ retenția de azot, sinteza proteinelor și a colagenului. Testosteronul asigură echilibrul pozitiv de azot prin sinteza proteinelor și inhibarea degradării proteinelor. Aceste efecte joacă un rol cheie în maximizarea creșterii musculare [15, 16].

Păstrarea funcției testiculare și a capacității de reproducere rămâne o provocare continuă. Excesul de testosteron poate fi cauzat fie de administrarea de testosteron exogen, fie de sinteza de testosteron endogen. Se știe că testosteronul exogen scade testosteronul intratesticular și, astfel, afectează spermatogeneza. Testosteronul acționează ca un inhibitor de feedback negativ asupra secreției hipotalamice de GnRH în testicul. Acesta are un impact indirect care este considerat a fi cauzat de aromatizarea testosteronului în estradiol. Excesul de testosteron în fluxul sanguin poate suprima axa HPG, ceea ce va duce la afectarea spermatogenezei [17].

Supraproducția de testosteron poate apărea ca urmare a tratamentului terapeutic, dar și ca urmare a utilizării ilicite a steroizilor anabolizanți. Sunt un grup de compuși derivați ai testosteronului și au acțiuni similare atunci când sunt administrați într-o doză adecvată [18].

În ciuda faptului că au un rol terapeutic în medicină, SA sunt frecvent utilizat abuziv de către bărbați pentru a atinge niveluri suprafizice de androgeni și pentru a crește forța și masa musculară [19]. La nivel mondial, prevalența utilizării SA pe parcursul vieții este estimată la 1-5%. Mai multe serii de cazuri la bărbații care frecventează sala de sport au constatat că prevalența utilizării SA este de 15-30% [20].

În anul 2022, prevalența globală a utilizatorilor de SA, care au solicitat îngrijire medicală, este estimată la 37,12% [21].

Androgenii joacă un rol crucial în reglarea funcției sexuale masculine, acționând fie la nivel central, fie la nivel periferic. Utilizarea SA perturbă axa HPG într-un mecanism similar cu testosteronul exogen, astfel suprimă producția endogenă de testosteron și spermatogeneza la bărbați și duce la hipogonadism hipogonadotrop prin suprimarea secreției de gonadotropine din hipofiză [22].

Nivelurile ridicate de testosteron din sânge oferă feedback hipotalamusului pentru a suprima secreția de GnRH, precum și feedback-ul către glanda hipofizară, făcându-l mai puțin sensibil la stimulii GnRH [23].

Glanda hipofizară folosește nivelurile de testosteron din sânge pentru a determina cât de mult FSH și LH trebuie eliberat atât pentru testosteron, cât și pentru producția de spermatozoizi. Atunci când unui bărbat i se administrează testosteron exogen, hipotalamusul și hipofiza cred că testiculul funcționează deja, iar secreția FSH și LH este suprimată [24].

Acest lucru duce ulterior la o scădere a FSH și LH care are ca rezultat o scădere a testosteronului intratesticular (ITT) și a producției generale de testosteron. Terapiile exogene cu testosteron pot suprima producția de testosteron intratesticular într-un asemenea grad încât spermatogeneza poate fi compromisă dramatic, inhibarea sa poate duce la azoospermie sau oligospermie cu motilitate redusă și / sau modificări morfologice ale materialului seminal. Suprimarea

ITT poate duce la disfuncție testiculară permanentă, hipogonadism și infertilitate [25, 26, 27].

Durata suprimării axei HPG este foarte variabilă și depinde de mai mulți factori, inclusiv de diferențele dintre opțiunile de SA, cantitatea utilizată și durata de utilizare. Spermatogeneza se reface de obicei după 4-6 luni după întreruperea tratamentului cu SA, dar poate dura până la 3 ani pentru restabilirea ei [28].

În unele cazuri, axa HPG nu se poate recupera niciodată complet, iar pacientul poate avea o disfuncție permanentă a axei HPG [29, 30], în timp ce unele studii sugerează că bărbații mai tineri pot avea o probabilitate mai mare de normalizare a axei HPG după încetarea SA [31].

Este probabil ca bărbații mai tineri cu niveluri inițiale mai ridicate de testosteron și o durată mai scurtă de utilizare a dozei mici de SA au mai multe șanse să recupereze rapid și complet pulsația GnRH și secreția de gonadotropină în comparație cu utilizatorii mai în vârstă de SA, datorită unei axe HPG mai „elastice” [32].

După cum am menționat anterior, testosteronul exogen și SA inhibă axa HPG, ducând la hipogonadism hipogonadotrop, scăderea testosteronului seric, scăderea ITT și atrofie testiculară. Deși aceste efecte sunt bine documentate în literatură, unele studii au constatat că 25% dintre clinicieni au folosit testosteronul exogen ca tratament empiric pentru infertilitatea masculină idiopatică [33]. O concentrație adecvată de ITT este esențială pentru spermatogeneza normală, astfel încât corectarea hipogonadismului de bază este cel mai important aspect al restabilirii nivelurilor de ITT și al tratării infertilității masculine induse de SA [28, 34].

Modificările descrise anterior ale axei HPG, induse de utilizarea SA, provoacă în cele din urmă o afectare a volumului testiculelor, deoarece tubulii seminiferi reprezintă mai mult de 90% din volumul testicular și deteriorarea lor induce contracția testiculelor [35].

Infertilitatea după utilizarea SA se poate manifesta printr-o varietate de anomalii ale spermogramei, cum ar fi oligozoospermia, azoospermia sau defecte ale motilității și morfologiei spermatozoidilor. Afectarea calității spermei, spermatozoidii anormali și hipocinetici pot persista în ciuda restabilirii spermatogenezei normale după stimularea cu hormonul gonadotropina corionică umană (HCG) la utilizatorii de SA [36, 37, 38].

Concentrațiile de testosteron în rândul abuzatorilor de SA au fost încă sub limitele normei după 6 luni de sevrăj. Cu toate acestea, steroidogeneza a fost suficientă pentru a menține producția de spermatozoizi [39].

Oligozoospermia și azoospermia induse de AS se rezolvă de obicei după 4-12 luni, deși efectele negative asupra calității spermei pot persista mai mult timp sau pe termen nelimitat [40].

În urma unui studiu efectuat în 2006, Liu PY a examinat reversibilitatea contracepției hormonale masculine și a constatat că 67% dintre bărbați și-au recuperat spermatogeneza în 6 luni, 90% în 12 luni și 100% în 24 de luni [41, 42].

Unii clinicieni pledează pentru tratamentul conservator al azoospermiei cauzate de SA, cu terapia medicamentoasă

rezervată până la 24 de luni, având în vedere posibilitatea recuperării spontane. Deși timpul de recuperare a spermatogenezei pare să varieze foarte mult de la un pacient la altul, unele dovezi sugerează că odată cu creșterea vârstei și a duratei de utilizare, par să reducă semnificativ probabilitatea de recuperare a spermatogenezei [43].

Concluzii

Utilizarea steroizilor anabolizanți nu a fost un subiect major de discuție în medicină până de curând. Pe măsura creșterii numărului de utilizatori de steroizi anabolizanți, problema necesită mai multă atenție și studii suplimentare pentru a înțelege mecanismul de influență și afectare a funcției reproductive.

Utilizarea excesivă a medicamentelor SA are efecte adverse pe termen lung asupra sănătății reproductive masculine. Medicamentele sunt benefice atunci când sunt utilizate cu scop terapeutic, abuzul duce la afectarea funcțiilor

hipotalamo-hipofizo-gonadale, creșterea fragmentării ADN-ului, apoptoza spermatozoizilor și la reducerea calității spermei. Sunt necesare mai multe studii cu o abordare metodologică și statistică adecvată, pentru aprecierea efectelor și mecanismelor de afectare legate de consumul de substanțe asupra fertilității masculine. Există multe lacune în cunoștințele noastre despre gestionarea utilizării SA. Cele mai importante lacune se referă la efectele acestora pe termen lung asupra sănătății reproductive masculine și complicațiilor induse de SA. Pe măsură ce prevalența utilizării SA și vârsta paternității continuă să crească, crește probabilitatea de a întâlni bărbați cu infertilitate indusă de SA. Medicii trebuie să sfătuiască pacienții într-un mod sănătos și fără judecăți să încurajeze întreruperea imediată a SA. Ar trebui să existe o conduită de diagnostic complet care să cuprindă examenul fizic, analiza materialului seminal și evaluarea profilului hormonal.

Bibliografie

1. World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. World Health Organization; 2010.
2. Barratt CLR, Björndahl L, De Jonge CJ, et al. The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance-challenges and future research opportunities. *Hum Reprod Update*. 2017;23(6):660-680. doi:10.1093/humupd/dmx021
3. Esteves SC, Hamada A, Kondray V, Pitchika A, Agarwal A. What every gynecologist should know about male infertility: an update. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;286(1):217-229. doi:10.1007/s00404-012-2274-x
4. Agarwal A. The Role of Contemporary Andrology in Unraveling the Mystery of Unexplained Male Infertility. *The Open Reproductive Science Journal*. 2011;3(1):27-41. doi:https://doi.org/10.2174/1874255601103010027.
5. Dutta S, Sengupta P, Muhamad S. Male reproductive hormones and semen quality. *Asian Pacific Journal of Reproduction*. 2019;8(5):189. doi:https://doi.org/10.4103/2305-0500.268132.
6. Ajayi AF, Akhigbe RE, Ajayi LO. Hypothalamic-pituitary-ovarian Axis in Thyroid Dysfunction. *West Indian Med J*. 2013;62(9):835-838. doi:10.7727/wimj.2013.038
7. Corradi PF, Corradi RB, Greene LW. Physiology of the Hypothalamic Pituitary Gonadal Axis in the Male. *Urol Clin North Am*. 2016;43(2):151-162. doi:10.1016/j.ucl.2016.01.001
8. Santos D, Payan-Carreira R. Molecular Signaling in Spermatogenesis and Male Infertility.; 2019. doi:https://doi.org/10.1201/9780429244216.
9. Lipshultz LI, Howards SS, Niederberger CS, eds. *Infertility in the Male*. Cambridge University Press; 2009. doi:https://doi.org/10.1017/cbo9780511635656.
10. Kim HH, Schlegel PN. Endocrine manipulation in male infertility. *Urol Clin North Am*. 2008;35(2):303-x. doi:10.1016/j.ucl.2008.01.003
11. Leslie SW, Soon-Sutton TL, Khan MAB. Male Infertility. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; March 3, 2023.
12. Ajayi AF, Akhigbe RE. The physiology of male reproduction: Impact of drugs and their abuse on male fertility. *Andrologia*. 2020;52(9):e13672. doi:10.1111/and.13672
13. Haywood S, Lam I, Laborde EL, Brannigan R. *Male Infertility*. Springer; Berlin/Heidelberg, Germany; 2020.
14. Gurung P, Yetiskul E, Jialal I. Physiology, Male Reproductive System. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; May 1, 2023.
15. Vingren JL, Kraemer WJ, Ratamess NA, Anderson JM, Volek JS, Maresh CM. Testosterone physiology in resistance exercise and training: the up-stream regulatory elements. *Sports Med*. 2010;40(12):1037-1053. doi:10.2165/11536910-000000000-00000
16. Walker WH. Non-classical actions of testosterone and spermatogenesis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2010;365(1546):1557-1569. doi:10.1098/rstb.2009.0258
17. Sengupta P, Dutta S, Karkada IR, Chinni SV. *Endocrinopathies and Male Infertility*. Life (Basel). 2021;12(1):10. Published 2021 Dec 22. doi:10.3390/life12010010
18. Handelsman DJ. Commentary: androgens and "anabolic steroids": the one-headed janus. *Endocrinology*. 2011;152(5):1752-1754. doi:10.1210/en.2010-1501
19. Sagoe D, Molde H, Andreassen CS, Torsheim T, Pallesen S. The global epidemiology of anabolic-androgenic steroid use: a meta-analysis and meta-regression analysis. *Ann Epidemiol*. 2014;24(5):383-398. doi:10.1016/j.annepidem.2014.01.009
20. Bonnacaze AK, O'Connor T, Burns CA. Harm Reduction in Male Patients Actively Using Anabolic Androgenic Steroids (AAS) and Performance-Enhancing Drugs (PEDs): a Review. *J Gen Intern Med*. 2021;36(7):2055-2064. doi:10.1007/s11606-021-06751-3
21. Amaral JMX, Kimergård A, Deluca P. Prevalence of anabolic steroid users seeking support from physicians: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2022;12(7):e056445. Published 2022 Jul 4. doi:10.1136/bmjopen-2021-056445
22. Anawalt BD. Diagnosis and Management of Anabolic Androgenic Steroid Use. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(7):2490-2500. doi:10.1210/jc.2018-01882
23. Levy S, Arguello M, Macki M, Rao SD. Pituitary Dysfunction Among Men Presenting with Hypogonadism. *Curr Urol Rep*. 2019;20(11):78. Published 2019 Nov

16. doi:10.1007/s11934-019-0935-z
24. Plant TM, Marshall GR. The functional significance of FSH in spermatogenesis and the control of its secretion in male primates. *Endocr Rev.* 2001;22(6):764-786. doi:10.1210/edrv.22.6.0446
25. McLachlan RI, O'Donnell L, Meachem SJ, et al. Hormonal regulation of spermatogenesis in primates and man: insights for development of the male hormonal contraceptive. *J Androl.* 2002;23(2):149-162.
26. Crosnoe LE, Grober E, Ohl D, Kim ED. Exogenous testosterone: a preventable cause of male infertility. *Transl Androl Urol.* 2013;2(2):106-113. doi:10.3978/j.issn.2223-4683.2013.06.01
27. Tatem AJ, Beilan J, Kovac JR, Lipshultz LI. Management of Anabolic Steroid-Induced Infertility: Novel Strategies for Fertility Maintenance and Recovery. *World J Mens Health.* 2020;38(2):141-150. doi:10.5534/wjmh.190002
28. Tan RS, Scally MC. Anabolic steroid-induced hypogonadism--towards a unified hypothesis of anabolic steroid action. *Med Hypotheses.* 2009;72(6):723-728. doi:10.1016/j.mehy.2008.12.042
29. Menon DK. Successful treatment of anabolic steroid-induced azoospermia with human chorionic gonadotropin and human menopausal gonadotropin. *Fertil Steril.* 2003;79 Suppl 3:1659-1661. doi:10.1016/s0015-0282(03)00365-0
30. Schürmeyer T, Knuth UA, Belkien L, Nieschlag E. Reversible azoospermia induced by the anabolic steroid 19-nortestosterone. *Lancet.* 1984;1(8374):417-420. doi:10.1016/s0140-6736(84)91752-5
31. Moretti E, Collodel G, La Marca A, Piomboni P, Scapigliati G, Baccetti B. Structural sperm and aneuploidies studies in a case of spermatogenesis recovery after the use of androgenic anabolic steroids. *J Assist Reprod Genet.* 2007;24(5):195-198. doi:10.1007/s10815-005-9002-4
32. Rahnema CD, Lipshultz LI, Crosnoe LE, Kovac JR, Kim ED. Anabolic steroid-induced hypogonadism: diagnosis and treatment. *Fertil Steril.* 2014;101(5):1271-1279. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.02.002
33. Ko EY, Siddiqi K, Brannigan RE, Sabanegh ES Jr. Empirical medical therapy for idiopathic male infertility: a survey of the American Urological Association. *J Urol.* 2012;187(3):973-978. doi:10.1016/j.juro.2011.10.137
34. Coviello AD, Bremner WJ, Matsumoto AM, et al. Intratesticular testosterone concentrations comparable with serum levels are not sufficient to maintain normal sperm production in men receiving a hormonal contraceptive regimen. *J Androl.* 2004;25(6):931-938. doi:10.1002/j.1939-4640.2004.tb03164.x
35. Corona G, Rastrelli G, Marchiani S, et al. Consequences of Anabolic-Androgenic Steroid Abuse in Males; Sexual and Reproductive Perspective. *World J Mens Health.* 2022;40(2):165-178. doi:10.5534/wjmh.210021
36. Lombardo F, Sgrò P, Salacone P, et al. Androgens and fertility. *J Endocrinol Invest.* 2005;28(3 Suppl):51-55.
37. Dohle GR, Smit M, Weber RF. Androgens and male fertility. *World J Urol.* 2003;21(5):341-345. doi:10.1007/s00345-003-0365-9
38. Ding JB, Ng MZ, Huang SS, Ding M, Hu K. Anabolic-Androgenic Steroid Misuse: Mechanisms, Patterns of Misuse, User Typology, and Adverse Effects. *J Sports Med (Hindawi Publ Corp).* 2021;2021:7497346. Published 2021 Dec 10. doi:10.1155/2021/7497346
39. Karila T, Hovatta O, Seppälä T. Concomitant abuse of anabolic androgenic steroids and human chorionic gonadotrophin impairs spermatogenesis in power athletes. *Int J Sports Med.* 2004;25(4):257-263. doi:10.1055/s-2004-819936
40. Windfeld-Mathiasen J, Dalhoff KP, Andersen JT, Klemp M, Horwitz A, Horwitz H. Male Fertility Before and After Androgen Abuse. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(2):442-449. doi:10.1210/clinem/dgaa837
41. Liu PY, Swerdloff RS, Christenson PD, Handelsman DJ, Wang C; Hormonal Male Contraception Summit Group. Rate, extent, and modifiers of spermatogenic recovery after hormonal male contraception: an integrated analysis. *Lancet.* 2006;367(9520):1412-1420. doi:10.1016/S0140-6736(06)68614-5
42. Long JE, Lee MS, Bliethe DL. Update on Novel Hormonal and Nonhormonal Male Contraceptive Development. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(6):e2381-e2392. doi:10.1210/clinem/dgab034
43. Kohn TP, Louis MR, Pickett SM, et al. Age and duration of testosterone therapy predict time to return of sperm count after human chorionic gonadotropin therapy. *Fertil Steril.* 2017;107(2):351-357.e1. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.10.004

Recepționat – 02.06.2023, acceptat pentru publicare – 17.07.2023

Autor corespondent: Mariana Creciun, e-mail: mariana_creciun@yahoo.com

Declarația de conflict de interes: Autorul declară lipsa conflictului de interes.

Declarația de finanțare: Studiul a fost realizat în cadrul Proiectului Program de stat 2020-2023 "Infertilitatea masculină – sistemogeneza factorilor de risc, studiul mecanismelor patologice și optimizarea strategiilor de prevenire, monitorizare și tratament în populația Republicii Moldova".

Citare: Creciun M. Impactul steroizilor anabolizanți și mecanismul de afectare a funcției reproductive [Impact of anabolic steroids and impairment mechanism of reproductive function]. *Arta Medica.* 2023;87(2):73-77.



DOI: 10.5281/zenodo.8213077

UDC: 618.414.4+616.8-009.7

FACTORII CE INFLUENȚEAZĂ PERCEPEREA DURERII ÎN TRAVALIU. REVIU LITERAR

FACTORS INFLUENCING PERCEPTION OF LABOR PAIN. LITERATURE REVIEW

Luminița Copacinschi¹, Diana Boleac^{1,2}, Svetlana Plămădeală^{1,3}, Victoria Boiștean^{1,2}

¹ Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 1 „Valeriu Ghereg”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

² Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova;

³ Spitalul Internațional Medpark, Chișinău, Republica Moldova.

Rezumat

Obiective. Durerea în travaliu este o experiență pe care o parcurge fiecare femeie care dă naștere unui copil. Deși durerea la naștere este nelipsită, datorită percepției, experiența acesteia este foarte diferită de la o parturientă la alta. Obiectivul lucrării a fost identificarea și analiza factorilor care influențează perceperea durerii în travaliu de către parturientă.

Materiale și metode. Pentru a identifica sursele care s-au preocupat de perceperea durerii în travaliu s-a inițiat căutare, utilizând platformele PubMed, Medline, Google; inclusiv, pe paginile site-urilor oficiale ale Societăților Internaționale ale Ginecologilor și Obstetricienilor, Societăților Internaționale de Durere. Pentru navigare au fost utilizate următoarele cuvinte cheie: *labor pain, perception of labor pain, factors that affect pain perception, pain during delivery.*

Rezultate și discuții. Au fost selectate pentru analiză publicații ce au inclus studii clinice și reviste de literatură, care au prezentat aspectele durerii din travaliu și factorii care influențează percepția durerii de către parturiente. *Per se*, durerea este un fenomen multidimensional și este influențată de multiple aspecte. Factorii care influențează perceperea și acceptarea durerii de către pacientă sunt: fizico-biologici, socio-culturali și psihologici. Printre factorii fizico-biologici se enumeră vârsta parturientei, paritatea, indexul masei corporale, poziția în timpul nașterii, nivelul de oxitocină. Aspectele culturale, religioase și etnia au un impact important asupra percepției durerii în travaliu, sub influența acestora interpretările durerii ajungând până la absurd. Factorii psihologici, la rândul său, lasă o amprentă marcantă în perceperea durerii. Emoțiile parturientei, experiențele dureroase anterioare, gradul de pregătire pentru naștere, factorii de mediu, tiparul de atașament precum și trăsăturile de personalitate, pot modifica perceperea durerii în timpul travaliului.

Concluzii. Perceperea durerii în travaliu este influențată de o întreagă combinație de factori, atât nemodificabili, cât și modificabili. Educarea parturientei, pregătirea pentru naștere, acordarea asistenței la naștere, consilierea și crearea unei ambianțe plăcute în sala de naștere, sunt modalitățile de atenuare a durerii percepute în timpul travaliului, cu minimalizarea sau evitarea consecințelor la distanță.

Cuvinte cheie: perceperea durerii, durerea în travaliu, factorii ce influențează perceperea durerii, parturientă

Summary

Objectives. Every woman during childbirth passes labor-pain experience. Although pain in childbirth is unavoidable, due to perception, its experience varies from one parturient to another. The objective of this paper was to identify and analyze the factors that influence the perception of labor pain by the parturient.

Materials and methods. In order to identify sources with concern to labor pain perception, we initiated a search using PubMed, Medline, Google platforms; as well we navigated on the official websites of the International Societies of Gynecologists and Obstetricians, and International Pain Societies. The following keywords were used for navigation: *labor pain, perception of labor pain, factors that affect pain perception, pain during delivery.*

Results and discussions. A selection of clinical studies and literature reviews, focusing on the unique aspects of labor pain and the factors that impact how it is experienced by women in labor, were chosen for analysis. By itself, pain is a multidimensional phenomenon and is influenced by multiple features. The factors that influence the perception and acceptance of pain by the patient are: physical and biological, sociocultural and psychological. Among the physical and biological factors are the women's age, parity, body mass index, position during birth, oxytocin level. Cultural, religious and ethnic aspects have an important impact on the perception of labor pain, and sometimes under their influence interpretations of pain reach the point of absurdity. Psychological factors, as well, strongly affect the perception of pain. The parturient emotions, previous painful experiences, degree of preparation for childbirth, environmental factors, attachment pattern and personality traits can modify the perception of pain during labor.

Conclusions. The perception of labor pain is influenced by a combination of factors, some of which can be modified and other cannot. Parturient education, preparing for birth, assistance and counseling during the delivery and a pleasant atmosphere in the delivery room are the ways to alleviate the pain experienced during labor, which help to prevent or to minimize the distant consequences.

Keywords: pain perception, labor pain, factors that influence pain perception, parturient

Introducere

Durerea în travaliu este o experiență pe care o parcurge fiecare femeie care dă naștere unui copil. Durerea, fiind o trăire subiectivă, este dificil de cuantificat și obiectivizat. Totuși, la ora actuală, sunt disponibile mai multe instrumente care ne permit cuantificarea intensității durerii și una dintre cele mai răspândite este evaluarea durerii în baza unei scale de la 1 la 10 (Scala Vizual Numerică, Scala Vizual Analogică), unde durerii maxime i se atribuie valoarea de 10 puncte. Deși durerea în timpul travaliului este nelipsită, experiența și amintirile despre durere sunt foarte diferite de la o parturientă la alta, datorită faptului cum se percepe aceasta de fiecare femeie în parte. Durerea care antrenează aceleași mecanisme ca origine și căi de propagare, este percepută diferit de indivizi diferiți, lucru datorat particularității de percepere a durerii proprii a fiecărui individ în parte și care este influențată de multipli factori. Printre factorii care influențează perceperea durerii la naștere de către parturientă se enumeră factorii fiziologici, psiho-sociali, de mediu și culturali [1].

Contractiile uterine, dilatarea cervicală, distensia vaginului și a perineului sunt factori fiziologici, care influențează intensitatea durerii în travaliu. Travaliul care a fost indus, precum și utilizarea metodelor farmacologice de amplificare a puterii contractiilor, vor intensifica durerea percepută de parturientă. Durerea în travaliu mai este influențată și de factori precum: vârsta maternă, paritatea și vârsta gestațională la naștere. Factorii psihosociali, cum ar fi cultura, etnia și nivelul educațional, au fost la fel identificați ca variabile importante ce mediază perceperea durerii de femeile în travaliu. Magnitudinea durerii în travaliu ar putea fi, de asemenea, influențată de frică, anxietate, stres și sentimentul de abandon, care frecvent sunt prezente la viitoarele mămici în travaliu. Factorii de mediu, cum ar fi: atitudinea și empatia personalului medical, calitatea sprijinului acordat de acesta; ambianța sălii de naștere – temperatura, mobilierul, echipamentul, zgomotul și iluminatul, sunt importanți și au impact asupra percepției durerii. Perceperea durerii în travaliu de către parturientă este o dovadă a modului în care aceasta a resimțit că a făcut față durerii în timpul nașterii și acest lucru este puternic influențat de mediul ei socio-cultural [2].

Material și metode

A fost inițiată o căutare utilizând următoarele motoare: PubMed, Medline, Google; inclusiv, pe paginile site-urilor oficiale ale Societăților Internaționale ale Ginecologilor și Obstetricienilor, Societăților Internaționale de Durere, pentru a identifica sursele care s-au preocupat de subiectul în cauză. Au fost procesate în mare parte publicații în limba engleză, în care au fost relatate informații la subiectul propus. Pentru navigare au fost utilizate următoarele cuvinte cheie: *labor pain, perception of labor pain, factors that affect pain perception, pain during delivery*. De asemenea, pentru a extinde aria de căutare a informației relevante scopului propus, au fost studiate și sursele bibliografice utilizate de autorii publicațiilor selectate.

Rezultate

Au fost selectate pentru analiză publicații ce au inclus studii clinice și reviste de literatură, în care au fost studiate aspectele durerii în travaliu și factorii care influențează perceperea durerii de către parturiente. Aceste lucrări s-au preocupat de studierea atât a aspectelor medicale, cât și a celor psihosociale, care influențează durerea din travaliu și, în mod special, modul în care aceasta este percepută de către viitoarea mamă. În urma analizei, au fost identificați și separați pe categorii diverși factori medicali și non-medicali care influențează atât expresivitatea durerii în sine, cât și perceperea acesteia de către parturientă. Bibliografia finală este fundamentată pe 32 referințe, în care a fost analizată percepția durerii din naștere și a fost posibil accesul la versiunea plină a publicației.

Discuții

Sunt multipli factori care influențează expresivitatea sau intensitatea durerii din travaliu, precum și perceperea acesteia de către parturientă. Acești factori, empiric, ar putea fi separați în medicali și non-medicali, în modificabili și nemodificabili. Printre factorii medicali sunt cei fizici și asociați modificărilor neuro-hormonale, ce se produc în organismul femeii pe durata sarcinii și la naștere.

Factorii fizici care influențează perceperea durerii în travaliu

Vârsta și paritatea afectează nemijlocit perceperea durerii în travaliu. La prima naștere, travaliul este recunoscut ca cel mai dureros, iar primiparele mature se confruntă cu un travaliu mai dureros decât primiparele tinere [3, 4]. Rezultatele studiilor la fel au demonstrat în mod constant, că femeile primipare experimentează o durere senzorială mai intensă în stadiile incipiente ale travaliului decât femeile multipare [4, 5].

Melzack a remarcat că experiența dureroasă în travaliu a fost de o intensitate mai importantă la femeile cu un indice de masă corporală mai mare [3]. Un studiu transversal, din sud-estul Nigeriei, a demonstrat că greutatea parturientei la naștere, ce depășește 50 kg, a fost asociată cu durere mai intensă [6]. Se știe că parturientele obeze au tendința de a avea și un travaliu mai prelungit, dependent de contractiile uterine sau incapacitatea exercitării efortului suficient în timpul stadiului doi al travaliului. Astfel, experiența dureroasă la parturienta cu un travaliu prelungit tinde să dureze mai mult, ce ar putea avea ca consecință deshidratarea maternă și epuizarea mamei. Deshidratarea, la rândul său, stimulează eliberarea a mai multor catecolamine și a altor substanțe mediatore. În plus, femeile obeze au tendința de a naște copii macrosomi, factor care prelungeste travaliul, astfel, această categorie de parturiente au relatat dureri mai severe în travaliu [6].

Durerea în travaliu este influențată și de progresarea travaliului în timp. S-a demonstrat că dilatarea rapidă a colului uterin se asociază cu dureri ce apar mai devreme și mai intense. Durerea la parturientele asiatice se dezvoltă mai lent, conform unor surse literare [7]. Oboseala este cunoscută că ar reduce toleranța la durere și probabilitatea apariției acesteia este foarte mare în cazul prelungirii fazei latente

sau active a travaliului [4]. Există, la fel, și o relație directă între intensitatea durerilor menstruale și a celor de la naștere, care s-ar explica prin producția excesivă de prostaglandină, stimularea travaliului cu oxitocină fiind raportată ca factor ce ar crește durerea în travaliu [4].

Durerea în travaliu depinde de mărimea, dar și de poziția fătului în canalul de naștere. Scorurile durerii s-au observat a fi mai mari la femeile primipare, atunci când capul fetal a fost situat mai jos în canalul de naștere. De asemenea, prezența fetale anormale la naștere, în special pozițiile occipito-posterioare, amplifică durerea în travaliu [3, 4].

Durerea mai poate fi influențată și de poziția maternă. Deși nu există studii concludente, care să favorizeze o anumită poziție pentru ameliorarea durerii în travaliu, unii autori au remarcat că femeile care au ales poziția verticală în timpul travaliului vs poziția orizontală, au avut o naștere mai scurtă și au solicitat analgezie epidurală într-un procent mai mic. De asemenea, unele studii afirmă că utilizarea bazinelor pentru naștere este asociată cu travaliu mai rapid și necesități mai reduse de analgezie, precum și o rată mai mică de traumatisme perineale și implicări obstetricale [3]. O analiză Cochrane a demonstrat că utilizarea bazinelor de naștere a fost asociată cu o scădere semnificativă a solicitărilor de analgezie neuraxială, deși nu au existat diferențe relatate nașterilor asistate, traumatismelor perineale sau infecțiilor [8].

Autorii studiului prospectiv, rezultatele cărui au fost publicate în 2016, au realizat o analiză comparativă a incidenței durerii în travaliu și a factorilor care ar influența-o, în funcție de tipul spitalului (privat sau public). În studiu au fost înrolate 200 de parturiente. Pentru evaluarea durerii în travaliu, parturientele au fost chestionate direct la 6-7 ore după naștere. Au fost analizați mai mulți factori ce ar putea influența perceperea durerii. În urma investigațiilor s-a observat că incidența durerii severe a fost mai mare la parturientele internate în sectorul public. Rezultatele acestui studiu au fost nici pe de parte surprinzătoare, deoarece și la ei printre factorii responsabili de dureri intense în naștere se regăsesc primiparitatea, vârsta mai mare a parturientei (mai mare de 30 de ani), utilizarea de oxitocină. O altă constatare a acestui studiu a fost că rata parturientelor care au beneficiat de analgezie la naștere în sectorul privat a fost net superioară sectorului public, realizată la prima cerere a parturientei [9].

Relația între procesele neurohormonale și durerea în travaliu

Oxitocina, eliberată la nivelul hipotalamusului și stocată în neurohipofiză, mai este denumită și "hormonul dragostei". Conform studiilor mai recente, s-a constatat că eliberarea de oxitocină în timpul travaliului sporește în rezultatul activării reflexe neuroendocrine (reflexul Ferguson) [10]. Oxitocina circulantă scade intensitatea durerii, posedă efect calmant, reduce teama, stresul și stimulează comportamentele sociale interactive. Suprasolicitarea sistemului nervos simpatic scade producția și eliberarea de oxitocină. Condițiile în care se manifestă acest fenomen sunt: contracțiile uterine excesiv de frecvente, intense și dureroase [10].

Eliberarea de oxitocină în timpul travaliului poate fi stimulată prin anumite tehnici, recomandate și încurajate,

precum este activarea blândă a nervilor senzoriali la nivelul pielii. Efecte similare pot fi obținute prin tehnici de calmare și susținere, lucru ușor de realizat cu ajutorul persoanei dragi sau a lucrătorului medical, cum ar fi moașa. Atingerile, stimularea tactilă și sprijinul verbal pot activa sistemul de oxitocină și, astfel, pot reduce din teamă, stres și durere. De asemenea, pe măsura ce progresează travaliul are loc și activarea progresivă a terminațiilor nervoase oxitocinergice, se activează conexiunile la nivelul structurilor cerebrale responsabile de controlul durerii, cum ar fi substanța cenușie periapeductală și măduva spinării. Efectul analgezic al oxitocinei se datorează mecanismelor opioidergice, care implică activarea receptorilor opioizi de tip μ [10].

O altă explicație a acțiunii anatalgice proprie oxitocinei ar fi și efectul amnezic, care ajută mama să uite în următoarele zile experiența dureroasă parcursă, când nivelul seric al oxitocinei se menține înalt. Printre alte mecanisme humorale cu efect analgezic se regăsesc și mecanismele serotoninergice, catecolaminergice și dopaminergice [10].

Astfel, oxitocina, pe lângă faptul că stimulează contracția uterină în timpul travaliului, un rol important îl are și în modelarea comportamentului și a percepției durerii în timpul travaliului pentru a depăși această experiență cu succes. Este foarte important ca personalul medical din serviciile de maternitate să cunoască beneficiile eliberării de oxitocină și modalitățile de stimulare prin modelarea factorilor de mediu, care ar crea o ambianță plăcută, calmă și sigură pentru nașterea unui copil [10].

Aspectele culturale, etnice și religioase ale durerii din travaliu

Aspectele culturale, religioase și etnia au un impact semnificativ asupra percepției durerii în travaliu. Astfel, durerea în travaliu sub influențele culturale capătă diverse interpretări, unele ajungând la limita absurdului. Acest lucru explică existența multor mituri ale nașterii și durerea care o însoțește. În unele culturi sunt admise țipetele și plânsul necontrolat la naștere, în timp ce în altele nu se admite exprimarea suferinței în timpul travaliului. Alte civilizații promovează nașterile solitare și neasistate, gest apreciat și motiv de mândrie pentru parturiente. Unele femei susțin ideea că, odată ce durerea în travaliu este una naturală, analgezia este un gest care contrazice naturațea, categoric refuzând analgezia. Pentru unele femei travaliul este o oportunitate și modalitate de a-și demonstra puterea, stoicismul și pentru a parcurge această experiență decent, li se permite să geamă, să țipe, să se clatine, să-și strivească degetele sau să lovească ritmic, să-și zdruncine capul, să cânte, să se roage sau să-l cheme pe Dumnezeu în ajutor [11]. În același timp alte culturi susțin, că țipătul în timpul travaliului și al nașterii este de prisos și chiar ar fi dăunător pentru copil, deoarece sarcina este una dintre cele mai frumoase etape ale vieții [11].

În zonele rurale din India și Bangladesh este o credință comună care promovează nașterea în tăcere și îndurarea suferinței la naștere pentru a-și demonstra curajul și caracterul. Japonezii susțin, că cea mai mare experiență din viața unei femei este să audă strigătul bebelușului său și acesta ar trebui să fie singurul sunet auzit în timpul travaliului.

În Benin, Africa, femeile sunt încurajate să dea naștere în tăcere și se cultivă din copilărie, că o femeie care plânge în timpul nașterii „este mai mică decât o furnică”. În Nigeria, există o mare presiune socială, care interzice exprimarea și exteriorizarea durerii de la naștere. Fetele Fulani din Nigeria sunt învățate de la o vârstă fragedă că este o rușine să exteriorizeze teama de naștere. Poporul Bonny, din sudul Nigeriei, susține că o femeie care strigă și plânge în timpul travaliului va plânge și pe viitor, fiind sfătuită de mama sa și alte reprezentante mai în vârstă să nu strige și să nu plângă în timpul travaliului. Ele sunt învățate să demonstreze puterea unei femei și capacitatea acesteia de a tolera durerea și sunt convinse de faptul că strigătele sau țipetele nici într-o formă nu reduc din durere. Această „pregătire psihoemoțională” este promovată și transmisă din generații în generații. Multe dintre aceste credințe, deși sunt doar mituri, continuă să existe și la ora actuală [11].

Un șir de studii realizate în coloniile africane au evidențiat că multe dintre femeile și-ar dori să beneficieze de analgezie în timpul travaliului dacă li s-ar oferi această posibilitate. În timp ce unele femei hispanice susțin că nu ar trebui să profite de analgezie, odată ce indicația acesteia ar putea să dăuneze copilului. Astfel, factorii culturali și etnici demonstrează o influență importantă asupra comportamentului în timpul travaliului, deși, femeile din culturi și origini rasiale diferite parcurg experiențe dureroase similare [4, 11].

Un studiu din Indonezia și-a propus să descrie nivelul durerii în travaliu și comportamentul parturientei pe durata acestuia, reieșind din politicile culturale. În cercetare au fost înrolate 42 de femei musulmane primipare. Femeile au fost rugate să descrie durerea din timpul contracțiilor la o dilatare a colului uterin de 3-4 cm, utilizând Scala Vizual Analogică și să bifeze elementele comportamentale ce însoțeau durerea în timpul travaliului. Printre elementele comportamentale monitorizate se regăseau: vocalizarea, mișcarea corpului, respirația, expresia facială și comunicarea. S-au analizat și aspectele spirituale și culturale ale comportamentului în timpul durerii, iar datele demografice au inclus: vârstă, nivelul de educație, ocuparea în câmpul muncii, etnia și venitul lunar al familiei. Datele obstetricale s-au referit la durerea menstruală, vârsta gestațională la naștere, greutatea și înălțimea mamei, mecanismul de rupere a pungii amniotice, caracteristicile lichidului amniotic, greutatea copilului, scorul Apgar la interval de 1 minut și 5 minute după nașterea copilului [12]. Astfel, conform caracteristicilor demografice, s-a constatat că printre femeile musulmane primipare cele mai multe au fost Betawinense și Sundanese, care sunt etniile originale din Jakarta-Banten. Vârsta medie a fost de 23.14 ani și mai mult de jumătate dintre ele au absolvit gimnaziul și liceul. Cele mai multe dintre femeile gravide au fost șomere și au raportat venituri medii lunare de 3.809.520 rupii indoneziene [12]. Din datele obstetricale: aproape toate participantele nu au avut dismenoree și probleme de sănătate în timpul sarcinii. Vârsta medie de gestație la naștere a fost de 39.2 săptămâni de sarcină, greutatea și înălțimea medie a mamei la naștere au fost de 68 kg și, respectiv, 153.7 cm. Majoritatea femeilor au avut membranele pungii amniotice intacte la o deschidere de 3-4 cm a colului uterin.

Scorul mediu Apgar la un minut și cinci minute după naștere au fost de 8.79 și 9.79, respectiv, greutatea medie a noi-născuților – 3069.05 gr. Valoarea medie a Scalei Vizual Analogice la dilatarea cervicală de 3-4 cm a fost de 86.38 [12]. Comportamentele parturientelor ca răspuns la durerea din timpul travaliului au fost catalogate ca corespunzătoare durerii de intensitate moderată și severă. De asemenea, a fost remarcată prezența elementelor inspirate din cultura și etnia locală, manifestate prin cererea ajutorului de la Dumnezeu (Allah), slăvirea și înălțarea lui Allah, precum și citarea secvențelor din Coran [12].

Cultura, religia și spiritualitatea joacă un rol esențial în percepția durerii de către femeia musulmană aflată în travaliu și definește o anumită atitudine și comportament [12]. Politicile spirituale și religioase sunt principalele aspecte care modelează o cultură. În Islam, mama care înfruntă durerea naturală (la naștere) merită o mare apreciere din partea lui Allah. Musulmanii cred că sănătatea, boala, nașterea, viața și moartea sunt trimise de Allah. Astfel, femeile musulmane nu percep durerea în travaliu și boala ca o pedeapsă, ci mai degrabă ca o modalitate de ispășire a vinovăției pentru păcatele cuiva, un test al puterii credinței și, mai important, nașterea este o glorie [12]. Rezultatele acestui studiu, odată în plus, au subliniat că travaliul pentru majoritatea femeilor a fost prima experiență a unei dureri severe și această durere este unică pentru fiecare parturientă, datorită influențelor spirituale și culturale, care definesc perceperea, precum și tolerarea ei [12].

Aspecte psihosociale ale durerii în travaliu

Orice durere este însoțită de anumite emoții. Durerea în naștere este una aparte și emoțiile care o însoțesc sunt absolut diferite și irepetabile, chiar dacă sunt nașteri repetate. Emoțiile care apar la femeile în timpul travaliului și în momentul nașterii copilului sunt strâns legate de nivelul de educație și mediul cultural în care au crescut și s-au format ca personalități aceste femei. Evident că, aceste elemente au impact asupra percepției și comportamentului în timpul durerii. Conform teoriei porții de control a durerii, elaborată de Melzack și Wall, starea generală de spirit influențează direct intensitatea și calitatea durerii. Prin urmare, este foarte probabil că anumiți factori psihosociale vor influența intensitatea și calitatea durerii în timpul nașterii [13]. Un studiu prospectiv, efectuat pe un eșantion de 176 parturiente, care au născut *per vias naturalis* fără analgezie la naștere, a dovedit impactul factorilor psihosociale asupra intensității și calității durerii în travaliu [13]. Intensitatea și calitatea durerii au fost evaluate prin completarea chestionarului „McGill Pain Questionnaire-Short Form”. Factorii psihosociale au inclus: prezența unui partener la naștere, autoevaluarea cunoștințelor fizio-anatomice relaționate cu nașterea și finalizarea unui curs de educație prenatală. Parturientele au cuantificat durerea în timpul nașterii ca una de intensitate severă, iar printre cele mai frecvente calificative atribuite au fost: durere epuizantă și durere ascuțită. Un număr mic de parturiente au beneficiat de prezența unui partener la naștere și un curs de educație prenatală. Cunoașterea aspectelor fizio-anatomice ale nașterii poate contribui la modelarea componentei afective a percepției durerii per ansamblu

în timpul travaliului. Factorii psihosociali s-au dovedit a fi importanți pentru felul în care este percepută și trăită experiența dureroasă în timpul travaliului [13].

Anume implicarea factorilor psihologici în perceperea durerii explică eficiența ședințelor psihoterapeutice. La persoanele care au afecțiuni generatoare de senzații dure-roase sunt adesea observate și elemente de suferință emoțională, depresie și anxietate. Deși, prezența unui anumit nivel de anxietate în timpul travaliului este o normalitate, anxietatea excesivă este un factor emoțional care are drept consecință hiperproducția de catecolamine endogene, care amplifică durerea din cauza scăderii fluxului sanguin pelvin și a tensiunii musculare crescute [1]. Frica și anxietatea au influențe importante asupra percepției durerii, motiv care încurajează ca mamele să fie însoțite de o altă persoană în timpul nașterii [11]. Huizink împreună cu colegii săi au sugerat că frica, afectând perceperea durerii trăite în timpul travaliului, intensifică durerea și, în acest fel, se crează un cerc vicios, care preia principiul unui sistem spiralat și induce ascensionarea continuă a durerii [14].

Experiențele nașterilor anterioare pot amplifica atât durerea, cât și frica. S-a constatat că, în frecvente cazuri, femeile intră în travaliu cu așteptări nerealiste, neadaptate pentru durerile ce urmează. Astfel, lipsa unui anumit grad de pregătire pentru durerea care urmează duce la pierderea controlului asupra situației, generează o luptă cu durerea ce însoțește travaliul și reduce, evident, din gradul de satisfacție la naștere. Același lucru îl sprijină și Vincent, moașă din Noua Zeelandă, care, din propria experiență, afirmă că lipsa abilităților de gestionare a travaliului poate duce la o percepere crescută a durerii pe parcurs [14]. Un alt studiu a demonstrat că femeile însărcinate care au avut așteptări pentru dureri mai mici în travaliu, într-adevăr, au avut și experiențe mai puțin dureroase pe parcurs [15].

Timp de câteva decenii persoanele antrenate în procesul de naștere (medicul de familie, medicul obstetrician-ginecolog, medicul neonatolog și medicul anesteziat-reatimatolog) și-au propus să găsească modalitățile prin intermediul cărora ar fi posibilă atenuarea sau reducerea durerii și a suferinței parturientelor în timpul travaliului. La ora actuală, pentru femeia aflată în travaliu este disponibilă o gamă largă de măsuri de ameliorare a durerii, atât non-farmacologice, cât și intervenții farmacologice [11]. Cursurile de educație prenatală reprezintă o modalitate prin care putem ajuta femeia însărcinată să se pregătească pentru naștere. Există suficiente dovezi care sprijină eficiența acestor instruiți și anume acestea au stat la temelia mișcării "NAȘTERE FĂRĂ FRICĂ", populară în anii 1960. Deși nu există nici o îndoială că frica, oboseala și anxietatea sporesc percepția durerii, este în egală măsură înșelătoare și afirmația: "O bună educație antenatală va duce la o naștere lipsită de durere". Astfel de așteptări pot avea efect invers, deoarece mama dezvoltă pierderea completă a încrederii în sine atunci când începe să se confrunte cu durerea din travaliu [4, 11, 16]. Un studiu prospectiv realizat în departamentul de obstetrică într-un spital din Istanbul, abilitat pentru cercetări, a evaluat influența programului sistematic multidisciplinar de pregătire pentru nașteri asupra percepției durerii în timpul

travaliului și a satisfacției de la experiența nașterii. În acest studiu au participat 77 de femei însărcinate, care au finalizat programul de pregătire pentru naștere cu o durată de 4 luni și 75 de femei din grupul de control, care nu au avut parte de această pregătire. Parturientele din ambele loturi de studii au fost rugate să completeze două chestionare în cadrul interviului *face-to-face* în primele 48 de ore după naștere. Concluzia acestui studiu a fost că femeile care au participat la programul de educație antenatală au avut un grad mai mare de satisfacție, au dovedit o comunicare mai bună cu moașa și medicul obstetrician și au participat mai activ la luarea deciziilor pe durata travaliului, precum și o reducere a percepției durerii [17].

Femeile a căror sarcină este neplanificată sau nedorită sunt susceptibile de a experimenta dureri mai mari. Același lucru s-a observat și la femeile care nu au un partener la naștere, să le susțină în timpul travaliului. Astfel, s-a demonstrat că prezența și sprijinul unei moașe sau al unui partener la naștere ajută parturientele să facă față mai ușor durerii în timpul travaliului. Singurătatea, ignoranța, comportamentul nerespectuos sau insensibil în timpul travaliului, împreună cu suferința psihologică sau fizică din trecut, nesoluționată, sporesc șansa ca femeia să sufere. Durerea fizică este amplificată și se transformă într-o suferință atunci când coexistă cu influențele psihologice negative. Satisfacția maternă este influențată de rezultatul travaliului, de sprijinul și interacțiunile cu personalul medical, de controlul asupra durerii, mai degrabă decât de cuparea ei. În acest mod, o comunicare eficientă și o abordare binevoitoare între echipa medicală și parturientă sunt necesare pentru a minimiza durerea în timpul travaliului [4, 11].

Promisiunea unei durate "finite" a travaliului, ca și în cazul gestionării active a durerii în travaliu, poate îmbunătăți capacitatea de a tolera durerea din naștere, deși nu reduce neapărat nivelul de durere experimentat [4]. Pentru o înțelegere mai desăvârșită a durerii ce însoțește nașterea, am analizat un studiu calitativ, care și-a propus să examineze experiențele dureroase ale femeilor prin prisma științei moderne. Datele au fost colectate de la 21 femei nulipare, prin interviu directă și completarea chestionarelor oferite și au fost analizate folosind o abordare de analiză interpretativ fenomenologică. Acestea sugerează că unul din factorii determinanți al experienței dureroase a unei parturiente este SCOPUL DURERII. Femeile care conștientizează și acceptă durerea la naștere ca fiind una productivă și intenționată, și care sunt încurajate să facă apel la forțele proprii pentru a o depăși, punând accente pe aspectele cognitive și sociale ale mediului, reușesc frecvent să-și îmbunătățească experiența de la naștere și să reducă din necesitatea de a apela la intervenții de cupare a durerii. Situația inversă survine atunci când femeia interpretează durerea ca amenințătoare, fie pentru bunăstarea sa fizică, fie pentru cea emoțională, aceasta fiind asociată cu emoții și trăiri neplăcute, cu nevoia de a fi ajutate prin diverse metode externe de control al durerii. De-a lungul travaliului contextul durerii la fel este dinamic și sensul ei este schimbător. O femeie poate asocia durerea cu progresia travaliului și un semn că se apropie de finalitate sau poate fi asociată cu o lipsă aparentă de progresie, sau

cu o progresie artificială, sau cu progresie spre o conversie de la naștere naturală la una chirurgicală. În fiecare dintre aceste cazuri, sensul durerii se schimbă. Mediul social pare deosebit de important în modelarea experienței durerii a unei femei în timpul travaliului. Oamenii din jurul ei pot influența interpretarea contextului durerii, iar, în acest sens, îi pot schimba și perceperea. Prezența anumitor persoane poate influența sentimentul de siguranță sau vulnerabilitate, precum și gândurile care o domină în timpul durerii. Ea poate folosi cuvintele, acțiunile sau expresiile celor din jurul ei pentru a înțelege contextul durerii și, astfel, să definească scopul acesteia. În cele din urmă, scopul durerii este acela care contează pentru femeie și îi va influența capacitatea de a face față durerii. O durere intensă, care are un scop și pe care femeia o asociază cu progresul travaliului este foarte diferită de o durere intensă, pe care femeia o interpretează ca pe o amenințare pentru copilul ei sau pentru ea însăși [18, 19]. Promovarea durerii de la naștere ca o durere productivă și intenționată este mesajul cheie al educării prenatale atât pentru femeile însărcinate, cât și pentru partenerii acestora.

Importanța fiziologică a sprijinului social pentru reducerea durerii și a stresului în timpul travaliului determină o reconsiderare a multor aspecte ale îngrijirii moderne în maternități. Există suficiente dovezi pentru a spori calitatea îngrijirilor pe durata travaliului și pentru a promova sprijinul moașei atât fizic, cât și moral, referitor durerii în travaliu. Pentru implementarea acestor politici la nivel de instituții medicale este nevoie de atitudini mai umaniste față de procesul de naștere, atât din partea instituțiilor medicale, cât și din partea reprezentanților din domeniul sănătății din întreaga lume [10]. Sumativ, relațiile sociale adecvate influențează pozitiv bunăstarea psihologică, care este strâns legată de lipsa senzațiilor de durere în sfera biofizică [20].

Factorii de mediu și perceperea durerii în travaliu

Experiența durerii la naștere a unei femei este afectată de mediul în care se derulează acest proces și include mobilierul și echipamentele, zgomotul, lumina, temperatura, spațiul pentru mișcare, paturile din spital, examinările vaginale și unele proceduri de rutină, cum ar fi puncțiile și administrarea medicației intravenoase, restricția aportului de lichide, evaluările constante ale bătăilor inimii fătului, ambulația limitată a parturientei [1]. Hodnett a constatat că ambianța în care are loc nașterea, imobilitatea și intervențiile medicale, influențează experiența la naștere și pot influența perceperea durerii [21]. Conform unor surse, anxietatea în timpul travaliului poate fi precipitată prin anumiți factori de mediu, cum ar fi zgomotul și ambianța necunoscută [1]. Planificarea și ajustarea design-ului în sala de naștere și utilizarea strategiilor de calmare și de limitare a emoțiilor neplăcute pe durata travaliului, ar putea condiționa amintiri plăcute cu impact asupra formării experienței de la naștere per ansamblu. În acest context, tot mai multe studii susțin că imaginile naturii ar influența pozitiv experiența în travaliu [22].

Din păcate, la ora actuală există prea puține studii care ar fi analizat relația dintre factorii de mediu și perceperea durerii în timpul travaliului. Aceștia pot varia în funcție de țară și de individ. Un studiu descriptiv-comparativ a analizat

factorii de mediu și influența lor asupra percepției durerii în rândul unor femei iraniene aflate în travaliu. Prezentul studiu a fost realizat pe 600 de femei, atât primipare, cât și multipare, care au născut pe cale naturală în Spitalul Tabriz Alzahra în perioada 2005-2006 [1]. Subiecții au fost selectați folosind o metodă de eșantionare aleatorie. Datele au fost colectate prin două chestionare. Pentru a evalua stresul în travaliu în dimensiuni fizice, a fost utilizat un chestionar care a inclus factorii de mediu. Pentru evaluarea durerii a fost utilizată Scala Vizual Analogică. Analizând relația dintre durerea resimțită la naștere și factorii de mediu, s-a demonstrat, că mediul poate influența perceperea durerii femeilor multipare, iar zgomotul din sala de naștere a crescut nivelul de stres. Expunerea la zgomot favorizând amplificarea senzației de frică și excitarea fiziologică ar putea influența procesarea durerii [1]. Zgomotul, temperatura în sala de naștere, lumina și senzația de a fi observată sunt doar câțiva dintre factorii principali care pot stimula neocortexul uman. Beta-endorfina este unul dintre hormonii eliberați de structurile cerebrale în condițiile de stres sau durere. Prin urmare, zgomotul neplăcut, iluminatul excesiv, pot induce eliberarea de beta-endorfine, care pot încetini travaliul prin deprimarea eliberării de oxitocină [23]. Un alt factor de stres enunțat de femeile primipare a fost ambulația restricționată. Lugina împreună cu colegii săi au demonstrat că restricționarea ambulației și imobilizarea parturientei pe durata travaliului, per ansamblu, are un efect negativ asupra procesului de naștere și sporește intensitatea durerii [24]. Același lucru a fost demonstrat și în studiul lui Bloom împreună cu colegii săi care au observat că mișcarea nestingherită în sala de travaliu îmbunătățește sentimentul de control al femeii, scade necesitatea în analgezie și poate reduce durata travaliului [25]. Este cunoscut bine faptul că multe femei își doresc să se miște în timpul travaliului și nu există dovezi că o astfel de activitate ar putea fi dăunătoare fătului sau mamei.

În multe unități de naștere, limitarea aportului oral de lichide în timpul travaliului și al nașterii este o practică comună. Potrivit mai multor studii, practica de a mânca și a bea în timpul travaliului nu impune o amenințare, chiar pot aduce beneficii femeilor în travaliu. Beneficiile aportului oral în timpul travaliului includ satisfacția maternă, menținerea glucozei serice, conservarea glicogenului muscular și o posibilă reducere a oboselii materne. Scheepers a analizat importanța și funcția alimentelor și lichidelor ingerate în timpul travaliului [26]. El a presupus că bunele practici, cum ar fi nutriția, ar preveni deshidratarea și cetoza, ar minimiza cerințele analgezice și ar îmbunătăți moralul femeilor aflate în travaliu. În studiul lui Pirdel femeile multipare au raportat că restricția aportului de lichide le-a crescut stresul și durerea [1]. Această constatare corespunde și rezultatelor publicate de Fowles care a subliniat că restricționarea aportului oral în timpul travaliului a sporit nivelul de stres [27, 28]. Unele studii, cum ar fi cel realizat de Parsons împreună cu colegii săi, nu au găsit careva beneficii de la ingestia de alimente pe durata nașterii, ba mai mult ca atât, s-a demonstrat că mamele care au mâncat în sala de naștere au avut și un travaliu mai prelungit [29].

Este firesc faptul că pe măsură ce se prelungește durata travaliului, mama devine mai obosită și acest lucru duce la o scădere a toleranței parturientei pentru oricare factor din exterior, sporind gradul de anxietate a mamei atât pentru sine, cât și pentru copilul care urmează să se nască, cu întârzierea progresiei travaliului. Prin urmare, un mediu prielnic pentru o naștere ar presupune un mediu curat, primitor, cald și plăcut din punct de vedere estetic, care ar putea ajuta femeile mai ușor să treacă peste experiența nașterii, mai ales în cazul celor care au un travaliu prelungit. Spitalele, per se, se asociază cu stres sau durere. O cameră de travaliu mai confortabilă, care prin design nu s-ar asemena cu un mediu intraspitalicesc, ar putea oferi parturientelor un mediu mai relaxant și un travaliu mai ușor. O astfel de abordare va ajuta pacientele să învețe cum să controleze propria durere și pe clinicieni să creeze un mediu de îngrijire confortabil, pentru o naștere cu amintiri plăcute și frumoase [1].

Rolul atașamentului matern și al variației circadiene în perceperea durerii în travaliu

Sarcina și nașterea reprezintă o etapă importantă de tranziție la o nouă viață, care, conform teoriei atașamentului, induce activarea și interacțiunea complexă a diverselor sisteme de cogniție și emoții, care stau la temelia unei noi relații emoționale între mamă și copilul care se naște [31]. Atașamentul reprezintă o formă de legătură emoțională dintre un individ cu alte ființe umane, necesare pentru siguranță și securitate. Atașamentele pot avea diferite tipare. Ele se formează în timpul copilăriei fragede și se bazează pe relațiile cu cei din jur, care i-au fost spijin și care l-au însoțit, în mod special, în momentele de maximă vulnerabilitate și stres. Tiparul de atașament securizant este produsul unei relații bazate pe siguranță și încredere. Tiparele nesecurizante, în funcție de relația cu îngrijitorii primari, se divizează în anxios, evitant și dezorganizant [31].

Un studiu prospectiv realizat de Costa-Martins și colegii săi, a avut ca obiectiv al cercetării influența atașamentului asupra experienței dureroase în travaliu, și anume, influența tiparelor de atașament asupra modului în care este percepută durerea în travaliu, consumul de preparate analgezice și eficiența analgezicelor. Grație faptului că durerea este percepută diferit pe timp de zi și noapte, s-a studiat și relația cu variația circadiană. În studiu au fost înrolate 81 de femei însărcinate, admise la naștere, iar intensitatea durerii s-a cuantificat prin autoevaluare cu ajutorul Scalei Vizual Analogice, la o dilatare a colului uterin de 3 cm, până la instalarea cateterului în spațiul peridural pentru analgezie controlată de pacientă la naștere [30, 31]. Tiparul atașamentului a fost identificat utilizând Scala de Atașament pentru Adulți (*Adult Attachment Scale*). Conform rezultatelor studiului, atașamentele cu nivele mai înalte de anxietate și evitație au corelat cu dureri de intensitate mai mare și consum crescut de anestezice. De asemenea, durerea a fost semnificativ mai mare în orele de noapte [30, 31].

Un alt studiu a raportat, că variația circadiană poate afecta multe fenomene biologice și farmacologice [5]. Pentru a evalua variațiile circadiene ale percepției durerii în travaliu, au fost observate 222 de femei nulipare cu sarcină necomplicată, travaliu spontan, la o dilatare a colului uterin de 3-5 cm,

membrană amniotică ruptă și frecvență cardiacă fetală normală. Cuantificarea numerică a durerii prin intermediul Scalei Vizual Analogice a fost realizată în 4 intervale de timp: orele de noapte (de la 01:00 până la 07:00), în prima jumătate a zilei (de la 07:00 până la 13:00), în după-amiază (de la 13:00 până la 19:00) și în orele de seară (de la 19:00 până la 01:00). Conform rezultatelor acestui studiu, intensitatea durerii în partea luminoasă a zilei a fost mai mică vs în orele de noapte. Acest lucru ar putea explica parțial necesarul mai mic de anestezice locale pe timp de zi vs pe timp de noapte, care derivă din variațiile circadiene ale fonului hormonal, precum și a concentrațiilor peptidelor antinociceptive. În timpul sarcinii, adaptiv, se înregistrează liberarea sporită a unui șir de hormoni și peptide antinociceptive, cum ar fi corticotropină, cortizol și β -endorfine, fapt care duce la creșterea toleranței la durere pe măsura avansării termenului de gestație. Deoarece acestor substanțe le sunt proprii variațiile diurne cu concentrații plasmatice maxime în orele de dimineață, acest lucru ar fi putut contribui la variația diurnă a percepției durerii observată în studiu. În plus, s-a demonstrat că epuizarea și privarea de somn reduc pragul de percepere a durerii, iar acest lucru ar fi putut contribui la valori mai mari pentru scorurile de durere în orele de noapte. Astfel, perceperea durerii în travaliu este influențată și de ritmii circadieni [5].

Rolul predictiv al trăsăturilor de personalitate asupra percepției durerii în travaliu

Experiența negativă a durerii în travaliu provoacă probleme psihice, psihologice și influențează relația dintre mamă și copil. Prin urmare, având în vedere importanța sănătății femeilor, a fost realizat un studiu descriptiv-analitic corelațional, cu scopul de a examina rolul predictiv al trăsăturilor de personalitate asupra percepției durerii în travaliu în rândul femeilor însărcinate din Kazeroun, provincia Fars, Iran [32]. Datele au fost colectate folosind un chestionar bazat pe cele cinci trăsături de personalitate: neuroticismul, deschiderea către experiență, agreabilitatea, conștiinciozitatea și extraversia și un chestionar care conține elemente precum reacția la durere, intoleranța la durere, intensitatea durerii și acceptarea durerii. La studiu au participat 220 de parturiente. Rezultatele studiului au indicat că printre factorii care influențează perceperea durerii în travaliu, reacția la durere a fost prezisă în mod semnificativ de dimensiunile de personalitate ale neuroticismului și deschiderei către experiență. Neuroticismul este determinat de unele caracteristici precum stresul, anxietatea, sensibilitatea, iritabilitatea și intoleranța. Este evident că persoanele care au aceste trăsături sunt predispuse la o sensibilitate extremă față de durere și iritabilitate față de durerea în travaliu. Prin urmare, neuroticismul a fost un factor predictiv pentru reacția la durerea în travaliu. Pe de altă parte, deschiderea către experiență a fost, de asemenea, un factor predictiv pentru reacția la durerea în travaliu. Deschiderea către experiență este determinată de caracteristici precum disponibilitatea de a câștiga experiențe noi, natura artistică, creativitatea și imaginația [32]. O natură artistică concurează de obicei cu eleganța și sensibilitatea. Persoanele cu deschidere către experiență sunt sensibile

la durere și arată mai multă percepere. Pe de altă parte, imaginația creatoare îi determină pe acești oameni să aibă fantezii mărețe despre procesul de durere în travaliu înainte de a se confrunta cu durerea și această problemă le-ar crește sensibilitatea și perceperea durerii în travaliu. Neuroticismul, agreabilitatea și deschiderea către experiență au fost factorii de predicție pozitivi, iar conștiinciozitatea a fost un factor de predicție negativ pentru intoleranța la durere în travaliu [32]. Astfel, s-a stabilit că trăsăturile de personalitate pot avea roluri predictive în percepția durerii în travaliu. Drept urmare, utilizarea diferitor metode de gestionare și reducere a durerii în timpul travaliului, sfaturile și educația adecvată pe parcursul sarcinii, bazată pe trăsăturile de personalitate ale femeilor, poate fi de ajutor pentru o experiență mai plăcută la naștere [32].

Concluzii

Nașterea este unul dintre cele mai importante evenimente în viața fiecărei femei și reprezintă startul unei maternități fericite. Durerea, care însoțește perioada travaliului, este descrisă ca una dintre cele mai intense și diferă de la o parturientă la alta. Impactul acestei experiențe dureroase, atât pentru moment, cât și la distanță, este determinat de modalitatea perceperii de către femeie, iar aceasta, este influențată de mulți factori, nemodificabili și modificabili.

Factorii nemodificabili sunt: dilatarea cervicală, distensia

vaginului și a perineului, vârsta, constituția parturientei, paritatea, vârsta gestațională la naștere, nivelul cultural și etnia. Partea factorilor modificabili în perceperea durerii este imensă și acestora le vor fi adresate toate eforturile. Educarea viitoarelor mămici, informarea despre procesul de naștere și durerea care o însoțește, pregătirea pentru acest moment important ar putea să le tempereze anxietatea, fobia și să diminueze stresul. Pentru a spori pe durata nașterii confortul și gradul de încredere a parturientei, este imperativă crearea unei atmosfere plăcute, pornind de la detalii mici, precum: temperatura în sala de naștere, intensitatea zgomotului, iluminatul temperat, design-ul sălii de nașteri ce ar crea o atmosferă emițătoare de siguranță. O atitudine empatică din partea personalului medical, precum și prezența partenerului de cuplu pe durata travaliului, ar putea atenua sentimentul de abandon, frecvent enunțat de către parturiente în momentele când resimt durerea devastatoare în travaliu.

Fetița de astăzi este mămica de mâine, lucru care trebuie cunoscut și conștientizat odată cu nașterea ei. Prima relație de atașament pentru orice copil este cu mama sa. Construirea unei relații pozitive, amicale, substanțiale cu propriul copil este posibilă prin oferirea dragostei și a sprijinului în confruntarea provocărilor. Relația mamă-copil are un impact esențial asupra formării viitoarei mămici ca personalitate și va determina tiparul atașamentului, care vor influența modalitatea de percepere a durerii.

Bibliografie

1. Manizheh P, Leila P. Perceived environmental stressors and pain perception during labor among primiparous and multiparous women. *J Reprod Infertil.* 2009;10(3):217-223.
2. Akadri AA, Odelola OI. Labour pain perception: experiences of Nigerian mothers. *Pan Afr Med J.* 2018; 30:288. Published 2018 Aug 23. doi:10.11604/pamj.2018.30.288.16672
3. Capogna G, Stirparo S. Techniques for the maintenance of epidural labor analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2013;26(3):261-267. doi:10.1097/ACO.0b013e328360b069
4. Monteiro R, Salman M, Malhotra S, Yentis S. Pain of labour. Analgesia, Anaesthesia and Pregnancy. 2019:65–66. doi: 10.1017/9781108684729.022
5. Aya AG, Vialles N, Mangin R, et al. Chronobiology of labour pain perception: an observational study. *Br J Anaesth.* 2004;93(3):451-453. doi:10.1093/bja/ae223
6. Umeora OU, Obuna J. Perception of labor pain and utilization of obstetric analgesia by Igbo women of Southeast Nigeria. *J Obstet Anaesth Crit Care.* 2014;4(1):18. doi:10.4103/2249-4472.132815
7. Reitman E, Conell-Price J, Evansmith J, et al. β 2-adrenergic receptor genotype and other variables that contribute to labor pain and progress. *Anesthesiology.* 2011;114(4):927-939. doi:10.1097/ALN.0b013e318211004e
8. Cluett ER, Burns E. Immersion in water in labour and birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(2):CD000111. Published 2009 Apr 15. doi: 10.1002/14651858.CD000111.pub3
9. Parthasarathy S, Ravishankar M, Hemanthkumar VR. Reported Pain During Labour - A Qualitative Study of Influencing Factors among Parturient During Confinement in Private or Government Hospital. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(3): UC01-UC3. doi:10.7860/JCDR/2016/16754.7343
10. Olza I, Uvnas-Moberg K, Ekström-Bergström A, et al. Birth as a neuro-psycho-social event: An integrative model of maternal experiences and their relation to neurohormonal events during childbirth. *PLoS One.* 2020;15(7): e0230992. Published 2020 Jul 28. doi: 10.1371/journal.pone.0230992
11. Ebirim NL, Yvonne O, Ghosh S. Physical and Psychological Aspects of Pain in Obstetrics. *Pain in Perspective.* Published online October 24, 2012. doi:https://doi.org/10.5772/53923
12. Desmawati, Kongsuwan W, Chatchawet W. Level of Labor Pain, Level of Labor Pain Behaviors, and Cultural Pain Behaviors among First-Time Indonesian Muslim Mothers. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2021;11(01):27-39. doi:https://doi.org/10.4236/ojog.2021.111004
13. Mestrovic AH, Bilić M, Loncar LB, Micković V, Loncar Z. Psychological Factors in Experience of Pain During Childbirth. *Coll Antropol.* 2015;39(3):557-565.
14. Howarth A, Swain N, Treharne G. A review of psychosocial predictors of outcome in labour and childbirth. *New Zealand College of Midwives Journal.* 2010;42:17-20.
15. Aksoy H, Yücel B, Aksoy U, Acmaz G, Aydin T, Babayigit MA. The relationship between expectation, experience and perception of labour pain: an observational study. *Springerplus.* 2016;5(1):1766. Published 2016 Oct 11. doi:10.1186/s40064-016-3366-z

16. Escott D, Slade P, Spiby H. Preparation for pain management during childbirth: the psychological aspects of coping strategy development in antenatal education. *Clin Psychol Rev.* 2009;29(7):617-622. doi: 10.1016/j.cpr.2009.07.002
17. Akca A, Corbacioglu Esmer A, Ozyurek ES, et al. The influence of the systematic birth preparation program on childbirth satisfaction. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;295(5):1127-1133. doi:10.1007/s00404-017-4345-5
18. Whitburn LY, Jones LE, Davey MA, Small R. The meaning of labour pain: how the social environment and other contextual factors shape women's experiences. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017;17(1):157. Published 2017 May 30. doi:10.1186/s12884-017-1343-3
19. Henrique AJ, Rodney P, Joolae S, et al. Understanding childbirth pain in Brazilian women: A qualitative descriptive study. *Women Birth.* 2021;34(4):e368-e375. doi: 10.1016/j.wombi.2020.08.003
20. Wróbel R, Raba G, Kraśnianin E. The biopsychosocial status of women during the antepartum period. *Medical Science Pulse.* 2020; 14(SUPPLEMENT 1):1-15. doi: 10.5604/01.3001.0014.4327
21. Hodnett ED. Pain and women's satisfaction with the experience of childbirth: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(5 Suppl Nature):S160-S172. doi:10.1067/mob.2002.121141
22. Aburas R, Pati D, Casanova R, Adams NG. The Influence of Nature Stimulus in Enhancing the Birth Experience. *HERD.* 2017;10(2):81-100. doi:10.1177/1937586716665581
23. Delaram M, Aien F. Survey of delivery room Stressors in Hajar hospital, 2000. *J Shahrekord Univ Med Sci.* 2000;2(2):28-33
24. Lugina H, Mlay R, Smith H. Mobility and maternal position during childbirth in Tanzania: an exploratory study at four government hospitals. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2004;4(1):3. Published 2004 Feb 19. doi:10.1186/1471-2393-4-3
25. Bloom SL, McIntire DD, Kelly MA, et al. Lack of effect of walking on labor and delivery. *N Engl J Med.* 1998;339(2):76-79. doi:10.1056/NEJM199807093390203
26. Scheepers HC, Essed GG, Brouns F. Aspects of food and fluid intake during labour. Policies of midwives and obstetricians in The Netherlands. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998;78(1):37-40. doi:10.1016/s0301-2115(98)00007-4
27. Fowles ER. Labor concerns of women two months after delivery. *Birth.* 1998;25(4):235-240. doi:10.1046/j.1523-536x.1998.00235.x
28. Klassen FE. The effect of unrestricted fluid intake during labor on the multiparous woman and her perception of control and pain during childbirth [master's thesis]; Winnipeg (Manitoba): Department of Nursing University of Manitoba; 1999. pp. 49-51. Results 4, primary hypotheses: control and pain.
29. Parsons M, Bidewell J, Griffiths R. A comparative study of the effect of food consumption on labour and birth outcomes in Australia. *Midwifery.* 2007;23(2):131-138. doi: 10.1016/j.midw.2006.03.007
30. Costa-Martins JM, Pereira M, Martins H, Moura-Ramos M, Coelho R, Tavares J. The role of maternal attachment in the experience of labor pain: a prospective study. *Psychosom Med.* 2014;76(3):221-228. doi:10.1097/PSY.0000000000000040
31. Costa-Martins JM, Pereira M, Martins H, Moura-Ramos M, Coelho R, Tavares J. The influence of women's attachment style on the chronobiology of labour pain, analgesic consumption and pharmacological effect. *Chronobiol Int.* 2014;31(6):787-796. doi:10.3109/07420528.2014.901973
32. Yadollahi P, Khalaginia Z, Vedadhir A, Ariashekouh A, Taghizadeh Z, Khormaei F. The study of predicting role of personality traits in the perception of labor pain. *Iran J Nurs Midwifery Res.* 2014;19(7 Suppl 1): S97-S102.

Recepționat – 04.02.2023, acceptat pentru publicare – 07.07.2023

Autor corespondent: Diana Boleac, e-mail: diana.boleac@usmf.md

Declarația de conflict de interese: Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Declarația de finanțare: Autorii declară lipsa de finanțare.

Citare: Copacinschi L, Boleac D, Plămădeală S, Boiștean V. Factorii ce influențează perceperea durerii în travaliu. *Reviu literar [Factors influencing perception of labor pain. Literature review]. Arta Medica.* 2023;87(2):78-86.



DOI: 10.5281/zenodo.8213106

UDC: 612.663.5+618.177

ABORDAREA CUPLULUI INFERTIL DIN PERSPECTIVA SPECIALISTULUI GINECOLOG

EVALUATION OF THE INFERTILE COUPLE FROM GYNECOLOGIST PERSPECTIVE

Irina Sagaidac¹, dr. șt. med, Valentin Friptu¹, dr. hab. șt. med, Andriana Marian¹, student-doctorand, Iurie Arian², student-doctorand, Ion Dumbraveanu², dr. hab. șt. med.

¹ *Disciplina de obstetrică, ginecologie și reproducere umană, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova*

² *Catedra de Urologie și Nefrologie Chirurgicală, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova*

Rezumat

Obiective. Scopul prezentei cercetări a constat în studierea etapelor de diagnosticare a cuplului infertil din perspectiva specialistului ginecolog.

Materiale și metode. A fost efectuată o căutare în bazele de date PubMed și Google Scholar, fiind luate în considerare articolele relevante, dar și ghiduri clinice, publicate în ultimii 7 ani. Termenii de căutare utilizați (în limba engleză) au fost: „infertility”, „ovarian reserve”, „AMH”, „premature ovarian failure”, „fertility tests”, „diagnosis infertility”. Ulterior, datele bazate pe dovezi cu impact major și interes mai sporit au fost analizate și prezentate în lucrarea noastră.

Rezultate. Conform literaturii, evaluarea cuplului infertil trebuie să includă mai multe aspecte, inclusiv istoricul medical cuprinzător al ambilor parteneri, cu elementele relevante pentru determinarea cauzelor potențiale ale infertilității. Echipa multidisciplinară va propune o abordare comprehensivă printr-o examinare fizică complexă și recomandare a unui set de investigații clinice și paraclinice. Examenul paraclinic și imagistic în abordarea terapeutică a infertilității feminine are 4 direcții de determinare a etiologiei infertilității și, ulterior, în funcție de cauză, implementarea soluțiilor de tratament corespunzător: rezervei ovariene reduse; disfuncției ovulatorie; factorului tubar; factorului uterin.

Concluzii. Actualmente, abordarea cuplului infertil este multidisciplinară și comprehensivă, accentuând faptul că nimeni din parteneri nu este unicul responsabil de situația în cuplu, iar această patologie de reproducere este consecința directă sau indirectă a mai multor factori etiologici. Cauzele infertilității de origine feminină sunt din cele mai diverse, iar modul de diagnosticare și, ulterior, de tratament cât mai precoce al acestora, reprezintă o șansă în plus de a concepe un urmaș sănătos.

Cuvinte-cheie: rezervă ovariană, fertilitate, infertilitate, diagnosticul infertilității

Summary

Objective. The purpose of this research is to study how to approach and diagnosed infertile couples from the perspective of a gynecologist.

Materials and methods. A search was performed in the electronic database PubMed and Google Scholar, taking into account the relevant articles, but also clinical guidelines, published in the last 7 years. The search terms (in English) were: "infertility", "ovarian reserve", "AMH", "premature ovarian failure", "fertility tests", "infertility diagnosis". Subsequently, evidence-based data with major impact and increased interest were analyzed and presented in our paper.

Results. According to the literature review, the situation in which a couple does not conceive, after 12 or more months of unprotected regular sexual intercourse is called infertility. A comprehensive medical history should be obtained from both sexual partners, including the elements relevant to determining the potential causes of infertility. The multidisciplinary team will propose a comprehensive approach through a complex physical examination and recommend a set of clinical and paraclinical investigations. The paraclinical and imaging examination in the therapeutic approach to female infertility has 4 directions for determining the etiology of infertility and, subsequent, depending on the cause, implementation of treatment solutions: reduced ovarian reserve; ovulatory dysfunction; tubal factor; uterine factor.

Conclusions. Currently, the approach of the infertile couple is multidisciplinary and comprehensive, emphasizing that none of the partners is solely responsible or even guilty, infertility being directly or indirectly a consequence of several etiological factors. The causes of female infertility are the most diverse, and timely diagnosis and subsequent treatment increases chances to conceive a healthy child.

Keywords: ovarian reserve, fertility, infertility, diagnosis of infertility

Introducere

Conform OMS (Organizația Mondială a Sănătății) infertilitatea reprezintă o patologie a sistemului reproductiv masculin sau feminin, definită prin eșecul de a obține o sarcină după 12 luni sau mai mult de contact sexual regulat neprotejat [1]. ESHRE (Societatea Europeană de Reproducere

Umană și Embriologie), conform glosarului internațional despre infertilitate și îngrijirea fertilității (2017), definește infertilitatea ca o boală caracterizată prin eșecul de a stabili o sarcină clinică după 12 luni de acte sexuale regulate neprotejate, din cauza deteriorării capacității unei persoane de a se reproduce fie ca un individ sau cu partenerul său [2].

OMS clasifică infertilitatea ca fiind primară (când o persoană nu a realizat niciodată o sarcină) și secundară (când anterior a fost realizat cel puțin o sarcină) [1, 3]. Conform etiologiei, infertilitatea poate fi de origine feminină în 30-40%, masculină 20-30%, de cauză mixtă (masculină și feminină) în 20-30% și de cauză idiopatică 10-20% [3, 4].

Actualmente, infertilitatea afectează milioane de oameni de vârstă reproductivă din întreaga lume, estimările sugerează că aproximativ 48 milioane de cupluri și 186 milioane de indivizi trăiesc cu diagnosticul de infertilitate [1]. Conform datelor Mapei globale de fertilitate, Republica Moldova ocupă locul doi în lume după prevalența infertilității primare – 3,4% la femeile de vârstă 20-44 de ani, care, timp de cinci ani, nu pot da naștere unui copil viu, iar prevalența infertilității secundare la aceeași categorie de femei constituie 21,2%. Aceasta înseamnă că una din cinci femei care au deja un copil nu-l mai pot avea și pe al doilea [4]. Infertilitatea este o afecțiune medicală, ce poate cauza cuplului steril daune psihologice, fizice, mentale, spirituale, medicale și sociale [5]. Astfel, este absolut necesar ca personalul medical specializat (medicul ginecolog) să abordeze multidisciplinar pacienta diagnosticată cu infertilitate, să ofere informație de bază cu privire la afecțiune, cauzele posibile, investigații clinice, paraclinice și intervenționale, căi de tratament cu scop de soluționare a patologiei, încât femeia să poată concepe un copil. Testele de diagnostic pentru infertilitate trebuie inițiate fără întârziere la prezentarea oricărui pacient cu antecedente medicale, antecedente sexuale sau de reproducere, vârstă înaintată sau constatări fizice care sugerează posibilitatea unei tulburări a funcției reproductive [6].

Timpul oportun pentru cuplu, de adresare la medic, pentru soluționarea patologiei de sănătate reproductivă, este determinat de ghidurile și recomandările organizațiilor internaționale pentru sănătatea reproductivă. Astfel, OMS recomandă efectuarea unui plan de diagnostic și tratament al infertilității după 1 an de relații sexuale regulate neprotejate [1]. ASRM (Societatea Americană de Medicină Reproductivă) și ACOG (Colegiul American de Obstetrică și Ginecologie) recomandă inițierea unei evaluări medicale pentru infertilitate după 1 an de relații sexuale regulate neprotejate sau de la inseminarea terapeutică cu sperma donatorului în cazul femeilor sub 35 ani, iar în cazul femeilor cu vârsta peste 35 ani inițierea evaluării medicale trebuie efectuată după 6 luni [5, 6, 7]. La femeile după 40 ani, evaluarea și tratamentul este inițiat cât mai curând, iar, dacă se cunosc cauzele infertilității, evaluarea are loc imediat [7].

Scopul studiului constă în constatarea în elaborarea unei sinteze de recomandări științifice pentru abordarea contemporană a cuplului infertil, cauzat de patologia reproductivă feminină.

Materiale și metode

Cercetarea s-a efectuat colectând date din ghidurile internaționale și diverse surse literare din bazele de date: PubMed și Google Scholar, fiind luate în considerare articolele relevante, dar și ghiduri clinice, publicate în anii 2016-2022. Termenii de căutare utilizați (în limba engleză) au fost: „infertility”, „ovarian reserve”, „AMH”, „premature ovarian failure”, „fertility tests”, „diagnosis infertility”.

Ulterior, cele cu impact major și interes mai sporit au fost analizate și prezentate în lucrarea noastră.

Rezultate

În prezent, devine tot mai obișnuită adresarea femeilor sau a cuplurilor la medicul obstetrician-ginecolog din cauza incapacității de concepere a unei sarcini. Este important să fie respectate toate componentele esențiale ale unei examinări inițiale a cuplului infertil, care includ o analiză a istoricului medical, examenul fizic și testele suplimentare [3, 7]. Un istoric medical cuprinzător ar trebui să fie obținut de la ambii parteneri sexuali, inclusiv elementele relevante pentru determinarea cauzelor potențiale ale infertilității [8]. Examinarea fizică a femeii trebuie efectuată cu accent pe semnele vitale, ulterior să includă o examinare a glandei tiroidei, a glandelor mamare și a pelvisului [8]. Examenul paraclinic va include testările pentru determinarea rezervei ovariene, funcției ovulatorii și patologiei cromozomiale. Imagistica organelor reproductive feminine oferă informații valoroase despre posibilele stări patologice care afectează fertilitatea. Metodele imagistice de diagnostic pot detecta anomaliile structurale ale organelor genitale, permeabilitatea tubară și patologia pelviană, de asemenea, pot evalua și rezerva ovariană [7, 8].

Având în vedere prevalența ridicată a infertilității de factor masculin în cuplurile heterosexuale, specialistul în sănătatea femeilor (medicul obstetrician-ginecolog) poate solicita istoricul medical de bază al partenerului de sex masculin și efectuarea spermogramei. De asemenea, este rezonabil ca să îndrume toți pacienții cu infertilitate masculină la un specialist cu experiență în medicina reproductivă masculină [7].

Conform recomandărilor Comitetului de opinie pentru Practica Ginecologică a ACOG și ASRM din 2015, ulterior revăzute în 2019, factorii cheie în analiza istoricului medical al pacientei care suferă de infertilitate trebuie să fie următorii [7, 9]:

- durata infertilității și rezultatele investigațiilor/ tratamentelor efectuate anterior;
- istoricul menstrual (menarha, caracteristicile ciclului menstrual, prezența sindromului premenstrual, dismenorei, prezența modificărilor la nivelul mucusului cervical în perioada ovulației);
- metodele de contracepție utilizate anterior și prezența anterioară a bolilor cu transmitere sexuală;
- istoricul sarcinilor anterioare, dacă pacienta se adresează cu infertilitate secundară (paritatea, anamneza obstetricală, tratamentele anterior efectuate pentru obținerea sarcinii);
- frecvența contactului sexual și calitatea acestuia (disfuncții sexuale);
- intervențiile chirurgicale și patologii ginecologice suportate anterior ;
- rezultatele examenului citologic al colului uterin;
- administrarea de suplimente sau medicamente în ultimele 12 luni;
- istoricul familial de malformații congenitale, patologii endocrine, probleme de reproducere;

- expunerea la factori nocivi (radiație, nicotină, alcool, substanțe interzise, etc).

Examenul fizic al pacientei diagnosticată cu infertilitate constă în determinarea datelor antropometrice: talie, greutate, calcularea IMC (indicele de masă corporală); măsurarea pulsului și tensiunii arteriale [7, 9]; examinarea glandei tiroide, glandelor mamare, prezenței sau lipsei semnelor de androgenizare [9]. Examinarea ginecologică obiectivă constă în analizarea distribuției creșterii părului pubian și dezvoltarea organelor genitale externe. În timpul examenului pelvin se va aprecia tipul de secreții vaginale/ cervicale și se va determina dimensiunea, forma, poziția și mobilitatea uterului și anexelor, anomalii vaginale/ cervicale, prezența formațiunilor de volum și/ sau a sensibilității pelvine [9].

Examenul paraclinic și imagistic, în abordarea terapeutică a infertilității feminine, are 4 direcții de determinare a etiologiei infertilității și, ulterior, în funcție de cauză, implementarea soluțiilor de tratament corespunzător [7, 10]:

1. Rezerva ovariană redusă: se apreciază prin testarea AMH-lui (Hormonul Antimullerian) și USG (examenului ultrasonografic) transvaginal, cu determinarea numărului de foliculi antrali;

2. Disfuncția ovulatorie: se determină prin efectuarea testării funcției ovulatorii;

3. Factorul tubar: se apreciază prin intermediul histerosalpingografiei și a histerosalpingosonografiei cu contrast.

4. Factorul uterin: se determină cu ajutorul examenului USG transvaginal, sonohisterografiei, histeroscopiei și a histerosalpingografiei.

Potențialul de reproducere al ovarelor este determinat de **rezerva ovariană**, care reprezintă numărul de ovocite mature, capabile pentru fecundare, evaluată prin teste serice sau examen ultrasonografic transvaginal [10]. Depistarea unei rezerve ovariene diminuate în raport cu vârsta pacientei prezice un răspuns slab la stimularea ovariană ulterioară.

Deși nu sunt acceptate unanim criteriile standard pentru diagnosticul de rezervă ovariană diminuată, medicul practician trebuie să indice o serie de investigații și, ulterior, să interpreteze rezultatul obținut în raport cu valorile de referință:

- Valoarea AMH < 1 ng/mL;
- Numărul de foliculi antrali la examenul USG < 5-7;
- Valoarea FSH > 10 UI/L;
- În anamneză, un răspuns nesatisfăcător la stimularea ovariană în ciclurile de reproducere umană asistată, fertilizare in vitro (mai puțin de 4 ovocite în momentul recoltării post stimulare) [7, 11, 12].

ACOG (2019) recomandă testarea concomitentă a estradiolului și FSH între zilele 2-5 ale ciclului menstrual [7].

AMH-ul seric este un alt marker seric al rezervei ovariene, fiind sintetizat de celulele granuloase foliculilor antrali ovarieni [12]. Deoarece nivelurile de AMH rămân relativ stabile pe tot parcursul ciclului menstrual, acesta poate fi evaluat în orice zi [7, 12]. Din testările genetice este recomandat de efectuat screening-ul pentru sindromului X-fragil cu scop de determinarea a unei premutații de FMRI, în cazul femeilor cu insuficiență ovariană inexplicabilă, nivel crescut de FSH și vârstă până la 40 ani [11, 13].

Insuficiența ovariană prematură (*Premature ovarian insufficiency – POI*) reprezintă o scădere a funcției ovariene ce apare la femeile până la vârsta de 40 ani, manifestată prin deficit de estrogeni și surplus de FSH [14, 15]. Conform ESHRE, prevalența POI în populația generală constituie aproximativ 1% [16]. În literatura de specialitate se întâlnesc două noțiuni cu precădere la insuficiența ovariană: Insuficiența ovariană prematură (POI) și Insuficiența ovariană primară (*Primary ovarian failure – POF*). Deși adesea în practica medicală aceste noțiuni se utilizează drept sinonime, ele diferă [15]. Femeile care suferă de POI pot avea ocazional cicluri menstruale neregulate, respectiv pot uneori să conceapă o sarcină, pe când femeile care suferă de POF nu au ovulație, deci nu pot să rămână însărcinate; POF este considerat stadiul final al POI [15]. Femeile cu insuficiență ovariană prematură sau primară au un deficit marcat de estrogeni cauzat de atrofia cortexului ovarian, aceasta provocând infertilitate feminină [14, 15]. Ghidul ESHRE cu privire la managementul femeilor cu insuficiență ovariană prematură (2016) recomandă următoarele criterii de diagnostic: oligo-/amenoree minim 4 luni și nivel crescut de FSH > 0,25UI/L la două dozări cu distanța între ele de minim 4 săptămâni [16]. De asemenea, femeile diagnosticate cu POI sau POF trebuie informate că nu există la moment intervenții medicale, cu dovadă științifică sigură, care ar crește activitatea ovariană și, respectiv, ratele de concepție naturală (nivel de recomandare A) [16].

În cazul efectuării USG transvaginale cu scopul determinării numărului de foliculi antrali, este extrem de important de a exclude diagnosticul SOP (Sindromul ovarelor polichistice). În caz de SOP, la examenul ultrasonografic numărul de foliculi antrali poate fi crescut (fals pozitiv), iar în caz de amenoree hipotalamică sau utilizarea de contraceptive numărul lor este cu mult redus (rezultat fals negativ) [17].

Disfuncția ovulatorie la femei este definită ca prezența în anamneză a unui antecedent de oligomenoree sau amenoree, sau nivelul de progesteron luteal mai mic de 3ng/mL în testări repetate [9]. Diagnosticul de disfuncție ovulatorie se confirmă prin testarea nivelului de progesteron în faza luteală, testarea LH (Hormonului Luteinizant), măsurarea temperaturii bazale și interpretarea modificărilor în mucusul cervical [7, 9]. Având în vedere că nivelurile serice a progesteronului variază extrem de mult în decursul a câteva ore, este necesară prezența cel puțin a unei singure valori a progesteronului peste 3ng/mL în calitate de dovadă a faptului că a avut loc ovulația, însă aceasta din urmă nu evaluează calitatea fazei luteale [6, 7]. Insuficiența fazei luteale reprezintă o deficiență a sintezei de progesteron de către corpul galben sau un răspuns neadecvat al endometriului la progesteron. Un defect de fază luteală este observat mai des în cazurile de infertilitate primară și la aproximativ 35% dintre cuplurile care au suferit în antecedente avorturi spontane precoce [18].

Un alt tip de disfuncție ovulatorie poate fi anovulația cauzată de obezitate, SOP, disfuncție pituitară/ hipotalamică și altele [19]. Sindromul ovarelor polichistice asociat cu obezitatea feminină reprezintă unul din cei mai frecvenți factori etiologici ai disfuncției ovulatorii. La aceste femei este

absolut necesară măsurarea circumferinței taliei, valorilor tensiunii arteriale, determinarea panoului de lipide a jeun și testarea toleranței la glucoză [7, 20]. O multitudine de studii medicale raportează în medie o prevalență de 30-36% a disfuncției ovulatorii la femeile cu obezitate [20, 21].

Într-un studiu caz control efectuat de Broughton D și Moley K (2017), pe un lot de 597 femei cu infertilitate primară, cauzată de anovulație, și lotul control de 1696 femei primipare, au fost prezentate următoarele rezultate: RR (riscul relativ) în caz de infertilitate primară anovulatorie a fost 3,1 (95%, interval de încredere (ÎI) 2,2-4,4) și 2,4 (95%, ÎI 1,7-3,3) în cazul femeilor cu IMC mai mare de 27kg/m² [22]. Prevalența amenoreei/ oligoamenoreei crește în funcție de IMC [20]. S-a demonstrat că obezitatea infantilă la vârsta de 7 ani este un predictor al problemelor disfuncției menstruale la vârsta adultă de 33 ani [20]. În jurnalul clinic de endocrinologie metabolică este ilustrat faptul că prezența obezității la femeile cu vârsta peste 18 ani, diagnosticate cu sau fără SOP, RR pentru infertilitate anovulatorie este dependentă de IMC, astfel RR=1, pentru IMC= 20,0-21,9 kg/m²; RR=1,3 pentru IMC=24-25,9 kg/m²; RR=1,7 în caz de IMC=26-27,9 kg/m²; RR=2,4 pentru IMC=28-29,9 kg/m²; RR=2,7 în cazul IMC=30-31,9 kg/m², și RR=2,7 pentru femeile cu IMC peste 32 kg/m² [20]. Distribuția țesutului adipos, de asemenea, este importantă, deoarece femeile cu infertilitate anovulatorie prezintă o distribuție centrală, astfel circumferința abdominală este mai mare decât în cazul femeile cu același IMC, dar cu prezența funcției ovulatorii. Distribuția preponderent abdominală/ viscerală față de cea totală este în sine un predictor de disfuncție ovulatorie ce induce ulterior infertilitate, dar și un risc mai înalt de rezistență insulică și hiperandrogenemie, adesea foarte sugestive pentru SOP, la aceste femei fiind dereglat axul hipotalamo-hipofizar-gonadal [20, 23]. Infertilitatea în cazul dat se determină prin reducerea valorii LH și anume scade amplitudinea secreției LH timpuriu în faza foliculară, scăderea valorii FSH, prelungirea fazei foliculare și scurtarea fazei luteale. Totodată, are loc o aromatizare periferică mai crescută a androgenilor în estrogeni și este dereglată sinteza globinei transportatoare de hormoni sexuali [20, 21, 22, 24]. Aceste modificări patologice conduc și la un răspuns neadecvat în urma inducerii ovulației [20]. Există dovezi ce demonstrează o îmbunătățire a ratei de ovulație și normalizare menstruală în cazul când femeia scade în greutate, își modifică stilul de viață [20, 25]. Conform recomandărilor ghidului ASRM (2021), toate femeile cu obezitate prezintă un risc crescut de infertilitate și de dezvoltare a complicațiilor materne și fetale în timpul sarcinii. Este necesară o consiliere adecvată a acestor cupluri înainte de planificarea sarcinii cu privire la reducerea masei corporale, ce poate îmbunătăți șansele de concepere spontană [20].

Deoarece patologia glandei tiroide și hiperprolactinemia, de asemenea, pot provoca anovulație, se recomandă testarea tireotropinei (TSH), totodată, testarea de rutină a prolactinei nu este recomandată de ACOG [6, 7]. În recomandările revizuite ale Asociației Americane pentru Glanda Tiroidă (ATA), în 2017, cu privire la diagnosticul și managementul patologiei tireoidiene în timpul sarcinii și perioadei post-

partum este stipulat că femeilor cu hipotireoidism subclinic, care își planifică sarcina (respectiv și celor cu infertilitate), se recomandă terapie hormonală de substituție cu L-Tiroxină a cărei scop este obținerea unei valori optime de TSH – 2,5 mUI/L pentru buna dezvoltare intrauterină a viitorului făt [26]. Atunci când nu se cunosc valorile medii ale TSH pentru populația locală, limita superioară de referință pentru TSH constituie 4,0 mUI/L. De obicei, pentru majoritatea testelor, limita de sus pentru TSH la gravide sau la femeile cu patologie tireoidiană care planifică sarcina se calculează prin scăderea 0,5 mUI/L din valoarea limitei de sus determinată la populația locală non-gravidă [26].

Pentru excluderea factorului tubar, pentru determinarea permeabilității tubare, se utilizează histerosalpingografia cu sau fără contrast [6]. Din punct de vedere statistic, valoarea predictivă pozitivă a histerosalpingografiei constituie 38%, iar valoarea predictivă negativă – 94%, astfel, este necesar o evaluare suplimentară pentru confirmarea ocluziei tubare [27]. A doua metodă de diagnostic a funcționalității trompelor uterine este reprezentată de histerosalpingosonografia cu contrast. Tehnica acestei proceduri constă în utilizarea unui cateter transcervical prin care se introduce substanța de contrast cu bule de aer, iar drept agenți de contrast se folosesc în practica medicală microsferile lipidice de perflutren și microsferile lipidice de tip A de hexafluoridă sulfurică dizolvate în ser fiziologic [7, 27]. Precizia tehnicii depinde în mare măsură de experiența medicului, sensibilitatea variază de la 76% - 96%, iar specificitatea de la 67% - 100% [27, 28].

Factorul uterin, care determină infertilitatea feminină, include așa patologii uterine ca polipii endometriali, sindromul Asherman, anomaliile mulleriene, mioamele uterine, deformările cavității uterine și altele [7, 29]. USG transvaginală este o examinare de rutină în depistarea patologiei uterine la femeile cu infertilitate cum ar fi polipii, nodulii miomatoși, etc, însă este limitată de caracteristicile tehnice ale aparatului și experiența medicului imagist. Utilizarea ultrasonografiei tridimensională îmbunătățește ratele de detectare a anomaliilor mulleriene, fiind comparată cu RMN (rezonanța magnetică nucleară) pelvină. Medicina contemporană implementează pe larg sonohisterografia cu scop de depistare a patologiei endometriului și stării cavității intrauterine, iar sensibilitatea acestei metode de investigație este de 91%, iar specificitatea este 84% [28]. Histeroscopia este o tehnică pe larg utilizată în medicina contemporană pentru vizualizarea anatomică a cavității uterine. Ea este indicată pentru confirmarea și tratamentul patologiei intracavitare (polipi, sindrom Asherman, septuri, etc) [7, 11].

Conform recomandărilor ASRM (Societatea Americană de Medicină Reproductivă) cu privire la evaluarea fertilității femeilor infertile (2021) nu se indică de rutină următoarele teste/ intervenții, ele având indicații specifice [11]: cariotiparea, laparoscopia pentru infertilitatea inexplicabilă, testul postcoital, testarea trombofiliei, testarea imunologică, biopsia endometrială, testarea prolactinei.

Deși laparoscopia nu este recomandată ca metodă de rutină pentru evaluarea permeabilității tubare, ea poate fi efectuată concomitent cu tehnica de cromopertubare. Pentru aceasta se utilizează o soluție diluată de albastru de metilen

sau carmin indigo care este introdusă prin canalul cervical [11]. De asemenea, tehnica laparoscopică poate fi utilizată cu scop de corecție a fimozii fimbriale sau a aderențelor peritubare [6, 11]. Canularea tubară selectivă poate fi utilizată pentru recanalizarea trompelor uterine ocluzive [11, 30].

Literatura de specialitate prezintă date cu privire la testarea anticorpilor către *Chlamydia trachomatis* ca primă linie pentru evaluarea permeabilității tubare. Rezultatul negativ e sugestiv pentru absența patologiei tubare, pe când cel pozitiv sugerează o patologie a permeabilității tubare ce necesită o evaluare suplimentară [11].

Un alt aspect important în abordarea cuplului infertil, independent de cauză, îl constituie consilierea psihologică și consilierea cu privire la bunăstare și deprinderi sănătoase, care pot să îmbunătățească rezultatele reproductive și obstetricale [31]. Consilierea psihologică este extrem de utilă în cazul unei traume sexuale abuzive suportată anterior, anxietății prea puternice față de dorința de a avea descendenți, în cazul

unui eveniment extrem de dureros cu privire la sarcinile anterioare sau în infertilitatea de origine psihogenă [4].

Concluzii

Infertilitatea reprezintă o provocare globală ce necesită o studiere aprofundată și o actualizare permanentă a cunoștințelor în domeniu, cu depistarea activă și prevenirea la timp a cauzelor ce afectează rata de fertilitate.

Actualmente, abordarea cuplului infertil este multidisciplinară și comprehensivă, accentuând faptul că nimeni din parteneri nu se face unicul vinovat de situația în cuplu, iar această patologie de reproducere este consecința directă sau indirectă a mai multor factori etiologici. Cauzele infertilității de origine feminină sunt din cele mai diverse, iar modul de diagnosticare și, ulterior, de tratament cât mai precoce al acestora, reprezintă o șansă în plus de a concepe un urmaș sănătos.

Bibliografie

1. World Health Organization (WHO). International Classification of Diseases, 11th Revision (ICD-11). Geneva. 2018.
2. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Hum Reprod.* 2017;32(9):1786-1801. doi:10.1093/humrep/dex234
3. World Health Organization. Infertility. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>. Accessed 01 April, 2023.
4. Caus C, Caus N. Aspecte generale ale infertilității: recomandare metodică. Chișinău. CEP Medicina. 2021.
5. Walker MH, Tobler KJ. Female Infertility. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; December 19, 2022.
6. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertility and Sterility.* 2020;113(3):533-535. doi:<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.11.025>.
7. Infertility Workup for the Women's Health Specialist: ACOG Committee Opinion, Number 781. *Obstet Gynecol.* 2019;133(6):e377-e384. doi:10.1097/AOG.0000000000003271.
8. Infertility Workup for the Women's Health Specialist: ACOG Committee Opinion Summary, Number 781. *Obstet Gynecol.* 2019;133(6):1294-1295. doi:10.1097/AOG.0000000000003272
9. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2015;103(6):e44-e50. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.03.019
10. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2015;103(3):e9-e17. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.12.093
11. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: asrm@asrm.org; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility evaluation of infertile women: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2021;116(5):1255-1265. doi:10.1016/j.fertnstert.2021.08.038
12. Gracia CR, Shin SS, Prewitt M, et al. Multi-center clinical evaluation of the Access AMH assay to determine AMH levels in reproductive age women during normal menstrual cycles. *J Assist Reprod Genet.* 2018;35(5):777-783. doi:10.1007/s10815-018-1141-5
13. Committee Opinion No. 691: Carrier Screening for Genetic Conditions. *Obstet Gynecol.* 2017;129(3):e41-e55. doi:10.1097/AOG.0000000000001952
14. Soman M, Huang LC, Cai WH, et al. Serum androgen profiles in women with premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Menopause.* 2019;26(1):78-93. doi:10.1097/GME.0000000000001161
15. Laven JS. Primary Ovarian Insufficiency. *Semin Reprod Med.* 2016;34(4):230-234. doi:10.1055/s-0036-1585402
16. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI, Webber L, Davies M, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod.* 2016;31(5):926-937. doi:10.1093/humrep/dew027
17. D'Arpe S, Di Felicianantonio M, Candelieri M, Franceschetti S, Piccioni MG, Bastianelli C. Ovarian function during hormonal contraception assessed by endocrine and sonographic markers: a systematic review. *Reprod Biomed Online.* 2016;33(4):436-448. doi:10.1016/j.rbmo.2016.07.010
18. RESOLVE: The National Infertility Association (RESOLVE). Luteal phase effect. <https://resolve.org/learn/infertility-101/underlying-causes/luteal-phase-defect/>. Accessed 1 April, 2023
19. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 194: Polycystic Ovary Syndrome [published correction appears in *Obstet Gynecol.* 2020 Sep;136(3):638]. *Obstet Gynecol.* 2018;131(6):e157-e171. doi:10.1097/AOG.0000000000002656.
20. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: asrm@asrm.org; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Obesity and reproduction: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2021;116(5):1266-1285. doi:10.1016/j.fertnstert.2021.08.018

21. Escobar-Morreale HF, Santacruz E, Luque-Ramírez M, Botella Carretero JI. Prevalence of 'obesity-associated gonadal dysfunction' in severely obese men and women and its resolution after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2017;23(4):390-408. doi:10.1093/humupd/dmx012
22. Broughton DE, Moley KH. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril*. 2017;107(4):840-847. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.01.017
23. Kuchenbecker WK, Groen H, Zijlstra TM, et al. The subcutaneous abdominal fat and not the intraabdominal fat compartment is associated with anovulation in women with obesity and infertility. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(5):2107-2112. doi:10.1210/jc.2009-1915
24. Jain A, Polotsky AJ, Rochester D, et al. Pulsatile luteinizing hormone amplitude and progesterone metabolite excretion are reduced in obese women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(7):2468-2473. doi:10.1210/jc.2006-2274
25. Best D, Avenell A, Bhattacharya S. How effective are weight-loss interventions for improving fertility in women and men who are overweight or obese? A systematic review and meta-analysis of the evidence. *Hum Reprod Update*. 2017;23(6):681-705. doi:10.1093/humupd/dmx027
26. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum [published correction appears in *Thyroid*. 2017 Sep;27(9):1212]. *Thyroid*. 2017;27(3):315-389. doi:10.1089/thy.2016.0457
27. Maheux-Lacroix S, Boutin A, Moore L, et al. Hysterosalpingosonography for diagnosing tubal occlusion in subfertile women: a systematic review with meta-analysis. *Hum Reprod*. 2014;29(5):953-963. doi:10.1093/humrep/deu024
28. Technology Assessment No. 12: Sonohysterography. *Obstet Gynecol*. 2016;128(2):e38-e42. doi:10.1097/AOG.0000000000001588.
29. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: ASRM@asrm.org; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Removal of myomas in asymptomatic patients to improve fertility and/or reduce miscarriage rate: a guideline. *Fertil Steril*. 2017;108(3):416-425. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.06.034
30. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Role of tubal surgery in the era of assisted reproductive technology: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015;103(6):e37-e43. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.03.032.
31. ACOG Committee Opinion No. 762: Prepregnancy Counseling. *Obstet Gynecol*. 2019;133(1):e78-e89. doi:10.1097/AOG.0000000000003013

Recepționat – 22.06.2023, acceptat pentru publicare – 23.07.2023

Autor corespondent: Irina Sagaidac, e-mail: irina.sagaidac@usmf.md

Declarația de conflict de interes: Autorii declară lipsa conflictului de interes.

Declarația de finanțare: Studiul a fost realizat în cadrul Proiectului Program de Stat 2020-2023 "Infertilitatea masculină – sistemogeneza factorilor de risc, studiul mecanismelor patologice și optimizarea strategiilor de prevenire, monitorizare și tratament în populația Republicii Moldova".

Citare: Sagaidac I, Friptu V, Marian A, Arian I, Dumbraveanu I. Abordarea cuplului infertil din perspectiva specialistului ginecolog [Evaluation of the infertile couple from gynecologist perspective]. *Arta Medica*. 2023;87(2):87-92.



DOI: 10.5281/zenodo.8213136

UDC: 616.13/.14-089.844+611.018

GREFELE VASCULARE INGINEREȘTI DE DIAMETRU MIC: ISTORIC ȘI TENDINȚE NOI

TISSUE-ENGINEERED SMALL-DIAMETER VASCULAR GRAFTS: BACKGROUND AND NEW TECHNOLOGY TRENDS

Tatiana Malcova^{1,2}

¹ Catedra de Chirurgie nr.1 „Nicolae Anestiadi”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

² Laboratorul de Inginerie Tisulară și Culturi Celulare, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Obiective. Realizarea unei revizuirii a literaturii axată pe evoluția tipurilor de grefe vasculare obținute prin metodele din domeniul ingineriei tisulare.

Materiale și metode. Au fost studiate sursele bibliografice în limba engleză din baza de date on-line PubMed, din ultimele decenii, conform următoarelor MeSH-terms: „peripheral arterial disease”, „coronary artery disease”, „bypass surgery”, „vascular graft” și „tissue engineering”. A fost colectată și procesată informația despre evoluția tipurilor de grefe inginereste, realizările în domeniu și practicile contemporane.

Rezultate. Absența substituenților optimi pentru intervențiile de bypass, în chirurgia vasculară și cardiacă, a condus la dezvoltarea grefelor vasculare realizate prin inginerie tisulară (GVIT). Studii recente au demonstrat fezabilitatea utilizării GVIT-urilor în traumatismele vasculare, boala arterială periferică, patologia cardiacă, precum și ca acces vascular pentru hemodializă.

Concluzii. Realizările în domeniul fiziologiei, biologiei celulare și bioproducție, în ultimele decenii, au făcut evidente progresele recente în ingineria arterelor. Ca rezultat, utilizarea vaselor sanguine obținute prin tehnici inginereste devine pilonul terapiei chirurgicale în bolile sistemului cardiovascular.

Cuvinte cheie: boala arterială periferică, boala arterială coronariană, bypass-ul chirurgical, greafă vasculară, inginerie tisulară

Summary

Objectives. To perform a literature review regarding the evolution of different types of vascular grafts obtained by tissue-engineering methods.

Material and methods. The English literature search was conducted in on-line PubMed databases of the last decades, using the following MeSH-terms: „peripheral arterial disease”, „coronary artery disease”, „bypass surgery”, „vascular graft” and „tissue engineering”. The data regarding the evolution of tissue-engineered grafts, achievements in the field and actual practices were collected and analyzed.

Results. The absence of optimal replacements for bypass interventions in vascular and cardiac surgery has led to the development of tissue-engineered vascular graft (TEVGs). Recent studies demonstrated the feasibility of using TEVGs in the settings of vascular trauma, peripheral arterial disease, heart disease, and vascular access for hemodialysis.

Conclusions. The progress of physiology, cell biology, and biomanufacturing over the past several decades has made obvious recent advances in the engineering of arteries. As a result, use of engineered arteries becomes mainstay of surgical therapy for vascular disease.

Keywords: peripheral arterial disease, coronary artery disease, bypass surgery, vascular graft, tissue engineering

Introducere

Bolile cardiovasculare sunt responsabile pentru mai mult de 20% de decese la nivel global, fiind cauza principală de mortalitate pe mapamond [1]. Intervențiile de bypass vascular, ca procedură chirurgicală, care constă în crearea unei căi alternative de irigare cu sânge, sunt considerate cea mai optimă opțiune terapeutică pentru pacienții cu forme severe de boală arterială [2]. Numai în Statele Unite sute de mii de artere coronare și periferice sunt ocolite, reparate sau înlocuite în fiecare an [3]. Ținând cont de necesitatea stringentă clinică de grefe vasculare de diametru mic, abordările alternative inginereste pentru implementarea substituenților noi au ajuns la dezvoltare progresivă [4]. Acest articol va oferi o revizuire generală a grefelor vasculare

realizate prin inginerie tisulară (GVIT) implementate până acum și supuse testelor de laborator și clinice.

Material și metode

Pentru realizarea acestui reviu literar au fost analizate sursele din literatura internațională din ultimele decenii. Căutarea în baze de date PubMed a fost efectuată după următoarele MeSH-terms: „peripheral arterial disease”, „coronary artery disease”, „bypass surgery”, „vascular graft” și „tissue engineering”, cu identificarea a 468 articole la subiect. Criteriile de includere a articolelor în studiu au fost: publicațiile științifice exclusiv în limba engleză de tip revista literaturii sau revizuirea sistematică axate pe descrierea avantajelor și dezavantajelor diferitor tipuri de grefe vasculare

folosite în practica medicală de-a lungul anilor, rolul unic al metodelor ingineresti în dezvoltarea substituenților vasculari, precum și publicațiile care au permis conturarea aspectului istoric al problemei. A fost colectată și procesată informația relevantă despre abordările existente și tehnicile folosite pentru producerea grefelor vasculare.

Rezultate și discuții

Orice material produs prin tehnici ingineresti trebuie să imite proprietățile celulare, compoziționale și fiziologice ale țesutului nativ [3]. Utilizarea pe larg a GVIT în activitatea clinică este dificil de realizat din cauza multiplelor obiective care ar trebui îndeplinite: toleranța imunologică, îndepărtarea celulelor străine pentru a preveni degradarea matricei, prezervarea proprietăților mecanice ale țesuturilor (sudurabilitate, rezistență la rupere și tracțiune), suprafață luminală non-trombogenă, riscuri minime de inflamație și răspuns la corp străin, disponibilitate imediată, potențial de remodelare și repopulare, funcționalitate adecvată imediat după implantare [3, 5].

Lucrările lui Bell și Weinberg sunt considerate drept studii de pionerat în domeniu, care în premieră demonstrează utilitatea principiilor și tehnicilor ingineresti pentru dezvoltarea *in vitro* a grefelor vasculare; ulterior un număr impunător de investigatori au continuat cercetările în domeniu [6]. Pentru îmbunătățirea hemocompatibilității substituenților arteriali sintetici, cum ar fi: protezele din ePTFE și reducerea riscului complicațiilor trombotice, Deutsch M., et al (2009) au propus acoperirea suprafeței luminală cu celule endoteliale (CE) autologe. Din cauza necesității de recoltare a celulelor autologe, fiind și o procedură invazivă, și a timpului îndelungat necesar pentru a obține o atașare fermă și pe termen lung a CE pe o suprafață artificială, această tehnologie nu a obținut o implementare largă [7].

În 1998, L'Heureux, et al au obținut prima GVIT „vie” și implantabilă. Tehnica propusă a inclus obținerea culturilor de fibroblaste și celule musculare netede modelate sub formă de straturi în prezența ascorbatului pentru a susține depunerea de colagen și apoi înfășurate secvențial în jurul unui tub de 3 mm pentru a produce o structură tubulară, endotelializată ulterior. „Membrana internă” din structuri de fibroblaste liofilizate aplicată suplimentar a oferit o rezistență

sporită țesutului produs [8].

În anii 1990 a fost dezvoltată și aplicată în practica de cercetare o nouă paradigmă pentru ingineria arterială. Aceasta implică cultivarea celulelor musculare netede și endoteliale pe o matrice produsă dintr-un polimer rapid degradabil, cum ar fi acidul poliglicolic, într-un bioreactor pentru crearea condițiilor mecanice similare *in vivo* [9]. În 1999 au fost raportate rezultatele primelor experiențe de implantare a primelor artere complet autologe la animale de laborator [10].

Xenogrefele, atât din surse bovine, cât și ovine, sunt utilizate în practică clinică [11], nu exclusiv materialul vascular prelucrat chimic, ci și grefele arteriale bazate pe matrice xenogenică acelulară, cum ar fi submucoasa din intestinul subțire [12]. Vasele umane crioconservate, alogene, cadaverice sunt rezervate pentru situațiile critice [13].

O altă abordare pentru crearea GVIT, care permite obținerea substituenților pe larg disponibili, fără a fi nevoie de prelevarea celulelor de la recipient, este strategia de decelularizare [14]. În 2003 au fost publicate rezultatele unui experiment realizat *in vitro*, care a demonstrat că proprietățile mecanice ale matricei după îndepărtarea celulelor pot și sunt prezervate [16]. Deși posibilitățile de utilizare a suporturilor acelulare par a fi foarte promițătoare pentru moment, tehnologiile alternative ar putea într-o zi să înlocuiască și această abordare.

Mulți cercetători sunt cointeresați acum în studierea posibilităților de utilizare a electrospinning-ului ca mijloc de producere a construcțiilor tubulare cu proprietăți mecanice și compoziție chimică prestabilită [15]. În mod similar, „bioprintarea” ca tehnică pentru obținerea conductelor vasculare a fost folosită în ultimii 10 ani [16].

Concluzii

În ultimele decenii s-au realizat progrese extraordinare în direcția dezvoltării țesutului vascular. Chiar și așa, substituenții arteriali artificiali sunt încă departe de a deveni disponibili pe scară largă în activitatea clinică. Dar, este necesar să recunoaștem că utilizarea țesuturilor obținute prin tehnici ingineresti pentru tratamentul bolilor arteriale devine realitate, în mare parte datorită convergenței principiilor biologice, mecanice și de proiectare.

Bibliografie

- Hirsch AT, Allison MA, Gomes AS, et al. A call to action: women and peripheral artery disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125(11):1449-1472. doi:10.1161/CIR.0b013e31824c39ba
- Saha SP, Wayne TF Jr, Mukherjee D. Current evidence for antithrombotic therapy after peripheral vascular interventions. *Curr Vasc Pharmacol*. 2013;11(4):507-513. doi:10.2174/1570161111311040014
- Niklason LE, Lawson JH. Bioengineered human blood vessels. *Science*. 2020;370(6513):eaaw8682. doi:10.1126/science.aaw8682
- Shin'oka T, Imai Y, Ikada Y. Transplantation of a tissue-engineered pulmonary artery. *N Engl J Med*. 2001;344(7):532-533. doi:10.1056/NEJM200102153440717
- Merola J, Jane-Wit DD, Pober JS. Recent advances in allograft vasculopathy. *Curr Opin Organ Transplant*. 2017;22(1):1-7. doi:10.1097/MOT.0000000000000370
- Weinberg CB, Bell E. A blood vessel model constructed from collagen and cultured vascular cells. *Science*. 1986;231(4736):397-400. doi:10.1126/science.2934816
- Deutsch M, Meinhardt J, Zilla P, et al. Long-term experience in autologous *in vitro* endothelialization of infrainguinal ePTFE grafts. *J Vasc Surg*. 2009;49(2):352-362. doi:10.1016/j.jvs.2008.08.101
- L'Heureux N, Pâquet S, Labbé R, Germain L, Auger FA. A completely biological tissue-engineered human blood vessel. *FASEB J*. 1998;12(1):47-56. doi:10.1096/

fasebj.12.1.47

9. Niklason LE, Langer RS. Advances in tissue engineering of blood vessels and other tissues. *Transpl Immunol.* 1997;5(4):303-306. doi:10.1016/s0966-3274(97)80013-5
10. Seliktar D, Nerem RM, Galis ZS. Mechanical strain-stimulated remodeling of tissue-engineered blood vessel constructs. *Tissue Eng.* 2003;9(4):657-666. doi:10.1089/107632703768247359
11. Kennealey PT, Elias N, Hertl M, et al. A prospective, randomized comparison of bovine carotid artery and expanded polytetrafluoroethylene for permanent hemodialysis vascular access. *J Vasc Surg.* 2011;53(6):1640-1648. doi:10.1016/j.jvs.2011.02.008
12. Koobatian MT, Row S, Smith RJ Jr, Koenigsknecht C, Andreadis ST, Swartz DD. Successful endothelialization and remodeling of a cell-free small-diameter arterial graft in a large animal model. *Biomaterials.* 2016;76:344-358. doi:10.1016/j.biomaterials.2015.10.020
13. Lopez-Cepero M, Sanders CE, Buggs J, Bowers V. Sensitization of renal transplant candidates by cryopreserved cadaveric venous or arterial allografts. *Transplantation.* 2002;73(5):817-819. doi:10.1097/00007890-200203150-00029
14. Basu CB, Jeffers L. The role of acellular dermal matrices in capsular contracture: a review of the evidence. *Plast Reconstr Surg.* 2012;130(5 Suppl 2):118S-124S. doi:10.1097/PRS.0b013e318262df58
15. Henry JJD, Yu J, Wang A, Lee R, Fang J, Li S. Engineering the mechanical and biological properties of nanofibrous vascular grafts for in situ vascular tissue engineering. *Biofabrication.* 2017;9(3):035007. Published 2017 Aug 17. doi:10.1088/1758-5090/aa834b
16. Norotte C, Marga FS, Niklason LE, Forgacs G. Scaffold-free vascular tissue engineering using bioprinting. *Biomaterials.* 2009;30(30):5910-5917. doi:10.1016/j.biomaterials.2009.06.034

Recepționat – 23.06.2023, acceptat pentru publicare – 22.07.2023

Autor corespondent: Tatiana Malcova, e-mail: tatiana.malcova@usmf.md

Declarația de conflict de interese: Autorul declară lipsa conflictului de interese.

Declarația de finanțare: Autorul declară lipsa de finanțare.

Citare: Malcova T. Grefele vasculare ingineresti de diametru mic: istoric și tendințe noi [Tissue-engineered small-diameter vascular grafts: background and new technology trends]. *Arta Medica.* 2023;87(2):93-95.

SCIENTIFIC STUDIES



DOI: 10.5281/zenodo.8213156

UDC: 616.65-006.6-091.8

CANCERUL DE PROSTATĂ ȘI RELAȚIILE DINTRE ANTIGENUL SPECIFIC PROSTATIC, BIOPSIA TRANS RECTALĂ ȘI INTERPRETAREA HISTOLOGICĂ

PROSTATE CANCER AND THE RELEVANCE OF PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN LEVEL, TRANSRECTAL ULTRASOUND BIOPSY AND HISTOLOGICAL RESULTS

Pavel Banov, Mădălina Valache, Andrei Galescu, Emil Ceban

Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Obiective. Cancerul de prostată este a 2-a cel mai des diagnosticat tip de cancer la bărbați cu o rată a mortalității de 4.2% în Republica Moldova. Un screening populațional este asigurat de antigenul prostatic specific, iar metoda standard de diagnosticare este biopsia ecoghidată. Scopul acestei lucrări este de a evidenția importanța clinică a nivelului de antigen prostatic specific și a biopsiei transrectale.

Metode. Studiul este unul de tip retrospectiv, realizat în incinta Spitalului Clinic Republican “Timofei Moșneaga” pe un lot de 368 de pacienți în intervalul mai 2016 – decembrie 2021. S-au evaluat pacienții cărora li s-a efectuat biopsie transrectală ecoghidată a prostatei împreună cu rezultatele histopatologice.

Rezultate. Studiul include pacienți cu vârste cuprinse între 50 și 90 de ani. Nivelurile antigenului prostatic specific au variat de la 1,14 la 313 ng/ml, cu o medie de 26,28 ng/ml. Diagnosticul de Adenocarcinom a fost identificat la 58,15% (214) pacienți; Hiperplazia benignă de prostată la 29,62% (109) pacienți și Proliferare acinară mică atipică la 12,23% (45) pacienți. Media antigenului prostatic specific la pacienții cu adenocarcinom este de 89,4 ng/ml (3,18 - 177,00 ng/ml). Nivelul mediu al antigenului prostatic specific la pacienții cu hiperplazia benignă de prostată este de 37,16 ng/ml (0,32 - 74,00 ng/ml). O medie de 22,99 ng/ml (3,29 - 44,70 ng/ml) a fost depistată la pacienții diagnosticați cu proliferare acinară mică atipică. Au fost înregistrate 31 de cazuri de adenocarcinom la pacienți cu vârsta sub 60 de ani, cu 8,53% (7 pacienți) diagnosticați între 2016 și 2018, iar 16,67% (24) diagnosticați între 2019 și 2021.

Concluzii. Nivelul de antigen prostatic specific și biopsia ecoghidată a prostatei sunt metode medicale necesare pentru un management calitativ al pacienților ce se tratează în incinta clinicii. Studiul arată, de asemenea, că rata de identificare a adenocarcinomului la pacienții cu vârsta sub 60 de ani este în creștere.

Cuvinte cheie: cancer de prostată, antigenul prostatic specific, biopsia ecoghidată a prostatei

Summary

Objectives. Prostate Cancer is the second most diagnosed type of cancer in all men, with a mortality rate in the Republic of Moldova of 4.2%. A spread screening process is assured by measuring the level of prostate-specific antigen, and the gold standard for its diagnostics is transrectal ultrasound prostate biopsy. The aim of the study is to highlight the clinical identification of prostate-specific antigen and transrectal ultrasound biopsy.

Methods. This study was performed in Republican Clinical Hospital “Timofei Moșneaga” on 368 patients starting from May 2016 to December 2021. There was performed a retrospective evaluation of patients who had undergone transrectal ultrasound prostate biopsy, thus there were collected: prostate-specific antigen level, number of cores taken at biopsy, and histopathologic results.

Results. The study includes patients aged 50-90 years. Prostate-specific antigen levels ranged from 1,14 to 313 ng/ml, with a mean of 26.28 ng/ml. The diagnoses of Adenocarcinoma were identified in 58,15% (214) patients; Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) in 29,62% (109) patients and Atypical Small Acinar Proliferation in 12,23% (45) patients. The prostate-specific antigen average in the patients with adenocarcinoma is 89,4 ng/ml (3,18 ng/ml - 177,00 ng/ml). The average prostate-specific antigen level in patients with benign prostatic hyperplasia is 37,16 ng/ml (0,32 - 74,00 ng/ml). An average of 22,99 ng/ml (3,29 - 44,70 ng/ml) was found in the patients diagnosed with atypical small acinar proliferation. There were 31 cases of adenocarcinoma in patients under the age of 60, with 8,53% (7) patients diagnosed between 2016 and 2018, and 16,67% (24) patients diagnosed between 2019 and 2021.

Conclusions. The level of prostate-specific antigen and transrectal ultrasound are useful. The study also shows that the identification rate of prostatic cancer in patients under 60 years old is increasing.

Keywords: prostate cancer, prostate specific antigen, prostate ultrasound-guided biopsy

Introducere

Cancerul de prostată (CP) este una dintre cele mai frecvente patologii din sfera oncologică, care este incriminat

ca fiind a cincea cauză ce provoacă deces în lume și a doua maladie diagnosticată în rândul bărbaților. De-a lungul anilor se poate atesta o creștere continuă a incidenței și prevalenței

acestei maladii [1].

Conform bazei de date GLOBOCAN în anul 2020 în Europa au fost diagnosticate 473,344 de cazuri noi de cancer de prostată. Astfel, regiunea geografică europeană s-a clasat pe locul 3 printre cele 6 regiuni evaluate (America de Nord, Asia, America Latină și Caraibeană, Africa și Oceania) [2].

Depistarea primară a noilor cazuri de CP în Republica Moldova (RM) este în creștere continuă, fapt despre care ne vorbesc numerele pe care le putem compara: în 2008 – 242 și în 2012 – 388, iar conform bazei de date GLOBOCAN 2020, în RM, în anul 2020, au fost estimate 808 cazuri noi de îmbolnăviri. Conform bazei de date GLOBOCAN 2020, numărul de cazuri noi depistate așteptat în anul 2025 – 902, 2030 – 973 și 2040 – 1047, ceea ce reprezintă o creștere cu +11,6%, +20,4% și, respectiv, +29,7% [3].

În conformitate cu un studiu global asupra trendurilor de evoluție/involuție a ratelor de incidență și mortalitate efectuat în 89 de țări, în intervalul anilor 2000-2019, RM a fost încadrată în categoria A a țărilor studiate, ceea ce presupune creșterea atât a incidenței, cât și a mortalității în această perioadă de timp [4].

Una dintre cele mai bune modalități de a suspecta cancerul de prostată precoce este prin screening. Cele mai frecvente două teste de screening pentru cancerul de prostată sunt: examen digital rectal, testul cu antigen-ul prostatic specific (sau din engleză: *prostate specific antigen* (PSA)) și metodele de imagistică [5, 6].

Standardul de aur în diagnosticul pozitiv al CP este biopsia transrectală a prostatei cu ac fin cu ultrasunete. Exista diferite metode de utilizare a biopsiei: biopsiile sistematice, biopsiile transrectale sistematice extinse, biopsiile țintite ale prostatei. Din rândul biopsiilor țintite fac parte: biopsiile țintite cu utilizarea Rezonanței Magnetice Nucleare multi-parametrice (RMNmp): țintirea cognitivă, biopsia prin fuziune, biopsia ghidată în cameră a aparatului RMN, biopsia robotică [7, 8].

Scopul acestei lucrări este de a cerceta eficacitatea clinică a biopsiei transrectale ecoghidate a prostatei și de a demonstra reușita comparativă a metodei în funcție de numărul de biopiate prelevate, tipul de diagnostic evaluat, nivelului de PSA și a vârstei. Obiectivele studiului au fost: depistarea grupelor de vârstă a pacienților cei mai expuși riscului de a se îmbolnăvi de cancer de prostată; cercetarea nivelului de PSA și utilității acestui test de screening în detectarea pacienților cu cancer de prostată; cercetarea comparativă, analiza rezultatelor histologice obținute și prelucrarea statistică a datelor.

Materiale și metode

Studiul retrospectiv observațional a fost realizat în cadrul Spitalului Clinic Republican “Timofei Moșneaga”, în intervalul mai 2016 – decembrie 2021. În baza de date, care a fost prelucrată au fost incluși 368 de pacienți. Criteriile de includere în studiu au fost: nivelul de PSA > 4 ng/mL la internare, efectuarea în scop diagnostic a biopsiei transrectale ecoghidate a cancerului de prostată. Pacienții cu un nivel de PSA mai mic de 4ng/mL care au fost incluși în studiu sunt cei la care examenul rectal digital a fost suspect și sugestiv pentru efectuarea biopsiei și cei cu un scor PIRADS 4 sau 5.

Pacienții incluși în studiu au fost diagnosticați cu hiperplazie benignă a prostatei, adenocarcinom și, de asemenea, s-au evaluat și cazurile cu diagnosticul de *Atypical Small Acinar Proliferation* (ASAP).

Evaluarea pacienților a contat în extragerea din fișa de observație (cu acordul Comitetului de Etică al IMSP Spitalul Clinic Republican “Timofei Moșneaga”) a următoarelor date: nr. fișei, nivelul PSA, vârsta pacienților în momentul adresării, nr. de biopiate prelevate și diagnosticul histologic. Ulterior, pacienții s-au grupat în mai multe subgrupe de interes în dependență de vârstă, PSA, nr. de biopiate și vârstă. Toate aceste grupări au fost corelate între ele și, de asemenea, corelate cu diagnosticul histologic.

Lucrarea dată reprezintă un studiu de tip retrospectiv, datele fiind selectate din analiza minuțioasă a fișelor de observație, iar aceste date au fost colectate după ce biopsia transrectală ecoghidată a prostatei a fost efectuată, și după primirea rezultatelor histologice.

Efectuarea biopsiei a avut loc sub controlul anestezic al preparatului Cathegel, un gel ce conține clorhidrat de lidocaină și clorhidrat de clorhexidină, anestezia fiind efectuată cu 10 min înainte de efectuarea procedurii. Înainte de efectuarea procedurii, pacienților li se interzice să administreze preparate anticoagulante și se recomandă efectuarea evacuării sistemului digestiv, fie prin metoda medicamentoasă sau prin efectuarea clistirelor evacuatorii. De asemenea, este recomandat să sisteze alimentația cu minim 12 ore prealabil procedurii. Se efectuează și atibioticoprofilaxia cu un antibiotic de spectru larg.

Datele investigate au fost prelucrate computerizat în mod statistic, folosind MS Excel, cu ajutorul tabelele pivot. Pentru compararea și prelucrarea datelor s-au utilizat funcții din MS Excel și anume „AVERAGE” pentru a calcula valorile medii.

Rezultate

Pacienții supuși procedurii de diagnostic studiată au vârsta cuprinsă între 50 și 90 de ani cu o medie de 68 de ani și o medie a PSA-ului de 26,28 ng/ml. Toți pacienții cărora li s-a efectuat biopsia transrectală ecoghidată a prostatei au fost repartizați în categorii de vârstă, după cum este specificat în tabelul 1, iar, conform acestor categorii, a fost calculată valoarea medie a nivelului de PSA, respectiv pentru pacienții ce se află în intervalul de vârstă de 50-60 de ani s-au depistat valori de 19,29 ng/ml, pentru cei ce se află în intervalul de 61-70 de ani – un PSA de 23,71 ng/ml, la intervalul de 71-80 de ani valoarea medie a PSA-ului este de 32,66 ng/mș și la cei de 80 de ani și mai mult 41,7 ng/ml.

Tabelul 1

Nivelul mediu de PSA și numărul de pacienți conform repartizării pe vârstă

| Vârsta (ani) | Nr. de pacienți | PSA mediu (ng/mL) |
|--------------|-----------------|-------------------|
| 50-60 | 14,9% (n=55) | 19,29 |
| 61-70 | 52,71% (n=194) | 23,71 |
| 71-80 | 27,99% (n=103) | 32,66 |
| >80 | 4,35% (n=16) | 41,7 |

Notă: PSA – Prostate Specific Antigen

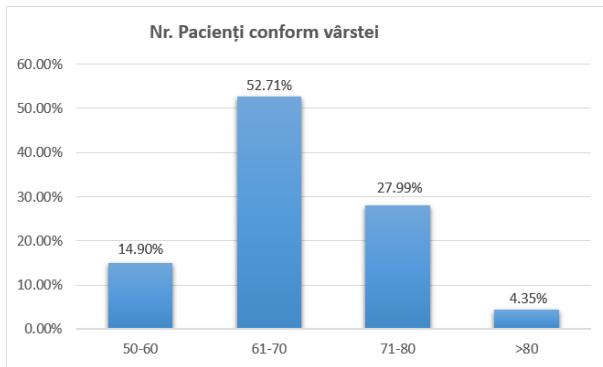


Figura 1. Numărul de pacienți conform vârstei

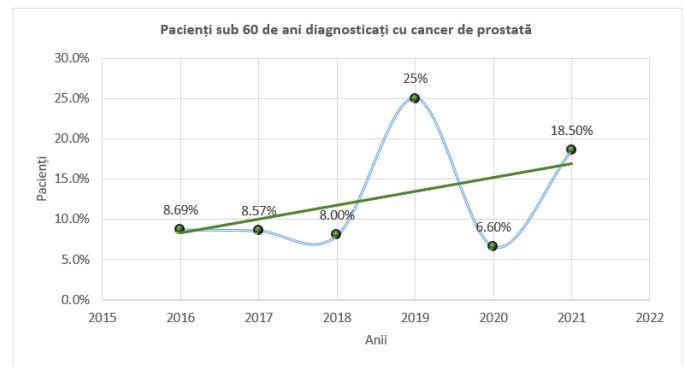


Figura 2. Pacienți sub 60 de ani diagnosticați cu cancer de prostată

Se atestă că cel mai mare număr de pacienți ce fac parte din studiul de cercetare se încadrează în categoria de vârstă 61-70, cu un procentaj de 52,71%, ceea ce putem observa și în figura 1.

Pacienții au fost repartizați conform nivelului de PSA identificat la examenul de laborator conform următoarelor nivele: mai mic de 4 ng/ml, 4.1 – 10.0 ng/ml, 10.1 – 20.0 ng/ml, 20.1 – 40.0 ng/ml și nivel mai mare de 40 ng/ml. La un nivel mai mic de 4 ng/ml, valoarea medie a PSA este de 2.15 ng/ml, într-un interval de 4.1 – 10.0 ng/ml, valoarea medie înregistrată este 7.57 ng/ml, la intervalul 10.1 – 20.0 ng/ml s-a identificat o valoare medie de 14.04 ng/ml, la un interval de 20.1 – 40.0 s-a identificat o valoare medie de 28.55 ng/ml, iar la valorile mai mari de 40 ng/ml s-a identificat o valoare egală cu 73.4 ng/ml. Aceste date le putem observa în tabelul 2. De asemenea, 33.69% din pacienți au un PSA în intervalul de 10.1 – 20.0 ng/ml.

Tabelul 2

Repartizarea nivelului de PSA mediu conform grupelor.

| PSA (ng/mL) | Nr. Pacienți | Valoarea medie PSA (ng/mL) |
|-------------|----------------|----------------------------|
| <4 | 1.63% (n=6) | 2.15 |
| 4.0 – 10.0 | 26.08% (n=96) | 7.57 |
| 10.0 – 20.0 | 33.69% (n=124) | 14.04 |
| 20.0 - 40.0 | 18.75% (n=69) | 28.55 |
| >40 | 19.83% (n=73) | 73.4 |

Notă: PSA – Prostate Specific Antigen

În cadrul studiului s-a evaluat și interpretarea histopatologică a materialului biologic colectat. Astfel, s-au inclus în

Tabelul 3

Distribuția stratificată a diagnosticului histopatologic conform PSA

| PSA (ng/mL) | Adenocarcinom | HBP | ASAP | Nr. cazuri |
|--------------|----------------|----------------|---------------|------------|
| <4 | 50% (n=3) | 33.3% (n=2) | 16.7% (n=1) | 6 |
| 4.1 – 10.0 | 41.7% (n=40) | 47.9% (n=46) | 10.4% (n=10) | 96 |
| 10.1 – 20.0 | 50.4% (n=63) | 30.4% (n=38) | 19.2% (n=24) | 125 |
| 20.1 - 40.0 | 65.6% (n=44) | 22.4% (n=15) | 12% (n=8) | 67 |
| >40 | 86.5% (n=64) | 10.8% (n=8) | 2.7% (n=2) | 74 |
| Total | 58.15% (n=214) | 29.62% (n=109) | 12.23% (n=45) | 368 |

Notă: ASAP – Atypical Small Acinar Proliferation, HBP – hiperplazie benignă de prostată, PSA – prostate specific antigen

studiu 3 tipuri de diagnostic histopatologic: Adenocarcinom, Hiperplazie Benignă de Prostată (HBP) și ASAP. Respectiv, conform tabelului 3, putem observa că metoda evaluată ne permite diagnosticarea CP și a stărilor pre-canceroase în procentaj de 70.38% (58.15% + 12.23%).

În cadrul studiului s-a identificat că în perioada 2016 – 2018 au fost diagnosticați cu CP 7 pacienți, ceea ce constituie 8.53% din cei 82 de pacienți cu CP depistați în același interval. În intervalul de timp 2019 – 2021 s-au depistat 22 pacienți cu vârsta mai mică sau egală cu 60 de ani, ceea ce constituie 16.67% din 132 de pacienți depistați cu diagnosticul de CP. Rata de identificare a CP a crescut cu 8.14% în anii 2019 – 2021. Astfel, în Figura 2 avem reprezentat numărul de pacienți depistați per ani calendaristici: 2 în anul 2016, 3 în anul 2017, 2 în anul 2018, 10 în anul 2019, 2 în anul 2020 și 12 în anul 2021.

Discuții

Biopsia ecoghidată a prostatei rămâne a fi standardul de aur în diagnosticul CP, ceea ce ne demonstrează atât rezultatele obținute în cadrul acestui studiu, cât și literatura de specialitate studiată.

În cadrul studiului PROMIS, Brown LC și coaut. au evaluat un număr de 576 de pacienți pentru a evalua comparativ: rata de detecție a biopsiei transrectale ecoghidate de sine stătător cu rata de detecție a cancerului de prostată atunci când în stabilirea diagnosticului sunt implicate tehnici multiparametrice de Imagistică prin Rezonanță Magnetică. Brown LC și coaut au publicat următoarele date: biopsia transrectală ghidată ultrasonografic are o prevalență în detectarea cazurilor semnificative de CP de 40%, o sensibilitate de 48% și o specificitate de 96% [9].

Banov P. și coaut. au identificat o rată de diagnosticare a CP în valoare de 42.3%. Vârsta medie a pacienților a fost evidențiată ca fiind 70 de ani cu o medie PSA de 89.90 ng/mL. La fel ca și în lucrarea prezentă, Banov și coaut. au depistat că la pacienții cu nivelul de PSA în intervalul 10 – 40.0 se încadrează cei mai mulți pacienți și anume 23.1% [10].

Di Franco C. și coaut., într-un studiu retrospectiv în cadrul căruia au fost evaluați 219 pacienți, au evidențiat că 30% din subiecții studiului au fost diagnosticați cu CP, dintre care 34.26% au fost diagnosticați cu ajutorul metodei de biopsie transrectală ecoghidată. Vârsta medie a pacienților din cadrul studiului lui Di Franco și coaut. este similar cu vârsta medie a pacienților din studiul prezentat de noi și reprezintă 68 de ani [11].

Într-un alt studiu retrospectiv, efectuat de Lu și coaut., s-au evaluat 452 pacienți cărora li s-a efectuat biopsia transrectală ecoghidată, dintre care 56.3% au fost diagnosticați cu CP. Nivelul mediu de PSA, identificat de Lu și coaut., este de 22.0 ng/mL, iar cel identificat în studiul de față este de 26.28 ng/mL. Spre deosebire de studiul de față, Lu și coaut. au identificat o diferență semnificativă între repartizarea pacienților conform nivelurilor de PSA, cu o rată de identificare la pacienții cu nivel de PSA mai mic decât 10 ng/mL și la cei cu PSA între 10 – 20 ng/mL de 46% (pentru ambele subgrupe), la cei cu PSA între 20 – 100 ng/

mL, rata de identificare fiind de 72.6 % [12].

Un studiu efectuat preponderent în baza pacienților din populația asiatică înglobează 804 pacienți cărora li s-a efectuat biopsia transrectală. Lee A. și coaut. au identificat că la 83.7% dintre pacienții diagnosticați cu CP li s-a efectuat biopsia trans-rectală în 12 incidente. Acest studiu demonstrează nivele de sensibilitate, specificitate și valoare predictivă pozitivă în grupul de pacienți cu modificări la examenul digital rectal și un nivel a PSA mai mare de 20.00 ng/mL și corespund ulterior: 76.8%, 75.0% și 88.9%, respectiv [13].

Concluzii

Cancerul de prostată reprezintă o problemă stringentă a medicinei care necesită monitorizare continuă. Pacienții supuși primordial riscului sunt cei care au o vârstă cuprinsă între 60-80 de ani. Nivelul PSA-ului este un marker de screening utilizat pe larg pentru depistarea precoce a CP, însă un nivel de PSA mare nu confirmă sau infirmă neapărat prezența CP. De asemenea, un nivel de PSA mai mic de 4 ng/mL nu exclude diagnosticul de CP la un pacient. Biopsia ne permite să evidențiem nu doar prezența cancerului, dar și depistarea stadiilor precanceroase. În contextul procesului activ de screening a cancerului de prostată, în rândurile pacienților sub 60 de ani, s-a evidențiat o rată de identificare cu tendință de creștere.

Bibliografie

1. Rebello RJ, Oing C, Knudsen KE, et al. Prostate cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):9. Published 2021 Feb 4. doi:10.1038/s41572-020-00243-0
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019;144(8):1941-1953. doi:10.1002/ijc.31937
3. Cancer Tomorrow. *gco.iarc.fr*. Accessed March 21, 2023. https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/bars?mode=cancer&populations=498&cancers=27&multiple_populations=0&multiple_cancers=1&sexes=1&years=2025&types=1
4. Wang L, Lu B, He M, Wang Y, Wang Z, Du L. Prostate Cancer Incidence and Mortality: Global Status and Temporal Trends in 89 Countries From 2000 to 2019. *Front Public Health*. 2022;10:811044. Published 2022 Feb 16. doi:10.3389/fpubh.2022.811044
5. Hoffman RM. Screening for Prostate Cancer.; Accessed March 3, 2023. <https://www.uptodate.com/contents/screening-for-prostate-cancer>
6. Jain MA, Leslie SW, Amit S.; *StatPearls 202*; Prostate Cancer Screening. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556081>
7. Benway BM, Andriole GL. Prostate Biopsy; Accessed February 20, 2021. <https://www.uptodate.com/contents/prostate-biopsy>
8. Yang XJ. Interpretation of Prostate Biopsy.; Accessed 16 February, 2022. <https://www.uptodate.com/contents/interpretation-of-prostate-biopsy>
9. Brown LC, Ahmed HU, Faria R, et al. Multiparametric MRI to improve detection of prostate cancer compared with transrectal ultrasound-guided prostate biopsy alone: the PROMIS study. *Health Technol Assess*. 2018;22(39):1-176. doi:10.3310/hta22390
10. Banov P, Ceban E, Dumbraveanu I, Calin MT, Tanase A. Rolul Biopsiei Ecoghidate În Diagnosticul Cancerului de Prostată. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2017;3(55):249-254
11. Di Franco CA, Jallous H, Porru D, et al. A retrospective comparison between transrectal and transperineal prostate biopsy in the detection of prostate cancer. *Arch Ital Urol Androl*. 2017;89(1):55-59. Published 2017 Mar 31. doi:10.4081/aiua.2017.1.55
12. Lu M, Luo Y, Wang Y, Yu J, Zheng H, Yang Z. Transrectal versus transperineal prostate biopsy in detection of prostate cancer: a retrospective study based on 452 patients. *BMC Urol*. 2023;23(1):11. Published 2023 Jan 28. doi:10.1186/s12894-023-01176-y
13. Lee A, Chia SJ. Contemporary outcomes in the detection of prostate cancer using transrectal ultrasound-guided 12-core biopsy in Singaporean men with elevated prostate specific antigen and/or abnormal digital rectal examination. *Asian J Urol*. 2015;2(4):187-193. doi:10.1016/j.ajur.2015.08.003

Recepționat – 12.05.2023, acceptat pentru publicare – 16.07.2023

Autor corespondent: Pavel Banov, e-mail: pavel.banov@usmf.md

Declarația de conflict de interese: Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Declarația de finanțare: Autorii declară lipsa de finanțare.

Citare: Banov P, Valache M, Galescu A, Ceban E. Cancerul de prostată și relațiile dintre antigenul specific prostatic, biopsia transrectală și interpretarea histologică [Prostate cancer and the relevance of prostate specific antigen level, transrectal ultrasound biopsy and histological results]. *Arta Medica*. 2023;87(2):96-99.



DOI: 10.5281/zenodo.8213176

UDC: 616.61-006.6-089.87

NEFRECTOMIA PARȚIALĂ: ANALIZA REZULTATELOR DE 10 ANI

PARTIAL NEPHRECTOMY: ANALYSIS OF 10-YEAR OUTCOMES

Andrei Galescu^{1,2}, Mihaela Ivanov^{1,2}, Mihail Șadurov², Pavel Banov^{1,2}, Andrei Bradu^{1,2}, Emil Ceban¹

¹ Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

² Secția de urologie, Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Obiective. Nefrectomia parțială este considerată standardul în tratamentul masei tumorale renale cT1 și pacienților cu carcinom cu celule renale ≥ 4 cm. Scopul studiului a fost evaluarea rezultatelor chirurgicale și oncologice la pacienții cu tumori renale și formularea de strategii optime pentru pacienții cu cancer renal localizat.

Metode. Studiul retrospectiv a fost realizat pe un lot de 86 de pacienți cu tumoră renală, care au fost supuși nefrectomiei parțiale deschise în perioada 2014-2023, în cadrul Clinicii de urologie a IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”.

Rezultate. Metoda de elecție chirurgicală a fost bazată pe volumul relativ mic al formațiunii de volum < 7 cm și de localizare, obținând o rată de supraviețuire de 100%, în timp de 10 ani.

Concluzie. Nefrectomia parțială asociată cu ischemia caldă este valoroasă atunci când presupunem că vor surveni complicații intraoperatorii și o reconstrucție dificilă a rinichilor din cauza complexității tumorii.

Cuvinte cheie: rinichi, tumoră, carcinom, ischemie caldă, nefrectomie

Summary

Objectives. Partial nephrectomy is considered the standard of care in patients with cT1 renal tumor masses and in patients with renal cell carcinoma ≥ 4 cm. The aim of the study was the evaluation of surgical and oncological outcomes in patients with renal tumors of optimal strategies for patients with localized renal cancer.

Methods. The retrospective pilot study based on a group of 86 patients who underwent surgical intervention by open partial nephrectomy during 2014-2023, at the Department of Urology the "Timofei Moșneaga" Republican Clinical Hospital.

Results. The choice of surgery method was based on the relatively small volume of the tumor < 7 cm and its localization, obtaining a survival rate of 100% during 10 years.

Conclusions. Partial nephrectomy with warm ischemia is valuable when we assume that intraoperative complications and a difficult reconstruction of the kidneys can occur due to the complexity of the tumor ensuring a low risk of intraoperative bleeding.

Keywords: kidney, tumor, carcinoma, warm ischemia, nephrectomy

Introducere

Cancerul de rinichi este al 14-lea cel mai frecvent cancer din lume, iar incidența sa globală în 2008 a fost estimată la 273518 persoane. Incidența este mai mare în Europa, America de Nord și Australia și cea mai scăzută în India, Japonia, Africa și China [1, 2].

Incidența tumorilor în Republica Moldova, conform datelor statistice în perioada anilor 2014-2022, oferite de către Biroul Național de Statistică al Republicii Moldova, a constituit 349 la 100000 de persoane pe an, dintre care 9,3 la 100000 de pacienți pe an au fost diagnosticați cu tumori maligne renale (figura 1) [2, 3].

Nefrectomia parțială (NP) este considerată standardul de îngrijire la pacienții cu mase tumorale renale cT1, obținând rezultate oncologice echivalente în comparație cu nefrectomia radicală (RN) și la pacienții cu carcinom cu celule renale (RCC) ≥ 4 cm [4].

Carcinomul renal (RC) reprezintă aproximativ 90-95% din totalul tumorilor renale și afectează aproximativ 25-30% din totalul pacienților diagnosticați cu metastaze. Factorii

de risc cel mai frecvent întâlniți pentru carcinomul renal includ fumatul, obezitatea și hipertensiunea arterială. Dovezi acumulate sugerează că sedentarismul, consumul de alcool, numărul mare de nașteri la femei și expunerea profesională la tricloretilenă pot juca, de asemenea, un rol etiologic în dezvoltarea acestei afecțiuni. În multe țări, rata de incidență a cancerului renal a înregistrat o creștere, în timp ce mortalitatea asociată acestuia a scăzut, în special în țările mai dezvoltate. Pe măsură ce populația îmbătrânește și crește în număr, se estimează că incidența absolută a cancerului renal va continua să crească [2, 5].

Cel mai frecvent tip de patologie a fost oncocitomul (44,5%) [6]. Bauman și colab. au raportat că 28,6% dintre masele benigne din cohorta lor au fost clasificate ca angiomiolipom și 49,2% dintre leziuni au fost oncocitom, în timp ce Jeon și colab. au raportat distribuții de 43,2% angiomiolipom și 13,6% oncocitom [6].

Incidența RCC a crescut în ultimele patru decenii; începând de la mijlocul anilor 90 s-a înregistrat o creștere mai rapidă a diagnosticului. NP este metoda preferată în

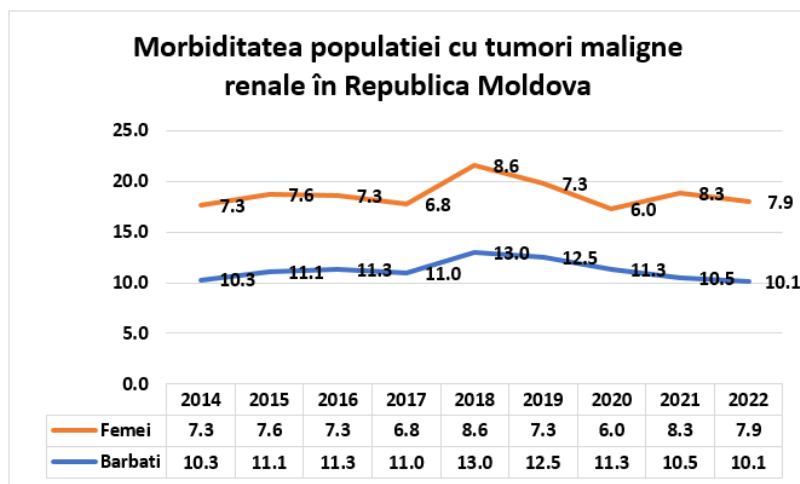


Figura 1. Morbiditatea populației cu tumori maligne renale la 100000 de persoane pe an în Republica Moldova evaluată în perioada 2014-2022 [3].

tratamentul tumorilor renale mici și ținta clinică este de a lăsa cât mai mult parenchim renal funcțional, fără a se ocoli principiile oncologice. Odată cu creșterea experienței chirurgicale, au fost abordate și leziuni infiltrante mai mari și mai profunde, necesitând acces chirurgical la sistemul pelvicaliceal pentru a asigura margini adecvate de rezecție tumorală [2].

S-au studiat subtipurile RCC într-o cohortă de 290 de pacienți care au suferit nefrectomie parțială sau radicală la o singură instituție. Dintre acești pacienți, RCC papilar cu celule clare a fost al patrulea cel mai frecvent subtip histologic (4,1%), după celulele clare (70%), papilar (16%) și cromofob (5,9%) [7]. Un alt studiu a raportat o serie de 28 de pacienți cu RCC papilar cu celule clare. Incidența a fost de 4,3% în rândul cazurilor de cancer renal din instituția lor [8]. Într-un studiu de cohortă, 90 de pacienți (4,7%) au avut diagnosticul de RCC papilar cu celule clare din 1927 de pacienți cu diagnosticul de RCC care au suferit nefrectomie parțială sau radicală în perioada de timp studiată. Deși a fost descris și acceptat doar recent de către Organizația Mondială a Sănătății, RCC papilar cu celule clare este un subtip histologic mai frecvent decât se credea anterior [7].

În alt studiu de cohortă, s-a constatat că 91,1% din cazuri sunt pT1. Stadiul patologic al RCC papilar cu celule clare a fost pT1 în 80-100% din cazuri. În ceea ce privește gradul patologic, 96,7% dintre pacienți cu RCC papilar cu celule clare au fost de gradul 1 sau 2. Într-o serie de 36 de pacienți cu RCC papilar cu celule clare, Aydın și colab. au raportat că 100% au fost de grad patologic 1 sau 2 [2, 7].

Pacienții cu RCC de 4 cm fără metastaze la diagnosticare au riscuri neneglijabile de stadializare a tumorii (4%) și recidivă a bolii (7,5%) [9].

Pacienții cu tumori de grad înalt și tumori superioare pT3 au avut un risc ridicat de agravare a ratei filtrării glomerulare (RFG), ceea ce sugerează că este necesară o monitorizare atentă pentru astfel de pacienți după PN, chiar dacă se obține un prognostic bun la pacienții cu RCC clinic T1. Rinichiul solitar, prezența insuficienței renale, multifocalitatea, tumora bilaterală, stadiul pT ridicat, tumora de grad înalt, marginea chirurgicală pozitivă sunt predictorii semnificativi pentru RFG. În total, 39 (3,1%) pacienți, inclusiv 10 (0,8%)

cu recurență locală, 5 cu recurență la nivelul rinichiului ipsilateral și 28 cu alte organe sau ganglioni limfatici, au avut recurență [10].

Diagnosticul crescut al tumorilor renale în stadiul incipient, în tandem cu progresele în tehnicile chirurgicale de prevenire a leziunii renale ischemice și rezultatele oncologice actuale echivalente cu rezultatele nefrectomiei radicale (NR) pe termen mediu-lung, au crescut interesul pentru NP la nivel mondial [2].

Excizia chirurgicală este considerată cea mai eficientă în tratamentul tumorilor renale. În prezent, nefrectomia parțială (NP) este recomandată față de nefrectomia radicală pentru tratamentul tumorilor renale în stadiul T1, prezentând rezultate oncologice echivalente. În special, nefrectomia parțială a devenit terapia standard de aur pentru mase renale mici, deoarece s-a demonstrat că nefrectomia parțială îmbunătățește funcția renală pe termen lung în comparație cu nefrectomia radicală. NP a fost mai frecvent rezervată pacienților cu scor PADUA mai mare sau rinichi solitar și în cazul indicațiilor imperative [4, 11].

Pentru masele renale T1a, nefrectomia parțială este puternic sugerată. Numeroase studii au subliniat calitatea ischemiei pentru a maximiza funcția renală rămasă, iar de atunci au fost implementate diverse tehnici. A fost sugerată tehnica de clampare vasculară selectivă, în care chirurgul fixează ramurile arterelor renale de masă în timpul rezecției [12].

Nefrectomia parțială deschisă cu mini-flancul coastei a 12-a și cu timp de ischemie zero pentru mase renale mici, au rezultate satisfăcătoare cu păstrarea funcției renale și o cicatrice cosmetică. O nefrectomie parțială deschisă cu acces minim este o abordare rapidă, sigură și ușoară din punct de vedere tehnic pentru mase renale mici și rămâne o opțiune de tratament importantă și viabilă [13].

Tipurile de ischemie renală pentru păstrarea funcției renale în intervenția chirurgicală care economisește nefronul a fost un subiect controversat de zeci de ani. Mai mulți factori, inclusiv timpii de ischemie mai mici de 25 min, sunt cunoscuți a fi importanți pentru menținerea funcției renale [2, 12].

„Trifecta” este o măsură sumară a rezultatului după

nefrectomia parțială (NP) care cuprinde trei parametri: margine chirurgicală negativă, timpul ischemiei calde < 25 min și absența complicațiilor urologice [14].

Acum se recomandă un timp de ischemie caldă (WIT) mai scurt de 25 min pentru a reduce afectarea rinichilor; cu toate acestea, WIT exact și detrimentul său asupra funcției renale sunt încă controversate. Gong și colab. au raportat că numai ocluzia arterei renale ar putea asigura o funcție renală postoperatorie mai favorabilă decât ocluzia atât a arterei, cât și a venei [11].

Clamparea hilară este tehnica standard în nefrectomia parțială, deoarece reduce pierderea de sânge intraoperatorie, îmbunătățește vizibilitatea și, prin urmare, permite excizia precisă a tumorii. Ischemia în timpul clampării hilare, totuși, provoacă leziuni renale, în principal din cauza leziunii de re-perfuzie, vasoconstricției și obstrucției a vaselor de către celulele epiteliale care se desprind. Scăderea funcției renale este una dintre cele mai grave și îngrijorătoare sechele ale intervenției chirurgicale pentru cancerul de rinichi, deoarece boala cronică de rinichi crește riscul de mortalitate și morbiditate. În general, funcția renală scade cu aproximativ 10% după nefrectomie parțială [11].

Sunt efectuate multe studii privind efectul tipului ischemic asupra funcției renale. Mai multe studii privind nefrectomia parțială asistată de robot sau laparoscopică au raportat că tehnici precum *off-clamping*, *clamping* selectiv sau *on-clamping* nu afectează rezultatele funcționale. Dimpotrivă, unele studii oferă dovezi susținând ipoteza că tehnicile de ischemie precum ischemia rece, *off-clampingul* sau *clampingul* vascular selectiv sunt benefice pentru păstrarea funcției renale postoperatorii [11, 12].

Nefrectomia parțială deschisă, fără clamparea pediculului renal sau renorafie, ar putea fi efectuată în siguranță pentru tumorile renale \geq T1b, chiar și atunci când tumorile au fost în întregime endofitice și situate aproape de pediculul renal. S-a observat o ușoară reducere perioperatorie a GFR. Deși indicațiile chirurgicale trebuie luate în considerare cu atenție în aceste cazuri, nefrectomia parțială deschisă fără clampare și renorafie este o procedură fezabilă pentru pacienții cu tumori renale \geq T1b [15].

În ceea ce privește rezultatul funcțional, NP a permis o bună păstrare a RF la pacienții cu o pierdere a GFR de aproximativ 12% la 2 ani de la intervenție chirurgicală [16].

Extravazarea urinei din plagă postoperatorie este o complicație importantă clinic, care afectează negativ recuperarea pacientului și este raportat că apare de la 0,8% până la 15,2% dintre pacienți [2].

În cadrul studiului condus de Steward JE et, al 2021, se descrie că supraviețuirea fără recidivă și globală la 5 ani pentru pacienții cu RCC papilar cu celule clare T1/T2 este de 90,5% și, respectiv, 96,5%. Pentru boala T3/T4, supraviețuirea fără recidivă și supraviețuirea globală au fost de 81,2 și, respectiv, 94,3%. Acest studiu nu a specificat dacă boala este recurență locală sau la distanță. Wong și colab. au comparat rezultatele de supraviețuire ale pacienților cu RCC cu celule clare, RCC papilar și RCC cu celule clare papilare și nu au găsit diferențe în supraviețuirea fără progresie și supraviețuirea globală pe analiza univariabilă sau multivariabilă [2, 7].

Scopul studiului: Evaluarea rezultatelor chirurgicale și oncologice la pacienții cu tumori renale și formularea de strategii optime pentru pacienții cu cancer renal localizat.

Materiale și metode

A fost realizat studiul retrospectiv descriptiv, pe un lot de 86 de pacienți, 44 de femei și 42 bărbați, cu diagnosticul de formațiune de volum al rinichiului, care au fost investigați clinic, paraclinic și supuși intervenției chirurgicale prin nefrectomie parțială deschisă în Clinica de urologie și nefrologie chirurgicală a IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga” în perioada anilor 2014-2023.

Variabilele studiate au inclus datele demografice ale pacienților, cum ar fi vârsta, sexul, greutatea, înălțimea, indicele de masă corporală (IMC), afecțiunile medicale comorbide, cum ar fi diabetul zaharat și hipertensiunea arterială, caracteristicile tumorii precum dimensiunea tumorii și localizare, scorul de nefrometrie, scorul PADUA, utilizat pentru evaluarea complexității tumorii și scor R.E.N.A.L., în precizarea rezultatelor intra- și postoperatorii la pacienții cu nefrectomie parțială, date intraoperatorii, cum ar fi timpul operator total, timpul de WIT, pierderea de sânge estimată și rata de transfuzie, rezultatele postoperatorii cum ar fi durata spitalizării, datele morfopatologice, margini chirurgicale.

Tumorile renale complexe sunt, de obicei, definite ca cele care au un scor PADUA \geq 8 și scor RENAL \geq 10 [4].

Cele mai comune modalități de imagistică preoperatorie au fost doar tomografia computerizată (CT) și CT în asociere cu ultrasonografia. Aceste două modalități combinate au fost utilizate în mai mult de 70% din toate cazurile de NP din 2014 până în 2023.

Tehnica chirurgicală: Decizia de a efectua clamparea arterei renale versus intervenția chirurgicală fără clampare a fost la discreția individuală a chirurgilor, folosind fie abord retroperitoneal, fie abord transperitoneal. O manșetă de grăsime care acoperă tumora a fost păstrată pentru stadializarea patologică corectă. În cazul clampării arterei renale, clemele bulldog vasculare au fost aplicate pe arteră, după care a fost realizată excizia tumorii. În cazul procedurii fără clampare, s-a efectuat o compresie manuală a parenchimului, pentru a circumscrie tumora și, prin urmare, controlul sângerării. Excizia tumorii a fost finalizată folosind o combinație de electrocauterizare, disecție ascuțită și contonată, păstrând câțiva milimetri de parenchim renal în jurul tumorii. S-a îndepărtat leziunea cu o marjă de siguranță peritumorală de 5-10 mm.

Renorafia a fost efectuată prin suturarea patului renal folosind sutură Vicryl 1-0. Nu au fost folosite ecografie intraoperatorie pentru a determina marginile tumorii, sau orice dispozitiv de etanșare precum fascicul de argon, etc., și nici nu s-a aplicat gheață pe suprafața rinichilor pentru ischemia rece.

Analiza statistică: Analiza datelor statistice a fost efectuată folosind analiza dispersională unifactorială efectuată în baza de date *Microsoft Excel 2019*. Datele au fost exprimate ca medie \pm eroare standard sau ca procentaj al rezultatelor, fiind evaluate datele până și după tratamentul chirurgical.

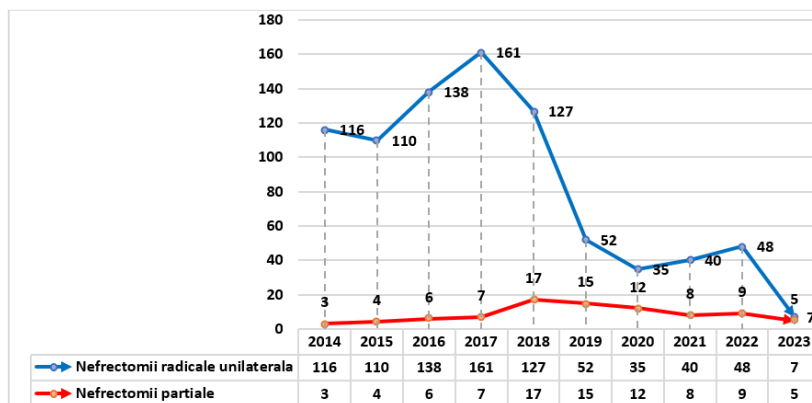


Figura 2. Intervenții chirurgicale la pacienți cu tumori renale, efectuate în cadrul Clinicii de urologie, IMSP Spitalul Clinic Republican "T. Mosneaga", în perioada 2014-2023.

Tabelul 1

Datele demografice și factorii preoperatorii la pacienți cu tumori renale

| Indici preoperatorii | Valori |
|--|------------|
| RENAL scor, SD | 7,12±1,6 |
| PADUA scor, SD | 3,5±1,1 |
| Dimensiunile tumorii (%) | |
| ≤ 4 cm | 62 (72%) |
| 5-7 cm | 20 (23%) |
| ≥ 8 cm | 4 (5%) |
| Vârsta, ani SD | 53±14 |
| Sex (%) | |
| Feminin | 44 (51,1%) |
| Masculin | 42 (48,8%) |
| Abordul chirurgical, retroperitoneal n (%) | 81 (94,1%) |
| Proces tumoral malign n (%) | 57 (66%) |
| Stadiul tumoral n (%) | |
| T1a | 38 (67%) |
| T1b | 17 (30%) |
| T2a | 1 (2%) |
| T3a | 1 (2%) |
| Comorbidități n (%) | |
| DZ | 12 (14%) |
| HTA | 49 (57%) |
| Obezitate | 16 (19%) |

Rezultatul primar al studiului a fost compararea variabilelor preoperatorii, intra- și postoperatorii, cum ar fi marginile chirurgicale pozitive, pierderea de sânge, timpul operator, complicațiile postoperatorii, etc.

Rezultate

În cadrul perioadei de studiu, s-au realizat un total de 920 de intervenții chirurgicale la pacienți diagnosticați cu tumori renale. Dintre acestea, doar în 9,34% din cazuri s-au efectuat nefrectomii parțiale, în timp ce restul de 834 de intervenții chirurgicale au constat în nefrectomii radicale deschise (figurii 2).

În analiza finală a studiului dat, au fost incluse 86 de nefrectomii parțiale. Sistematizând datele, s-a observat o incidență crescută în grupul de vârstă 40-60 de ani, cu prevalența sexului feminin, iar în cazul grupului de vârstă 60-80 de ani prevalează sexul masculin. Analizând lotul total de pacienți examinați, s-a evidențiat incidența aproximativ egală atât la femei, cât și la bărbați, ce constituie 51% din cazuri și respectiv 49% cazuri (tabelul 1).

Evaluând comorbiditățile prezente la pacienții din lotul examinat, s-a stabilit prezența în 57% din cazuri a hipertensiunii arteriale. În cazul lotului propus către studiu, la pacienții cu diagnosticul confirmat histologic de cancer renal cu celule clare, indicele IMC în medie a constituit 31,1 kg/m². Conform clasificării obezității, pacienții au prezentat gradul I de obezitate, constituind 21% din toți pacienții care au suportat NP deschisă.

În cazul nefrectomiei parțiale deschise efectuate la un pacient diagnosticat cu tumoră renală a unicului rinichi chirurgical, au fost prezente complicațiile postoperatorii cauzate de prezența comorbidităților pacientului ca diabet zaharat (DZ) tip II non-insulinodependent, hipertensiune arterială (HTA) gr. III risc adițional înalt, insuficiență cardiacă (IC) III NYHA (figura 3).

Complexitatea anatomică a tumorii, definită de scorul PADUA, și un GFR preoperator mai scăzut, au fost identificați ca predictori ușori semnificativi ai riscului injuriei renale acute postoperatorie precoce, dar nu a scăderii GFR pe termen lung.

Beneficiile NP pentru tumorile complexe au fost evidențiate într-o revizuire sistematică (scor PADUA > 5, scor RENAL ≥ 7), cu beneficii raportate, inclusiv reduceri ale pierderilor de sânge și ale duratei spitalizării, precum și în complicațiile intraoperatorii și ratele de transfuzie și complicațiile postoperatorii.

Nu au fost observate diferențe între scorul nefrometriei RENAL și dimensiunea tumorii în ceea ce privește caracteristicile tumorii, la fel și în cazul procedurii fără WIT efectuate, raportul în dependență de rinichiul afectat (drept/stâng) fiind de aproximativ 30% cazuri. În ceea ce privește complexitatea tumorii măsurată prin scorul de nefrometrie R.E.N.A.L, NP cu ischemie caldă a fost mai complexă (scor mediu 7,05±1,7) comparativ cu grupul fără ischemie caldă (scor mediu 6,1±1,5). Acest lucru s-a datorat în principal dimensiunii medii mai mari de 4,71 ± 1,31 cm în cazul NP



CT preoperator al organelor abdominale
Figura 3. Investigația imagistică CT a organelor abdominale efectuată pre- și postoperator nefrectomiei parțiale pe stânga [2].

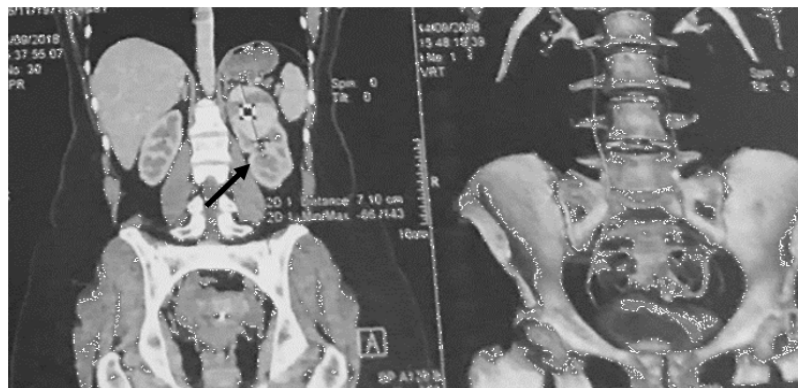


Figura 4. CT a organelor abdominale cu substanța de contrast. Formațiune de volum a rinichiului stâng [2].

Tabelul 2

Indicii postoperatorii la pacienții supuși nefrectomiei parțiale

| Indicii postoperatorii | Valori |
|---|--------------|
| Timpul mediu al intervenției, min SD | 100,9±23,3 |
| Ischemia caldă, min SD | 14,8±4,2 |
| Volumul mediu al hemoragiei i/o, ml | 30 (70–1300) |
| Incizii adiționale, n | 0 |
| Conversii spre nefrectomie radicală, n | 0 |
| Transfuzii de sânge i/o, n (%) | 2 (2,32%) |
| Transfuzii de sânge p/o, n (%) | 13 (15,1%) |
| Margini de rezecții pozitive | 0 |
| Complicații p/o, n (%) | |
| Hemoragie | 1 (1,16%) |
| Supurarea plăgii | 0 |
| Reacție adversă a firelor de sutură | 1 (1,16%) |
| Extravazarea urinei | 0 |
| Fistula urinară | 0 |
| RFG scăzută | 7 (8,1%) |
| Diagnosticul patologic al cancerului renal, n (%) | |
| Carcinomul renal cu celule clare | 52 (60,4%) |
| Carcinomul renal papilar | 2 (2,32%) |
| Carcinomul renal cromofob | 2 (2,32%) |
| Altele | 1 (1,16%) |

cu WIT, comparativ cu nefrectomia parțială fără clampare, cu dimensiunea medie de 3,81 ± 1,0 cm.

Coresponderea criteriilor "trifecta" de efectuare a exciziei sigure a leziunii, cu timp minim de ischemie caldă (< 25 minute) și fără complicații postoperatorii a fost determinată la tumorile de dimensiuni > 7 cm.

Procedura fără WIT a fost efectuată la 60 de pacienți, în timp ce clamparea arterei renale a fost aplicată la 26 de pacienți. Nu a existat o diferență semnificativă între nefrectomiile parțiale cu ischemie caldă și fără, în scăderea funcției diferențiale a rinichilor operați.

Toate marginile de rezecție tumorală au fost negative din punct de vedere oncologic și doar în 2% cazuri au fost efectuate transfuzie de sânge intraoperator.

Deschiderea peritoneului sau pleurei nu s-a întâlnit în niciun caz. După obținerea accesului către rinichi, incizia fasciei Gerota, s-a mobilizat ureterul, selectiv artera renală pentru a proteja pediculul renal de rănire.

Imagistica preoperatorie oferă un ghid al numărului de artere și vene prezente (figura 4). Adesea, o arteră renală principală poate avea ramuri aproape de hilul renal (aspect de „furculiță”), astfel două artere renale pot prezenta, de fapt, ramuri din aceeași arteră renală. De aceea, este important de a diferenția pentru identificarea unui „vas tumoral”.

În urma sistematizării datelor studiului, s-a stabilit că, în cazul tumorilor de dimensiuni până la 7 cm în diametru, incidența cancerului renal este foarte înaltă, de 66,2% cazuri. Date statistice ne semnificative au fost obținute în cazul dimensiunii de ≥ 8 cm în diametru al formațiunii de volum renale (tabelul 3).

Tabelul 3

Gradul de malignizare în funcție de volumul tumorii excizate

| Dimensiunile formațiunii de volum excizate | Nr. pacienți | Tipul | |
|--|--------------|--------|--------|
| | | Benign | Malign |
| ≤ 4 cm | 62 | 19 | 43 |
| 5-7 cm | 20 | 6 | 14 |
| ≥ 8 cm | 4 | 2 | 2 |

Din punct de vedere tehnic, în funcție de dimensiune și localizare, nu există o abordare chirurgicală standard pentru tratarea tumorilor renale. În cazul grupului de pacienți analizat, s-a observat că tumorile erau localizate la nivelul polilor renali: în 29% din cazuri (25 pacienți) la polul superior, în 37% din cazuri (32 pacienți) la polul inferior și în 34% din cazuri (29 pacienți) la nivel medio-renal. În aceste cazuri, hilul renal nu era afectat de creșterea formațiunii tumorale, iar funcția renală era păstrată. Această constatare a stat la baza alegerii tacticii chirurgicale de excizie parțială deschisă a rinichiului drept prima opțiune de tratament. Localizarea tumorii a permis clamparea posibilă a arterei renale, evitând astfel hemoragia intrarenală în timpul îndepărtării tumorii (figura 5).

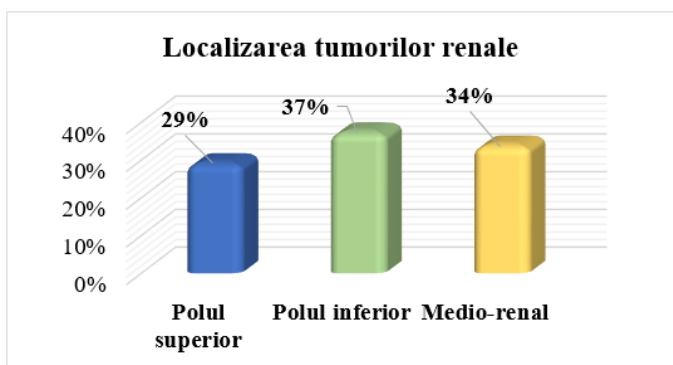


Figura 5. Incidența localizării formațiunii de volum renal.

Intervenția chirurgicală, nefrectomia parțială deschisă propriu-zisă, efectuată la lotul de pacienți analizat retrospectiv, a urmat în câteva etape: 1) Abordul chirurgical, mobilizarea rinichiului și pediculului vascular; 2) Ischemia caldă efectuată în 26 cazuri; 3) Rezecția formațiunii de volum; 4) Renorafia [2].

Pentru a asigura o expunere tehnică mai bună a tumorii renale și a hilului renal, pacienții au fost poziționați în decubit lateral pe o masă flexată, pentru a permite "deschiderea" flancului pacientului. Structura inciziilor a fost următoarea: la 81 de pacienți s-a realizat o incizie toraco-lumbotomică intercostală (la nivelul coastelor XI-XII), în timp ce în doar 5,81% din cazuri (5 pacienți) s-a optat pentru laparotomie, din motive tehnice care au făcut imposibilă mobilizarea rinichiului.

În studiul de referință, ischemia caldă a fost efectuată la 26 pacienți intraoperator cu o durată în medie 14,8±4,2 minute, ce includea tehnica standard de clampare a arterei renale cu pensa buldog (tabelul 2).

Utilizarea WIT < 25 de minute în timpul nefrectomiei

parțiale a asigurat rezecția tumorii renale cu margini adecvate, a evitat pierderea prea mare de sânge și a minimalizat apariția complicațiilor postoperatorii.

La etapa de excizie a formațiunii de volum renal s-a urmărit scopul de a exciza complet tumora cu margini clare, conservând cât mai mult țesut renal normal. S-a enucleat prin disecție liniară, urmând planul natural de clivaj între pseudocapsulă peri-tumorală și parenchimul renal, vizualizând marginea vizibilă între țesutul normal al parenchimului renal și cel tumoral.

Prin renorafia efectuată s-a obținut hemostază, închiderea etanșă a sistemului calice-bazinet în 20 de cazuri și repararea defectelor renale (figura 6). Asupra calicelor renale și a vaselor de sânge localizate în proiecția inciziei renale au fost aplicate suturi cu fire de sutură resorbabilă din acid poliglicolic (Vicryl 3/0) [2].

Parenchimul renal a fost suturat cu fire de Vicryl 1-0 în 84 de cazuri, utilizând suturi de tip etajat, ceea ce a rezultat în modificări morfologice minime (precum nefroscleroză). În comparație, alte tipuri de suturi în formă de "II" au fost utilizate doar în 2 cazuri.

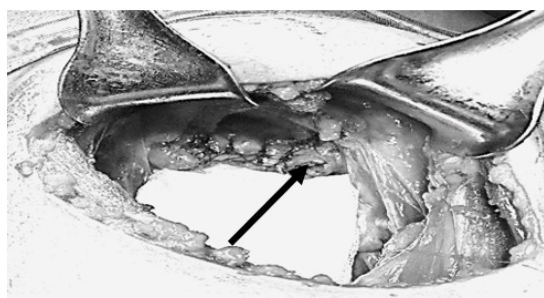


Figura 6. Renorafia după efectuarea nefrectomiei parțiale deschise a tumorii renale pe stânga [2].

După suturarea vaselor și a parenchimului renal, artera renală a fost declampată, permițând identificarea și controlul potențialei hemoragii intrarenale, care ulterior nu a fost observată.

În timpul intervenției chirurgicale, s-a constatat prezența hemoragiei la 11 pacienți, iar în doar 4 cazuri s-a efectuat clamparea arterei renale. În aceste cazuri, a fost necesară transfuzia de plasmă proaspăt congelată sau de concentrat eritocitar în 2,32% din cazuri, acest lucru facilitând desfășurarea intervenției fără hemoragie și asigurându-ne că tumora a fost îndepărtată complet, cu margini adecvate, pentru a minimiza riscul apariției complicațiilor postoperatorii.

Pierderea medie de sânge intraoperator a fost prezentă în 100% cazuri în nefrectomiile parțiale fără ischemie caldă 29,8 ± 13 ml. Nici o diferență nu a fost găsită în rata transfuziei de sânge între cele două grupuri (tabelul 2).

Pe baza examenului histopatologic realizat la toți pacienții, s-a constatat prezența marginilor de rezecție negative în 100% din cazuri, ceea ce indică faptul că întreaga tumoare a fost îndepărtată. Din aceste cazuri, la 57 de pacienți s-a confirmat prezența cancerului renal.

În timpul intervenției chirurgicale, inserția unui stent ureteral JJ 6Ch a fost efectuată doar într-un singur caz, din

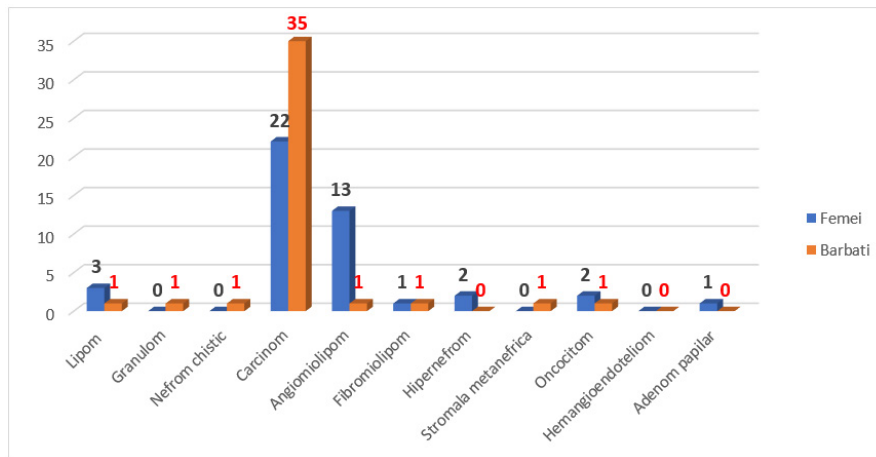


Figura 7. Incidența tumorilor renale în funcție de tipul histologic.

cauza localizării voluminoase a formațiunii care afecta grav sistemul colector. Capătul proximal al stentului a fost plasat în calicele suturat ulterior.

Rezultatele obținute au evidențiat o diferență esențială între tipurile histologice, raportul fiind de 57% din cazuri de tumori maligne și, respectiv, 29% din cazuri – tumori benigne. Din numărul total de tumori maligne, cea mai mare incidență o reprezintă tipul histologic de carcinom renal cu celule clare, depistat în 66% din cazuri, cu o rată înaltă de 83% din cazuri la bărbați (Figura 7).

Analiza tumorilor benigne ne atestă următoarele rezultate: dintre tumorile renale benigne, depistate postoperator la examenul histologic, au predominat lipomul, angiomiolipomul, granulomul, nefrom chistic, oncocitomul și fibromiolipomul. În majoritatea cazurilor, incidența crescută se atestă la genul feminin de prezență a tumorilor benigne. Repartizarea tumorilor după tipul histologic este sistematizată în figura 7.

Conform studiului retrospectiv al datelor postoperatorii, analizei volumului tumorilor, s-a observat că metoda de elecție chirurgicală a fost bazată pe volumul relativ mic al formațiunii de volum <7 cm și de localizare, obținând o rată de supraviețuire de 100%, în timp de 10 ani.

Conform datelor patologice, carcinomul cu celule renale (RCC) a fost găsit în 66% de cazuri în dependență de clasificarea TNM: pT1a n= 38, pT1b n=17m pT2a n=1 și pT3a n=1 cazuri. Majoritatea tumorilor au fost RCC cu celule clare (66,4%), urmate de RCC papilar și tumori cromofobe. Dimensiunea patologică medie a tumorii a fost mai mică ($3,48 \pm 0,96$ cm) în cazul nefrectomiilor parțiale fără ischemie caldă, față de $4,53 \pm 2,0$ cm în grupul cu ischemie caldă și în 100% cazuri dimensiunea tumorii patologice a fost mai mică în comparație cu dimensiunea radiologică preoperator.

Recurente ipsilaterale nu s-au atestat. Progresia tumorii a fost prezentă în 2,32% (2 cazuri). Recidiva locală a fost definită ca recidivă tumorală la patul rezecat.

Într-un singur caz s-a stabilit hemoragie postoperatorie timpurie, ceea ce a necesitat o a doua intervenție chirurgicală pentru a reevalua și a stopa sângerarea adecvat. Hemoragiile postoperatorii tardive nu au fost înregistrate în niciun caz. Nu s-au identificat scurgeri de urină din plagă. Procesul de vindecare primară a plăgilor s-a observat la 85 de pacienți,

cu o durată medie de aproximativ 8-10 zile. Într-un singur caz plaga a fost cicatrizată *per secundam* din cauza prezenței infecției bacteriene intraspitalicești depistate în baza examenului bacteriologic.

În perioada postoperatorie imediată, transfuzia de sânge a fost realizată în 15,1% din cazuri (13 pacienți), fără a afecta funcția renală.

Nu s-au evidențiat complicații grave în intervalul de la a 10-a până la a 14-a zi postoperator, iar probabilitatea apariției complicațiilor este mai mare odată cu creșterea dimensiunii tumorii. Tumorile cu dimensiuni mai mari de 8 cm au implicat un timp operațional mai lung și pierderi de sânge minore crescute, dar nu au dus la o perioadă de spitalizare mai lungă, care a fost în medie de $11,1 \pm 3,5$ zile.

Discuții

În pofida utilizării intervenției chirurgicale minim invazive în ultimele două decenii, nefrectomia parțială deschisă își păstrează încă rolul pentru tratamentul tumorii renale cu cea mai mare experiență clinică la nivel mondial și considerată standard de referință pentru NP de ghidurile Asociației Urologice Americane. Scopul NP nu este doar controlul cancerului, ci și conservarea maximă a funcției renale [17].

Factori multipli ar putea afecta funcția renală după nefrectomie parțială, adică calitatea inițială a rinichilor, condițiile medicale asociate comorbide, volumul parenchimos renal păstrat și durata ischemiei calde. Dintre acești factori, durata ischemiei este factorul modificabil chirurgical [17].

Hipertensiunea arterială dublează riscul cancerului renal și diferă în funcție de etnie: un control al cazului pe bază de populație a demonstrat un raport de probabilitate de 1,9 pentru americanii de culoare albă, comparativ cu 2,8 pentru americanii africani. Acest risc s-a dovedit odată cu diagnosticarea hipertensiunii arteriale pentru pacienții după vârsta de 25 de ani [1].

Creșterea indicelui de masă corporală (IMC) este un factor de risc independent pentru cancerul renal [1].

Hung et al. au raportat că „trifecta” nefrectomiei parțiale (margină chirurgicală negativă, reno- protecție și complicații inferioare) sunt mai bine conservate în tehnica fără ischemie

caldă. Mulți ar susține că „timpul este țesut” și că „fiecare minut contează” pentru a reduce riscul de insuficiență renală pe termen lung [13, 17].

Clamparea hilului renal expune nefronii rămași la leziuni de ischemie-reperfuție. Nefrectomia convențională cuprinde disecția pediculului renal (arteră și venă) cu clampare (ischemie caldă) și răcire (ischemie rece) pentru a obține un control mai bun al sângerării [17].

Studiile au arătat că fiecare minut de ischemie ar putea avea un impact semnificativ asupra funcției renale postoperatorii, iar ischemia caldă mai lungă poate duce la insuficiență renală acută, cu un raport impar de 1,05 pentru fiecare creștere de 1 minut. Un timp de ischemie caldă de >25 minute este asociat cu un risc mai mare de leziuni renale acute și cronice, cu necesitatea hemodializei în viitor [12].

În studiul nostru, grupul de prindere hilară a avut timpul ischemiei calde de $14,8 \pm 4,2$ minute, ceea ce este considerabil mai mic în comparație cu alte studii. Au fost evidențiate factorii preoperatorii a pacienților și tumorii, inclusiv și tehnica de clampare a arterei renale, care sunt importanți pentru păstrarea funcției renale.

Nefrectomia parțială deschisă, cu ischemie caldă selectivă sau fără ischemie, poate avea un anumit beneficiu în menținerea funcției renale la 12 luni după intervenție chirurgicală, comparativ cu nefrectomia parțială deschisă cu ischemie rece. Modificările atrofice ale parenchimului normal, la 12 luni după intervenție chirurgicală, au fost asociate semnificativ cu scăderea funcției renale, dar nu a existat o diferență semnificativă în nivelul modificărilor

atrofice ale parenchimului normal între cele două grupuri. Prin urmare, este necesar să se analizeze un volum mai mare de pacienți sau să se studieze alți factori precum volumul parenchimos conservat pentru posibilitatea ca diferența postoperatorie a funcției renale să se datoreze diferenței de modificare atrofică a parenchimului în funcție de tipul ischemic. Alegerea tehnicii de ischemie zero/selectivă poate avea beneficii potențiale în menținerea funcției renale la 12 luni postoperator la pacienții supuși nefrectomiei parțiale deschise [12].

Monitorizarea pacienților din grupul de studiu propus a oferit dovezi dinamice care au demonstrat alegerea adecvată a tacticii de tratament chirurgical. Rata de recidivare a fost de 2,23% (2 pacienți), iar examinarea histologică postoperatorie a confirmat prezența carcinomului renal cu celule clare.

Concluzii

1. Nefrectomia parțială este indispensabilă în ceea ce privește rezultatele și complicațiile oncologice, fiind abordarea de primă intenție în cazul tumorilor renale de volum mic (diametrul <7 cm).

2. Nefrectomie parțială asociată cu ischemia caldă este valoroasă atunci când presupunem că vor surveni complicații intraoperatorii și o reconstrucție dificilă renală, din cauza complexității tumorii, cu prezervarea țesutului renal, asigurând risc redus de hemoragie și de apariție a insuficienței renale cronice, obținând în 100% din cazuri păstrarea funcției renale.

Bibliografie

1. Ridge CA, Pua BB, Madoff DC. Epidemiology and staging of renal cell carcinoma. *Semin Intervent Radiol.* 2014;31(1):3-8. doi:10.1055/s-0033-1363837
2. Ivanov M, Galescu A, Banov P, Dumbrăveanu I, Tănase A, Ceban E. Tratatamentul tumorilor renale prin nefrectomie parțială. *Arta Medica.* 2019;1(70):90-96.
3. Banca de date statistice Moldova „StatBank” 2023. <https://statistica.gov.md/ro/banca-de-date-statistice-78.html>. Accessed 1 April, 2023.
4. Ficarra V, Rossanese M, Giannarini G, Crestani A, Simonato A, Infrerra A. The use of nephrometry scoring systems can help urologists predict the risk of conversion to radical nephrectomy in patients scheduled for partial nephrectomy. *Ann Transl Med.* 2019;7(6):S213. doi: 10.21037/atm.2019.08.92
5. Wong MCS, Goggins WB, Yip BHK, et al. Incidence and mortality of kidney cancer: temporal patterns and global trends in 39 countries. *Sci Rep.* 2017;7(1):15698. Published 2017 Nov 16. doi:10.1038/s41598-017-15922-4
6. Kim JH, Shim SR, Lee HY, et al. Prevalence of benign pathology after partial nephrectomy for suspected renal tumor: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 2020;84:161-170. doi:10.1016/j.ijsu.2020.11.009
7. Steward JE, Kern SQ, Cheng L, et al. Clear cell papillary renal cell carcinoma: Characteristics and survival outcomes from a large single institutional series. *Urol Oncol.* 2021;39(6):370.e21-370.e25. doi:10.1016/j.urolonc.2021.02.003
8. Alexiev BA, Drachenberg CB. Clear Cell papillary renal cell carcinoma: Incidence, morphological features, immunohistochemical profile, and biologic behavior: A single institution study. *Pathol Res Pract.* 2014;210(4):234-241.
9. Almdalal T, Sundqvist P, Harmenberg U, et al. Clinical T1a Renal Cell Carcinoma, Not Always a Harmless Disease—A National Register Study. *Eur Urol Open Sci.* 2022;39:22-28. Published 2022 Apr 1. doi:10.1016/j.euro.2022.03.005
10. Nakamura M, Kameyama S, Ambe Y, et al. Predictive factors for postoperative renal function after off-clamp, non-renalorrhaphy partial nephrectomy. *Transl Androl Urol.* 2022;11(9):1226-1233. doi:10.21037/tau-22-321
11. Song KH, Jang WS. Comparison of Hilar Clamping Techniques in Partial Nephrectomy: Is Artery Only Clamping Beneficial?. *Indian J Surg Oncol.* 2020;11(2):325-328. doi:10.1007/s13193-020-01064-z
12. Lee J, Hwang YC, Yoo S, et al. Changes in kidney function according to ischemia type during partial nephrectomy for T1a kidney cancer. *Sci Rep.* 2022;12(1):4223. Published 2022 Mar 10. doi:10.1038/s41598-022-07919-5
13. Ehsanullah SA, Sultana A, Kelly B, Dunford C, Shah Z. Open Partial Nephrectomy with Zero Ischaemia Using a Supra 12th Rib Miniflank Incision: A Minimally Invasive Open Approach for Small Renal Masses. *Adv Urol.* 2021;2021:5569254. Published 2021 Dec 31. doi:10.1155/2021/5569254
14. Ghavimi S, Saarela O, Pouliot F, et al. Achieving the "trifecta" with open versus minimally invasive partial nephrectomy. *World J Urol.* 2021;39(5):1569-1575. doi:10.1007/s00345-020-03349-y

15. Nakamura M, Ambe Y, Teshima T, et al. Assessment of surgical outcomes of off-clamp open partial nephrectomy without renorrhaphy for $\geq T1b$ renal tumours. *Int J Clin Oncol.* 2021;26(10):1955-1960. doi:10.1007/s10147-021-01966-0
16. Gontero P, Mari A, Marra G, et al. Is partial nephrectomy safe and effective in the setting of frail comorbid patients affected by renal cell carcinoma? Insights from the RECORD 2 multicentre prospective study. *Urol Oncol.* 2021;39(1):78.e17-78.e26. doi:10.1016/j.urolonc.2020.09.022
17. Jalbani IK, Nazim SM, Ahmed M, Abbas F. Nephron sparing surgery for renal tumors-comparison of off-clamp partial nephrectomy with hilar clamping. *Pak J Med Sci.* 2020;36(3):316-321. doi:10.12669/pjms.36.3.1533

Recepționat – 15.05.2023, acceptat pentru publicare – 19.07.2023

Autor corespondent: Mihaela Ivanov, e-mail: mihaella.litovcenco@gmail.com

Declarația de conflict de interese: Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Declarația de finanțare: Autorii declară lipsa de finanțare.

Citare: Galescu A, Ivanov M, Șadurov M, Banov P, Bradu A, Ceban E. Nefrectomia parțială: analiza rezultatelor de 10 ani [Partial nephrectomy: analysis of 10-year outcomes]. *Arta Medica.* 2023;87(2):100-108.



DOI: 10.5281/zenodo.8213182
UDC: 616.65-006.6-089.87

EXPERIENȚA ÎN EFECTUAREA PROSTATECTOMIE RETROPUBIENE DESCHISE ÎN CADRUL BAZEI CLINICE DE UROLOGIE IMSP SPITALUL CLINIC REPUBLICAN „TIMOFEI MOȘNEAGA”

EXPERIENCE IN PERFORMING OPEN RETROPUBIC PROSTATECTOMY IN THE CLINICAL BASE OF UROLOGY REPUBLICAN CLINICAL HOSPITAL "TIMOFEI MOȘNEAGA"

Mihail Șadurov², Andrei Galescu^{1,2}, Mihaela Ivanov^{1,2}, Pavel Banov^{1,2}, Andrei Bradu^{1,2}, Ion Dumbraveanu¹, Emil Ceban¹

¹ Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

² Secția de urologie, Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Obiective. Pacienții cu cancer de prostată localizat sunt electivi pentru intervenție chirurgicală, radioterapie sau supraveghere activă. În Republica Moldova principala metodă de intervenție chirurgicală este prostatectomia retropubiană deschisă. Scopul studiului a fost evaluarea eficacității prostatectomiei retropubiene deschise și studierea rezultatelor postoperatorii pe termen scurt și lung la pacienții cu cancer de prostată localizat.

Material și metode. În perioada iunie 2021 – februarie 2023, în secția urologie a IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, s-au efectuat 20 de prostatectomii retropubiene deschise la pacienții cu cancer de prostată localizat. Incidența riscului scăzut de recidivă biochimică conform D'amico, cât și a riscului intermediar a fost similară, întâlnită în 40 % cazuri, iar riscul înalt s-a stabilit la 4 pacienți (20% cazuri). Limfodisecția pelvină extinsă a precedat prostatectomia efectuată la 9 pacienți (45% cazuri).

Rezultate. Printre complicațiile intraoperatorii, s-au enumerat hemoragia din plexul venos Santorini în 3 cazuri. Hemostaza a fost obținută prin suturarea plexului venos dorsal și tamponarea spațiului retropubian. În perioada postoperatorie, un pacient a prezentat limforee prelungită. Numărul mediu a zilelor de spitalizare a fost de 8 zile-pat. Îndepărtarea cateterului uretral s-a efectuat la 3-4 săptămâni postoperator. Continența urinară a fost restabilită la majoritatea pacienților în decurs de 6 luni.

Concluzii. Prostatectomia retropubiană deschisă, ca metoda de tratament chirurgical pentru pacienții cu cancer de prostată localizat, a avut rezultate favorabile în ceea ce privește mortalitatea intraoperatorie, recuperarea continenței urinare în majoritatea cazurilor și numărul redus de complicații în perioada postoperatorie. Cu toate acestea, este important să se realizeze o urmărire pe termen lung pentru a evalua în continuare rezultatele și evoluția pacienților.

Cuvinte cheie: cancer, prostată, prostatectomie

Summary

Objectives. Patients with localized prostate cancer are candidates for surgery, radiation therapy, or active surveillance. Open retropubic prostatectomy is the most common surgical treatment in the Republic of Moldova. The aim of the study was to evaluate the effectiveness of open retropubic prostatectomy and to study early and long-term postoperative outcomes in patients with localized prostate cancer.

Material and methods. In the period from June 2021 to February 2023, open retropubic prostatectomy was performed in 20 patients with localized prostate cancer at the Urology Department of the "Timofei Moșneaga" Republican Clinical Hospital. The incidence of the low risk of biochemical recurrence, according to D'amico, as well as the intermediate risk, was similar, found in 40% of of cases, and the high risk was established in 4 patients (20% of cases). Extended pelvic lymphadenectomy preceded prostatectomy in 9 patients (45%).

Results. Among the intraoperative complications, there was bleeding from the veins of the Santorini plexus in 3 cases. In the postoperative period, one patient had prolonged lymphorrhea. The median number of days a patient spent in hospital after surgery was 8 days. Removal of the urethral catheter was performed on the 3-4th week. Urinary continence was restored in patients within six months after surgery.

Conclusions. Open retropubic prostatectomy as a method of surgical treatment for patients with localized prostate cancer had favorable results in terms of intraoperative mortality, recovery of urinary continence in most cases and low number of complications in the postoperative period. However, it is important to perform a long-term follow-up to further evaluate the results and evolution of the patients.

Keywords: cancer, prostate, prostatectomy

Introducere

Cancerul de prostată (CP) este un neoplasm malign originar din epiteliul glandular și reprezintă al doilea cel mai răspândit tip de cancer la bărbați. În anul 2020, aproximativ

1,4 milioane de bărbați din lume au fost diagnosticați cu CP [1, 2]. Prevalența CP depinde de caracteristicile etnice și geografice [3]. Studiile epidemiologice au descoperit că cancerul de prostată este mai frecvent diagnosticat în Statele

Tabelul 1

Grupuri de risc EAU (European Association of Urology) pentru recidiva biochimică în cancerul de prostată localizat și local avansat:

| Risc scăzut | Risc intermediar | Risc înalt | Risc înalt |
|---|--|---|---|
| PSA <10 ng/ml, scor Gleason <7 (ISUP 1), Stadiu cT1-2a | PSA 10–20 ng/ml sau scor Gleason 7 (ISUP 2/3) sau stadiu cT2b | PSA >20 ng/ml sau scor Gleason > 7 (ISUP 4/5), sau stadiu cT2c | Oricare nivel de PSA Oricare scor Gleason (oricare grup ISUP) T3-4 sau cu N+ |
| Proces localizat | Proces localizat | Proces localizat | Proces local-avansat |

Unite ale Americii și în țările europene, comparativ cu țările în curs de dezvoltare. În SUA, în structura incidenței bolilor, CP ocupă locul 2, iar mortalitatea prin cancer de prostată – locul 3. Prin urmare, incidența în rândul rasei afro-americane este mai mare decât în rândul reprezentanților rasei albe și reprezintă 116 la 100 de mii de locuitori pe an. În același timp, o incidență mai mică a CP (mai puțin de 10 la 100000 de locuitori) este observată în Japonia, India și China [4]. Conform datelor pentru anul 2020, incidența anuală a cancerului de prostată în Republica Moldova este de 30,1 la 100000; în ceea ce privește prevalența în rândul bărbaților, se plasează pe locul trei după cancerul pulmonar și cancerul de colon [5].

Pacienții cu cancer de prostată localizat sunt electivi pentru intervenție chirurgicală, radioterapie sau supraveghere activă [6].

Tratamentul de bază pentru CP local este intervenția chirurgicală, care constă în îndepărtarea tumorii, organului afectat și ganglionilor limfatici regionali. În ciuda dezvoltării rapide a tehnicilor laparoscopice și robotizate în întreaga lume, la moment, în Republica Moldova, principala metodă de intervenție chirurgicală este prostatectomia retropubiană deschisă (PRD).

Pentru evaluarea grupurilor de risc, precum și probabilității progresiei bolii după PRD, frecvent în practica clinică este utilizată clasificarea D'Amico și colab (tabelul 1) [7].

Efectuarea primară a limfodiseției pelvine extinse urmate de prostatectomia radicală este justificată. În prezent, pentru pacienții cu risc intermediar, conform D'Amico, se apreciază probabilitatea de metastazare în ganglionii limfatici regionali folosind nomograme validate. Nomogramele Briganti [8], Partin și Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) [9] au o valoare predictivă comparabilă în implicarea ganglionilor limfatici. Aceste nomograme au fost dezvoltate în studii când CP a fost diagnosticat primar în timpul biopsiei sistematice, fără efectuarea rezonanței magnetice nucleare pelvine. O indicație pentru limfodiseția pelvină extinsă poate fi riscul de afectare a ganglionilor limfatici regionali de peste 5% [8].

Scopul cercetării a fost evaluarea eficacității prostatectomiei retropubiene deschise și studierea rezultatelor postoperatorii pe termen scurt și lung la pacienții cu cancer de prostată localizat.

Materiale și metode

S-a efectuat un studiu clinic retrospectiv, descriptiv, în care au fost realizate și analizate 20 de prostatectomii

retropubiene deschise la pacienții diagnosticați cu cancer de prostată localizat în perioada iunie 2021 - februarie 2023, în secția de urologie a IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”. Înainte de intervenția chirurgicală, toți pacienții au semnat acordul de participare în studiu.

Vârsta medie a pacienților a fost de 67,3 ani (59-73 ani). Nivelul mediu al antigenului specific prostatic (PSA) preoperator la pacienți a fost de 12 ng/ml (0,34-52,8 ng/ml).

Perioada de observație postoperatorie pentru acești pacienți a fost 6 luni.

În cazul majorității pacienților (n=18; 90%), diagnosticul a fost instalat după screening-ul nivelului de PSA și biopsia de prostată ghidată prin ecografie transrectală (TRUS) în cadrul bazei clinice de urologie IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”. În cazul a 2 pacienți, diagnosticul a fost instalat prin examenul histologic al materialului obținut după rezecția transuretrală a prostatei. Un pacient a primit terapie neoadjuvantă hormonală înainte de operație.

În cadrul studiului s-a stabilit faptul că, atât incidența riscului scăzut de recidivă biochimică conform D'Amico, cât și riscului intermediar a fost similară, întâlnită în 40% cazuri, iar riscul înalt s-a stabilit la 4 pacienți (20% cazuri) (figura 1).

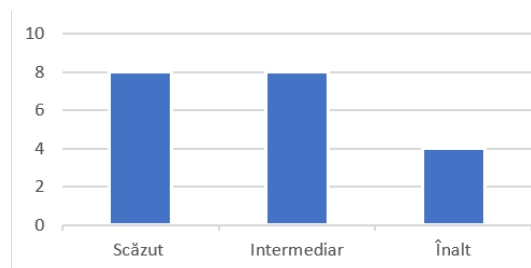


Figura 1. Grupele de risc EAU pentru recidiva biochimică în cancerul de prostată localizat.

Conform clasificării TNM pentru CP, repartizarea a fost următoarea: T1a – 2 pacienți (10% cazuri), T1c – 14 pacienți (70% cazuri), T2a-T2c – 4 pacienți (20% cazuri) (figura 2).

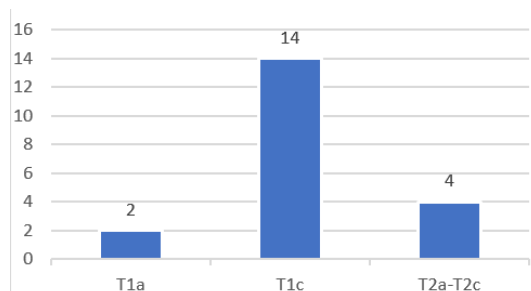


Figura 2. Repartizarea pacienților conform clasificării TNM.

Distribuția pacienților pe grupe de prognostic a fost următoarea: ISUP grad 1 = 12 pacienți (60% cazuri); ISUP grad 2 = 6 pacienți (30% cazuri); ISUP grad 3 = 2 pacienți (10% cazuri) (figura 3).

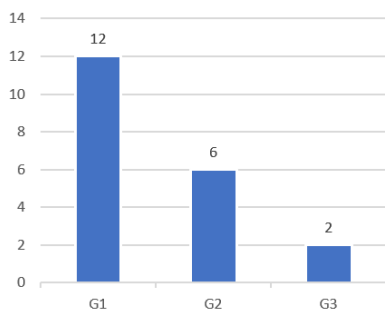


Figura 3. Grupe de prognostic ISUP (2014).

Limfodiseția pelvină extinsă a precedat prostatectomia efectuată la 9 pacienți (45% cazuri). Selecția pacienților s-a bazat pe grupurile de risc D'Amico, rezultatele rezonanței magnetice nucleare pelvine cu substanță de contrast în perioada preoperatorie și calculul riscului de metastazare în ganglionii limfatici regionali, folosind nomogramele Briganti și MSKCC.

Toate intervențiile au fost efectuate prin abord retropubian inferomedian conform tehnicii standard Walsh [10]. Durata operației nu a depășit 4 ore (în medie 2 ore), volumul hemoragiei intraoperatorii s-a încadrat în intervalul 100-3000 ml.

Rezultate

Printre complicațiile intraoperatorii, s-a enumerat hemoragia din plexul venos Santorini în 3 cazuri. Hemostaza a fost obținută prin suturarea plexului venos dorsal și tamponarea spațiului retropubian. Nu a existat caz de mortalitate intraoperatorie.

În perioada postoperatorie, un pacient a prezentat limforee prelungită. În celelalte cazuri, perioada postoperatorie a decurs fără complicații, conform clasificării Clavien-Dindo [11]. Numărul mediu a zilelor de spitalizare a fost de 8 (3-25 zile). Îndepărtarea cateterului uretral Foley s-a efectuat la 3-4 săptămâni postoperator. Recidiva biochimică s-a stabilit la un pacient peste 6 luni postoperator, efectuându-se ulterior castrare chirurgicală.

Continența urinară a fost restabilită la majoritatea pacienților în decurs de 6 luni. Incontinența urinară după îndepărtarea cateterului a fost prezentă la 2 pacienți. Incontinența urinară completă nu poate fi pusă în discuție, deoarece perioada de observație postoperatorie pentru acești pacienți a fost mai mică de 6 luni.

Discuții

Rezultatele tratamentului după intervenția chirurgicală pentru cancerul de prostată localizat sunt, în general,

promițătoare și asociate cu un număr redus de complicații postoperatorii. Totuși, prognosticul și alegerea adecvată a volumului intervenției chirurgicale depind de mai mulți factori cheie, care trebuie evaluați cu atenție.

Printre principalii factori de prognostic, care determină volumul intervenției chirurgicale se numără:

1. Nivelul PSA preoperator: Antigenul specific prostatic (PSA) este un marker important folosit pentru a evalua stadiul și evoluția cancerului de prostată. Un nivel crescut de PSA preoperator poate indica un risc mai mare de extindere a cancerului și poate influența decizia privind volumul intervenției chirurgicale.

2. Indicele Gleason [12]: Indicele Gleason este un sistem de clasificare histologică utilizat pentru a evalua gradul de malignitate al celulelor canceroase din biopsiile de prostată. Cu cât indicele Gleason este mai mare, cu atât celulele canceroase au un aspect mai anormal și pot indica o agresivitate mai mare a cancerului, ceea ce poate influența tipul și amploarea intervenției chirurgicale.

3. Stadiul TNM [13] este esențial pentru determinarea gradului de extindere a cancerului și alegerea celei mai potrivite abordări chirurgicale.

Pentru pacienții cu risc intermediar în perioada preoperatorie, este important să se evalueze riscul de metastazare în ganglionii regionali. Acest lucru se poate face folosind nomogramele Briganti și MSKCC [8, 9, 14], care oferă informații importante pentru luarea deciziilor în ceea ce privește volumul intervenției chirurgicale și posibilitatea efectuării limfodiseției extinse.

Limfodiseția extinsă reprezintă o procedură chirurgicală în care sunt îndepărtați ganglionii limfatici din zona pelvină. Aceasta poate fi considerată în anumite cazuri pentru a reduce riscul de metastazare și pentru a îmbunătăți prognosticul pacienților cu risc intermediar. Cu toate acestea, efectuarea unei limfodiseții extinse poate fi asociată cu riscul crescut de complicații postoperatorii, ceea ce necesită o analiză atentă a avantajelor și dezavantajelor înainte de a lua o decizie finală.

Echilibrarea beneficiilor și riscurilor este crucială pentru obținerea celor mai bune rezultate posibile pentru pacienți.

Concluzii

Prostatectomia retropubiană deschisă a fost o procedură realizată cu succes la majoritatea pacienților, cu puține complicații intra- și postoperatorie. Acest tip de tratament chirurgical este unul complex din punct de vedere tehnic în domeniul oncologiei, în cadrul căreia există o probabilitate înaltă de apariție a complicațiilor, care poate fi minimalizată printr-o selecție bună a pacienților și introducerea unor echipamente chirurgicale performante, cum ar fi, electrofoarfece, utilizarea firelor monofilamentare, ceea ce va reduce riscul de hemoragie intraoperatorie. Urmărirea pe termen lung a acestor pacienți este importantă pentru a evalua în continuare rezultatele operației și evoluția cancerului de prostată.

Bibliografie

1. Culp MB, Soerjomataram I, Efstathiou JA, Bray F, Jemal A. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *Eur Urol.* 2020;77(1):38-52.

doi:10.1016/j.eururo.2019.08.005

2. IARC. Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2020. <https://gco.iarc.fr/today/home>. Accessed 30 March, 2022.
3. Stanford JL, Stephenson RA, Coyle LM, et al. Prostate Cancer Trends 1973–1995, SEER Program, National Cancer Institute. NIH Pub. No. 99–4543. Bethesda, MD, 1999.
4. Kitaev SV. Diagnostika raka predstatel'noj zhelezy: sovremennoe sostoyanie voprosa. Chast' 1. Skringovye metody issledovaniya. Medicinskaya vizualizaciya. 2008;4:121-126.
5. International agency for Research on Cancer (IARC). <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/498-republic-of-moldova-fact-sheets.pdf>. Accessed 30 March, 2022.
6. Magheli A, Busch J, Leva N, et al. Comparison of surgical technique (open vs. laparoscopic) on pathological and long term functional outcomes following radical prostatectomy. *BMC Urol.* 2014;14:18. Published 2014 Feb 7. doi:10.1186/1471-2490-14-18
7. Cooperberg MR, Pasta DJ, Elkin EP, et al. The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy [published correction appears in *J Urol.* 2006 Jun;175(6):2369]. *J Urol.* 2005;173(6):1938-1942. doi:10.1097/01.ju.0000158155.33890.e7
8. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol.* 2012;61(3):480-487. doi:10.1016/j.eururo.2011.10.044
9. Cimino S, Reale G, Castelli T, et al. Comparison between Briganti, Partin and MSKCC tools in predicting positive lymph nodes in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Urol.* 2017;51(5):345-350. doi:10.1080/21681805.2017.1332680
10. Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol.* 1982;128(3):492-497. doi:10.1016/s0022-5347(17)53012-8
11. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, et al. The Clavien–Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* 2009;250(2):187-196. doi:10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2
12. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(2):244-252. doi:10.1097/PAS.0000000000000530
13. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours.* John Wiley & Sons, Inc; 2017.
14. Gandaglia G, Fossati N, Zaffuto E, et al. Development and Internal Validation of a Novel Model to Identify the Candidates for Extended Pelvic Lymph Node Dissection in Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2017;72(4):632-640. doi:10.1016/j.eururo.2017.03.049

Recepționat – 15.05.2023, acceptat pentru publicare – 28.07.2023

Autor corespondent: Mihail Șadurov, e-mail: shadurov.m@gmail.com

Declarația de conflict de interes: Autorii declară lipsa conflictului de interes.

Declarația de finanțare: Autorii declară lipsa de finanțare.

Citare: Șadurov M, Galescu A, Ivanov M, Banov P, Bradu A, Dumbraveanu I, Ceban E. Experiența în efectuarea prostatectomie retropubiene deschise în cadrul bazei clinice de urologie IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga” [Experience in performing open retropubic prostatectomy in the clinical base of urology Republican Clinical Hospital "Timofei Moșneaga"]. *Arta Medica.* 2023;87(2):109-112.



DOI: 10.5281/zenodo.8213208
UDC: 616.36-002-074:616.6-052

SEROPREVALENȚA MARKERILOR HEPATITELOR VIRALE A, B, C ȘI E LA BOLNAVII UROLOGICI

SEROPREVALENCE OF VIRAL HEPATITIS A, B, C, AND E MARKERS IN UROLOGICAL PATIENTS

Andrei Galescu^{1,3}, dr. șt. med., **Octavian Sajin**², dr. șt. med., **Emil Ceban**³, dr. hab. șt. med., prof. univ., **Constantin Spînu**², dr. hab. șt. med., prof. univ., **Maria Isac**², dr. șt. med., **Valentina Blaj**², **Nina Iziumov**², dr. șt. med., **Mihaela Ivanov**^{1,3}, asist. univ., **Iurii Arian**³, asist. univ.

¹ Secția de urologie, Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, Chișinău, Republica Moldova

² Laboratorul Hepatite virale și infecții hemotransmisibile, Agenția Națională pentru Sănătate Publică, Chișinău, Republica Moldova

³ Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Obiective. Sublinierea importanței testării periodice la markerii hepatitelor virale pentru pacienții urologici, ca măsură crucială pentru gestionarea adecvată a infecțiilor.

Metode. A fost efectuat un studiu epidemiologic descriptiv transversal (cross-secțional). De la bolnavii secției de urologie a Spitalului Clinic Republican „Timofei Moșneaga” au fost prelevate probe de sânge pentru examinarea acestora prin metoda imuno-enzimatică (ELISA) la markerii hepatitelor virale: anti-HAV, anti-HAV IgM, AgHBs, anti-HBcor, anti-HBs, anti-HCV, anti-HEV IgG și anti-HEV IgM. În total au fost examinați 234 bolnavi, fiind efectuate 1638 investigații de laborator.

Rezultate. La bolnavii din secția de urologie a Spitalului Clinic Republican „Timofei Moșneaga” au fost identificate următoarele nivele de seroprevalență a markerilor hepatitelor virale: AgHBs – $9,0 \pm 1,9\%$; anti-HBcor – $47,9 \pm 3,3\%$; anti-HBs – $41,0 \pm 3,2\%$; anti-HCV – $7,7 \pm 1,7\%$; anti-HAV – $95,3 \pm 1,4\%$; anti-HAV IgM – 0% ; anti-HEV IgG – $17,5 \pm 2,5\%$; anti-HEV IgM – $27,4 \pm 2,9\%$. Cele mai afectate grupuri pentru hepatitele B și C au fost persoanele de gen feminin din zona de Centru a țării, iar pentru hepatita E – persoanele de gen masculin provenite din zona de Nord.

Concluzii. Rezultatele obținute denotă faptul, că pacienții urologici pot fi considerați ca un grup la risc sporit de infectare cu virusurile hepatitelor B, C și E.

Cuvinte cheie: seroprevalență, markeri, hepatite virale, bolnavi urologici

Summary

Objectives. Emphasizing the importance of periodic testing for viral hepatitis markers in urology patients as a crucial measure for proper infection management.

Methods. A cross-sectional descriptive epidemiological study was conducted. Blood samples were collected from patients in the urology department of the Republican Clinical Hospital and examined using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the following viral hepatitis markers: anti-HAV, anti-HAV IgM, AgHBs, anti-HBcor, anti-HBs, anti-HCV, anti-HEV IgG and anti-HEV IgM. A total of 234 patients were examined, and 1638 laboratory tests were performed.

Results. The following seroprevalence levels of viral hepatitis markers were identified among patients in the urology department of “Timofei Moșneaga” Republican Clinical Hospital: AgHBs – $9.0 \pm 1.9\%$; anti-HBcor – $47.9 \pm 3.3\%$; anti-HBs – $41.0 \pm 3.2\%$; anti-HCV – $7.7 \pm 1.7\%$; anti-HAV – $95.3 \pm 1.4\%$; anti-HAV IgM – 0% ; anti-HEV IgG – $17.5 \pm 2.5\%$; anti-HEV IgM – $27.4 \pm 2.9\%$. The most affected groups for hepatitis B and C were females from the central region of the country, while for hepatitis E – males from the northern region were the most affected.

Conclusions. The results indicate that urological patients can be considered a group at increased risk of infection with hepatitis B, C, and E viruses.

Keywords: seroprevalence, markers, viral hepatitis, urological patients

Introducere

În anul 1978, S.P. Wilkinson [1] a descris pentru prima dată insuficiența renală acută asociată cu hepatita A non-fulminantă. Începând de atunci, au fost raportate tot mai multe cazuri de hepatită A non-fulminantă cu afectare renală [2].

Afectarea renală acută, provocată de infectarea cu virusul hepatitic A, a fost raportată la 11 (3%) din 404 de pacienți într-un studiu retrospectiv din Coreea de Sud [3]. O altă revizuire

a 450 de pacienți în decurs de 10 ani într-un centru mare de referință a evidențiat, în mod specific, afectarea renală acută ca complicație a hepatitei A non-fulminante și a constatat o incidență de 5% [4]. Studiile au arătat că bărbații, persoanele care consumă alcool în exces și cei cu coagulopatie, prezintă un risc mai mare de a dezvolta insuficiență renală acută în cazul hepatitei virale A (HVA). De asemenea, nivelurile ridicate de aminotransferaze, bilirubină și proteine C-reactive (CRP) au fost asociate cu dezvoltarea insuficienței renale acute în cazul

hepatitei A [5]. Este important ca pacienții cu hepatită A și boli renale existente să fie monitorizați îndeaproape pentru a detecta semnele de insuficiență acută renală și pentru a primi tratamentul adecvat dacă este necesar.

Hepatita cronică B a fost asociată cu boala renală de decenii. Anomaliile renale asociate cu virusul hepatitic B (VHB) pot avea mai multe origini. Glomerulonefrita este o complicație bine descrisă a hepatitei B cronice. Glomerulonefrita asociată cu hepatita virală B (HVB) a fost raportată frecvent în literatura de specialitate, asocierea dintre HVB și glomerulopatie este remarcabilă, în special la copiii cu incidențe raportate de sindrom nefrotic, sindrom nefritic și ambele în 64%, 57% și 35%, respectiv [6]. Studiile epidemiologice au arătat că la adulții, purtători cronici de VHB, pot duce la dezvoltarea de sindrom nefrotic, cel mai comun tip histologic fiind nefropatia membranoasă [7, 8]. În total, diferitele forme morfologice ale leziunilor renale asociate cu HVB pot include nefropatia membranoasă, glomerulonefrita membrano-proliferativă, glomerulonefrita proliferativă mezangială, nefropatia imunoglobulinei A (IgA), glomeruloscleroză focală segmentară și poliarterită nodoasă [9].

Pacienții urologici infectați cu VHC (virusul hepatitic C) pot prezenta o gamă largă de afecțiuni renale, cum ar fi sindromul nefrotic, glomerulonefrita membranoasă, nefropatia cu IgA, glomeruloscleroza focală segmentară și poliarterita nodoasă. De asemenea, VHC poate afecta rinichiul prin formarea de complexe imune, care pot cauza inflamația și leziunile renale. Prevalența HVC (hepatitei virale C) la pacienții urologici a fost estimată la 16,03% de către Aijaz Ahmed Shaikh, et al. [10]. Ce ține de pacienții hemodializați, la aceștia nivelul seroprevalenței anti-HCV variază considerabil pe mapamond de la 1% până la 63% [11, 12].

Pe de altă parte, există studii care leagă infectarea cu virusul hepatitic C de apariția cancerului renal. Astfel, un studiu de revizuire sistematică (meta-analiză), care a inclus 11 publicații despre HVC și cancerul renal, a relevat o asociere între aceste două maladii și un risc sporit de dezvoltare a cancerului renal ca urmare a HVC, raportul de risc (RR) a fost de 1,28 (95% CI 1,05-1,55) [13].

HVC poate influența tratamentul urologic și rezultatele chirurgicale. Pacienții infectați cu HVC pot avea un risc crescut de complicații infecțioase și hemoragice după intervențiile chirurgicale, și pot necesita o monitorizare și management adecvat. De asemenea, anumite medicamente folosite în tratamentul urologic pot avea interacțiuni cu terapia antivirală pentru HVC și pot necesita ajustări ale dozelor [14].

Hepatita virală E poate agrava starea de sănătate a pacienților urologici și poate duce la complicații grave. Afecțiunile renale asociate cu infecția cu virusul hepatitic E (VHE) includ nefropatia membranoasă, nefropatia cu IgA, glomerulonefrita membrano-proliferativă și insuficiența renală acută [15, 16, 17]. Replicarea extrahepatică a virusului hepatitei E în rinichi a fost, de asemenea, documentată, utilizând modele de animale *in vivo*, cum ar fi primate non-umane, porci și iepuri [18, 19]. Mecanismele prin care virusul

hepatitei E poate induce afecțiuni renale nu sunt pe deplin înțelese. VHE ar putea cauza tulburări glomerulare prin mecanisme imun-mediate, într-un mod analog afecțiunilor renale imun-mediate cauzate de alte virusuri hepatotrope, cum ar fi virusurile hepatitice B și C [20].

Deși hepatita virală E este rară în țările dezvoltate, ea este frecventă în țările în curs de dezvoltare și poate afecta persoanele din toate categoriile socio-economice și profesionale, inclusiv bolnavii urologici.

Un studiu în Japonia a stabilit o seroprevalență a anti-HEV IgG de 4,08% din cei 2526 transplantați renali [21]. În mod similar, într-un studiu efectuat pe pacienții hemodializați în Suedia, cota de pozitivitate a anticorpilor anti-HEV IgG a fost de 2,5% la pacienții cu vârsta sub 40 de ani și de 7,4% la pacienții cu vârsta de 40 de ani sau mai în vârstă [22]. Infecția cu virusul hepatitei E poate afecta și pacienții care au suferit transplant renal. Pacienții transplantați renal pot dezvolta infecția cu virusul hepatitei E prin transfuzii de sânge, donarea de organe infectate sau prin expunerea la surse de apă contaminate [23].

În cazul transplanturilor renale, infecția cu VHE poate avea efecte adverse asupra evoluției transplantului și a sănătății generale a pacientului. Studiile au arătat că infecția cu VHE poate crește riscul de complicații renale post-transplant, cum ar fi disfuncția grefei, infecții urinare și tromboze renale [24]. De asemenea, există și un risc crescut de complicații hepatice, cum ar fi hepatita fulminantă, la pacienții cu transplant renal și infecție cu VHE [25]. Prevalența infecției cu VHE la transplantării renali variind de la 3% [24] până la 26% [26], această variație datorându-se adesea faptului că acest virus nu este depistat în mod obișnuit în cazurile de hepatită acută la pacienții cu transplant de organe solide.

Deci, hepatitele virale A, B, C și E reprezintă o preocupare semnificativă pentru pacienții urologici. Având în vedere că acești pacienți pot fi supuși procedurilor medicale invazive, există un risc crescut de infecție cu aceste virusuri. În plus, hepatitele virale pot afecta funcția renală, de exemplu, hepatita virală A poate duce la insuficiență renală acută.

Din aceste motive, este esențial să se efectueze testări periodice pentru detectarea precoce a acestor infecții în rândul pacienților urologici. Testarea pacienților la markerii hepatitelor virale poate contribui la identificarea cazurilor de infecție, permițând inițierea timpurie a tratamentului și managementului adecvat al acestor afecțiuni. Reieșind din acestea, scopul prezentului studiu a fost de a testa pacienții secției de urologie la prezența markerilor hepatitelor virale, cu intenția de a aduce în atenție importanța monitorizării și depistării precoce a acestor infecții în cadrul acestui grup specific de pacienți. Prin identificarea pacienților infectați, se pot lua măsuri de prevenție și control pentru a reduce răspândirea acestor infecții și a proteja sănătatea pacienților urologici.

Materiale și Metode

A fost efectuat un studiu epidemiologic descriptiv transversal (cross-section) al pacienților internați în Secția de Urologie a IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, în perioada iunie-septembrie 2022. De la aceștia

au fost prelevate probe de sânge pentru examinarea prin metoda imuno-enzimatică (ELISA) la markerii: hepatitei virale A (anti-HAV și anti-HAV IgM), hepatitei virale B (AgHBs, anti-HBcor, anti-HBs), hepatitei virale C (anti-HCV) și hepatitei virale E (anti-HEV IgG și anti-HEV IgM), acestea au fost colectate în baza acordului informativ. În total au fost examinați 234 pacienți din secția de urologie. Testele au fost efectuate cu truse diagnostice Dia-Pro Diagnostic Bioprobes, Italia, cu sensibilitatea de 99,9% și specificitatea de 99,8%. În total au fost efectuate 1638 investigații de laborator (inclusiv repetarea testelor cu rezultate echivoce). Prelucrarea statistică a datelor a fost efectuată cu ajutorul software-urilor Microsoft Excel și EpiInfo 7.2. Studiul a fost expus examinării corespunzător criteriilor etice și a primit aviz pozitiv din partea Comitetului de Etică al Cercetării al Agenției Naționale pentru Sănătate Publică (N2018-055; 24.12.2018).

Rezultate

Cei 234 pacienți internați în Secția de Urologie, care au fost incluși în studiu, au avut o vârstă medie de $59,9 \pm 14,4$ ani, cu un diapazon al vârstelor cuprins între 16 și 89 ani, cu mediana situată la 63 ani, genului feminin revenindu-i o pondere de 18,8% (44 persoane), iar genului masculin – 81,2% (190 persoane). Vârsta medie pe genuri a constituit $57,3 \pm 14,5$ ani la pacienții de sex feminin internate în secție și $60,5 \pm 14,4$ ani la pacienții de sex masculin din secție. Dintre toți pacienții secției, 53,9% proveneau din zona de Centru a țării, 23,5% din zona de Nord și 22,6% din zona de Sud. Totodată, din mediul de trai urban proveneau 69,2% din totalul pacienților urologici, iar din mediul rural de trai – 30,8%.

Urmare a testării pacienților internați în Secția de Urologie din Spitalul Clinic Republican la markerii hepatitelor virale au fost obținute rezultatele prezentate în tabelul 1. Astfel, s-a stabilit că din cei 234 pacienți internați în secție, în perioada luată în calcul, $9,0 \pm 1,9\%$ au fost pozitivi la AgHBs (21 persoane), $47,9 \pm 3,3\%$ pozitivi la markerul

anti-HBcor (112 persoane), iar $41,0 \pm 3,2\%$ (96 persoane) prezintă titre de anticorpi protectivi anti-HBs. La markerul virusului hepatitic C și anume anti-HCV, au fost pozitivi 18 pacienți ($7,7 \pm 1,7\%$). Urme ale contactului infecțios cu virusul hepatitic A, sub forma anticorpilor anti-HAV, au fost depistate la 223 persoane ($95,3 \pm 1,4\%$), forma acută a acestei boli exprimată prin markerul anti-HAV IgM nu a fost depistată la nici o persoană. Markerii pentru hepatită virală E au fost depistați în pondere de $17,5 \pm 2,5\%$ pentru anti-HEV IgG și de $27,4 \pm 2,9\%$ pentru anti-HEV IgM (tabelul 1).

Ulterior au fost supuse analizei rezultatele testării la markerii hepatitelor virale în dependență de genul persoanelor (tabelul 2). Astfel, a fost stabilit că markerul AgHBs a fost decelat la femeii cu un nivel al seroprevalenței de $11,4 \pm 4,8\%$, iar la bărbați acesta a fost depistat în $8,4 \pm 2,0\%$ cazuri. Markerul anti-HBcor a fost decelat la jumătate dintre pacientele internate în secție – $50,0 \pm 7,5\%$ și la $47,4 \pm 3,6\%$ dintre pacienți. Anticorpii protectivi contra hepatitei virale B – anti-HBs au fost stabiliți la $50,0 \pm 7,5\%$ dintre femeii și la $38,9 \pm 3,5\%$ dintre bărbați, cu diferență statistică semnificativă între cele două grupuri ($p < 0,05$). Markerul anti-HCV a fost decelat la $9,1 \pm 4,3\%$ dintre pacientele internate în secție, iar la bărbații – în $7,4 \pm 1,9\%$ din cazuri. Ce ține de markerii hepatitei E, seroprevalența anti-HEV IgG a fost de $13,6 \pm 5,2\%$ în rândul pacientelor internate în secția de urologie, iar printre bărbați acesta a avut un nivel de $18,4 \pm 2,8\%$, fără diferențe statistice între nivelurile seroprevalenței depistate la cele două genuri ($p > 0,05$). Markerul anti-HEV IgM a fost identificat la $22,7 \pm 6,3\%$ dintre paciente și la $28,4 \pm 3,3\%$ dintre pacienții secției, de asemenea, fără careva diferențe statistice ($p > 0,05$).

La analiza distribuției nivelurilor seroprevalenței markerilor hepatitelor virale la pacienții internați în secția de urologie în dependență de mediul de trai de unde provin aceștia (tabelul 3), au fost stabilite următoarele rezultate: AgHBs a fost depistat în pondere de $11,1 \pm 2,5\%$ la pacienții care au provenit din mediul urban de trai comparativ cu $4,2 \pm 2,4\%$ la cei din mediul rural ($p < 0,05$). Markerul anti-

Tabelul 1

Rezultatele investigării la markerii hepatitelor virale A, B, C și E la pacienții din secția urologie a Spitalului Clinic Republican

| Nr. | Markerul | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|----------|---------------|----------|----------------|----------|----------------|----------|---------------|----------|----------------|--------------|------|--------------|----------------|--------------|----------------|
| | AgHBs | | Anti-HBc | | Anti-HBs | | Anti-HCV | | Anti-HAV | | Anti-HAV IgM | | Anti-HEV IgG | | Anti-HEV IgM | |
| | pozitiv | P±ES | pozitiv | P±ES | pozitiv | P±ES | pozitiv | P±ES | pozitiv | P±ES | pozitiv | P±ES | pozitiv | P±ES | pozitiv | P±ES |
| 234 | 21 | $9,0 \pm 1,9$ | 112 | $47,9 \pm 3,3$ | 96 | $41,0 \pm 3,2$ | 18 | $7,7 \pm 1,7$ | 223 | $95,3 \pm 1,4$ | 0 | 0 | 41 | $17,5 \pm 2,5$ | 64 | $27,4 \pm 2,9$ |

Tabelul 2

Rezultatele investigării la markerii hepatitelor virale B, C și E în dependență de genurile pacienților din secția urologie a Spitalului Clinic Republican

| Genul | Nr. | Markerul | | | | | | | | | | | |
|----------|-----|----------|----------------|----------|----------------|----------|----------------|----------|---------------|--------------|----------------|--------------|----------------|
| | | AgHBs | | Anti-HBc | | Anti-HBs | | Anti-HCV | | Anti-HEV IgG | | Anti-HEV IgM | |
| | | poz | P±ES | poz | P±ES | poz | P±ES | poz | P±ES | poz | P±ES | poz | P±ES |
| Feminin | | 5 | $11,4 \pm 4,8$ | 22 | $50,0 \pm 7,5$ | 22 | $50,0 \pm 7,5$ | 4 | $9,1 \pm 4,3$ | 6 | $13,6 \pm 5,2$ | 10 | $22,7 \pm 6,3$ |
| Masculin | | 16 | $8,4 \pm 2,0$ | 90 | $47,4 \pm 3,6$ | 74 | $38,9 \pm 3,5$ | 14 | $7,4 \pm 1,9$ | 35 | $18,4 \pm 2,8$ | 54 | $28,4 \pm 3,3$ |

Tabelul 3

Rezultatele investigații la markerii hepatitelor virale B, C și E în dependență de mediul de trai al pacienților din secția urologie a Spitalului Clinic Republican

| Mediul de trai | Nr. | Markerul | | | | | | | | | | | |
|----------------|-----|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|---------|--------------|----------|--------------|----------|
| | | AgHBs | | Anti-HBc | | Anti-HBs | | Anti-HCV | | Anti-HEV IgG | | Anti-HEV IgM | |
| | | pozitiv | P±ES | pozitiv | P±ES | pozitiv | P±ES | pozitiv | P±ES | pozitiv | P±ES | pozitiv | P±ES |
| Urban | 162 | 18 | 11,1±2,5 | 80 | 49,4±3,9 | 64 | 39,5±3,8 | 13 | 8,0±2,1 | 27 | 16,7±2,9 | 44 | 27,2±3,5 |
| Rural | 72 | 3 | 4,2±2,4 | 32 | 44,4±5,9 | 32 | 44,4±5,9 | 5 | 6,9±3,0 | 14 | 19,4±4,7 | 20 | 27,8±5,3 |

Tabelul 4

Rezultatele investigații la markerii hepatitelor virale B, C și E în dependență de zona geografică de proveniență a pacienților secției de urologie a Spitalului Clinic Republican

| Zona geografică | Nr. | Markerul | | | | | | | | | | | |
|-----------------|-----|----------|---------|----------|----------|----------|----------|----------|---------|--------------|----------|--------------|----------|
| | | AgHBs | | Anti-HBc | | Anti-HBs | | Anti-HCV | | Anti-HEV IgG | | Anti-HEV IgM | |
| | | pozitiv | P±ES | pozitiv | P±ES | pozitiv | P±ES | pozitiv | P±ES | pozitiv | P±ES | pozitiv | P±ES |
| Nord | 55 | 4 | 7,3±3,5 | 21 | 38,2±6,6 | 24 | 43,6±6,7 | 5 | 9,1±3,9 | 10 | 18,2±5,2 | 15 | 27,8±6,1 |
| Centru | 126 | 12 | 9,5±2,6 | 72 | 57,1±4,4 | 50 | 39,7±4,4 | 12 | 9,5±2,6 | 22 | 17,5±3,4 | 32 | 25,4±3,9 |
| Sud | 53 | 5 | 9,4±4,0 | 19 | 35,8±6,6 | 22 | 41,5±6,8 | 1 | 1,9±1,9 | 9 | 17,0±5,2 | 17 | 31,5±6,3 |

HBc la cei din mediul urban a avut o seroprevalență de 49,4±3,9% vs. 44,4±5,9% la pacienții care au provenit din mediul rural de trai. Titruri protective ale anticorpilor anti-HBs au fost stabilite la 39,5±3,8% dintre cei din mediul urban și la 44,4±5,9% dintre pacienții proveniți din mediul rural de trai. Markerul contactului infecțios cu virusul hepatitic C – anti-HCV a fost decelat la 8,0±2,1% dintre pacienții ce au provenit din mediul urban de trai, comparativ cu 6,9±3,0% la cei din mediul rural de trai. Markerii hepatitei virale E au fost identificați cu următoarele nivele de seroprevalență: anti-HEV IgG cu 16,7±2,9% pentru pacienții proveniți din mediul urban de trai, comparativ cu 19,4±4,7% la pacienții din mediul rural, iar markerul anti-HEV IgM a fost depistat în 27,2±3,5% cazuri pentru cei din mediul urban și în 27,8±5,3% cazuri la cei din mediul rural. La toți markerii nominalizați nu au fost atestate diferențe statistice semnificative între nivelurile de decelare în mediul urban și cel rural de trai ($p>0,05$).

În continuare, a fost supusă analizei seroprevalența markerilor hepatitelor virale în dependență de zona geografică de unde au provenit pacienții internați în secția de urologie a Spitalului Clinic Republican (tabelul 4). Astfel, urmare a acestei evaluări a fost stabilit că markerul AgHBs a fost decelat la 7,3±3,5% dintre pacienții proveniți din zona de Nord a țării, la 9,5±2,6% și la 9,4±4,0% dintre pacienții din zona de Centru și de Sud, respectiv. Markerul anti-HBc a fost identificat la 38,2±6,6% dintre pacienții proveniți din zona de Nord, la 57,1±4,4% la cei originari din zona de Centru și la 35,8±6,6% la pacienții originari din zona de Sud a țării, cu diferență statistică semnificativă între pacienții din zona de Nord și Centru și între zona de Centru și Sud ($p<0,05$). Titruri protective de anticorpi anti-HBs au fost depistate la 43,6±6,7% dintre pacienții secției de urologie proveniți din zona de Nord a țării, la 39,7±4,4% dintre pacienții originari din zona de Centru și la 41,5±6,8% la cei din zona de Sud, fără diferențe statistice semnificative între acești indicatori ($p>0,05$). Markerul anti-HCV la hepatitei C a fost identificat

la 9,1±3,9% dintre pacienții originari din zona de Nord, la 9,5±2,6% dintre pacienții originari din zona de Centru și doar la 1,9±1,9% dintre pacienții originari din zona de Sud, atestându-se o diferență statistică semnificativă ($p<0,01$) la comparația nivelurilor seroprevalenței stabilite în zona de Nord comparativ cu zona de Sud și între zona de Centru comparativ cu zona de Sud. Ce ține de nivelul de decelare a markerilor hepatitei virale E la pacienții secției de urologie a Spitalului Clinic Republican pe zone geografice de origine, anti-HEV IgG a fost identificat în nivele ale seroprevalenței apropiate pentru toate zonele geografice: Nord – 18,2±5,2%, Centru – 17,5±3,4% și Sud – 17,0±5,2%. Iar markerul Anti-HEV IgM: Nord – 27,8±6,1%, Centru – 5,4±3,9% și Sud – 31,5±6,3%, fără diferențe statistice semnificative între aceste nivele de seroprevalență ($p>0,05$) (tabelul 4).

Un al aspect al prezentului studiu a fost stabilirea nivelului seroprevalenței markerilor hepatitelor virale A, B, C și E la pacienții internați în secția de urologie a Spitalului Clinic Republican în dependență de grupul de vârstă (tabelul 5). Rezultatele obținute în acest context denotă, că markerul AgHBs a fost decelat pe grupuri de vârstă după cum urmează: 16-39 ani – zero cazuri, 40-49 ani – 8,7±5,9%, 50-59 ani – 15,9±5,5%, 60-69 ani – 7,2±2,8% și în grupul celor mai în vârstă de 70 ani – 10,2±3,9%. Markerul anti-HBcor la bolnavii secției de urologie pe grupuri de vârstă a avut următoarea distribuție: 16-39 ani – 40,0±9,8%, 40-49 ani – 34,8±9,9%, 50-59 ani – 59,1±7,4%, 60-69 ani – 48,2±5,5% și în grupul celor mai în vârstă de 70 ani – 47,5±6,5%, datele prezentate relevă faptul, că cel mai înalt nivel este la cei cu vârsta cuprinsă între 50-59 ani, iar mai departe, odată cu înaintarea în vârstă se atestă tendința de diminuare a nivelului seroprevalenței anti-HBc. Un fenomen similar se observă și în ceea ce ține de evoluția nivelului seroprevalenței markerului anti-HBs odată cu înaintarea în vârstă, astfel are loc diminuarea ponderii celor care dețin anticorpii protectivi contra hepatitei virale B odată cu trecerea timpului. Dacă la grupul de vârstă 16-39 ani acest indicator constituie

Tabelul 5

Rezultatele investigații la markerii hepatitelor virale B, C și E în dependență de grupul de vârstă al pacienților secției de urologie a Spitalului Clinic Republican

| Vârsta (ani) | Nr. | Markerul | | | | | | | | | | | |
|--------------|-----|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|----------|----------|--------------|----------|--------------|----------|
| | | AgHBs | | Anti-HBc | | Anti-HBs | | Anti-HCV | | Anti-HEV IgG | | Anti-HEV IgM | |
| | | pozitiv | P±ES | pozitiv | P±ES | pozitiv | P±ES | pozitiv | P±ES | pozitiv | P±ES | pozitiv | P±ES |
| 16-39 | 25 | 0 | 0 | 10 | 40,0±9,8 | 11 | 44,0±9,9 | 2 | 8,0±5,4 | 2 | 8,0±5,4 | 8 | 32,0±9,3 |
| 40-49 | 23 | 2 | 8,7±5,9 | 8 | 34,8±9,9 | 9 | 39,1±10,2 | 3 | 13,0±7,0 | 3 | 13,0±7,0 | 6 | 26,1±9,2 |
| 50-59 | 44 | 7 | 15,9±5,5 | 26 | 59,1±7,4 | 19 | 43,2±7,5 | 0 | 0 | 3 | 6,8±3,8 | 7 | 15,9±5,5 |
| 60-69 | 83 | 6 | 7,2±2,8 | 40 | 48,2±5,5 | 34 | 41,0±5,4 | 6 | 7,2±2,8 | 12 | 14,5±3,9 | 21 | 25,3±4,8 |
| ≥70 | 59 | 6 | 10,2±3,9 | 28 | 47,5±6,5 | 23 | 39,0±6,3 | 7 | 11,9±4,2 | 21 | 35,6±6,2 | 22 | 37,3±6,3 |

44,0±9,9%, atunci la cei mai în vârstă de 70 ani se atestă cel mai mic nivel și anume 39,0±6,3%. Markerul anti-HCV are distribuție neuniformă pe grupuri de vârstă, la grupul celor de 50-59 ani atestându-se zero cazuri pozitive, în timp ce nivelul maxim de seroprevalență a acestui marker a fost stabilit la grupul celor de 40-49 ani 13,0±7,0%. În ceea ce ține de distribuția seroprevalenței markerului anti-HEV IgG pe grupuri de vârstă, s-a atestat tendința majorării acesteia odată cu înaintarea în vârstă, de la 8,0±5,4% la cei de 16-39 ani, până la 35,6±6,2% la cei cu vârsta mai mare de 70 ani. Markerul anti-HEV IgM a avut seroprevalențe cuprinse între 15,9±5,5% la cei cu vârsta 50-59 ani și 37,3±6,3% la cei mai în vârstă de 70 ani, cu diferențe statistice semnificative între aceste nivele ($p < 0,01$).

Discuții

Prevalența markerilor pentru hepatita virală B la bolnavii urologici poate varia în funcție de mai mulți factori, cum ar fi: regiunea geografică, grupul de vârstă, istoricul medical și statusul imunologic al pacientului.

În cazul pacienților cu insuficiență renală cronică, există un risc crescut de infectare cu virusul hepatitic B, deoarece aceștia necesită frecvent tratamente medicale care implică proceduri invazive, cum ar fi dializa. De asemenea, pacienții cu insuficiență renală pot fi mai susceptibili la infecții, inclusiv la infecția cu virusul hepatitei B.

Rezultatele obținute în cadrul prezentului studiu privitor la nivelul de infectare cu virusul hepatitic B la bolnavii secției de urologie din Spitalul Clinic Republican sunt în concordanță cu rezultatele unui studiu similar efectuat de către Teles S. et al [27], care a relevat la pacienții hemodializați, că 34 din cei 282 de pacienți (12%) au fost pozitivi la HBsAg, 153 (54,2%) au prezentat reactivitate anti-HBc, iar 101 (35,8%) au fost pozitivi la anti-HBs.

Potrivit unui studiu publicat în revista „Journal of Nephropathology” în anul 2016, prevalența markerilor pentru hepatita B (antigenul HBs și anticorpii anti-HBc) a fost de aproximativ 8,6% într-un grup de pacienți cu insuficiență renală cronică din Iran [28]. Într-un alt studiu, publicat în „Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation” în anul 2014, s-a constatat, că prevalența markerilor pentru hepatita B a fost de 5,7% într-un grup de pacienți cu insuficiență renală din Arabia Saudită [29].

Totodată, nivelul înregistrat de 41,0±3,2% al prevalenței anticorpilor protectivi anti-HBs la bolnavii urologici, indică

asupra necesității stringente de vaccinare a acestora contra hepatitei virale B și includerea lor în acest scop în viitoarele Programe Naționale de Imunizare și de Combatere a hepatitelor virale.

În ceea ce privește riscul pentru pacienții urologici de a se infecta cu virusul hepatitic C, acesta este determinat de natura afecțiunilor urologice, care implică frecvent intervenții chirurgicale și proceduri invazive ca: administrarea transfuziilor de sânge și tratamentelor cu medicamente intravenoase.

Un studiu, publicat în revista „BMC Infectious Diseases” în anul 2018, a analizat prevalența markerilor pentru hepatita C la pacienții urologici din Pakistan. În acest studiu, s-au testat 1.027 de pacienți urologici, dintre care 5,5% au fost pozitivi la anticorpii anti-HCV. Prevalența a fost mai mare în rândul pacienților cu vârste mai mari de 50 de ani [30]. Un alt studiu publicat în revista „Urology Journal” în anul 2013 a evaluat prevalența markerilor pentru hepatita C la pacienții cu cancer de prostată din Iran. În acest studiu, 7,4% din pacienții testați au fost pozitivi la anticorpii anti-HCV [31].

Conform rezultatelor din prezentul studiu, și anume seroprevalența anti-HCV de 7,7±1,7%, observăm sunt în concordanță cu nivele de seroprevalență decelate de cercetătorii din Pakistan și Iran la bolnavii urologici din acele țări. Astfel, se poate conchide, că riscurile de infectare menționate mai sus sunt valabile și pentru bolnavii urologici de la noi din țară. Totodată, nivelul seroprevalenței anti-HCV de 7,7±1,7% decelat la bolnavii urologici din secția specializată a Spitalului Clinic Republican depășește seroprevalența de 1,44% stabilită anterior la populația generală de la noi din țară, ceea ce califică contingentul pacienților urologici ca grup expus la risc sporit de infectare cu virusul hepatitic C. Totuși, comparativ cu pacienții hemodializați de la noi din țară, la care anterior nivelul decelării anti-HCV a fost de 43,2%, pacienții secției de urologie stau mai bine la acest capitol [32]. Dar se impune în continuare respectarea măsurilor de profilaxie nespecifică îndreptate în combaterea riscului de infectare cu virusul hepatitic C pe cale nosocomială.

După o cercetare bibliografică amănunțită, s-au găsit puține articole referitoare la incidența și/sau prevalența infecțiilor cu virusul hepatitic A la pacienții urologici. Într-un studiu retrospectiv recent, care a inclus 871.024 de pacienți cu transplant renal, prevalența totală a HAV în spital, pe o perioadă de 10 ani, în Statele Unite ale Americii, a fost de 23,42 la 100.000 de internări. HAV nu a fost semnificativ

asociat cu o mortalitate crescută, dar a fost asociat cu o perioadă mai îndelungată de spitalizare în secția de terapie intensivă și insuficiență hepatică, sugerând un curs de boală mai fulminant [33].

Într-un studiu efectuat într-o țară endemică pentru HAV, s-a observat o prevalență de 90% a anticorpilor anti-HAV IgG la pacienții cu transplant de rinichi, care aveau o infecție cronică cunoscută cu virusul hepatitic C (HCV) [34].

În acest context, pentru a evita formele fulminante de hepatită virală A, la bolnavii urologici fără imunitate persistentă (anti-HAV) și reieșind din faptul că țara noastră este endemică la HVA, se recomandă vaccinarea bolnavilor urologici contra hepatitei virale A, mai ales că aceasta este bine tolerată inclusiv și de către pacienții cu transplant renal, cu toate că, în cazul ultimilor ani, au fost descrise rate reduse de seroconversie [35].

În cadrul revistei literaturii la capitolul evaluării prevalenței hepatitei virale E la bolnavii urologici, s-a relevat că într-un studiu realizat în Iran, 28 din 91 de pacienți cu transplant de rinichi (30,8%) au fost seropozitivi pentru anticorpii anti-HEV IgG, iar pacienții seropozitivi erau în general mai în vârstă decât cei seronegativi [36]. Un alt studiu realizat în India a arătat că prevalența anticorpilor anti-HEV IgG la candidații pentru transplant renal a fost de 18% și a crescut odată cu vârsta. Printre receptorii de transplant, prevalența a crescut de la 19% înainte de transplant la 26% după transplant, deși HEV ARN a rămas nedetectabil [37]. Într-un alt studiu realizat în China, seroprevalența HEV printre pacienții cu hemodializă a fost de 68,6%, iar 14,6% au avut anticorpii anti-HEV IgM [38]. În general, aceste studii indică faptul că pacienții urologici sunt susceptibili la infecția cu VHE și că există o asociere semnificativă între vârstă și prevalența anticorpilor anti-HEV IgG.

Rezultatele obținute în prezentul studiu (anti-HEV IgG – 17,5±2,5% și anti-HEV IgM – 27,4±2,9%) vin să confirme nivelurile înalte de seroprevalență a markerilor VHE la bolnavii urologici, inclusiv comparativ cu alte grupuri de populație de la noi din țară, cum ar fi lucrătorii expuși profesional din industria prelucrătoare a cărnii de la noi din țară, la care markerul anti-HEV IgG a fost decelat în 14,3% (IC 95%, 13,1-15,5%) [39]. Acest fapt care indică

asupra necesității unei atenții deosebite în vederea realizării măsurilor de profilaxie contra hepatitei virale E la bolnavii urologici.

Concluzii

1. Studiul nostru a relevat că pacienții urologici prezintă un nivel mai înalt al seroprevalenței markerilor principali ai hepatitelor virale (AgHBs, anti-HCV și anti-HEV IgG), comparativ cu populația generală. Aceasta sugerează că acest grup de pacienți poate fi considerat cu risc sporit de infectare cu virusurile hepatitelor B, C și E.

2. Rezultatele noastre au arătat că pacientele din secția de urologie au fost mai afectate de hepatitele virale parenterale (B și C) în comparație cu genul masculin. În același timp, pacienții urologici au manifestat nivele mai înalte ale seroprevalenței markerilor hepatitei E (anti-HEV IgG și anti-HEV IgM).

3. Analizând distribuția geografică, am constatat că cei mai afectați de hepatitele virale B și C printre pacienții urologici au provenit din mediul urban și zona Centru a țării. În schimb, markerii hepatitei E (anti-HEV IgG și anti-HEV IgM) au fost identificați cel mai frecvent la pacienții din mediul rural și zona de Nord.

4. Rezultatele noastre au relevat o seroprevalență neuniformă a markerilor hepatitelor B și C (AgHBs și anti-HCV) în grupurile de vârstă ale pacienților urologici, cu o tendință de scădere odată cu depășirea vârstei de 50 de ani. În ceea ce privește anticorpii anti-HEV IgG și anti-HEV IgM, am observat o tendință de creștere odată cu depășirea aceluiași prag de vârstă.

5. Aceste constatări subliniază importanța monitorizării markerilor hepatitelor virale la pacienții urologici și relevanța geografică și vârsta ca factori care pot influența seroprevalența acestor infecții. Înțelegerea profilului epidemiologic specific pentru această populație ar putea ajuta la implementarea strategiilor de prevenție și gestionare mai eficiente a hepatitelor virale în cadrul secției de urologie. Cu toate acestea, continuarea cercetărilor și analizelor suplimentare sunt necesare pentru o înțelegere mai profundă și pentru a trage concluzii definitive în această privință.

Bibliografie

1. Wilkinson SP, Blendis LM, Williams R. Frequency and type of renal and electrolyte disorders in fulminant hepatic failure. *Br Med J.* 1974;1(5900):186-189. doi:10.1136/bmj.1.5900.186
2. Fan PC, Chen YC, Tian YC, Chang CH, Fang JT, Yang CW. Acute renal failure associated with acute non-fulminant hepatitis A: a case report and review of literature. *Ren Fail.* 2009;31(8):756-764. doi:10.3109/08860220903125306
3. Song KS, Kim MJ, Jang CS, et al. [Clinical features of acute viral hepatitis A complicated with acute renal failure]. *Korean J Hepatol.* 2007;13(2):166-173. (Korean)
4. Kim HW, Yu MH, Lee JH, et al. Experiences with acute kidney injury complicating non-fulminant hepatitis A. *Nephrology (Carlton).* 2008;13(6):451-458. doi:10.1111/j.1440-1797.2008.00974.x
5. Andrievskaya M, Lenhart A, Uduman J. Emerging Threat: Changing Epidemiology of Hepatitis A and Acute Kidney Injury. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2019;26(3):171-178. doi:10.1053/j.ackd.2019.03.020
6. Ozdamar SO, Gucer S, Tinaztepe K. Hepatitis-B virus associated nephropathies: a clinicopathological study in 14 children. *Pediatr Nephrol.* 2003;18(1):23-28. doi:10.1007/s00467-002-0978-z
7. Bhimma R, Coovadia HM. Hepatitis B virus-associated nephropathy. *Am J Nephrol.* 2004;24(2):198-211. doi:10.1159/000077065

8. Yi Z, Jie YW, Nan Z. The efficacy of anti-viral therapy on hepatitis B virus-associated glomerulonephritis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol.* 2011;10(2):165-173.
9. Chacko EC, Surrin SK, Mubarak Sani TP, Pappachan JM. Chronic viral hepatitis and chronic kidney disease. *Postgrad Med J.* 2010;86(1018):486-492. doi:10.1136/pgmj.2009.092775
10. Shaikh AA, Memon SR, Paryani JP, Shaikh U, Bhatti AJ. Prevalence of hepatitis B and C in urological patients. *Gomal Journal of Medical Sciences.* 2012;10(1):107-110.
11. Raine AE, Margreiter R, Brunner FP, et al. Report on management of renal failure in Europe, XXII, 1991. *Nephrol Dial Transplant.* 1992;7 Suppl 2:7-35.
12. Meyers CM, Seeff LB, Stehman-Breen CO, Hoofnagle JH. Hepatitis C and renal disease: an update. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(4):631-657. doi:10.1016/s0272-6386(03)00828-x
13. Ma Y, Huang Z, Jian Z, Wei X. The association between hepatitis C virus infection and renal cell cancer, prostate cancer, and bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1):10833. Published 2021 May 25. doi:10.1038/s41598-021-90404-2
14. Martin P, Awan AA, Berenguer MC, et al. Executive Summary of the KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022;102(6):1228-1237. doi:10.1016/j.kint.2022.07.012
15. Kamar N, Mansuy JM, Esposito L, et al. Acute hepatitis and renal function impairment related to infection by hepatitis E virus in a renal allograft recipient. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(1):193-196. doi:10.1053/j.ajkd.2004.09.006
16. Kamar N, Weclawiak H, Guilbeau-Frugier C, et al. Hepatitis E virus and the kidney in solid-organ transplant patients. *Transplantation.* 2012;93(6):617-623. doi:10.1097/TP.0b013e318245f14c
17. Nayak S, Sharma M, Kataria A, Tiwari SC, Rastogi A, Mukund A. Cholemic Nephrosis from Acute Hepatitis E Virus Infection: A Forgotten Entity?. *Indian J Nephrol.* 2018;28(3):250-251. doi:10.4103/ijn.IJN_168_17
18. Wang L, Xia J, Wang L, Wang Y. Experimental infection of rabbits with genotype 3 hepatitis E virus produced both chronicity and kidney injury. *Gut.* 2017;66(3):561-562. doi:10.1136/gutjnl-2016-312023
19. Huang F, Yang C, Zhou X, Yu W, Pan Q. Rhesus macaques persistently infected with hepatitis E shed virus into urine. *J Hepatol.* 2016;64(6):1446-1447. doi:10.1016/j.jhep.2015.12.026
20. El-Mokhtar MA, Seddik MI, Osman A, et al. Hepatitis E Virus Mediates Renal Injury via the Interaction between the Immune Cells and Renal Epithelium. *Vaccines (Basel).* 2020;8(3):454. Published 2020 Aug 14. doi:10.3390/vaccines8030454
21. Owada Y, Oshiro Y, Inagaki Y, et al. A Nationwide Survey of Hepatitis E Virus Infection and Chronic Hepatitis in Heart and Kidney Transplant Recipients in Japan. *Transplantation.* 2020;104(2):437-444. doi:10.1097/TP.0000000000002801
22. Sylvan SP, Jacobson SH, Christenson B. Prevalence of antibodies to hepatitis E virus among hemodialysis patients in Sweden. *J Med Virol.* 1998;54(1):38-43. doi:10.1002/(sici)1096-9071(199801)54:1<38::aid-jmv6>3.0.co;2-q
23. Scotto G, Aucella F, Grandaliano G, et al. Hepatitis E in hemodialysis and kidney transplant patients in south-east Italy. *World J Gastroenterol.* 2015;21(11):3266-3273. doi:10.3748/wjg.v21.i11.3266
24. Wasuwanich P, Sirisreerex P, Ingviya T, et al. Hepatitis E virus infection and rejection in kidney transplant recipients. *Transpl Immunol.* 2022;70:101517. doi:10.1016/j.trim.2021.101517
25. Kamar N, Selves J, Mansuy JM, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med.* 2008;358(8):811-817. doi:10.1056/NEJMoa0706992
26. Payoong P, Prasoppokakorn T, Townamchai N, Jutivorakool K, Vanichanan J. Prevalence of Hepatitis E Virus Infection Among Kidney Transplant Recipients in King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thailand. *Open Forum Infectious Diseases.* 2017;4(suppl_1):S728-S728. doi:https://doi.org/10.1093/ofid/ofx163.1964
27. Teles SA, Martins RM, Silva SA, et al. Hepatitis B virus infection profile in central Brazilian hemodialysis population. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1998;40(5):281-286. doi:10.1590/s0036-46651998000500003
28. Etemadi J, Somi MH, Ardalan MR, Hashemi SS, Soltani GG, Shoja MM. Prevalence and risk factors of hepatitis B infection among hemodialysis patients in Tabriz: a multicenter report. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2012;23(3):609-613.
29. Abou Rached A, El Khoury L, El Imad T, Geara AS, Jreijiry J, Ammar W. Incidence and prevalence of hepatitis B and hepatitis C viruses in hemodialysis patients in Lebanon. *World J Nephrol.* 2016;5(1):101-107. doi:10.5527/wjn.v5.i1.101
30. Abou Rached A, El Khoury L, El Imad T, Geara AS, Jreijiry J, Ammar W. Incidence and prevalence of hepatitis B and hepatitis C viruses in hemodialysis patients in Lebanon. *World J Nephrol.* 2016;5(1):101-107. doi:10.5527/wjn.v5.i1.101
31. Krystyna A, Safi T, Briggs WM, Schwalb MD. Correlation of hepatitis C and prostate cancer, inverse correlation of basal cell hyperplasia or prostatitis and epidemic syphilis of unknown duration. *Int Braz J Urol.* 2011;37(2):223-230. doi:10.1590/s1677-55382011000200009
32. Guriev V, Spinu C, Sajen O, et al. Epidemiology of hepatitis C in the Republic of Moldova: achievements and remaining challenges in prevention and control. *J Infect Dev Ctries.* 2016;10(11):1162-1167. Published 2016 Nov 24. doi:10.3855/jidc.7884
33. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Ungprasert P, et al. Hepatitis A hospitalizations among kidney transplant recipients in the United States: nationwide inpatient sample 2005-2014. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2020;32(5):650-655. doi:10.1097/MEG.0000000000001598
34. Mariya FA, de Mello Perez R, Silva AE, Pestana JO, Ferraz ML. Prevalence of previous hepatitis A virus infection in renal transplant patients with hepatitis C: evidence of persistent anti-hepatitis A virus immune response. *Transplant Proc.* 2004;36(5):1500-1501. doi:10.1016/j.transproceed.2004.05.034
35. Jeon HJ, Ro H, Jeong JC, et al. Efficacy and safety of hepatitis A vaccination in kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2014;16(3):511-515. doi:10.1111/tid.12217
36. Rostamzadeh Khameneh Z, Sepehrvand N, Masudi S. Seroprevalence of hepatitis E among Iranian renal transplant recipients. *Hepat Mon.* 2011;11(8):646-

651. doi:10.5812/kowsar.1735143x.690

37. Lim MA, Kamili S, Cohen JB, et al. Hepatitis E Virus Infection in Kidney Transplant Patients: A Single-Center Study. *Transplantation*. 2018;102(4):e126-e127. doi:10.1097/TP.0000000000002071
38. Oujji M, Taherkhani R, Farshadpour F. High prevalence of hepatitis E among regular hemodialysis patients in South of Iran. *Int J Artif Organs*. 2021;44(10):658-663. doi:10.1177/03913988211027177
39. Sajin O, Spînu C, Pînzaru I, et al. Seroprevalence and risk assessment of viral hepatitis E infection in a group of exposed persons from Republic of Moldova. *J Infect Dev Ctries*. 2019;13(5):461-464. Published 2019 May 31. doi:10.3855/jidc.11397

Recepționat – 15.05.2023, acceptat pentru publicare – 31.07.2023

Autor corespondent: Octavian Sajin, e-mail: octavian.sajin@ansp.gov.md

Declarația de conflict de interese: Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Declarația de finanțare: Studiul a fost realizat în cadrul proiectului „Seroprevalența hepatitei virale E separat și în asociere cu hepatitele virale A, B, C cu optimizarea măsurilor de control și răspuns” cu cifrul 20.80009.8007.15, din cadrul Programului de stat pentru anii 2020-2023.

Citare: Galescu A, Sajin O, Ceban E, Spînu C, Isac M, Blaj V, Iziumov N, Ivanov M, Arian I. Seroprevalența markerilor hepatitelor virale A, B, C și E la bolnavii urologici [Seroprevalence of viral hepatitis A, B, C, and E markers in urological patients]. *Arta Medica*. 2023;87(2):113-120.



DOI: 10.5281/zenodo.8213236

UDC: 616.36-002:616.24-002.5-051

SEROPREVALENȚA HEPATITELOR VIRALE B ȘI C LA LUCRĂTORII MEDICALI DIN DOMENIUL FTIZIOPULMUNOLOGIEI

PREVALENCE OF VIRAL HEPATITIS B AND C AMONG HEALTHCARE WORKERS IN THE PULMONOLOGY FIELD

Constantin Spinu¹, Octavian Sajin¹, Maria Isac¹, Aliona Cherniavska¹, Nina Iziumov¹, Alexandru Buga², Igor Ciobanu³, Lilia Cojuhari³

¹ Agenția Națională pentru Sănătate Publică, Republica Moldova

² Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopneumologie, Chișinău, Republica Moldova

³ Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Obiective. A investiga prevalența hepatitelor virale B și C la lucrătorii medicali din domeniul ftiziopneumologiei, în scopul creșterii conștientizării riscurilor pe care aceste infecții le prezintă și de a identifica măsurile care pot fi luate pentru a reduce transmiterea lor.

Metode. Au fost colectate 93 probe de sânge de la lucrătorii medicali și testate prin metoda imuno-fermentativă la prezența markerilor hepatitelor virale B și C.

Rezultate. S-a stabilit că seroprevalența markerului AgHBs la lucrătorii medicali din domeniul ftiziopulmologiei constituie $6,5 \pm 2,6\%$, anti-HCV – $5,4 \pm 2,3\%$, anti-HBs – $63,4 \pm 5,0\%$. În dependență de funcția lucrătorilor medicali, seroprevalența markerului AgHBs a fost de $7,7 \pm 7,4\%$ la medici, la asistentele medicale acest marker nu a fost depistat, iar la personalul auxiliar seroprevalența AgHBs a constituit $12,2 \pm 5,1\%$. Markerul anti-HCV nu a fost decelat la medici, în timp ce la asistentele medicale seroprevalența acestuia a fost de $7,7 \pm 4,3\%$, iar la personalul auxiliar de $4,9 \pm 3,4\%$.

Concluzii. Lucrătorii medicali din domeniul ftiziopulmologiei reprezintă un grup la risc sporit de infectare cu virusurile hepatitice B și C, ceea ce îi recomandă pentru efectuarea profilaxiei specifice pentru hepatită B și respectarea măsurilor de profilaxie nespecifică atât pentru hepatită B, cât și pentru C.

Cuvinte-cheie: seroprevalența, markeri, hepatite virale B și C, lucrători medicali, ftiziopulmologie

Summary

Objectives. To investigate the prevalence of viral hepatitis B and C among healthcare workers in the pulmonology field, in order to raise awareness of the risks posed by these infections and to identify measures that can be taken to reduce their transmission.

Methods. There were 93 blood samples collected from healthcare workers and tested by the immuno-fermentative method for the presence of viral hepatitis B and C markers.

Results. It was established that the seroprevalence of the HBsAg marker in healthcare workers in the field of phthisiopulmonology constitutes $6.5 \pm 2.6\%$, anti-HCV – $5.4 \pm 2.3\%$, anti-HBs – $63.4 \pm 5.0\%$. Depending on the function of the medical workers, the seroprevalence of the HBsAg marker was $7.7 \pm 7.4\%$ in doctors, in nurses this marker was not detected, and in the auxiliary staff the seroprevalence of HBsAg was $12.2 \pm 5.1\%$. The anti-HCV marker was not detectable in doctors, while in nurses its seroprevalence was $7.7 \pm 4.3\%$, and in auxiliary staff $4.9 \pm 3.4\%$.

Conclusions. Medical workers in the field of phthisiopulmonology represent a group at increased risk of infection with hepatitis B and C viruses, which recommends them to carry out specific prophylaxis for hepatitis B and comply with non-specific prophylaxis measures for both hepatitis B and C.

Keywords: seroprevalence, markers, viral hepatitis B and C, healthcare workers, pulmonology field

Introducere

Lucrătorii medicali sunt la risc de infectare asociat expunerii accidentale la sânge și alte fluide biologice, acesta presupune inclusiv riscul de infectare cu peste 60 diferiți agenți patogeni hemotransmisibili, inclusiv cu virusurile hepatitice B și C (VHB și VHC). Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), există aproximativ 36 de milioane de lucrători medicali în întreaga lume, dintre care aproximativ 3 milioane pe an suferă o rănire cu un instrument ascuțit, rezultând astfel 2.000.000 de subiecți infectați cu VHB și 1.000.000 cu VHC [1, 2].

Alte studii au estimat că incidența rănilor lucrătorilor

medicali cauzate de obiecte ascuțite variază de la 1,4 la 9,5 la 100 de lucrători medicali pe an, ducând la 0,42 infecții cu VHB la 100 de răniri cu obiecte ascuțite pe an [3].

Doăzeci și cinci la sută din expunerea profesională totală este muco-cutanată și 75% percutanată, reieșind că riscul ca virusul hepatitic B sau C să infecteze un lucrător medical este mai mare la expunerea percutanată decât la expunerea muco-cutanată, de asemenea existând și riscul dobândirii acestor infecții prin expunere conjunctivală. Cele mai mari rate de transmitere a infecției cu VHB sau VHC urmează expunerii la sânge sau la produsele acestuia, dar transmiterea poate apărea, în general, la o rată mai mică, după expunerea

la lichid ascitic, lichid cefalorahidian sau soluții din culturi celulare [4, 5, 6]. Printre factorii principali care afectează în mod semnificativ probabilitatea transmiterii agenților infectanți sunt extinderea și adâncimea plăgii cutanate sau mucoase și volumul de sânge transferat. Riscul de expunere este legat și de procedura medicală efectuată. De exemplu, dintre cele 99 de leziuni percutanate observate de Tokars et al. [7] în timpul a 1382 de intervenții chirurgicale, în cinci secții diferite (chirurgie generală, ortopedică, ginecologică, traumatică și cardiacă), majoritatea leziunilor (73%) au fost legate de sutură. Factorii de risc pentru leziuni percutanate au inclus efectuarea unei proceduri de urgență, o pierdere de sânge a pacientului mai mare de 250 ml și o durată a procedurii chirurgicale mai mare de 1 oră [8].

În dependență de încărcătura virală cu VHB la pacientul sursă, riscul de transmitere a VHB este estimat la 19-30%, dacă pacientul sursă este AgHBe pozitiv sau prezintă o încărcătură VHB $>10^6$ UI/mL și la 5% dacă pacientul sursă este AgHBe negativ sau are o încărcătură virală mai mică. Vaccinarea anti-HVB a lucrătorilor medicali a fost introdusă în anii '80 în majoritatea țărilor, dar un număr substanțial de lucrători din domeniul sănătății din întreaga lume au eludat vaccinarea și, în ciuda imunogenității excelente a vaccinului, aproximativ 20% dintre subiecții vaccinați prezintă titruri de anti-HBs mai mici de 10 UI/ml. Este o părere comună, totuși, că subiecții vaccinați contra hepatitei virale B (HVB) cu un titru anti-HBs sub 10 UI/ml și cei care au devenit anti-HBs negativi pot fi considerați protejați împotriva infecției cu VHB, deoarece memoria imunologică pentru AgHBs poate persista chiar și în aceste cazuri, și asigură o creștere rapidă a anticorpilor de protecție în cazul unui atac VHB [9]. Cu toate acestea, un inocul de VHB extrem de infecțios poate depăși un titru scăzut de anticorpi împotriva AgHBs (anti-HBs). În aceste cazuri, ar putea fi luată în considerare administrarea unei doze de rapel de vaccin contra HVB [10].

Astfel, se estimează că riscul de infectare cu VHB pentru lucrătorii medicali este de până la 10 ori mai mare comparativ cu populația generală [11].

Transmiterea infecției cu VHC are loc la aproape 10% dintre lucrătorii din domeniul sănătății după expunerea parenterală la sângele a unui pacient sursă ARN-VHC-pozitiv, o rată care poate varia în funcție de încărcătura virală a pacientului sursă [6].

În această ordine de idei scopul prezentului articol se concentrează asupra determinării nivelului seroprevalenței markerilor hepatitelor virale B și C la lucrătorii din domeniul ftiziopulmonologiei, nivel care este în corelație directă cu riscul profesional de infectare cu virusurile hepatitice B și C. Obiectivul este determinarea titrului anti-HBs la lucrătorii medicali din prezentul studiu pentru argumentarea necesi-

tății efectuării continue a profilaxiei specifice contra hepatitei virale B și a celei nespecifice contra ambelor forme de hepatită în vederea diminuării riscului de infectare.

Material și metode

A fost efectuat un studiu epidemiologic descriptiv transversal (cross-sectional) a lucrătorilor medicali din IMSP Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopulmonologie, mun. Chișinău, în perioada ianuarie-februarie 2021. De la aceștia au fost prelevate probe de sânge pentru examinarea prin metoda imunoenzimatică (ELISA) la markerii hepatitei virale B (AgHBs, anti-HBcor, anti-HBcor IgM, anti-HBs) și hepatitei virale C (anti-HVC), acestea au fost colectate în baza acordului informat. În total au fost examinați 93 lucrători medicali. Testele au fost efectuate cu truse diagnostice Dia-Pro Diagnostic Bioprobes, Italia, cu sensibilitatea de 99,9% și specificitatea de 99,9%. În total au fost efectuate 502 investigații de laborator (inclusiv repetarea testelor cu rezultate echivoce). Prelucrarea statistică a datelor a fost efectuată cu ajutorul software-urilor Microsoft Excel și EpiInfo 7.2. Studiul a fost expus examinării corespunderii criteriilor etice și a primit aviz pozitiv din partea Comitetului de Etică a Cercetării al Agenției Naționale pentru Sănătate Publică (N2018-055; 24.12.2018).

Rezultate

După cum s-a consemnat în introducere, un grup la risc sporit de infectare cu hepatite virale B și C îl constituie lucrătorii medicali, inclusiv din domeniul ftiziopulmonologiei, prin prisma faptului că acest contingent este expus factorilor de risc pentru infectarea cu virusurile hepatitice B și C la locul de muncă.

Din aceste considerente, s-a studiat nivelul seroprevalenței hepatitelor virale B și C la acest contingent, investigând la markerii specifici 93 lucrători medicali din Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopneumologie. Analiza și evaluarea rezultatelor seroprevalenței markerilor hepatitelor virale B și C la lucrătorii medicali din domeniul ftiziopulmonologiei a demonstrat un nivel al seroprevalenței markerului AgHBs de $6,5 \pm 2,6\%$ (6 persoane din 93) și anti-HCV – de $5,4 \pm 2,3\%$ (5 persoane din 93).

O mare parte dintre lucrătorii medicali incluși în acest studiu au fost vaccinați contra hepatitei virale B în trecut. Nivelul seroprevalenței markerului anti-HBs a constituit $63,4 \pm 5\%$ (59 persoane din 93), majoritatea lucrătorilor medicali au avut titrul protector $201-250$ UI/l – $33,3 \pm 4,9\%$ cazuri (31 persoane din 93) (tabelul 1.).

Ce ține de ponderea titrului protector de anti-HBs din totalitatea celor 59 lucrători medicali testați pozitiv la acest marker, distribuția a fost următoarea: titrul protector de 10-

Tabelul 1

Rezultatele investigațiilor la prezența markerilor hepatitelor virale B și C de la lucrătorii medicali din Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopneumologie, Chișinău

| Nr. lucrători medicali | REZULTATELE | | | | | | | |
|------------------------|-------------|---------------|---------|------|----------|----------------|----------|---------------|
| | AgHBs | | HBc IgM | | anti-HBs | | anti-HCV | |
| | pozitiv | P±ES | pozitiv | P±ES | pozitiv | P±ES | pozitiv | P±ES |
| 93 | 6 | $6,5 \pm 2,6$ | 0 | 0 | 59 | $63,4 \pm 5,0$ | 5 | $5,4 \pm 2,3$ |

Tabelul 2

Distribuția serurilor anti-HBs pozitive în titrul protector (UI/l) la lucrătorii medicali din Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopneumologie, Chișinău

| Nr. persoane pozitive la anti-HBs | REZULTATELE | | | | | | | | | |
|-----------------------------------|----------------------------|----------|---------|----------|---------|---------|---------|---------|---------|----------|
| | cu titrul protector (UI/l) | | | | | | | | | |
| | 10-50 | | 51-100 | | 101-150 | | 150-200 | | 201-250 | |
| | pozitiv | P±ES | pozitiv | P±ES | pozitiv | P±ES | pozitiv | P±ES | pozitiv | P±ES |
| 59 | 17 | 28,8±5,9 | 8 | 13,6±4,5 | 2 | 3,4±2,4 | 1 | 1,7±1,6 | 31 | 52,5±6,6 |

Tabelul 3

Distribuția pe categorii profesionale a rezultatelor investigațiilor la prezența markerilor hepatitelor virale B și C la lucrătorii medicali din Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopneumologie, Chișinău

| Categorია profesională | Nr. | REZULTATELE | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------------|-----|-------------|----------|---------|------|----------|----------|--------------------------|-----------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|-----------|----------|---------|
| | | AgHBs | | HBc IgM | | anti-HBs | | cu titru protector, UI/l | | | | | | | | | | anti-HCV | |
| | | pozitiv | P±ES | pozitiv | P±ES | pozitiv | P±ES | 10-50 | | 51-100 | | 101-150 | | 151-200 | | 201-250 | | pozitiv | P±ES |
| | | | | | | | | pozitiv | P±ES | pozitiv | P±ES | pozitiv | P±ES | pozitiv | P±ES | pozitiv | P±ES | | |
| Medici | 13 | 1 | 7,7±7,4 | 0 | 0 | 12 | 92,3±7,4 | 3 | 23,1±11,7 | 1 | 7,7±7,4 | 1 | 7,7±7,4 | 0 | 0 | 7 | 53,8±13,8 | 0 | 0 |
| As. med. | 39 | 0 | 0 | 0 | 0 | 24 | 61,5±7,8 | 5 | 12,8±5,3 | 3 | 7,7±4,3 | 1 | 2,6±2,5 | 1 | 2,6±2,5 | 14 | 35,9±7,7 | 3 | 7,7±4,3 |
| Pers. aux. | 41 | 5 | 12,2±5,1 | 0 | 0 | 23 | 56,1±7,8 | 9 | 22,0±6,5 | 4 | 9,8±4,6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 | 24,4±6,7 | 2 | 4,9±3,4 |
| Total | 93 | 6 | 6,5±2,6 | 0 | 0 | 59 | 63,4±5,0 | 17 | 18,3±2,0 | 8 | 8,6±2,9 | 2 | 2,2±1,5 | 1 | 1,1±1,1 | 31 | 33,3±4,9 | 5 | 5,4±2,3 |

50 UI/l a fost depistat la 28,8±5,9% (17 persoane din 59); titrul protector 51-100 UI/l – la 13,6±4,5% (8 persoane din 59); 101-150 UI/l – în 3,4±2,4% cazuri (2 persoane din 59); 151-200 UI/l – în 1,7±1,6% cazuri (1 persoană din 59) și titrul 201-250 UI/l – în 52,5±6,6% cazuri (31 persoane din 59) (tabelul 2.).

Reieșind din cele expuse privitor la rata de pozitivitate a markerului anti-HBs la lucrătorii medicali, se constată că este indicată efectuarea vaccinării contra hepatitei virale B a 34 lucrători medicali din cei 93 investigați (36,6±5,0% cazuri), care nu au titrul protector al markerului anti-HBs.

Un interes epidemiologic deosebit prezintă testarea cu scopul depistării nivelului de infectare cu virusurile hepatitice B și C a lucrătorilor medicali în funcție de categoria profesională (tabelul 3.).

Conform datelor prezentate în tabelul 3 nivelul seroprevalenței markerului AgHBs la medici a constituit 7,7±7,4% cazuri (1 persoană din 13), iar markerul anti-HCV n-a fost depistat. Pe de altă parte, rezultatele obținute denotă că la asistentele medicale markerul AgHBs nu a fost detectat, iar markerul anti-HCV a fost detectat în 7,7±4,3% cazuri (3 persoane din 39). În rândul personalului auxiliar, nivelul seroprevalenței markerului AgHBs a constituit 12,2±5,1% cazuri (5 persoane din 41), iar markerul anti-HCV a fost depistat în 4,9±3,4% cazuri (2 persoane din 41). Nivelurile decelate ale seroprevalenței markerului

anti-HCV la asistentele medicale și personalul auxiliar nu au fost semnificative statistic diferite ($p>0,05$). De asemenea și nivelul seroprevalenței AgHBs la medici, comparativ cu același indice la personalul auxiliar, nu a fost unul diferit din punct de vedere statistic ($p>0,05$). De menționat că toți cei 93 lucrători medicali au fost negativi la markerul acutizării hepatitei virale B – anti-HBc IgM.

De asemenea, rezultatele obținute denotă că, în rândul medicilor, 12 persoane din 13 sunt pozitive la markerul anti-HBs, ceea ce reprezintă o pondere de 92,3±7,4%, majoritatea medicilor pozitivi la anti-HBs au prezentat și cel mai înalt titru protector de acești anticorpi și anume 201-250 UI/l – în 53,8±19,8% cazuri (7 persoane din 13).

Comparativ cu medicii, la asistentele medicale nivelul seroprevalenței markerului anti-HBs a fost de doar 61,5±7,8% (24 persoane din 39), cu o diferență statistic semnificativă față de nivelul decelat la medici ($p\leq 0,05$). Totodată, la asistentele medicale cel mai frecvent titru protector întâlnit a fost cel de 201-250 UI/l, acesta fiind stabilit în 35,9±7,7% cazuri.

Cel mai mic nivel al seroprevalenței markerului anti-HBs a fost depistat la personalului auxiliar – 56,1±7,8% cazuri (23 persoane din 41), de asemenea cu diferență statistică semnificativă comparativ cu același indice la medici ($p\leq 0,05$), la acest contingent cel mai frecvent fiind întâlnit titrul de 201-250 UI/l – în 24,4±6,7% cazuri (10 persoane din 41).

Discuții

Studii similare privind seroprevalența markerilor hepatitelor virale B și C la lucrătorii medicali au fost efectuate desigur și pe mapamond, cu o serie de rezultate diverse de la țară la țară. Ratele de pozitivitate a AgHBs și anti-HBc la lucrătorii medicali în mai multe studii variază de la 0,1% la 8,1% și de la 6,2% până la 73,4%, respectiv, în dependență de vârsta subiecților investigați, răspândirea infecției VHB în țara lor de origine și politicile de prevenire a infectării utilizate de personalul medical [2]. Rezultatele noastre vin în discordanță cu majoritatea studiilor, care au depistat nivele mai înalte de infectare cu VHB la asistentele medicale comparativ cu medicii [12-15], fapt datorat expunerii mai frecvente a asistentelor medicale la înțepături, lichide biologice ale pacienților, efectuării de manopere invazive. Totuși, există studii cu rezultate similare, în care nivelul de infectare cu VHB al asistentelor medicale și personalului auxiliar este mai mic comparativ cu cel al medicilor [16, 17, 18]. Mai mult ca atât, unele studii au stabilit un nivel de infectare cu VHB al medicilor de 2 ori mai mare comparativ cu cel al asistentelor medicale, astfel Jean-Baptiste et al. [19] a stabilit un nivel de infectare cu VHB al medicilor de 38,14% vs. 19,48% la asistentele medicale, iar la Ndako et al. [20] acești indicatori au fost de 21,43% vs. 13,40% în favoarea medicilor. În mare măsură, nivelurile mai înalte ale seroprevalenței VHB la medici sunt explicabile prin practicarea de către aceștia a specialităților chirurgicale, ceea ce presupune o expunere sporită la factori de risc pentru infectarea cu VHB comparativ cu medicii ce practică specialități terapeutice.

Ce ține de acoperirea vaccinală a personalului medical contra HVB, studiile relevă de la niveluri foarte scăzute de doar 9,1% vaccinați într-un studiu efectuat în Camerun de către Akazong W. et al. [21], în care similar cu studiul nostru niveluri mai mici ale anticorpilor protectivi anti-HBs au fost depistate la asistentele medicale – doar 6,7%, fiind pozitive la anti-HBs și doar 4,9% din personalul auxiliar fiind pozitivi la anti-HBs. Niveluri minime ceva mai mari ale anti-HBs în rândul lucrătorilor medicali sunt estimate de către Organizația Mondială a Sănătății, conform datelor căreia acoperirea vaccinării împotriva VHB în rândul personalului medical variază de la 18% (Africa) la 77% (Australia și Noua Zeelandă) [22]. Pe de altă parte, un vast studiu de meta analiză efectuat de Mahamat G. et al., ce a cuprins 227 de studii în rândul personalului medical (224936 de personal medical recrutat din a. 1964 până în a. 2019 în 71 de țări) a stabilit că seroprevalența globală a imunității totale (anti-HBs > 10 UI/mL) împotriva infecției cu VHB în rândul personalului medical a fost de 56,6% (CI 95%: 48,7-63,4), iar seroprevalența globală a imunității datorată infecției naturale cu VHB (anti-HBs + anti-HBc) în rândul personalului medical a fost de 9,2% (CI 95%: 6,8-11,8) [23]. Datele obținute în prezentul

studiu indică asupra unei imunități mai bune contra HVB a personalului medical din spitalul de fiziopulmonologie, în care reamintim rata de pozitivitate a markerului anti-HBs cu titru mai mare de 10 UI/l (protectiv împotriva HVB) în rândul medicilor a fost de 92,3±7,4%, în rândul asistentelor medicale – 61,5±7,8% și în rândul personalului auxiliar – 56,1±7,8%, cu o medie de 63,4±5,0%. Totuși, rezultatele obținute indică asupra necesității intensificării vaccinării contra HVB a asistentelor medicale și a personalului auxiliar în vederea atingerii nivelului de pozitivitate a anti-HBs de 90-95%, considerat optim în stabilirea imunității colective [24, 25].

Prevalența pozitivității anti-VHC la lucrătorii medicali variază de la 0% la 9,7% în diferite studii la nivel mondial: 9,7% în Filipine [26], 8% în Egipt [27], 5% în Georgia [28], la celălalt pol sunt lucrătorii medicali din țări precum: Polonia – 0,8% [29], Statele Unite – 0,7% [30] și Danemarca – 0,14% [31]. Se pare, că rezultatul obținut în prezentul studiu – 5,4±2,3% se situează undeva la mijlocul datelor din studiile din alte țări, cu toate acestea nivelul de 7,7±4,3% al anti-HCV decelat la asistentele medicale, indică asupra necesității unei mai bune implementări a profilaxiei nespecifice și bunelor practici în vederea reducerii riscului de infectare cu VHC în rândul lucrătorilor medicali din unitățile de fiziopulmonologie și nu numai.

Concluzii

1. Rezultatele obținute denotă că lucrătorii medicali din domeniul fiziopulmonologiei sunt la risc sporit de infectate cu virusurile hepatitice B și C, fapt confirmat prin nivelurile înalte ale seroprevalenței markerilor virale caracteristici: AgHBs – 6,5±2,6% și anti-HCV – 5,4±2,3%.

2. În dependență de categoria profesională, cel mai înalt nivel de seroprevalență al AgHBs a fost înregistrat la personalul auxiliar – 12,2±5,1%, iar la anti-HCV – la asistentele medicale cu 7,7±4,3%. Fapt datorat expunerii mai frecvente a acestor grupuri la factorii de risc pentru contractarea hepatitelor virale (înțepături, contact cu lichidele biologice, comportament la risc etc.).

3. Nivelul decelării anticorpilor protectivi contra HVB – anti-HBs, are un trend descendent pe gradientul medici – personal auxiliar de la 92,3±7,4% la medici la 56,1±7,8% la personalul auxiliar, ceea ce indică necesitatea continuării implementării vaccinării contra HVB a personalului medical, cu accent pe grupurile asistentelor medicale și personalului auxiliar.

4. Printre persoanele pozitive la anti-HBs cea mai mare pondere revine celor cu titru protectiv de 201-250 UI/l – 52,5±6,6%, ceea ce indică asupra unui răspuns prompt și oportun în cazul unui potențial contact infecțios cu VHB al acestor persoane.

Bibliografie

- Elseviers MM, Arias-Guillén M, Gorke A, Arens HJ. Sharps injuries amongst healthcare workers: review of incidence, transmissions and costs. *J Ren Care.* 2014;40(3):150-156. doi:10.1111/jorc.12050.
- Coppola N, De Pascalis S, Onorato L, Calò F, Sagnelli C, Sagnelli E. Hepatitis B virus and hepatitis C virus infection in healthcare workers. *World J Hepatol.*

- 2016;8(5):273-281. doi:10.4254/wjh.v8.i5.273.
3. Josanu C. Grupele cheie în supravegherea epidemiologică a hepatitei virale B. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științe medicale*. 2017;53(1):183-186.
 4. Deuffic-Burban S, Delarocque-Astagneau E, Abiteboul D, Bouvet E, Yazdanpanah Y. Blood-borne viruses in health care workers: prevention and management. *J Clin Virol*. 2011;52(1):4-10. doi:10.1016/j.jcv.2011.05.016.
 5. Ippolito G, Puro V, Petrosillo N, De Carli G. Surveillance of occupational exposure to bloodborne pathogens in health care workers: the Italian national programme. *Euro Surveill*. 1999;4(3):33-36. doi:10.2807/esm.04.03.00055-en.
 6. Jagger J, Puro V, De Carli G. Occupational transmission of hepatitis C virus. *JAMA*. 2002;288(12):1469-1471. doi:10.1001/jama.288.12.1469.
 7. Tokars JI, Bell DM, Culver DH, et al. Percutaneous injuries during surgical procedures. *JAMA*. 1992;267(21):2899-2904. doi:10.1001/jama.1992.03480210061033
 8. Panlilio AL, Foy DR, Edwards JR, et al. Blood contacts during surgical procedures. *JAMA*. 1991;265(12):1533-1537. doi:10.1001/jama.1991.03460120047034.
 9. Zanetti AR, Mariano A, Romanò L, et al. Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination and policy for booster: an Italian multicentre study. *Lancet*. 2005;366(9494):1379-1384. doi:10.1016/S0140-6736(05)67568-X.
 10. Coppola N, Corvino AR, De Pascalis S, et al. The long-term immunogenicity of recombinant hepatitis B virus (HBV) vaccine: contribution of universal HBV vaccination in Italy. *BMC Infect Dis*. 2015;15:149. Published 2015 Mar 25. doi:10.1186/s12879-015-0874-3.
 11. Abebaw TA, Aderaw Z, Gebremichael B. Hepatitis B virus vaccination status and associated factors among health care workers in Shashemene Zonal Town, Shashemene, Ethiopia: a cross sectional study. *BMC Res Notes*. 2017;10(1):260. Published 2017 Jul 6. doi:10.1186/s13104-017-2582-0.
 12. Akazong W E, Tume C, Njoum R, Ayong L, Fondoh V, Kuiate JR. Knowledge, attitude and prevalence of hepatitis B virus among healthcare workers: a cross-sectional, hospital-based study in Bamenda Health District, NWR, Cameroon. *BMJ Open*. 2020;10(3):e031075. Published 2020 Mar 18. doi:10.1136/bmjopen-2019-031075.
 13. Braka F, Nanyunja M, Makumbi I, Mbabazi W, Kasasa S, Lewis RF. Hepatitis B infection among health workers in Uganda: evidence of the need for health worker protection. *Vaccine*. 2006;24(47-48):6930-6937. doi:10.1016/j.vaccine.2006.08.029.
 14. Ziraba AK, Bwogi J, Namale A, Wainaina CW, Mayanja-Kizza H. Sero-prevalence and risk factors for hepatitis B virus infection among health care workers in a tertiary hospital in Uganda. *BMC Infect Dis*. 2010;10:191. Published 2010 Jun 29. doi:10.1186/1471-2334-10-191.
 15. Fritzsche C, Becker F, Hemmer CJ, et al. Hepatitis B and C: neglected diseases among health care workers in Cameroon. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2013;107(3):158-164. doi:10.1093/trstmh/trs087.
 16. Abiola AH, Agunbiade AB, Badmos KB, Lesi AO, Lawal AO, Alli QO. Prevalence of HBsAg, knowledge, and vaccination practice against viral hepatitis B infection among doctors and nurses in a secondary health care facility in Lagos state, South-western Nigeria. *Pan Afr Med J*. 2016;23:160. Published 2016 Apr 6. doi:10.11604/pamj.2016.23.160.8710.
 17. Djeriri K, Laurichesse H, Merle JL, et al. Hepatitis B in Moroccan health care workers. *Occup Med (Lond)*. 2008;58(6):419-424. doi:10.1093/occmed/kqn071.
 18. Gebremariam AA, Tsegaye AT, Shiferaw YF, Reta MM, Getaneh A. Seroprevalence of Hepatitis B Virus and Associated Factors among Health Professionals in University of Gondar Hospital, Northwest Ethiopia. *Adv Prev Med*. 2019;2019:7136763. Published 2019 Mar 3. doi:10.1155/2019/7136763.
 19. Jean-Baptiste OA, Amadou K, Mamadou D, Fabrice A, Sroboua TA, N'guessan N. Predictive factors for viral B and C infection in health workers in a university hospital in Ivory Coast. *Open J Gastroenterol*. 2018;8(10):377-385. doi: 10.4236/ojgas.2018.810039.
 20. Ndako J, Onwuliri E, Adelani-Akande T, Olaolu D, Dahunsi S, Udo U. Screening for hepatitis B surface antigen (HBsAg) among health workers (HCW) in an urban community South-South Nigeria. *Int J Biol Pharm Allied Sci* 2014;3:415-25
 21. W Akazong E, Tume C, Ayong L, et al. Cross-sectional hospital-based study on the seroprevalence of hepatitis B virus markers among healthcare workers, NWR, Cameroon. *BMJ Open*. 2021;11(7):e045716. Published 2021 Jul 1. doi:10.1136/bmjopen-2020-045716.
 22. Prüss-Ustün A, Rapiti E, Hutin Y. Estimation of the global burden of disease attributable to contaminated sharps injuries among health-care workers. *Am J Ind Med*. 2005;48(6):482-490. doi:10.1002/ajim.20230.
 23. Mahamat G, Kenmoe S, Akazong EW, et al. Global prevalence of hepatitis B virus serological markers among healthcare workers: A systematic review and meta-analysis. *World J Hepatol*. 2021;13(9):1190-1202. doi:10.4254/wjh.v13.i9.1190.
 24. Weng MK, Doshani M, Khan MA, et al. Universal Hepatitis B Vaccination in Adults Aged 19-59 Years: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(13):477-483. Published 2022 Apr 1. doi:10.15585/mmwr.mm7113a1.
 25. Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, et al. Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep*. 2018;67(1):1-31. Published 2018 Jan 12. doi:10.15585/mmwr.rr6701a1.
 26. Arguillas MO, Domingo EO, Tsuda F, Mayumi M, Suzuki H. Seroepidemiology of hepatitis C virus infection in the Philippines: a preliminary study and comparison with hepatitis B virus infection among blood donors, medical personnel, and patient groups in Davao, Philippines. *Gastroenterol Jpn*. 1991;26 Suppl 3:170-175. doi:10.1007/BF02779292.
 27. Okasha O, Munier A, Delarocque-Astagneau E, et al. Hepatitis C virus infection and risk factors in health-care workers at Ain Shams University Hospitals, Cairo, Egypt. *East Mediterr Health J*. 2015;21(3):199-212. Published 2015 May 19. doi:10.26719/2015.21.3.213.
 28. Butsashvili M, Kamkamidze G, Kajaia M, et al. Occupational exposure to body fluids among health care workers in Georgia. *Occup Med (Lond)*. 2012;62(8):620-626. doi:10.1093/occmed/kqs121.
 29. Slusarczyk J, Małkowski P, Bobilewicz D, Juszczyk G. Cross-sectional, anonymous screening for asymptomatic HCV infection, immunity to HBV, and occult

- HBV infection among health care workers in Warsaw, Poland. *Przegl Epidemiol.* 2012;66(3):445-451.
30. Thomas DL, Factor SH, Kelen GD, Washington AS, Taylor E Jr, Quinn TC. Viral hepatitis in health care personnel at The Johns Hopkins Hospital. The seroprevalence of and risk factors for hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *Arch Intern Med.* 1993;153(14):1705-1712.
31. Zaaijer HL, Appelman P, Frijstein G. Hepatitis C virus infection among transmission-prone medical personnel. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31(7):1473-1477. doi:10.1007/s10096-011-1466-9
-

Recepționat – 10.05.2023, acceptat pentru publicare – 28.07.2023

Autor corespondent: Octavian Sajin, e-mail: octavian.sajin@ansp.gov.md

Declarația de conflict de interese: Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Declarația de finanțare: Studiul a fost realizat în cadrul proiectului „Seroprevalența hepatitei virale E separat și în asociere cu hepatitele virale A, B, C cu optimizarea măsurilor de control și răspuns” cu cifrul 20.80009.8007.15, din cadrul Programului de stat pentru anii 2020-2023.

Citare: Spinu C, Sajin O, Isac M, Cherniavska A, Iziunov N, Buga A, Ciobanu I, Cojuhari L. Seroprevalența hepatitelor virale B și C la lucrătorii medicali din domeniul ftiziopulmonologiei [Prevalence of viral hepatitis B and C among healthcare workers in the pulmonology field]. *Arta Medica.* 2023;87(2):121-126.



DOI: 10.5281/zenodo.8213258
UDC: 616.36-002-074:616.6-051

SEROPREVALENȚA MARKERILOR HEPATITELOR VIRALE A, B, C ȘI E LA LUCRĂTORII MEDICALI DIN DOMENIUL UROLOGIEI

SEROPREVALENCE OF VIRAL HEPATITIS A, B, C, AND E MARKERS AMONG MEDICAL WORKERS IN THE UROLOGY FIELD

Andrei Galescu^{1,3}, dr. șt. med., **Octavian Sajin**², dr. șt. med., **Emil Ceban**³, dr. hab. șt. med., prof. univ., **Constantin Spînu**², dr. hab. șt. med., prof. univ., **Maria Isac**², dr. șt. med., **Valentina Blaj**², **Nina Iziumov**², dr. șt. med., **Mihaela Ivanov**^{1,3}, asist. univ., **Vladislav Valisiev**¹

¹ Secția de urologie, Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, Chișinău, Republica Moldova

² Laboratorul Hepatite virale și infecții hemotransmisibile, Agenția Națională pentru Sănătate Publică, Chișinău, Republica Moldova

³ Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Obiective. Stabilirea nivelului seroprevalenței markerilor hepatitelor virale A, B, C și E la lucrătorii medicali din secția de urologie a Spitalului Clinic Republican în vederea ajustării măsurilor de profilaxie a acestor infecții la ei.

Metode. A fost realizat un studiu epidemiologic descriptiv transversal în baza probelor de sânge prelevate de la lucrătorii medicali, care au fost testate prin metoda imuno-enzimatică la markerii hepatitelor virale: anti-HAV, anti-HAV IgM, AgHBs, anti-HBcor, anti-HBs, anti-HCV, anti-HEV IgG și anti-HEV IgM. În total, au fost examinați 49 lucrători medicali, efectuându-se 392 de investigații de laborator.

Rezultate. În cadrul lucrătorilor din secția de urologie, s-au identificat următoarele seroprevalențe pentru markerii virali: AgHBs - 2,0±2,0%; anti-HBcor - 38,8±7,0%; anti-HBs - 51,0±7,1%; anti-HCV - 4,1±2,8%; anti-HAV - 100%; anti-HAV IgM - 0%; anti-HEV IgG - 12,2±4,7%; anti-HEV IgM - 12,2±4,7%. Grupurile cele mai afectate au fost persoanele de gen feminin, asistentele medicale sau personalul auxiliar și cei cu o experiență de muncă de ≥30 ani.

Concluzii. Rezultatele obținute indică faptul că lucrătorii medicali din secția de urologie pot fi considerați un grup cu risc crescut de infectare cu virusurile hepatitelor B, C și E.

Cuvinte cheie: seroprevalența, markeri, hepatite virale, lucrători medicali, urologie

Summary

Objectives. To determine the seroprevalence levels of viral hepatitis markers A, B, C, and E among healthcare workers in the urology department of the Republican Clinical Hospital, with the aim of adjusting preventive measures for these infections in this group.

Methods. A descriptive cross-sectional epidemiological study was conducted based on blood samples collected from healthcare workers. The samples were tested using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method for viral hepatitis markers: anti-HAV, anti-HAV IgM, AgHBs, anti-HBcor, anti-HBs, anti-HCV, anti-HEV IgG, and anti-HEV IgM. A total of 49 healthcare workers were examined, and a total of 392 laboratory investigations were performed.

Results. Among healthcare workers in the urology department, the following seroprevalence rates for viral markers were identified: AgHBs - 2.0±2.0%; anti-HBcor - 38.8±7.0%; anti-HBs - 51.0±7.1%; anti-HCV - 4.1±2.8%; anti-HAV - 100%; anti-HAV IgM - 0%; anti-HEV IgG - 12.2±4.7%; anti-HEV IgM - 12.2±4.7%. The most affected groups were female individuals, medical assistants or auxiliary personnel, and those with a work experience of ≥30 years.

Conclusions. The obtained results indicate that healthcare workers in the urology department may be considered a high-risk group for infection with hepatitis B, C, and E viruses, warranting the need for tailored preventive measures for these infections in this specific group.

Keywords: seroprevalence, markers, viral hepatitis, medical workers, urology

Introducere

Hepatitele virale reprezintă o problemă de sănătate publică importantă la nivel mondial, fiind asociate cu o incidență crescută a bolilor hepatice cronice și a complicațiilor severe, cum ar fi ciroza și cancerul hepatic. Lucrătorii medicali, în special cei din domeniul urologiei, reprezintă o categorie profesională expusă la un risc ridicat de infectare cu virusurile hepatitelor A, B, C și E, datorită expunerii lor la

sângele și fluidele corpului pacienților în timpul intervențiilor chirurgicale și a altor proceduri medicale.

Hepatita A este o boală infecțioasă acută, care se transmite prin ingestia de alimente sau apă contaminate cu virusul hepatitic A (VHA). Lucrătorii medicali, care nu au fost vaccinați împotriva VHA sau care nu au fost expuși anterior la virusul VHA, sunt susceptibili la infectare. Deși vaccinul pentru hepatita A este ușor disponibil, acesta nu este necesar

conform ghidurilor actuale pentru lucrătorii medicali [1, 2].

Aceasta este în contrast cu riscul crescut de a contracta infecția în departamentele unde lucrătorii medicali manipulează fluidele corpului, cum ar fi cabinetele endoscopice, secțiile de transplant, sălile de urgență sau cele de operații. Cel puțin 26 de focare de hepatită A în spitale au fost descrise în diverse publicații [3]. Prin urmare, lucrătorii medicali nevaccinați pot prezenta un risc semnificativ pentru pacienți în cazul unui astfel de focar, în special în acele zone ale lumii cu precauții suboptimale pentru controlul infecțiilor în spitale.

Hepatita B și C sunt boli infecțioase, care se transmit prin expunerea la sângele infectat cu virusul hepatitic B (VHB) sau hepatitic C (VHC), respectiv. Hepatita B și C pot deveni boli cronice și pot duce la complicații grave ale ficatului, cum ar fi ciroza și cancerul hepatic. Lucrătorii medicali pot fi expuși la sângele infectat prin contact direct cu pacienții infectați sau prin utilizarea instrumentelor medicale nesterile, 25% din totalul expunerilor profesionale sunt muco-cutanate, iar 75% per cutanate [4]. Riscul ca un lucrător medical să fie infectat cu VHB sau VHC este mai mare în cazul expunerii per cutanate decât în cazul expunerii muco-cutanate. Potrivit datelor furnizate de Organizația Mondială a Sănătății (OMS), există aproximativ 36 de milioane de lucrători medicali la nivel mondial, dintre care, în jur de 3 milioane pe an suferă o rană cu un instrument ascuțit, rezultând astfel în 2 milioane de subiecți contaminați cu VHB și 1 milion cu VHC [4]. Alte studii au estimat că incidența leziunilor provocate de obiecte ascuțite la lucrătorii medicali variază între 1,4 și 9,5 la 100 de lucrători medicali pe an, rezultând 0,42 infecții cu VHB la 100 de leziuni cu obiecte ascuțite pe an [5].

Hepatita E este o boală infecțioasă acută cauzată de virusul hepatitic E (VHE). Transmiterea se realizează prin ingestia de alimente sau apă contaminate cu VHE. Lucrătorii medicali pot fi expuși la VHE prin contactul cu pacienți infectați sau prin consumul de alimente contaminate. Un studiu pe 511 lucrători medicali efectuat în Germania a relevat că seroprevalența anti-HEV este semnificativ mai mare la persoanele care lucrează în departamentele de urgență sau în chirurgie, comparativ cu cele din secțiile de psihiatrie, seroprevalența generală a anti-HEV determinată în acest studiu la lucrătorii medicali a fost de 3,9% [6].

Prin urmare, este important să se evalueze prevalența și factorii de risc pentru infectare cu virusurile hepatitelor A, B, C și E în rândul lucrătorilor medicali din domeniul urologiei, acesta fiind scopul prezentului studiu. Această evaluare ar putea duce la dezvoltarea unor strategii eficiente de prevenire și control al infectării cu hepatite virale în acest grup profesional expus la risc.

Materiale și Metode

În intervalul iunie-septembrie 2022, a fost desfășurat un studiu epidemiologic descriptiv transversal la lucrătorii medicali din Secția de Urologie a IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”. Probele de sânge au fost prelevate de la acești lucrători medicali pentru a fi examinate folosind metoda imuno-enzimatică (ELISA) pentru markerii hepatitelor virale A (anti-HAV și anti-HAV IgM), B (AgHBs,

anti-HBcor, anti-HBs), C (anti-HCV) și E (anti-HEV IgG și anti-HEV IgM). În total, au fost supuși investigațiilor 49 de lucrători medicali, iar testele au fost efectuate cu truse diagnostice Dia-Pro Diagnostic Bioprobes, Italia, cunoscute pentru sensibilitatea lor de 99,9% și specificitatea de 99,8%. Numărul total de investigații de laborator efectuate a fost de 392, inclusiv repetarea testelor cu rezultate echivoce. Prelucrarea datelor a fost realizată cu ajutorul software-urilor Microsoft Excel și EpiInfo 7.2. Pentru a asigura respectarea criteriilor etice, studiul a fost supus examinării și a primit aviz pozitiv din partea Comitetului de Etică a Cercetării al Agenției Naționale pentru Sănătate Publică (N2018-055; 24.12.2018).

Rezultate

Dintre cei 49 lucrători medicali din Secția de Urologie, care au fost incluși în studiu, vârsta medie a fost de $39,6 \pm 13,3$ ani, cu o gamă de vârste cuprinsă între 22 și 72 ani, și o medie mediană de 38 ani. Din totalul participanților, 55,1% (27 persoane) erau femei și 44,9% (22 persoane) erau bărbați. Vârsta medie a femeilor din secție a fost de $41,1 \pm 13,8$ ani, iar a bărbaților a fost de $37,6 \pm 12,7$ ani. În ceea ce privește distribuția pe categorii profesionale, din totalul participanților, 44,9% (22 persoane) au fost asistente medicale, 42,9% (21 persoane) au fost medici, iar 12,2% (6 persoane) au fost personal auxiliar. Vârsta medie a medicilor a fost de $35,2 \pm 12,0$ ani, a asistentelor medicale a fost de $39,5 \pm 12,8$ ani, iar a personalului auxiliar a fost de $54,7 \pm 8,3$ ani. În același timp, stagiul mediu de lucru a fost de 18,1 ani pentru asistentele medicale din secție, 15,8 ani pentru lucrătorii auxiliari, și cel mai mic, respectiv 8,9 ani, pentru medici.

În urma testării lucrătorilor medicali din Secția de Urologie a Spitalului Clinic Republican pentru markerii hepatitelor virale, s-au obținut următoarele rezultate prezentate în Tabelul 1. Din cei 49 de lucrători ai secției, $2,0 \pm 2,0\%$ au fost pozitivi la AgHBs, $38,8 \pm 7,0\%$ la anti-HBcor, iar $51,0 \pm 7,1\%$ au prezentat anticorpi protectivi anti-HBs. La markerul contactului infecțios cu virusul hepatitic C, respectiv anti-HCV, au fost pozitive 2 persoane, ceea ce reprezintă $4,1 \pm 2,8\%$. În ceea ce privește contactul infecțios cu virusul hepatitic A, toți colaboratorii secției au fost pozitivi la markerul anti-HAV, în timp ce markerul infecției acute cu virusul hepatitic A, respectiv anti-HAV IgM, nu a fost detectat la niciuna dintre persoane. De asemenea, întreg personalul secției a fost testat pentru markerii hepatitei E, iar rezultatele au arătat că atât pentru anti-HEV IgG, cât și pentru anti-HEV IgM, nivelul seroprevalenței a fost de $12,2 \pm 4,7\%$ conform Tabelului 1.

Ulterior, au fost supuse analizei rezultatele testării la markerii hepatitelor virale în dependență de genul persoanelor (tabelul 2). Astfel, a fost stabilit că markerul AgHBs a fost decelat doar la femei, nivelul seroprevalenței acestuia la ele constituind $3,7 \pm 3,6\%$. Markerul anti-HBcor a fost decelat la majoritatea lucrătoarelor secției și anume în $55,6 \pm 9,6\%$ cazuri, comparativ cu ele, la bărbații din aceeași secție, nivelul seroprevalenței acestui marker a fost de doar $18,2 \pm 8,2\%$, atestându-se o diferență statistică semnificativă

Tabelul 1

Rezultatele investigării la markerii hepatitelor virale A, B, C și E la lucrătorii medicali din secția urologie a Spitalului Clinic Republican

| Nr. | Markerul | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|----------|---------|----------|----------|----------|----------|----------|---------|----------|------|--------------|------|--------------|----------|--------------|----------|
| | AgHBs | | Anti-HBc | | Anti-HBs | | Anti-HCV | | Anti-HAV | | Anti-HAV IgM | | Anti-HEV IgG | | Anti-HEV IgM | |
| | pozitiv | P±ES | pozitiv | P±ES | pozitiv | P±ES | pozitiv | P±ES | pozitiv | P±ES | pozitiv | P±ES | pozitiv | P±ES | pozitiv | P±ES |
| 49 | 1 | 2,0±2,0 | 19 | 38,8±7,0 | 25 | 51,0±7,1 | 2 | 4,1±2,8 | 49 | 100 | 0 | 0 | 6 | 12,2±4,7 | 6 | 12,2±4,7 |

Tabelul 2

Rezultatele investigării la markerii hepatitelor virale B, C și E în dependență de genuri a lucrătorilor medicali din secția urologie a Spitalului Clinic Republican

| Genul | Nr. | Markerul | | | | | | | | | | | | | |
|----------|-----|----------|---------|----------|----------|----------|-----------|----------|---------|--------------|----------|--------------|----------|--|--|
| | | AgHBs | | Anti-HBc | | Anti-HBs | | Anti-HCV | | Anti-HEV IgG | | Anti-HEV IgM | | | |
| | | poz | P±ES | poz | P±ES | poz | P±ES | poz | P±ES | poz | P±ES | poz | P±ES | | |
| Feminin | 27 | 1 | 3,7±3,6 | 15 | 55,6±9,6 | 12 | 44,4±9,6 | 1 | 3,7±3,6 | 5 | 18,5±7,5 | 5 | 18,5±7,5 | | |
| Masculin | 22 | 0 | 0 | 4 | 18,2±8,2 | 13 | 59,1±10,5 | 1 | 4,5±4,4 | 1 | 4,5±4,4 | 1 | 4,5±4,4 | | |

Tabelul 3

Rezultatele investigării la markerii hepatitelor virale B, C și E în dependență de categoria profesională a lucrătorilor medicali din secția urologie a Spitalului Clinic Republican

| Categoria profesională | Nr. | Markerul | | | | | | | | | | | | | |
|------------------------|-----|----------|-----------|----------|-----------|----------|-----------|----------|-----------|--------------|-----------|--------------|-----------|--|--|
| | | AgHBs | | Anti-HBc | | Anti-HBs | | Anti-HCV | | Anti-HEV IgG | | Anti-HEV IgM | | | |
| | | pozitiv | P±ES | pozitiv | P±ES | pozitiv | P±ES | pozitiv | P±ES | pozitiv | P±ES | pozitiv | P±ES | | |
| Medici | 21 | 0 | 0 | 4 | 19,0±8,6 | 9 | 42,9±10,8 | 1 | 4,8±4,6 | 1 | 4,8±4,6 | 1 | 4,8±4,6 | | |
| Asis.med. | 22 | 0 | 0 | 12 | 54,5±10,6 | 13 | 59,1±10,5 | 0 | 0 | 3 | 13,6±7,3 | 3 | 13,6±7,3 | | |
| Auxiliar | 6 | 1 | 16,7±15,2 | 3 | 50,0±20,4 | 3 | 50,0±20,4 | 1 | 16,7±15,2 | 2 | 33,3±19,2 | 2 | 33,3±19,2 | | |

între nivelul decelării anti-HBcor la cele două grupuri ($p < 0,01$). Anticorpii protectivi contra hepatitei virale B – anti-HBs au fost stabiliți la 44,4±9,6% dintre femei și la 59,1±10,5% dintre bărbați, iar cei ai contactului infecțios cu virusul hepatitic C – anti-HCV la 3,7±3,6% dintre femei și la 4,5±4,4% dintre bărbați, fără diferențe statistice semnificative între genuri, atât pentru nivelul seroprevalenței anti-HBs, cât și pentru anti-HCV ($p > 0,05$). Ce ține de markerii hepatitei E, seroprevalența anti-HEV IgG și a anti-HEV IgM au avut nivele similare la femei, în ambele cazuri stabilindu-se o seroprevalență de 18,5±7,5%, iar la bărbați de 4,5±4,4%, cu diferențe statistice semnificative între genuri pentru aceste nivele ($p < 0,01$) (tabelul 2).

În continuare a fost supusă analizei seroprevalența markerilor hepatitelor virale în dependență de categoria profesională a lucrătorilor secției (tabelul 3). Astfel, urmare a acestei evaluări a fost stabilit, că markerul AgHBs a fost decelat doar la lucrătorii auxiliari în proporție de 16,7±15,2%. Markerul anti-HBcor a fost decelat în cea mai mare pondere la asistentele medicale – 54,5±10,6%, iar cel mai mic nivel a fost stabilit la medici – 19,0±8,6%, cu diferențe statistice între nivelul decelat la asistente medicale comparativ cu cel de la medici ($p < 0,01$) și între nivelul decelat la personalul auxiliar 50,0±20,4% comparativ cu cel stabilit la medici ($p < 0,05$). Ce ține de anticorpii protectivi anti-HBs aceștia au fost decelați în proporții apropiate ca valoare la toate cele trei categorii profesionale și anume: la medici seroprevalența

acestora a fost de 42,9±10,8%, la asistentele medicale acest indicator a constituit 59,1±10,5%, iar la personalul auxiliar – 50,0±20,4% (fără diferențe statistice). Markerul contactului infecțios cu virusul hepatitic C a fost decelat la 4,8±4,6% dintre medici și la 16,7±15,2% dintre personalul auxiliar, la asistentele medicale prezența acestui marker nu a fost atestată. Nu în ultimul rând, markerii hepatitei E anti-HEV IgG și anti-HEV IgM au fost stabiliți în ponderi egale la toate categoriile și anume: la medici au avut ponderi de 4,8±4,6%, la asistentele medicale de 13,6±7,3%, iar la personalul auxiliar de 33,3±19,2% (tabelul 3) fără diferențe statistice între ele ($p > 0,05$).

Un alt aspect al prezentului studiu a fost stabilirea nivelului seroprevalenței markerilor hepatitelor virale A, B, C și E la lucrătorii secției de urologie în dependență de stagiul de lucru (tabelul 4). Rezultatele obținute în acest context denotă că markerul AgHBs a fost decelat doar la cei cu stagiul mai mic de 10 ani în pondere de 3,7±3,6%. Markerul anti-HBcor a avut cea mai mică valoare a seroprevalenței la cei cu stagiul mai mic de 10 ani și anume 22,2±8,0%, cu trend de mărire odată cu majorarea stagiului, astfel, la cei cu stagiul de 10-29 ani acest indicator a fost de 58,3±14,2%, iar la cei cu stagiul mai mare de 30 ani – 60,0±15,5%, cu diferențe statistice semnificative ($p < 0,01$) între nivelurile seroprevalenței anti-HBcor la grupul celor cu stagiul mai mic de 10 ani comparativ cu celelalte două grupuri. Markerul contactului infecțios cu virusul hepatitic C a fost decelat doar la cei din grupul

Tabelul 4

Rezultatele investigații la markerii hepatitelor virale B, C și E în dependență de stagiul de lucru al colaboratorilor din secția urologie a Spitalului Clinic Republican

| Stagiul de lucru | Nr | Markerul | | | | | | | | | | | |
|------------------|----|----------|---------|----------|-----------|----------|-----------|----------|---------|--------------|-----------|--------------|-----------|
| | | AgHBs | | Anti-HBc | | Anti-HBs | | Anti-HCV | | Anti-HEV IgG | | Anti-HEV IgM | |
| | | pozitiv | P±ES | pozitiv | P±ES | pozitiv | P±ES | pozitiv | P±ES | pozitiv | P±ES | pozitiv | P±ES |
| ≤10 ani | 27 | 1 | 3,7±3,6 | 6 | 22,2±8,0 | 9 | 33,3±9,1 | 2 | 7,4±5,0 | 1 | 3,7±3,6 | 1 | 3,7±3,6 |
| 10-29 ani | 12 | 0 | 0 | 7 | 58,3±14,2 | 10 | 83,3±10,8 | 0 | 0 | 2 | 16,7±10,8 | 2 | 16,7±10,8 |
| ≥30 ani | 10 | 0 | 0 | 6 | 60,0±15,5 | 6 | 60,0±15,5 | 0 | 0 | 3 | 30,0±14,5 | 3 | 30,0±14,5 |

cu stagiul mai mic de 10 ani și anume în 7,4±5,0% cazuri. Markerii hepatitei E au avut niveluri similare în interiorul grupurilor, astfel, seroprevalența anti-HEV IgG și anti-HEV IgM la cei cu stagiul mai mic de 10 ani a fost de 3,7±3,6%, la cei cu stagiul de 10-29 ani – 16,7±10,8%, iar la cei cu stagiul mai mare de 30 ani seroprevalența celor doi markeri a constituit 30,0±14,5%, atestându-se o tendință de majorare a valorii odată cu creșterea stagiului de lucru, totodată a fost stabilită diferență statistică semnificativă între nivelul seroprevalenței markerilor anti-HEV IgG și anti-HEV IgM la grupul cu stagiul mai mic de 10 ani comparativ cu grupul celor cu stagiul mai mare de 30 ani ($p < 0,05$) (tabelul 4).

Discuții

Rezultatele obținute în cadrul prezentului studiu privind la nivelul de infectare cu VHB la lucrătorii medicali sunt sub rezultatele obținute anterior în studii similare de la noi din țară. Astfel, un studiu anterior a relevat o seroprevalență a AgHBs de 9,0% la lucrătorii medicali din zona de Sud a țării [7], similar cu prezentul studiu un nivel mai înalt al seroprevalenței AgHBs a fost decelat la persoanele de gen feminin comparativ cu lucrătorii medicali de gen masculin (9,8% vs. 5,2%), de asemenea și la repartizarea pe categorii profesionale studiul menționat a relevat că, la fel ca în prezenta cercetare, cele mai afectate categorii sunt cele ale asistentelor medicale și a personalului auxiliar, la care nivelul de seroprevalență a acestui marker a constituit 5,0% și, respectiv, 3,7% [7]. Un alt studiu mai amplu, desfășurat anterior la noi în țară, care s-a axat doar pe nivelul de infectare cu VHB al lucrătorilor medicali (din domeniul chirurgical, obstetrico-ginecologic, hemodializă, anesteziologie și reanimare, terapie, etc.) a relevat un nivel al seroprevalenței AgHBs de 11,8% (semnificativ mai înalt comparativ cu cel din prezentul studiu). Totuși, același studiu a stabilit un nivel relativ jos al seroprevalenței anti-HBc sumar la lucrătorii medicali de doar 19,5%, comparativ cu 38,8% obținute în prezentul studiu, iar al anticorpilor protectivi anti-HBs (≥ 10 UI/ml) la 58,6% din numărul total de cei investigați comparativ cu doar 51,0% pozitivitate ale aceluiași marker la lucrătorii medicali din secția de urologie. Acest fapt indică asupra necesității efectuării în ambele cazuri a vaccinării profilactice contra HVB a personalului medical cu schemă completă sau cu o booster-doză în dependență de cantitatea de anticorpi protectivi anti-HBs [8].

Studiile similare efectuate pe mapamond privind seroprevalența markerilor hepatitei virale B la lucrătorii

medicali au o serie de rezultate, care diferă de la țară la țară. Ratele de pozitivitate a AgHBs și anti-HBc la lucrătorii medicali în mai multe studii variază de la 0,1% la 8,1% și de la 6,2% până la 73,4%, respectiv, în dependență de vârsta subiecților investigați, răspândirea infecției cu VHB în țara lor de origine și politicile de prevenire a infectării utilizate de personalul medical [9]. Rezultatele obținute în prezentul studiu sunt în concordanță cu majoritatea cercetărilor din domeniu, care au depistat nivele mai înalte de infectare cu VHB la asistentele medicale și personalul auxiliar comparativ cu medicii [10, 11, 12, 13], fapt datorat expunerii mai frecvente a acestor categorii la înțepături, lichide biologice ale pacienților, efectuării de manopere invazive.

Ce ține de hepatita virală C și decelarea markerului acesteia la lucrătorii medicali din secția de urologie a Spitalului Clinic Republican, rezultatele obținute în prezentul studiu (anti-HCV – 4,1±2,8%) sunt apropiate și practic similare cu rezultatele altor studii efectuate la noi în țară la lucrătorii medicali. Astfel, într-un studiu efectuat în anul 2012 în rândul lucrătorilor medicali, din zona de Sud a țării, nivelul seroprevalenței decelat de cercetători a fost de 3,3% [7]. Alte studii mai recente efectuate la noi în țară în rândul lucrătorilor medicali au decelat nivele și mai apropiate ale seroprevalenței markerului anti-HCV printre ei, în acest context un studiu din anul 2016 relevă că la lucrătorii medicali nivelul seroprevalenței markerului anti-HCV a fost de 4,4%, iar printre medicii stomatologi investigați de – 7,8% [14, 15].

Pe de altă parte, seroprevalența anti-HCV la lucrătorii medicali variază de la 0% la 9,7% în diferite studii la nivel mondial: 9,7% în Filipine [16], 8,0% în Egipt [17], 5,0% în Georgia [18], la celălalt pol sunt lucrătorii medicali din țări precum, Polonia – 0,8% [19], Statele Unite – 0,7% [20] și Danemarca – 0,14% [21]. Se pare că rezultatul obținut în prezentul studiu – 4,1±2,8% – se situează undeva la mijlocul datelor din studiile altor țări. Totuși, nivelul stabilit al seroprevalenței markerului anti-HCV la lucrătorii medicali din secția de urologie depășește de circa 2,5 ori nivelul stabilit anterior de 1,44% al seroprevalenței anti-HCV la populația generală de la noi din țară, ceea ce califică lucrătorii medicali din domeniul urologiei ca grup expus la risc sporit de infectare cu hepatită virală C [14]. Fenomen care indică asupra necesității unei implementări mai bune a profilaxiei nespecifice și bunelor practici în vederea reducerii riscului de infectare cu VHC în rândul lucrătorilor medicali din unitățile de urologie și nu numai.

În ceea ce privește nivelurile de seroprevalență a markerilor hepatitelor virale cu transmitere fecal-orală în rândul lucrătorilor medicali ai secției de urologie, nivelul de pozitivitate de 100% pentru markerul anti-HAV, vine în concordanță cu supoziția Organizației Mondiale a Sănătății care spune că în țările cu venituri mici și medii 90% din populație se infectează într-un fel sau altul cu virusul hepatitic A până la vârsta de 10 ani, cel mai frecvent fără simptome clinice exprimate [22]. În cazul nostru mult mai importantă este absența totală (zero cazuri pozitive) la cele 49 persoane din studiu a anticorpilor fazei acute ai hepatitei A și anume anti-HAV IgM.

Cu toate acestea, stârnește, totuși, îngrijorare nivelul înalt de decelare a markerilor pentru hepatită virală E și anume: seroprevalența de 12,2±4,7% a anti-HEV IgG și anti-HEV IgM. Aceste niveluri sunt apropiate cu cele decelate anterior într-un studiu de la noi din țară, efectuat în rândul persoanelor expuse profesional (lucrători ai fermelor de porci și abatoarelor), la care a fost stabilit un nivel al seroprevalenței anti-HEV IgG de 14,3% [23]. De asemenea, fenomenul prezenței markerilor pentru hepatita E la lucrătorii secției de urologie este îngrijorător și prin faptul că apar din ce în ce mai multe date în literatura de specialitate, care vorbesc despre faptul că persoanele la care le-au fost transplantați rinichi au evidențe de hepatită virală E post transplant, fapt ce majorează rata de respingere a organului transplantat [24, 25, 26, 27].

Toate datele expuse mai sus privitor la seroprevalența markerilor hepatitelor virale la lucrătorii secției de urologie indică asupra necesității respectării în continuare a măsurilor

de profilaxie specifică și nespecifică, cât și asupra menținerii gradului de vigilență sporită și a implementării continue a bunelor practici privitor la prevenția hepatitelor virale, mai ales că Republica Moldova continuă să fie considerată o zonă endemică pentru hepatitele virale.

Concluzii

1. Rezultatele obținute denotă faptul că lucrătorii medicali din domeniul urologiei pot fi considerați ca un grup la risc sporit de infectare cu virusurile hepatitelor B, C și E.

2. La personalul de gen feminin au fost identificate nivele mai înalte de seroprevalență a markerilor hepatitelor virale B comparativ cu personalul de gen masculin, ceea ce le recomandă pentru o atenție mai sporită în cadrul realizării măsurilor de profilaxie specifică sub forma vaccinării contra HVB și în cazul măsurilor nespecifice de profilaxie contra HVE.

3. Categoriile profesionale ale asistentelor medicale și personalului auxiliar au înregistrat variativ cele mai înalte nivele ale seroprevalenței markerilor investigați, fapt ce indică asupra necesității informării mai accentuate a acestor grupuri în respectarea măsurilor de profilaxie și a bunelor practici pentru prevenția hepatitelor virale.

4. S-a atestat o tendință de sporire a seroprevalenței markerilor hepatitelor virale A, B, C și E odată cu majorarea stagiului de lucru, cele mai înalte nivele fiind atestate la personalul cu stagiul mai mare de 30 ani, cu excepția markerilor AgHBs și anti-HCV, care au fost decelați în cazuri unice la cei cu stagiul mai mic de 10 ani.

Bibliografie

1. WHO position paper on hepatitis A vaccines – June 2012. *Wkly Epidemiol Rec.* 2012;87(28/29):261–76.
2. Advisory Committee on Immunization Practices; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Immunization of health-care personnel: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2011;60(RR-7):1-45.
3. Chodick G, Ashkenazi S, Lerman Y. The risk of hepatitis A infection among healthcare workers: a review of reported outbreaks and sero-epidemiologic studies. *J Hosp Infect.* 2006;62(4):414-420. doi:10.1016/j.jhin.2005.07.018
4. Elseviers MM, Arias-Guillén M, Gorke A, Arens HJ. Sharps injuries amongst healthcare workers: review of incidence, transmissions and costs. *J Ren Care.* 2014;40(3):150-156. doi:10.1111/jorc.12050
5. Immunization of health-care workers: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Recomm Rep.* 1997;46(RR-18):1-42.
6. Nübling M, Hofmann F, Tiller FW. Occupational risk for hepatitis A and hepatitis E among health care professionals?. *Infection.* 2002;30(2):94-97. doi:10.1007/s15010-002-2023-3
7. Isac M, Guriev V, Spînu C, Sajin O, Spînu I, Ghițoi G. Studiul și evaluarea nivelului de infectare cu virusurile hepatitelor virale B și C a lucrătorilor medicali din zona de sud a Republicii Moldova. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină.* 2012;2(41):79-80.
8. Josanu C, Spînu C, Sajin O, Isac M, Suveică L, Ceban A. Hepatita virală B la lucrătorii medicali din Republica Moldova. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științe medicale.* 2017; 1(53):91-96.
9. Coppola N, De Pascalis S, Onorato L, Calò F, Sagnelli C, Sagnelli E. Hepatitis B virus and hepatitis C virus infection in healthcare workers. *World J Hepatol.* 2016;8(5):273-281. doi:10.4254/wjh.v8.i5.273
10. Akazong W E, Tume C, Njuom R, Ayong L, Fondoh V, Kuate JR. Knowledge, attitude and prevalence of hepatitis B virus among healthcare workers: a cross-sectional, hospital-based study in Bamenda Health District, NWR, Cameroon. *BMJ Open.* 2020;10(3):e031075. Published 2020 Mar 18. doi:10.1136/bmjopen-2019-031075
11. Braka F, Nanyunja M, Makumbi I, Mbabazi W, Kasasa S, Lewis RF. Hepatitis B infection among health workers in Uganda: evidence of the need for health worker protection. *Vaccine.* 2006;24(47-48):6930-6937. doi:10.1016/j.vaccine.2006.08.029
12. Ziraba AK, Bwogi J, Namale A, Wainaina CW, Mayanja-Kizza H. Sero-prevalence and risk factors for hepatitis B virus infection among health care workers in a tertiary hospital in Uganda. *BMC Infect Dis.* 2010;10:191. Published 2010 Jun 29. doi:10.1186/1471-2334-10-191

13. Fritzsche C, Becker F, Hemmer CJ, et al. Hepatitis B and C: neglected diseases among health care workers in Cameroon. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2013;107(3):158-164. doi:10.1093/trstmh/trs087
14. Guriev V, Spînu C, Sajin O, et al. Epidemiology of hepatitis C in the Republic of Moldova: achievements and remaining challenges in prevention and control. *J Infect Dev Ctries.* 2016;10(11):1162-1167. Published 2016 Nov 24. doi:10.3855/jidc.7884
15. Sajin O, Spînu C, Suveică L, et al. Rezultatele implementării Programului Național de combatere a hepatitelor virale B, C și D în anul 2017. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină.* 2018;1-2(75-76):69-73.
16. Arguillas MO, Domingo EO, Tsuda F, Mayumi M, Suzuki H. Seroprevalence of hepatitis C virus infection in the Philippines: a preliminary study and comparison with hepatitis B virus infection among blood donors, medical personnel, and patient groups in Davao, Philippines. *Gastroenterol Jpn.* 1991;26 Suppl 3:170-175. doi:10.1007/BF02779292
17. Okasha O, Munier A, Delarocque-Astagneau E, et al. Hepatitis C virus infection and risk factors in health-care workers at Ain Shams University Hospitals, Cairo, Egypt. *East Mediterr Health J.* 2015;21(3):199-212. Published 2015 May 19. doi:10.26719/2015.21.3.213
18. Butsashvili M, Kamkamidze G, Kajaia M, et al. Occupational exposure to body fluids among health care workers in Georgia. *Occup Med (Lond).* 2012;62(8):620-626. doi:10.1093/occmed/kqs121
19. Slusarczyk J, Małkowski P, Bobilewicz D, Juszczyk G. Cross-sectional, anonymous screening for asymptomatic HCV infection, immunity to HBV, and occult HBV infection among health care workers in Warsaw, Poland. *Przegl Epidemiol.* 2012;66(3):445-451.
20. Thomas DL, Factor SH, Kelen GD, Washington AS, Taylor E Jr, Quinn TC. Viral hepatitis in health care personnel at The Johns Hopkins Hospital. The seroprevalence of and risk factors for hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *Arch Intern Med.* 1993;153(14):1705-1712.
21. Zaaijer HL, Appelman P, Frijstein G. Hepatitis C virus infection among transmission-prone medical personnel. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31(7):1473-1477. doi:10.1007/s10096-011-1466-9
22. World Health Organization. Hepatitis A. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-a>. Published June 24, 2022. Accessed April 1, 2023
23. Sajin O, Spînu C, Pinzaru I, et al. Seroprevalence and risk assessment of viral hepatitis E infection in a group of exposed persons from Republic of Moldova. *J Infect Dev Ctries.* 2019;13(5):461-464. Published 2019 May 31. doi:10.3855/jidc.11397
24. Lim MA, Kamili S, Cohen JB, et al. Hepatitis E Virus Infection in Kidney Transplant Patients: A Single-Center Study. *Transplantation.* 2018;102(4):e126-e127. doi:10.1097/TP.0000000000002071
25. Wasuwanich P, Sirisreerueux P, Ingviya T, et al. Hepatitis E virus infection and rejection in kidney transplant recipients. *Transpl Immunol.* 2022;70:101517. doi:10.1016/j.trim.2021.101517
26. Hansrivijit P, Trongtorsak A, Puthenpura MM, et al. Hepatitis E in solid organ transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2021;27(12):1240-1254. doi:10.3748/wjg.v27.i12.1240
27. Vassallo D, Husain MM, Greer S, McGrath S, Ijaz S, Kanigicherla D. Hepatitis e infection in a renal transplant recipient. *Case Rep Nephrol.* 2014;2014:865471. doi:10.1155/2014/865471

Recepționat – 16.05.2023, acceptat pentru publicare – 31.07.2023

Autor corespondent: Octavian Sajin, e-mail: octavian.sajin@ansp.gov.md

Declarația de conflict de interes: Autorii declară lipsa conflictului de interes.

Declarația de finanțare: Studiul a fost realizat în cadrul proiectului „Seroprevalența hepatitei virale E separat și în asociere cu hepatitele virale A, B, C cu optimizarea măsurilor de control și răspuns” cu cifrul 20.80009.8007.15, din cadrul Programului de stat pentru anii 2020-2023.

Citare: Galescu A, Sajin O, Ceban E, Spînu C, Isac M, Blaj V, Iziumov N, Ivanov M, Valisiev V. Seroprevalența markerilor hepatitelor virale A, B, C și E la lucrătorii medicali din domeniul urologiei [Seroprevalence of viral hepatitis A, B, C, and E markers among medical workers in the urology field]. *Arta Medica.* 2023;87(2):127-132.



DOI: 10.5281/zenodo.8213276

UDC: [616.61-089.843+616.61-78]:614.2+616.98:578.834.1-036.21(478)

IMPACTUL PANDEMIEI COVID-19 ASUPRA SERVICIULUI DE DIALIZĂ ȘI TRANSPLANT RENAL DIN REPUBLICA MOLDOVA

COVID-19 PANDEMIC IMPACT ON DIALYSIS AND KIDNEY TRANSPLANT SERVICE OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA

Adrian Tănase¹, Emil Ceban¹, Petru Cepoida², Sergiu Gaibu³, Sergiu Iacob³, Andrei Vasilev³

¹ Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

² Î.C.S. “BB-Dializă” S.R.L., Chișinău, Republica Moldova

³ Secția Hemodializă și Transplant Renal, IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Objective. În acest studiu au fost analizați o serie de indici, ce caracterizează serviciul de dializă și transplant renal din Republica Moldova și impactul pandemiei COVID-19 asupra pacienților care au suportat dializă și transplant, afectați de virusul SARS-CoV-2.

Materiale și metode. Au fost calculați indicii terapiei de substituție renală a pacienților cu Boala Cronică de Rinichi în ultimii 10-12 ani, inclusiv la 1 mln de locuitori. În baza datelor obținute din toate secțiile de dializă din țară, a fost calculată rata infectării cu virusul SARS-CoV-2 a pacienților cu Boala Cronică de Rinichi la dializă, a pacienților care au suportat transplant și a cazurilor de Leziune Renală Acută. A fost stabilită rata mortalității pacienților infectați în perioada anilor 2020-2022.

Rezultate. Terapia de substituție renală în anul 2022 (hemodializa + pacienți cu transplant renal) a constituit 241 cazuri la 1 mln de locuitori, inclusiv tratamentul cu dializă – 205,7 pacienți / mln de locuitori, pacienți cu transplant renal – 34,8 pacienți / mln de locuitori. Rata infectării cu SARS-CoV-2 a pacienților cu Boala Cronică de Rinichi dializați a constituit în perioada anilor 2020-2022, – 33,4%, 24,2% și 15,5%, respectiv. Rata mortalității dintre cei infectați, în această perioadă, a fost de 27,3%, 24,2% și 8,9%, respectiv. Asocierea pandemiei COVID-19 la pacienții cu Leziune Renală Acută, tratați cu dializă, a fost înregistrată în anul 2020 în 17,6% cazuri (28 din 159), iar în anul 2021 la 39,3% din pacienți (88 din 224). Letalitatea a constituit în această perioadă, respectiv, 92,8% (26 din 28) și 73,8% (65 din 88).

Concluzii. Pandemia COVID-19 a influențat în mod direct asupra serviciului de dializă și transplant din Republica Moldova. În această perioadă s-a micșorat numărul de pacienți cu Boală Cronică Renală încadrați în dializă, circa 1/3 din pacienții care au suportat dializă și transplant au fost afectați de pandemie. Datele statistice privind impactul pandemiei asupra serviciului de dializă din Republica Moldova sunt similare celor publicate în literatura de specialitate.

Cuvinte cheie: leziune renală acută, boala cronică de rinichi, hemodializă, terapie de substituție, transplant renal, pandemia COVID-19

Summary

Objectives. In this study, we have analyzed a series of parameters that reflect the function of Dialysis and Kidney transplant service of the Republic of Moldova as well as the impact of the COVID-19 pandemic on patients who supported dialysis and transplant.

Materials and methods. We have compared the main parameters considering the renal replacement therapy for patients with End stage renal failure during the last decade. From all dialysis units, there were accumulated and processed the data about the evolution of SARS-CoV-2 virus infection among the patients with End stage renal failure and Acute kidney injury. There was established mortality rate among patients who undergone dialysis infected with COVID-19 during 2020-2022.

Results. Renal replacement therapy rate (hemodialysis + kidney transplant patients) in 2022 was circa 241 cases per 1 million inhabitants, including dialysis treatment – 205.7 patients / million inhabitants, kidney transplant patients – 34.8 patients / million inhabitants. The infection rate of patients with Chronic Kidney Disease on dialysis constituted 33.4%, 24.2% and 15.5%, respectively, during 3 consequent pandemic years. The mortality rate among these patients was 27.3%, 24.2% and 8.9%, respectively. The association of COVID-19 infection in dialysis treated Acute Kidney Injury was registered in 17.6% cases (28 out of 159 patients) in 2020 and 39.3% cases (88 out of 224 patients) in 2021. One might mention high lethality rate in affected patients: 92.8% (26 out of 28) and 73.8% (65 out of 88), respectively.

Conclusions. The COVID-19 pandemic has directly influenced the function of Dialysis and Transplant service of the Republic of Moldova. During this period, the number of patients with acute kidney injury undergoing dialysis decreased, about 1/3 of the dialysis patients and those who undergone transplantation were directly affected by the pandemic. The statistical data regarding the impact of the pandemic on the dialysis service in the Republic of Moldova are similar to those published in the specialized literature.

Keywords: acute kidney injury, chronic kidney disease, hemodialysis, renal replacement therapy, kidney transplant, COVID-19 pandemic

Introducere

Începând cu anul 2020, sistemul medical din Republica Moldova, la fel ca și întreaga societate, a fost supus unor grele încercări și provocări, legate de pandemia COVID-19.

În acest context, pacienții cu maladii renale acute și cronice, inclusiv cei aflați la tratament cu dializă sau cu transplant renal, având o imunitate scăzută, au devenit ținta acestei pandemii extrem de contagioase și periculoase.

În conformitate cu datele din literatura de specialitate [1-3], mortalitatea generală a pacienților cu COVID-19 a constituit 3%, iar a celor în stare critică – circa 50%. Frecvența Leziunii Renale Acute (Insuficienței renale acute) la pacienții spitalizați în stare critică cu COVID-19 a constituit de la 2,2%, la 56,9%. Din ei au necesitat „terapie de substituție”, conform datelor statistice, până la 63,8% din pacienți. Aceleași surse indică o rată a mortalității la pacienții cu Leziune Renală Acută (LRA) și COVID-19 de la 33,3%, până la 86,4%. Printre factorii de risc ce declanșează LRA la pacienții cu COVID-19, cei mai principali sunt: hipovolemia, hipohidratarea, diverse comorbidități (diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, Boala Cronică de Rinichi, maladii hepatice, vasculopatii, cardiopatii, obezitatea, cancer, etc.).

Datele statistice publicate referitor la pacienții cu Boala Cronică de Rinichi (BCR) tratați prin dializă și infectați cu COVID-19 sunt următoarele [2, 3]:

- 1) Rata infectării cu Covid-19 a pacienților la dializă – circa 32,4%;
- 2) Rata mortalității la pacienții cu BCR infectați cu Covid-19 și spitalizați – 27,7 - 31%;
- 3) Majoritatea pacienților cu BCR infectați cu Covid-19 spitalizați în secțiile de terapie intensivă au fost intubați (95%);
- 4) Rata mortalității la dializă a pacienților infectați: 6 - 67%.

Material și metode

În acest studiu au fost analizați o serie de indici, ce caracterizează serviciul de dializă și transplant renal din Republica Moldova și impactul pandemiei COVID-19 asupra pacienților care au suportat dializă și transplant, afectați de virusul SARS-CoV-2.

Au fost analizate datele statistice din toate secțiile de hemodializă din țară în decurs de 3 ani (2020-2022). În conformitate cu modalitatea de studiere a activității serviciului de dializă și transplant renal din Republica Moldova, au fost calculați următorii indici:

1. Numărul secțiilor de hemodializă, numărul „locuri dializă” (aparate „rinichi artificiali”), inclusiv la 1 mln locuitori;
2. Numărul de pacienți cu BCR, tratați cu hemodializă, inclusiv la 1 mln locuitori;
3. Numărul de pacienți cu Transplant Renal aflați la evidență, inclusiv la 1 mln locuitori.
4. Numărul de pacienți cu LRA tratați cu hemodializă, inclusiv infectați cu COVID-19;
5. Rata infectării cu COVID-19 a pacienților cu BCR aflați la tratament cu dializă.
6. Letalitatea pacienților cu LRA și BCR aflați la dializă, infectați cu COVID-19;

Pentru a face o comparație în dinamică a indicilor ce caracterizează serviciul de dializă și transplant renal, a fost analizată perioada anilor 2010-2022. Numărul de locuitori din țară a fost evaluat la cifra de 3,5 mln.

Rezultate

În conformitate cu materialul și metodele de cercetări, în primele 3 figuri sunt expuse datele statistice referitor la

serviciul de dializă din Republica Moldova cu evaluarea celor mai importanți indici. Astfel, numărul de secții dializă sa majorat de la 7 în anul 2010, la 13 spre finele anului 2022 (3,7 la 1 mln de locuitori). Numărul de „locuri dializă” a crescut până la 196 în 2022, ce constituie 56 la 1 mln de locuitori (figura 1). În figura 2 este redat numărul mediu de pacienți cu BCR tratați cu dializă în decursul anului, care a crescut de circa 2 ori începând cu anul 2010. Comparativ cu numărul de pacienți, numărul de „locuri dializă” și numărul de „ședințe dializă” s-a majorat în perioada de referință de circa 3 ori.

Numărul de secții și „locuri dializă” în perioada anilor 2011-2022 în R.Moldova

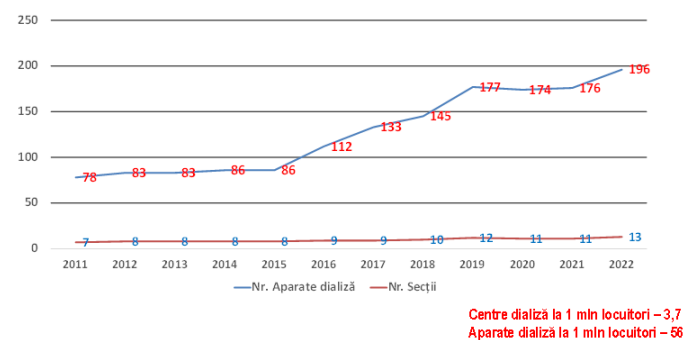


Figura 1. Numărul de secții de hemodializă și „locuri dializă” în perioada anilor 2011-2022 în Republica Moldova

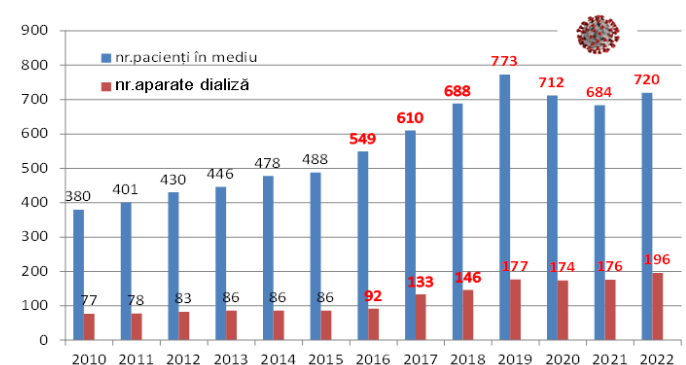


Figura 2. Numărul mediu de pacienți cu BCR tratați prin dializă și numărul de „locuri dializă” în perioada anilor 2010-2022

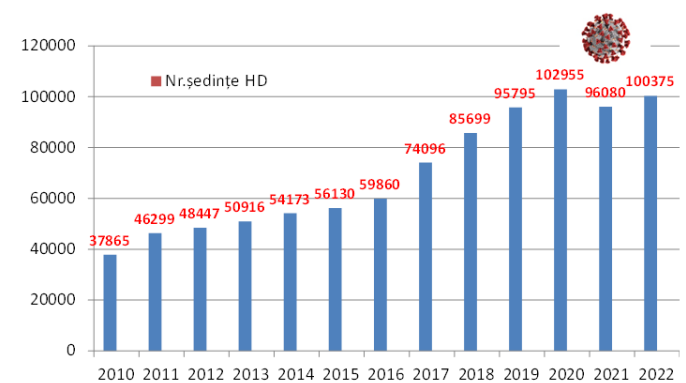


Figura 3. Numărul de ședințe hemodializă efectuate în toate secțiile în perioada anilor 2010-2022

Un alt indice important al serviciului de dializă este tratamentul prin dializă a pacienților cu LRA. În tabelul 1

Tabelul 1

Pacienții cu Leziune Renală Acută tratați cu metode de substituție renală în Republica Moldova în perioada anilor 2008-2022

| Indicii | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 |
|----------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Nr. pacienți tratați | 49 | 50 | 56 | 35 | 69 | 70 | 53 | 62 | 113 | 131 | 158 | 169 | 159 | 224 | 226 |
| Ședințe hemodializă | 410 | 372 | 392 | 214 | 367 | 314 | 273 | 800 | 720 | 700 | 1511 | 1311 | 679 | 1034 | 1222 |
| Pacienți decedați | 14 | 20 | 13 | 17 | 17 | 28 | 20 | 23 | 39 | 42 | 59 | 59 | 74 | 125 | 107 |
| Letalitatea, % | 28,0 | 40,0 | 23,2 | 48,6 | 24,6 | 40,0 | 37,7 | 37,0 | 34,5 | 32,0 | 37,3 | 34,9 | 46,5 | 55,8 | 47,3 |

sunt expuși indicii tratamentului specializat în perioada anilor 2008-2022.

În conformitate cu datele statistice, în ultimii 6-7 ani, în R. Moldova, se atestă o creștere considerabilă a numărului de pacienți cu LRA tratați cu dializă. Această tendință se menține în ultimii 3 ani, concomitent cu perioada de pandemie COVID-19, fapt ce a contribuit la majorarea letalității pacienților cu LRA infectați cu virusul SARS-Cov-2. Concomitent cu majorarea numărului de secții de hemodializă și „locuri dializă”, numărul pacienților cu LRA ce a necesitat tratament de substituție renală a crescut de 4-5 ori. Cu regret, aplicarea metodelor contemporane de substituție (hemodializa, hemodiafiltrarea, plasmafereza) nu a diminuat letalitatea pacienților cu LRA, care rămâne în continuare destul de înaltă. Această tendință s-a menținut în majoritatea centrelor de dializă, mai ales în perioada pandemică.

Perioada anilor 2020-2022 a fost manifestată de pandemia COVID-19, fapt ce a influențat în mod direct asupra serviciului de dializă: s-a micșorat numărul de pacienți cu BCR tratați în decursul anului, inclusiv a pacienților incluși la tratament pentru prima dată. O analiză detaliată a impactului pandemiei COVID-19 asupra indicilor tratamentului specializat ne-a permis să identificăm cauzele acestui declin (figura 4).

Prin urmare, au fost analizate rezultatele asocierii infecției COVID-19 la pacienți cu BCR, LRA și recipienții de transplant renal în perioada anilor 2020-2022. În figura 4 sunt expuse datele privind infectarea pacienților cu BCR la dializă și consecințele pandemiei COVID-19.

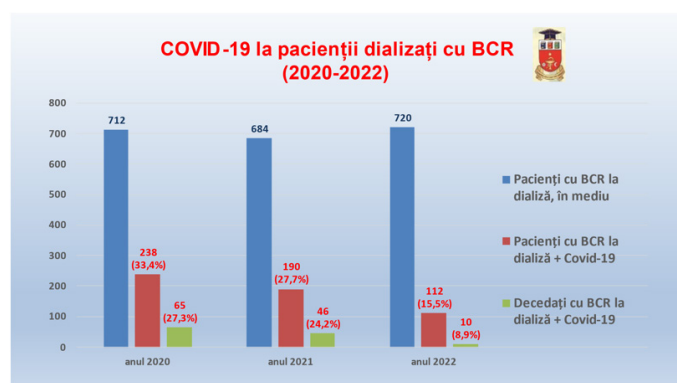


Figura 4. COVID-19 la pacienții dializați cu Boala Cronică de Rinichi în perioada anilor 2020-2022

Datele statistice ale serviciului de dializă referitor la infectare și consecințele pandemiei COVID-19 în perioada de referință au fost următoarele:

Anul 2020:

- În total pacienți cu BCR și Covid-19 aflați la dializă – 238 din 712 (33,4%);
- Pacienți cu BCR și Covid-19 aflați la dializă, decedați – 65 din 238 (27,3%), sau 9,1% din toți pacienții cu BCR dializați;
- Pacienți cu LRA și Covid aflați la dializă – 28 din 159 (17,6%);
- Pacienți cu IRA și Covid-19 aflați la dializă, decedați – 26 din 28 (92,8%);
- Tratament cu dializă, la pacienților cu Covid-19, s-a efectuat în:
 - IMSP Spitalul Municipal Bălți – 175 pacienți;
 - IMSP Spitalul Clinic Republican „T. Moșneaga” – 52 pacienți;
 - IMSP Institutul de Medicină Urgentă – 23 pacienți;
 - În secțiile ”BB Dializa” SRL au fost înregistrați 169 pacienți cu Covid-19 din 798 tratați în decursul anului (21,2%). Au decedat 58 pacienți din cei infectați (34,3%).

Anul 2021:

- În total pacienți cu BCR și Covid-19 aflați la dializă – 190 din 684 (27,7%)
- Pacienți cu BCR și Covid-19 aflați la dializă – 46 din 190 (24,2%), sau 6,7% din toți pacienții cu BCR dializați;
- Pacienții cu LRA și Covid-19 aflați la dializă – 88 din 224 (39,3%);
- Pacienți cu LRA și Covid-19 aflați la dializă – 65 din 88 (73,8%);
- Tratament cu dializă, la pacienții cu Covid-19, s-a efectuat în:
 - IMSP Spitalul Municipal Bălți – 153 pacienți;
 - IMSP Spitalul Clinic Republican „T. Moșneaga” – 56 pacienți;
 - IMSP Institutul de Medicină Urgentă – 50 pacienți;
 - IMSP Spitalul Raional Cahul – 21 pacienți;
 - IMSP Spitalul Raional Comrat – 2 pacienți;
 - În secțiile ”BB Dializa” SRL au fost înregistrați 110 pacienți cu Covid-19 din 729 tratați în decursul anului (15,0%). Au decedat 32 pacienți din cei infectați (29,0%).
 - Rata vaccinării pacienților ambulatori aflați la dializă – 65%.

În anul 2022, infectarea pacienților la dializă s-a redus,

Tabelul 2

Terapia renală de substituție în Republica Moldova la finele anilor 2015 și 2022

| Anul | Populația țării, mln | Nr. secții/ aparate hemodializă | Pacienți tratați cu hemodializă | | Pacienți în viață cu transplant renal (Tx) | | Terapia renală de substituție | |
|------|----------------------|---------------------------------|---------------------------------|--------------------|--|--------------------|-------------------------------|--------------------|
| | | | Total | La 1 mln locuitori | Total | La 1 mln locuitori | Total | La 1 mln locuitori |
| 2015 | 3,55 | 8/86 | 488 | 137,5 | 61 | 17,2 | 549 | 154,7 |
| 2022 | 3,5 | 13/196 | 720 | 206,7 | 122 | 34,8 | 842 | 241 |

dar a mai persistat în decursul anului cu o tendință spre diminuare. Din 720 pacienți cu BCR, tratați cu dializă în decursul anului, s-au infectați cu SARS-Cov-2 112 persoane, sau 15,5%. Din cei infectați, au decedat 10 pacienți, sau 8,9%.

Conform datelor statistice ale Secției de hemodializă și transplant renal al Spitalul Clinic Republican „T. Moșneaga”, afectarea cu COVID-19 a **pacienților cu transplant renal** în perioada anilor 2020-2021 a fost următoarea:

- La evidență în perioada de referință – 117 pacienți cu transplant renal;
- Din ei, infectați cu Covid-19 – 44 (37,6%);
- Din 44 pacienți, 13 au fost spitalizați;
- Au decedat – 6 pacienți (13,6% din cei infectați cu Covid-19, sau 5,1% din cei aflați la evidență);
- La toți pacienții care ulterior au decedat, funcția transplantului s-a redus considerabil, au necesitat din nou dializă;
- Din 117, doar 18 pacienți au fost Vaccinați pentru SARS-Cov-2 (15,4%);
- Din cei 18 pacienți vaccinați, 1 a prezentat reinfectare cu Covid-19;

Din luna martie 2020 și până la finele anului 2022, în legătură cu pandemia COVID-19, prelevări de rinichi și operații de transplant renal nu s-au efectuat.

Care este situația serviciului de dializă și transplant renal din Republica Moldova la etapa actuală? În acest context, am analizat indicii care reflectă tratamentul BCR în decursul ultimilor 8 ani, după o creștere considerabilă a numărului de „locuri dializă” și extinderea intervențiilor chirurgicale legate de transplantul renal, începând cu anul 2016 (tabelul 2, figura 5).

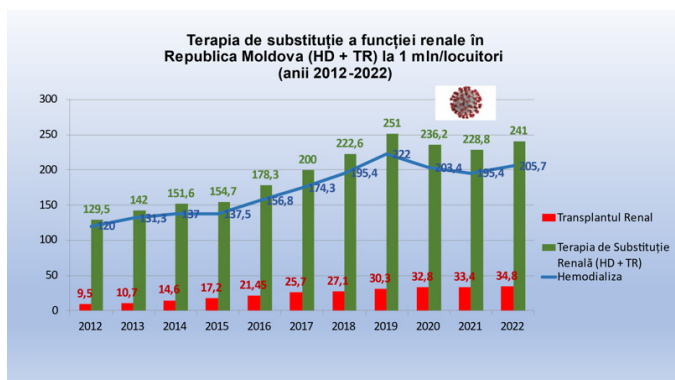


Figura 5. Indicii terapiei de substituție a funcției renale în Republica Moldova în perioada anilor 2012-2022 (HD + TRx)

Indicii care caracterizează terapia de substituție a funcției renale sunt considerați: numărul de pacienți aflați la

tratament prin dializă, inclusiv la 1 mln locuitori și numărul de pacienți vii cu transplant renal, inclusiv la 1 mln locuitori. Acești indici au crescut începând cu anul 2016, în urma deschiderii de noi secții de hemodializă (secțiile BB-Dializa prin modalitatea de parteneriat public-privat), precum și intensificarea activității secției transplant renal. Apogeul terapiei de substituție a fost în anul 2019, când la tratament cu dializă s-au aflat 222 pacienți la 1 mln locuitori, iar terapia de substituție (HD + TRx) a constituit 251 pacienți la 1 mln locuitori. Este necesar de menționat că acești indici au fost calculați reieșind din numărul total de locuitori înregistrați în R. Moldova de 3,5 mln. Conform unor date statistice, numărul real de locuitori în țară este de circa 2,6 mln, fapt ce modifică esențial indicii tratamentului specializat. Începând cu anul 2020, pandemia COVID-19 a influențat în mod direct asupra indicilor ce caracterizează serviciul de dializă și transplant. S-a diminuat numărul pacienților cu BCR încadrați în tratamentul cu dializă, un număr impunător de pacienți au fost infectați cu virusul SARS-Cov-2, o parte din ei au decedat de diverse complicații provocate de pandemie, inclusiv și pacienți cu transplant renal. Doar peste aproape 3 ani au fost reluate intervențiile chirurgicale legate de transplantul renal cu rinichi de cadavru sau de la donator în viață.

Discuții

Astfel, pandemia COVID-19 a afectat în mod direct activitatea serviciului de dializă și transplant renal din Republica Moldova. Datele statistice privind asocierea virusului SARS-Cov-2 la pacienții cu LRA, BCR și cei transplantați sunt similare celor publicate în literatura de specialitate [1-5]: frecvența COVID-19 la pacienții cu LRA în secțiile din țară a constituit 17,6 - 39,5% (2,2 - 56,9% în diverse publicații). Rata mortalității pacienților cu LRA + COVID-19 a constituit în anii 2020, 2021 – 73,8% și, respectiv, 93,8% (de la 33,3%, până la 86,4% în publicațiile de specialitate).

Referitor la pacienții cu BCR, rata infectării cu COVID-19 la dializă în R. Moldova a constituit: în anul 2020 – 33,4%, în 2021 – 27,7%, iar în 2022 – 15,7%. Acești indici se încadrează în datele publicate, care constituie până la 32,4%. Rata mortalității pacienților infectați cu SARS-Cov-2, cu BCR aflați la dializă, în perioada anilor 2020, 2021, 2022, a fost, corespunzător, 27,3%, 24,2% și 8,9% din numărul celor infectați cu SARS-Cov-2. Conform studiilor publicate, acest indice a constituit 27,7 - 31%, iar unii autori indică o frecvență de până la 67% din cei infectați cu SARS-Cov-2 și spitalizați.

În ce privește datele referitor la pacienții cu LRA și

infecția COVID-19, acest contingent a fost cel mai grav afectat, majoritatea au necesitat spitalizare în terapia intensivă și intubarea căilor respiratorii. Letalitatea a fost destul de înaltă și a constituit 92,8% în anul 2021 și 73,8% în anul 2022. Aceleași surse din publicațiile recente indică o rată a mortalității la pacienții cu LRA și COVID-19 de la 33,3%, până la 86,4%.

Pacienții cu transplant renal au fost mai rezistenți la infecția COVID-19, cu toate că în anii 2020-2021, din 117 pacienți la evidență, 44 au fost infectați cu COVID-19 (37,6%). Din cei infectați, 13 au necesitat spitalizare, iar 6 au decedat (13,6% din cei infectați). Cauza deceselor a fost infecția COVID-19, diverse complicații și comorbidități, precum și înrăutățirea funcției rinichiului transplantat și reluarea tratamentului cu dializă. Datele din literatura publicată indică diverse frecvențe de afectare a pacienților transplantați, dar totuși o mortalitate cu mult mai mică (9,8 - 10,5%), comparativ cu pacienții infectați la dializă [6, 7].

Concluzii

1. Datele statistice privind asigurarea pacienților cu BCR ce necesită terapie de substituție renală în R. Moldova au constituit 241 pacienți la 1 mln locuitori (HD + TRx), inclusiv la HD – 205,7 /mln locuitori și 34,3 pacienți cu TR în viață la 1 mln locuitori.

2. Numărul pacienților cu LRA ce necesită tratament cu

hemodializă în ultimii ani este în creștere. În pofida faptului că numărul de secții de dializă și locuri dializă s-au majorat, letalitatea pacienților nu are tendință spre diminuare.

3. Pandemia COVID-19 a influențat în mod direct asupra serviciului de dializă din R. Moldova: numărul pacienților incluși în tratament cu dializă s-a micșorat în ultimii 3 ani, iar intervențiile legate de transplantul renal s-au stopat.

4. Rata infectării pacienților cu BCR la dializă a constituit în perioada anilor 2020, 2021, 2022, respectiv, 33,4%, 24,2% și 15,5%. Rata mortalității din cei infectați în această perioadă a fost de 27,3%, 24,2% și 8,9%.

5. Rata infectării pacienților cu transplant renal în perioada anilor 2020-2021 a constituit 37,6% (44 din 117 la evidență). Din ei au decedat 6 persoane (13,6% din cei infectați sau 5,1% din toți la evidență). Toți cei 6 pacienți au necesitat dializă din cauza înrăutățirii funcției rinichiului transplantat.

6. Frecvența pacienților cu LRA și infectați cu COVID-19 la dializă a constituit în anul 2020 – 17,6% (28 din 159), iar în anul 2021 – 39,3% (88 din 224). Letalitatea a constituit în această perioadă, respectiv, 92,8% (26 din 28) și 73,8% (65 din 88).

7. Datele statistice referitor la impactul pandemiei COVID-19 asupra pacienților cu BCR și LRA la dializă în Republica Moldova sunt similare celor publicate în literatura de specialitate.

Bibliografie

1. Głowacka M, Lipka S, Młynarska E, Franczyk B, Rysz J. Acute Kidney Injury in COVID-19. *Int J Mol Sci.* 2021;22(15):8081. Published 2021 Jul 28. doi:10.3390/ijms22158081
2. Pecly IMD, Azevedo RB, Muxfeldt ES, et al. COVID-19 and chronic kidney disease: a comprehensive review. *J Bras Nefrol.* 2021;43(3):383-399. doi:10.1590/2175-8239-JBN-2020-0203 (English, Portuguese)
3. Cai R, Zhang J, Zhu Y, Liu L, Liu Y, He Q. Mortality in chronic kidney disease patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* 2021;53(8):1623-1629. doi:10.1007/s11255-020-02740-3
4. Ronco C, Reis T, Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med.* 2020;8(7):738-742. doi:10.1016/S2213-2600(20)30229-0
5. Shemies RS, Nagy E, Younis D, Sheashaa H. Renal replacement therapy for critically ill patients with COVID-19-associated acute kidney injury: A review of current knowledge. *Ther Apher Dial.* 2022;26(1):15-23. doi:10.1111/1744-9987.13723
6. Demir E, Ucar ZA, Dheir H, et al. COVID-19 in Kidney Transplant Recipients: A Multicenter Experience from the First Two Waves of Pandemic. *BMC Nephrol.* 2022;23(1):183. Published 2022 May 12. doi:10.1186/s12882-022-02784-w
7. Elhadey MA, Marie Y, Halawa A. COVID-19 in Renal Transplant Recipients: Case Series and a Brief Review of Current Evidence. *Nephron.* 2021;145(2):192-198. doi:10.1159/000512329
8. Infecția cu coronavirus de tip nou (COVID-19). Protocol clinic național (ediția VII). Chișinău, 2022.
9. Tănase A, Cepoia P. Istoria serviciului de urologie, dializă și transplant renal din Republica Moldova. Album ilustrat.. Bons Offices. Chișinău. 2019.
10. Tănase A, Ciuban E, Gaibu S, Iacob S. 40 de ani de experiență în tratamentul insuficienței renale acute. *Arta Medica.* 2019;70(1):5-11.
11. Tănase A, Cepoia P, Gaibu S, Ciuban E, Iacob S. Terapia renală de substituție a bolii cronice de rinichi în Republica Moldova. *Arta Medica.* 2019;70(1):11-13

Recepționat – 23.05.2023, acceptat pentru publicare – 02.08.2023

Autor corespondent: Sergiu Iacob, e-mail: iacob.serioja@gmail.com

Declarația de conflict de interese: Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Declarația de finanțare: Autorii declară lipsa de finanțare.

Citare: Tănase A, Ceban E, Cepoia P, Gaibu S, Iacob S, Vasiliev A. Impactul pandemiei COVID-19 asupra serviciului de dializă și transplant renal din Republica Moldova [COVID-19 pandemic impact on dialysis and kidney transplant service of the Republic of Moldova]. *Arta Medica.* 2023;87(2):133-137.

CLINICAL CASES



DOI: 10.5281/zenodo.8213294

UDC: 617.54-001.4+616.25-003.24+616.711.5-001.5

BLUNT CHEST INJURY WITH CHYLOTHORAX AND THORACIC VERTEBRAL FRACTURE - MULTIDISCIPLINARY MANAGEMENT

Aurelia Burduniuc^{1,2}, Petr Habal^{1,2}¹ University Hospital Hradec Králové, Department of Cardiosurgery, Hradec Kralove, Czech Republic;² Charles University, Faculty of Medicine in Hradec Králové, Hradec Kralove, Czech Republic

Summary

Introduction. Chylothorax is the result of traumatic as well as nontraumatic events. The conservative approach is usually applied in the management of chylothorax. Surgical treatment is not commonly used and is considered only in specific patients.

Case presentation. We describe a complicated algorithm that was used in treating a 70-year-old woman with Bechterew's disease. Admitted for healthcare after a fall, she suffered from a blunt chest injury with subsequent right-sided serial rib fracture with hemothorax and thoracic vertebral body fracture. The hyperextension of the ossified thoracic spine associated with Bechterew's disease caused the injury of the thoracic lymphatic duct. Simultaneous thoracic spine stabilization and surgical revision of the thoracic lymphatic duct from an anterior approach were indicated. Despite the urgency of thoracic spine stabilization, the procedure was postponed due to acute coronary syndrome, which was treated with drug-eluting stent insertion with a subsequent need for dual antiplatelet therapy. Thus, the procedure was performed 16 days after stent insertion.

Conclusion. The diagnosis of chylothorax must be considered in case of thoracic injury with continuing waste to the chest tube and detection of well-expanded pulmonary parenchyma. Biochemical investigation of the effusion is the cornerstone in establishing the diagnosis of chylothorax.

Keywords: chest trauma, chylothorax, thoracic vertebrae fracture, ductus thoracicus

Introduction

Chylothorax is an accumulation of chyle in the pleural cavity. The chyle is an opalescent liquid with a high content of triglycerides and chylomicrons, proteins, electrolytes, immunoglobulins and fat-soluble vitamins, transported from the gastro-intestinal system into the bloodstream by the thoracic duct. In adults, it makes up about 1-3% of the total body weight [1].

The cranial direction of the lymph flow is ensured by respiratory mechanisms, negative pressure in the pleural cavity and the valve system [2].

Chylothorax is caused by the discontinuity of the lymphatic duct wall or one of the large branches of its collaterals. It is generally categorized as traumatic, less common or nontraumatic. The mechanism of the injury can be penetrating, blunt, and barotrauma [3].

It can be caused by chest compression, as well as by

a change in intrathoracic pressure during coughing or persistent vomiting [4]. The actual lesion of the lymph duct wall can be at any point along its course in the chest cavity. The prevalence of chylothorax is around 0.5-2% [5]. The traumatic cause accounts for about 49% of cases [4].

The symptoms of chylothorax are initially very similar to those of any fluidothorax. Diagnosis is difficult in cases complicated by post-traumatic hemothorax. The cause cannot be diagnosed with conventional X-ray imaging methods. Computer Tomography (CT) native scan of the thorax and the measurement of the density of effusions are beneficial. The average density of normal effusion is up to 10 HU (Hounsfield units). If the density of the effusion is around 60 HU, it is a hemothorax, if it is in minus values, it is with great certainty a chylothorax. The density is increased by the protein present in the blood coagulum and decreased by lipids [6]. A biochemical examination of the pleural effusion

Table 1

Physiological composition of lymphatic fluid

| | | | |
|--------------------|---------------|---------------------|-------------------------|
| Lipids | 4 - 50 g/l | Lymphocytes | 0,4 – 6,8/ml |
| Cholesterol | 0,6 - 2,2 g/l | Erythrocytes | 0,05 – 0,6/ml |
| Albumin | 22 - 60 g/l | Fibrinogen | 25 % of blood plasma |
| Globulin | 12 - 36 g/l | Prothrombin | 25 % of blood plasma |
| Fibrinogen | 16 - 240 g/l | Electrolytes | Similar to blood plasma |

Adjusted according to: Miller jr. JI. Anatomy of the thoracic duct and chylothorax. In Shields, TW, Lo Cicero J, Ponn RB. (Eds), *General Thoracic, Vol 1, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000; 1591.*

is necessary to establish the diagnosis with certainty. The biochemical composition of lymph is presented in Table 1.

Case study

A 70-year-old woman with Bechterev's disease and other internal diseases was admitted to the intensive care unit of the Cardiac Surgery Clinic of the Faculty of Medicine and the University Hospital in Hradec Králové.

The patient was suffering from a multitude of diseases, but the two that have complicated the course of hospitalization were chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and ischemic heart disease (IHD).

She was brought to the hospital because of a fall on the stairs that led to a blunt injury to the right half of her chest. After the initial X-ray and CT examination at the Department of Emergency Medicine, a large right-sided effusion with a serial fracture of 5th-8th ribs in the right front axillary line was detected. The most serious injury to the thoracic spine was a fracture of the Th12 vertebral body with a 20 mm *ad latus* defect (Figure 1). The patient was admitted to the intermediate care unit of the Cardiac Surgery Clinic of the University Hospital in Hradec Králové. The effusion was drained in the 6th intercostal space in the middle axillary line on the right, 850 ml of blood was evacuated once. The blood loss did not continue. On the third day after the injury a chylous fluid appeared in the chest drain. The daily fluid production was around 1500 - 1800 ml. A biochemical analysis of the drained fluid confirmed the suspected diagnosis of traumatic chylothorax (Table 2). Due to the very unstable nature of the fracture, the neurosurgeon indicated an early stabilisation operation of the thoracic spine from the anterior transthoracic approach (Figure 2). Up until this point, the patient did not have neurological symptomatology. During the preoperative period, the patient showed signs of unstable angina pectoris, objectified by a rise in troponin and an alteration of the cardiac circulation. Circulatory instability required catecholamine support and urgent coronary angiography was performed.

Table 2

Serum and pleural fluid total protein and lipid values

| | Serum | Pleural fluid |
|------------------------|--------------|----------------------|
| Total protein (mmol/l) | 54,6 | 29,7 |
| Triglycerides (mmol/l) | 1,72 | 19,38 |
| Cholesterol (mmol/l) | 3,54 | 2,13 |

Critical stenosis of the dominant right coronary artery was detected, requiring angioplasty with the introduction of a coated stent. The acute coronary event complicated the actual surgical management of the injured thoracic spine and chylothorax, because it was necessary to administer dual antiplatelet treatment for at least 14 days on the recommendation of the interventional cardiologist. After discontinuation of dual antiplatelet therapy, the patient was switched to low-molecular-weight heparin, so that a joint operation by a thoracic surgeon and a neurosurgeon was performed on the 18th day after the injury. First,

from the right lower posterolateral thoracotomy in the 7th intercostal space, the pleural cavity was opened, where there were numerous pleuropulmonary adhesions formed as a consequence of initial hemothorax and some residual hemothorax.

By dissection in the area of the internal costophrenic angle, just above the diaphragm, on the front surface of the body of the thoracic vertebra, the course of the thoracic lymph duct was found and its ligation was performed. Next, a partial corpectomy of the upper 1/3 of the Th12 vertebral body was performed, and the X Pand R (Globus Medical, AUDUBON, Pennsylvania) implant was inserted into the created bed, which, after expansion, was filled with bone graft. The spine was fixed from the lateral side in the Th11 – L1 range with a Thoracolumbar spine locking plate (TSLP). A chest drain was inserted, which was connected to chest suction.

The postoperative course was complicated by circulatory instability due to cardiac decompensation with a reduced cardiac ejection fraction of 45% after a non-transmural myocardial infarction. Respiratory insufficiency due to COPD required ventilation and was accelerated by nosocomial pneumonia. After 12 days of artificial lung ventilation the patient was disconnected.

The chest drain was removed on the 6th postoperative day, when the waste was below 200 ml per 24 hours of serosanguinolent fluid. Control x-ray of the lungs did not show a fluidothorax. But on control CT examination, residual fluidothorax was detected, along with inflammatory infiltration in the right lower lung field and a good position of the fixed comminuted fracture of the Th12 thoracic vertebra (Figure 3). Total chest drain waste in the postoperative period was 2850 ml. However, according to the biochemical examination, the fluid did not have a chylous character (Table 3). The character of the drained fluid was at the beginning hemorrhagic and later – serosanguinolent. The patient was transferred to a rehabilitation facility for further rehabilitation. Prior to the transfer, we asked the patient for her informed consent. The patients agreed to the publication of the clinical case.

Table 3

Lipid and total protein values in the pleural fluid

| | Before surgery | After surgery |
|----------------------|-----------------------|----------------------|
| LD (µkat/l) | 8,79 | 1,27 |
| Cholesterol (mmol/l) | 2,13 | 0,44 |
| TAG (mmol/l) | 19,38 | 0,16 |
| Total protein (g/l) | 29,7 | 26,3 |

Discussion

Blunt chest injuries by various mechanisms are common. In our experience, around 90% of all chest injuries. Only a certain small part of patients is indicated for surgical intervention, mostly for an unstable chest wall with signs of respiratory insufficiency [7]. Even in the case of high-energy blunt injuries, when there were serial block fractures of the ribs with the necessity of surgical stabilization of the



Figure 1. MRI image of the comminuted fracture of the Th12 vertebra



Figure 2. MRI 3D reconstruction of the comminuted fracture of the Th12 vertebra

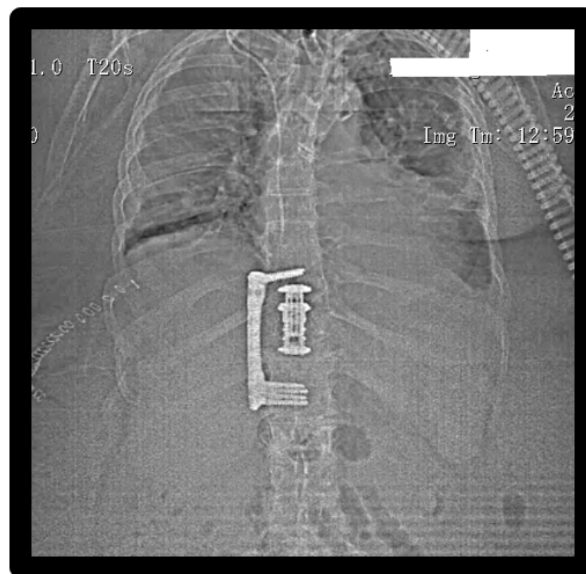


Figure 3. X-ray image after the stabilization of the thoracic spine

chest wall, injury to the lymphatic duct is not observed [8]. Combined injuries of the chest and thoracic vertebrae are not common. If chest trauma is complicated by fracture of the vertebral bodies, chylothorax may occur in up to 20% of cases [9]. In Bechterev's disease, the primary inflammatory disease causes limited mobility, which causes a change in the position of the vertebral bodies. Then, even a small inducing external force will cause a fracture of the vertebral body with dislocation and injury to the thoracic lymphatic duct.

The most common mechanism is arcuate tension through the diaphragmatic crura and their attachments to the vertebral bodies. This happens with hyperextension of the thoracic spine [10]. Conservative therapy of fracture of vertebral bodies by external immobilization does not bring good results. The basis is surgical treatment of the fracture with reduction and stabilization.

Chylothorax does not always appear immediately after the injury, rare cases of occurrence even after several weeks

have been published [11].

Chylothorax of non-traumatic etiology can be encountered sporadically in thoracic surgery after lung resections of central lung tumors. In these cases, conservative treatment with restriction of lipid intake and total parenteral nutrition is usually successful. This is due to the fact that usually in these instances the branches of the main lymph duct are injured, not the main lymph duct itself. The incidence of chylothorax as a pulmonary surgery complication is reported to be around 1% [12]. Very rarely, iatrogenic chylothorax can be a complication of heart surgery. It is described in less than 0.1% of cases after dissection of the left mammary artery. This is a complication that prolongs the hospitalization of patients, conservative parenteral nutrition started in time will allow spontaneous healing of the defect [13].

Chylothorax is a much-feared complication of long-term usage of the Vacuum Assisted Closure system (V.A.C.) on the area of the anterior mediastinum, which was not confirmed

in a patient with sternal osteomyelitis after cardiac surgery. However, a broncho-pleuro-cutaneous fistula occurred, requiring an atypical lung resection [14]. Conservative treatment of non-traumatic chylothorax is often successful. In addition to total parenteral nutrition with restriction of oral intake, evacuation chest drainage with permanent pressure to -20 cm H₂O is required for permanent evacuation. This is the only way to ensure long-term good adhesion conditions of the lung wing to the mediastinal section of the lymphatic duct. The administration of somatostatin, which reduces the formation of chyle in the gastrointestinal tract, is also recommended [15]. Opinions differ as to how long one can proceed conservatively. If chest drain wastes greater than 1500 ml of proven chyle per day and persist for more than 5 days, there is little hope for conservative healing of chylothorax of any aetiology [16].

Conclusion

Traumatic chylothorax is not common, which is why there

are no larger reports of patients, usually only case reports. From individual literature reports, the opinion emerges that the duration of conservative treatment should not be extended too much. This affects the patient's metabolism, malnutrition, and can lead to the development of nosocomial lung infections in the case of a permanently compressed lung wing.

The postponement of surgical treatment in our case was motivated by the necessity to allow at least partial endothelialization of the introduced DES stent into the right coronary artery. The short duration of dual antiplatelet therapy was an empirical compromise agreed on by several cardiologists and the neurosurgeon that was well aware of the risks of neurological complications in case of surgery delay of the unstable vertebral body fracture. This rare case showed the necessity of connecting specialists of different surgical fields in causal treatment. The good final result only confirmed the already well-functioning cooperation between thoracic surgeons and neurosurgeons [17].

Bibliography

1. Carola R, Halley JP, Noback Ch. Human anatomy and physiology. McGraw-Hill. New York. 1990.
2. Petrenko VM, Kruglov SV. Klapany grudnogo protoka cheloveka i beloï krysy [Thoracic duct valves in man and albino rat]. *Morfologija*. 2004;126(6):40-42. (Russian)
3. Smejkal K, Ivák I, Holecck T, Habal P, Lochman P. Ischemic affection of the spinal cord as a result of the blunt thoracic trauma--a case report. *Rozhl Chir*. 2008;87(7):344-346.
4. Doerr CH, Allen MS, Nichols FC 3rd, Ryu JH. Etiology of chylothorax in 203 patients. *Mayo Clin Proc*. 2005;80(7):867-870. doi:10.4065/80.7.867
5. Sachs PB, Zelch MG, Rice TW, Geisinger MA, Risius B, Lammert GK. Diagnosis and localization of laceration of the thoracic duct: usefulness of lymphangiography and CT. *AJR Am J Roentgenol*. 1991;157(4):703-705. doi:10.2214/ajr.157.4.1892021
6. Aquino SL, Webb WR, Gushiken BJ. Pleural exudates and transudates: diagnosis with contrast-enhanced CT. *Radiology*. 1994;192(3):803-808. doi:10.1148/radiology.192.3.8058951
7. Habal P, Simek J, Stětina M, Novotný J. Casná chirurgická stabilizace hrudníku [Early surgical stabilization of the thorax]. *Rozhl Chir*. 2002;81(4):167-169. (Czech)
8. Habal P, Simek J, Novotný J. Dvoudobá chirurgická stabilizace hrudní steny pro dechovou nedostatečnost -- kazuistika [The two-stage surgical stabilization of the chest wall trauma with respiratory insufficiency -- a case report]. *Acta Medica (Hradec Kralove) Suppl*. 2003;46(1-2):75-77. (Czech)
9. Ikonomidis JS, Boulanger BR, Breneman FD. Chylothorax after blunt chest trauma: a report of 2 cases. *Can J Surg*. 1997;40(2):135-138.
10. BIRT AB, CONNOLLY NK. Traumatic chylothorax: a report of a case and a survey of the literature. *Br J Surg*. 1952;39(158):564-568. doi:10.1002/bjs.18003915822
11. Milano S, Maroldi R, Vezzoli G, Bozzola G, Battaglia G, Mombelloni G. Chylothorax after blunt chest trauma: an unusual case with a long latent period. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1994;42(3):187-190. doi:10.1055/s-2007-1016485
12. Le Pimpec-Barthes F, D'Attellis N, Dujon A, Legman P, Riquet M. Chylothorax complicating pulmonary resection. *Ann Thorac Surg*. 2002;73(6):1714-1719. doi:10.1016/s0003-4975(02)03570-1
13. Mand'ák J, Habal P, Stětina M, Harrer J. Chylothorax--a rare complication after cardiac surgery (a case report). *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2011;54(1):37-39.
14. Omran N, Habal P, Mandak J, Chek JL. Broncho-pleural fistula following vacuum-assisted closure therapy. *J Card Surg*. 2013;28(4):397-398. doi:10.1111/jocs.12126
15. Gómez-Caro Andrés A, Marrón Fernández C, Moradiellos Díez FJ, Díaz-Hellín Gude V, Pérez Antón JA, Martín de Nicolás JL. Tratamiento conservador con octreótido del quilotorax posquirúrgico [Octreotide for conservative management of postoperative chylothorax]. *Arch Bronconeumol*. 2004;40(10):473-475. doi:10.1016/s1579-2129(06)60357-1 (Spanish)
16. Selle JG, Snyder WH 3rd, Schreiber JT. Chylothorax: indications for surgery. *Ann Surg*. 1973;177(2):245-249. doi:10.1097/00000658-197302000-00022
17. Habal P, Kaltofen K, Kostyšyn R, Stětina M, Málek V. Fibrous dysplasia of ribs and spine: multidisciplinary solution -- a case report. *Cesk Slov Neurol N*. 2010;73/106(6):734-737.

Received – 25.04.2023, accepted for publication – 24.07.2023

Corresponding author: Aurelia Burduniuc, e-mail: burduniucaurelia@gmail.com

Conflict of interest Statement: The author reports no conflicts of interest in this work.

Funding Statement: Supported by MH CZ-DRO (UHHK, 00179906)

Citation: Burduniuc A, Habal P. Blunt chest injury with chylothorax and thoracic vertebral fracture - multidisciplinary management. *Arta Medica*. 2023;87(2):138-141.



DOI: 10.5281/zenodo.8213315

UDC: 616.37-002.1-06:[616.131-005.6/.7+616.366-002.1]

PANCREATITĂ ACUTĂ NECROZANTĂ COMPLICATĂ CU EMBOLISM PULMONAR POSTOPERATOR ȘI COLECISTITĂ ACUTĂ ACALCULOASĂ. PREZENTARE DE CAZ CU REVISTA LITERATURII ACUTE NECROTIZING PANCREATITIS COMPLICATED BY POSTOPERATIVE PULMONARY EMBOLISM AND ACUTE ACALCULOUS COLECYSTITIS. CASE PRESENTATION WITH LITERATURE REVIEW

Gheorghe Anghelici¹, dr. hab. în șt. med., prof. univ., **Viorel Moraru**¹, dr. în șt. med., conf. univ., **Sergiu Pisarenco**¹, dr. în șt. med., conf. univ., **Galina Pavliuc**¹, dr. în șt. med., conf. univ., **Ion Pîrțac**², șef secție chirurgie septică, **Radu Vasiliev**¹, medic-rezident

¹ Catedra Chirurgie nr. 2, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

² IMSP Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime”, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Introducere. Pancreatita acută necrozantă reprezintă 20-30% din pancreatitele acute și este asociată cu rate ridicate de morbiditate și mortalitate, cauzate de sindromul de răspuns inflamator sistemic. Trombembolia pulmonară în pancreatita acută este considerată o complicație rară, iar comunicările dedicate acestui subiect sunt sporadice.

Prezentare de caz. Prezentăm un caz de pancreatita acută necrozantă complicată postoperator cu trombembolie pulmonară și colecistită acută acalculoasă. Pacientul de 56 ani a suportat necrosectomie cu drenarea spațiului parapancreatic pentru pancreatita acută necrozantă. Perioada postoperatorie imediată evoluează favorabil cu îmbunătățirea stării generale a pacientului și a constantelor biologice. În a 13-a zi postoperatorie, starea generală se agravează brusc cu manifestări clinice de insuficiență cardio-pulmonară acută. Se suspectă trombembolie pulmonară, confirmată paraclinic: semne la Tomografie Computerizată pentru trombembolii pulmonare segmentare bilateral. Sursa trombemboliilor pulmonare se diagnostică la duplex scanarea sistemului venos al membrelor inferioare: tromboză recentă a sistemului venos profund pe stânga cu mase trombotice intraluminale, fără semne de flotație. Se instituie tratament anticoagulant cu efect pozitiv. Pe fondal de stare relativ satisfăcătoare, în a 28-a zi postoperatorie evoluează tabloul clinic și imagistic de colecistită acută acalculoasă, ce impune o colecistectomie deschisă cu tablou intraoperator de gangrenă a vezicii biliare. Evoluție postoperatorie a fost favorabilă și, la aproximativ 1,5 luni de la internare, pacientul este externat, având parametrii clinici și paraclinici ameliorați.

Concluzii. Trombembolia pulmonară în pancreatita acută este considerată o complicație extrem de rară, potențial letală, iar diagnosticarea precoce a tromboembolismului este imperativă. Pancreatita acută necrozantă infectată poate implica în proces inflamator organele adiacente, cu evoluția unor complicații impredictibile în perioada postoperatorie.

Cuvinte cheie: pancreatită acută necrozantă, trombembolie

Summary

Introduction. Acute necrotizing pancreatitis accounts for 20-30% of acute pancreatitis and is associated with high rates of morbidity and mortality, caused by a systemic inflammatory response syndrome. Pulmonary thromboembolism in acute pancreatitis is considered a rare complication, and communications dedicated to this subject are sporadic.

Case presentation. We present a case of acute necrotizing pancreatitis complicated postoperatively with pulmonary thromboembolism and acute acalculous cholecystitis. The 56-year-old patient underwent necrosectomy with drainage of the parapancreatic space for acute necrotizing pancreatitis. The immediate postoperative period evolves favorably with the improvement of the patient's general condition and biological constants. On the 13th postoperative day, the general condition worsens suddenly with clinical manifestations of acute cardio-pulmonary insufficiency. Pulmonary thromboembolism is suspected, confirmed paraclinically: Computer Tomography signs for bilateral segmental pulmonary thromboembolism. The source of pulmonary thromboembolism is diagnosed by duplex scanning of the venous system of the lower limbs: recent thrombosis of the deep venous system on the left with intraluminal thrombotic masses, without signs of flotation. Anticoagulant treatment is instituted with a positive effect. On the background of a relatively satisfactory state, on the 28th postoperative day, the clinical and imaging picture of acute acalculous cholecystitis develops, which requires an open cholecystectomy with intraoperative picture of gallbladder gangrene. Favorable postoperative evolution and approximately 1.5 months after admission, the patient is discharged, having improved clinical and paraclinical parameters.

Conclusions. Pulmonary thromboembolism in acute pancreatitis is considered an extremely rare, potentially lethal complication, and early diagnosis of thromboembolism is imperative. Infected acute necrotizing pancreatitis can involve the adjacent organs in the inflammatory process, with the development of unpredictable complications in the postoperative period.

Keywords: acute necrotizing pancreatitis, thromboembolism

Introducere

Pancreatita acută este o entitate patologică, ce pune numeroase probleme de diagnostic și tratament, variind de la o inflamație ușoară, autolimitată, a pancreasului, până la o formă severă, caracterizată prin necroză pancreatică infectată, sepsis și insuficiență multiplă de organe [1, 2]. În ciuda reducerii globale a mortalității în ultimul deceniu, pancreatita acută necrozantă (PAN) reprezintă o afecțiune devastatoare, apare ca o complicație în 20-30% a pacienților cu pancreatită acută și este asociată cu rate ridicate de morbiditate (34-95%) și mortalitate (5-42%) conform diverselor studii [3-5].

Managementul PAN este complicat din cauza înțelegerii limitate a patogenzei și a multicauzalității bolii, a incertitudinilor în predicția rezultatului și puține modalități de tratament eficiente.

Mortalitatea în primele 2 săptămâni de la debut este cauzată de sindromul de răspuns inflamator sistemic (SIRS) exagerat, declanșat de leziunile tisulare locale inflamatorii ale pancreasului, ce ulterior se asociază cu disfuncția sistemică de organe, imunosupresie și insuficiență de organe [6, 7]. Astfel, PAN, exercitând un rol de trigger al SIRS, conduce inevitabil spre o disfuncție endotelială, inițiind astfel cascada de coagulare, care este una dintre manifestările fiziopatologice cele mai importante și critice la pacienții cu forme severe de pancreatită acută [8, 9]. În plus, fibrinoliza afectată și disfuncția anticoagulantă intrinsecă în PAN pot contribui evoluției unui mediu proinflamator favorabil formării acute de tromboembolism venos [10].

Complicațiile vasculare ale PAN uzual sunt determinate de hemoragia rezultată din eroziunea arterială sau pseudoaneurisme, pot evolua complicații ischemice (fie „locale”, fie legate de accidente vasculare la distanță) și complicații arteriale sau venoase – în special tromboza splanhnică sau tromboflebita varicelor asociate [11, 12].

Trombembolia pulmonară (TEAP) în pancreatita acută este considerată o complicație extrem de rară, comunicările dedicate acestui subiect fiind sporadice. În consecință, până la ora actuală au fost efectuate puține studii privind riscul de tromboembolism venos la pacienții cu PAN [13].

Cele mai frecvente localizări ale trombozei venoase la pacienții cu pancreatită acută sunt considerate vena splenică (70%), vena portă și vena mezenterică superioară, pe când tromboza altor vase de sânge este excepțională [14-16].

În general, rata de letalitate a pacienților nedignificați cu TEAP este de până la 20-30%, pe când letalitatea pacienților care sunt diagnosticați și tratați la timp poate fi redusă la 2-8% [17]. Astfel, complicațiile trombohemoragice în pancreatită acută severă asociată cu TEAP determină un prognostic sumbru pentru acești pacienți, adesea cu un rezultat fatal, și, prin urmare, medicii trebuie să fie foarte vigilenți cu privire la apariția acestei complicații.

În această ordine de idei, prezentăm cazul clinic al unui pacient cu pancreatită acută necrozantă complicată postoperator cu evoluția TEAP și colecistită acută acalculoasă cu trecerea în revistă a datelor literaturii de specialitate referitor acestui subiect.

Prezentare de caz

În prealabil a fost obținut acordul informat scris al pacientului pentru publicarea acestei prezentări de caz și a oricăror imagini însoțitoare.

Bolnavul B., sex masculin, 56 ani, din mediu rural, se adresează de sine stătător și se internează de urgență la data de 08.11.2022 în serviciul chirurgical IMSP Spitalul Clinic Municipal ”Sfânta Treime”, acuzând dureri în etajul abdominal superior, cu iradiere dorsală ”în centură”, grețuri, vome, astenie generală, scădere ponderală pe parcursul ultimei luni.

Din anamnezic se constată debutul manifestărilor clinice cu 16 zile înainte de spitalizare, a fost anterior diagnosticat cu ”Pancreatită acută” și tratat în Spital Raional, în perioada 22.10.2022 - 02.11.2022, fiind externat în stare relativ satisfăcătoare. Antecedente heredocolaterale fără particularități, nu se consemnă patologii semnificative.

Obiectiv, la internare, pacientul în stare generală gravă: conștient, cu agitație psihomotorie ușoară. La auscultația pulmonară se atestă murmur vezicular prezent bilateral, simetric, fără raluri supraadăugate, FR = 20-21 pe minut, SaO₂ = 97%, la auscultația cardiacă se decelează zgomote cardiace ritmice, sincrone cu pulsul, tahicardie Ps = 108 b/min, fără sufluri patologice, TA = 100/60 mmHg. Limba moderat saburată. Abdomenul destins, participă în actul de respirație, dureri moderate la palparea profundă în epigastru cu iradiere în regiunea lombară, meteorism dar cu tranzit intestinal prezent pentru materii fecale și gaze, ficat palpabil sub rebordul costal drept, de consistență normală, splina nepalpabilă, fără edeme ale membrilor inferioare.

Datele biologice la momentul internării relevă în hemogramă: Leucocitoză – 12.1 x 10⁹/l, cu neutrofilie – 74,2%, Eritrocite – 3.7 x 10¹²/l, Hemoglobina – 113 g/l, Hematocrit – 29%, VSH crescut – 50 mm/h. Investigațiile biochimice indică: albumina – 30,5, proteina generală – 63 g/l, glicemia – 6,1 mmol/l, ureea – 9,1 mmol/l, creatinina – 132,6 μmol/l, bilirubina generală – 32 mmol/l, bilirubina directă – 11 mmol/l, bilirubina indirectă – 21 mmol/l, ALAT – 78 U/l, ASAT – 51 U/l, Protrombina – 68%, Fibrinogen – 4,8 g/l, Proteina C Reactivă – 18 mg/l.

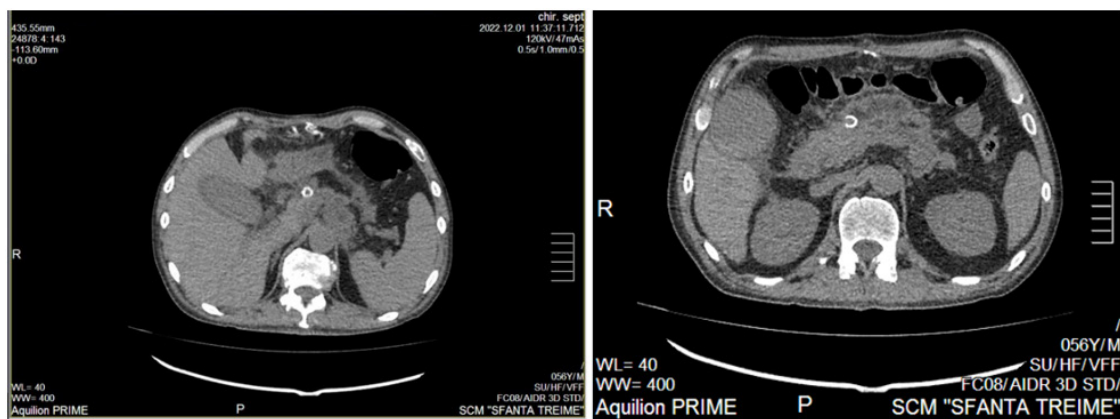
Dozarea amilazei serice identifică o valoare de 540 UI/L, peste 3 ori valoarea normală de 100 UI/L, iar lipaza serică indică o valoare de 676 U/l, la fel peste 3 ori de valoarea normală.

Examenul ecografic relevă ficat cu reflectivitate crescută difuz, vezica biliară 88 x 40 mm, pereții – 4,5 mm, conține nămol biliar. Pancreasul cu contur neregulat, cefal – 32,8 mm, corp – 30 mm, coada nu se vizualizează. Structura neomegenă, difuz scăzută cu zone hipoecogene. Parapancreatic, corporo-cefalic se atestă o colecție lichidiană 116 x 55 mm, neomogenă, în interior cu mase solide. Aspectul imagistic corespunde cu cel al unei pancreatite acute cu colecție parapancreatică (Figura 1).

Computer Tomografie (CT) abdominală în secțiunile pulmonare consemnă modificări pneumofibrotice și revărsat pleural pe dreapta cu grosimea stratului de 2,2 cm și minimal pe stânga. Pancreasul cu dimensiuni: capul – 4,3 cm, corpul – 3,4 cm, coada – 2,6 cm. Parenchimul pancreatic este edemat,



Figura 1. Ultrasonografie (USG) abdominală. Pancreatită acută cu colecție lichidiană parapancreatică



Figurile 2 și 3. CT abdominal, secțiune transversală. Pancreas mărit, cu zone de necroză; acumularea de lichid peripancreatic

infiltrat, din contul sectoarelor de necroză ce ocupă până la 30% din parenchim (preponderent capul). Se constată infiltrația țesutului adipos cu prezența colecțiilor lichidiene libere parapancreatice (Figura 2 și 3).

Datele clinice, de laborator și imagistice au permis conturarea diagnosticului de "Pancreatită acută moderat severă. Balthazar E" conform criteriilor clasificării Atlanta (2012), pacientul fiind internat în secția de terapie intensivă. Scorul BISAP la internare – 4p.

Se inițiază terapia de reechilibrare hidro-electrolitică intravenoasă și punerea în repaus a tubului digestiv. Reechilibrarea se inițiază cu sol. Glucoză 10% tamponată cu insulină 10 unități, clorură de potasiu, clorura de sodiu, gluconat de calciu, soluții Ringer. De asemenea, se adaugă antibioticoterapie, hepatoprotectoare, inhibitori de pompă de protoni, inhibitori ai secreției pancreatice, sedative, cardiotonice și vitaminoterapie.

Scorurile de apreciere a severității stării pacientului, calculate în secția de terapie intensivă, pe parcurs a 48 ore au fost: SAPS II – 32p., APACHE II – 13p., SOFA – 10p.

În pofida terapiei intensive efectuate, starea generală nu se ameliorează, crește leucocitoza până la $21.1 \times 10^9/l$, apare febra până la $38,5^{\circ}C$, la ecografia dinamică în cavitatea abdominală se constată lichid liber în cantitate moderată (ascită fermentativă), în legătură cu ce, după o pregătire preoperatorie, la data de 11.08.2022 se decide de a efectua laparoscopie decompresivă.

Intraoperator se constată lichid liber tulbure, hemoragic, multiple pete de stearină. Având în vedere acest aspect intraoperator se decide de a efectua laparotomie

mediană superioară. Se constată un flegmon retroperitoneal parapancreatic, preponderent pe flancul drept, care a fost deschis prin mezoul intestinului gros, a fost evacuat conținut purulent cu detrită peripancreatică (Figura 4) în volum de 200 ml, luat la examen bacteriologic (ulterior s-a constatat prezența *E. Coli*) și biochimic (ulterior – α -amilaza – 240 U/l). Spațiul parapancreatic a fost drenat cu 2 drenuri (Figura 5).

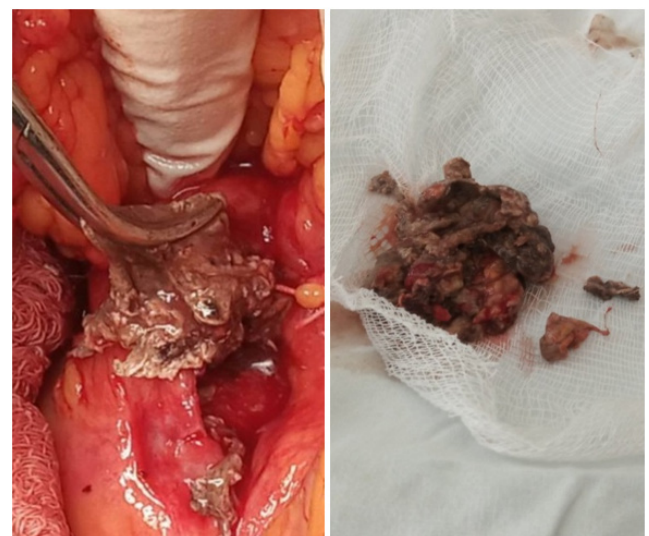


Figura 4. A – Necrosectomie pancreatică (imagine intraoperatorie); B – piesă postoperatorie

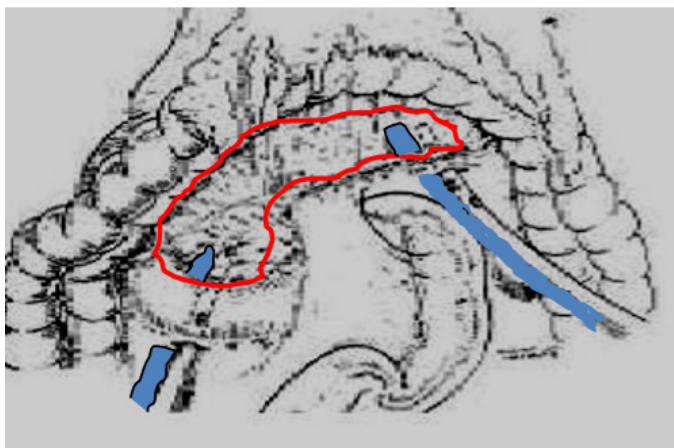


Figura 5. Schema drenării flegmonului retroperitoneal și a spațiului parapancreatic

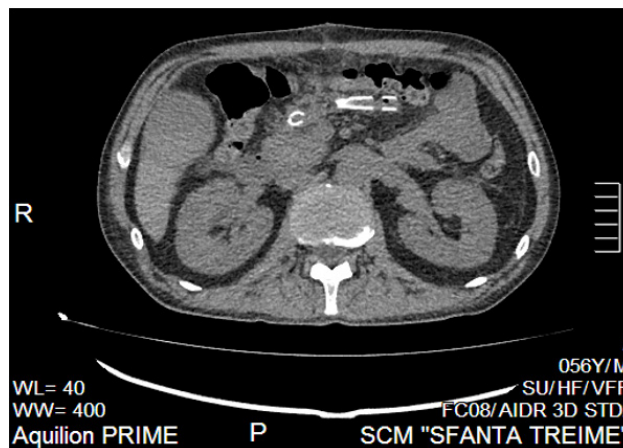


Figura 6. CT abdominal postoperator. Drenarea colecției peripancreatice.

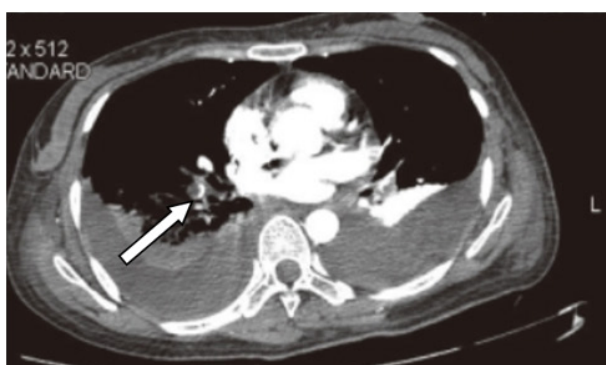


Figura 7. CT angiografic. Embolie pulmonară segmentară bilaterală.

Perioada postoperatorie imediată evoluează favorabil cu îmbunătățirea stării generale a pacientului și a constantelor biologice (Figura 6). Progresiv se micșorează volumul eliminărilor pe drenaje. Bolnavul se transferă în secția chirurgie septică în a 5-a zi postoperatorie pentru continuarea tratamentului conservativ.

La data de 22.11.2022 (a 13-a zi postoperatorie) starea generală se agravează brusc cu manifestări clinice de insuficiență cardio-pulmonară acută (cianoză, dispnee cu polipnee, dureri toracice la inspirație, palpitații cu tahicardie). Se suspectă tromboembolie pulmonară (TEAP), care este confirmată la examenul angiotomografic computerizat al toracelui și mediastinului: semne CT pentru TEAP segmentare bilateral (Figura 7). Astfel, la acest pacient a evoluat o complicație non-uzuală a pancreatitei acute și anume a emboliei pulmonare, un fenomen rar, dar catastrofal.

Bolnavul este transferat repetat în secția anestezie și terapie intensivă (ATI) pentru tratamentul corespunzător. Sursa TEAP se diagnostică la duplex scanarea sistemului venos al membrilor inferioare (23.11.2022), ce constată tromboză recentă a sistemului venos profund pe stînga – venelor poplitee și tibiale, cu mase trombotice masive intraluminal, fără semne de flotație.

Sub tratamentul intensiv precoce cu anticoagulante, starea generală progresiv se ameliorează, cu evoluție clinică și paraclinică favorabilă, și în a 4-a zi de la accidentul trombotic (respectiv a 15-a zi postoperatorie), în stare generală relativ satisfăcătoare, pacientul se transferă în

secția de profil chirurgical pentru continuarea tratamentului conservator.

În dinamică se constată o evoluție satisfăcătoare a stării generale a pacientului, pe drenuri se elimină conținut sero-purulent, ulterior sero-hemoragic cu micșorarea debitului diurn, bolnavul reia nutriția enterală.

Însă pe fundal de stare generală relativ satisfăcătoare, în a 28-a zi postoperatorie la pacient evoluează tabloul clinic și imagistic de colecistită acută acalculoasă (colecist destins, cu pereții îngroșați, dedublați, conține nămol biliar) (figura 8), fapt ce impune o intervenție chirurgicală repetată.



Figura 8. USG abdominal, ziua a 28-a postoperatorie. Tablou imagistic de colecistită acută acalculoasă

Sub anestezie generală se efectuează colecistectomie tradițională prin laparotomie subcostală. Intraoperator vezica biliară mărită, tensionată, gri-verzuie, cu focare de necroză parietală atestând-se tablou intraoperator de colecistită acută acalculoasă gangrenoasă, diagnostic confirmat ulterior la examenul morfopatologic (Figura 9).

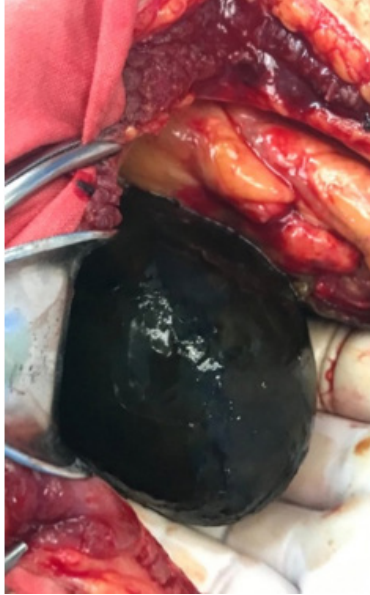


Figura 9. Colecistită acută acalculoasă gangrenoasă (imagine intraoperatorie)

Perioada postoperatorie decurge favorabil, fără complicații, drenul din loja vezicii biliare este înlăturat la a 7-a zi postcolecistectomie cu vindecarea primară a plăgii postoperatorii. Absența eliminărilor din drenurile situate parapancreatic permite înlăturarea consecutivă a lor în ziua a 12-a postcolecistectomie (respectiv peste 40 zile de la intervenția primară – necrosectomie cu drenarea spațiului peripancreatic).

Pacientul prezintă evoluție clinică favorabilă, cu ameliorarea asteniei și stării generale. Biologic, se obține normalizarea amilazemiei și lipazemiei, indicii hemogramei și a testelor hepatice în limitele normei. După ameliorarea parametrilor, se reia un regim alimentar per os, cu predominanța glucidică.

La aproximativ o lună și jumătate de la internare, pacientul este externat, având parametrii clinici și paraclinici ameliorați. Recomandările la domiciliu sunt de regim alimentar hipolipidic și hiposodat cu evitarea iritanților gastro-intestinali și a toxicelor.

Discuții

Pancreatita acută necrozantă, atât cea sterilă cât și infectată, sunt incluse în categoria pancreatitelor de gravitate moderată până la severe, conform Clasificării Atlanta revizuite (2012), adică sunt asociate cu insuficiență tranzitorie sau persistentă a unui organ, sau insuficiență poliorganică [18]. Cauza primordială a insuficienței multiple de organe e determinată de evoluția SIRS, declanșat de inflamația țesutului pancreatic, SIRS-ul, la rândul său, generând o disfuncție endotelială cu mecanisme patofiziologice de activare a cascadei de coagulare [19]. Astfel, starea de hipercoagulare instituită are drept

consecință evoluția unor complicații trombohemoragice severe, potențial letale.

Mecanismele fiziopatologice de bază a modului în care pancreatita acută (PA) instigă declanșarea tromboembolismului venos (TEV) sunt complexe și puțin studiate. E cunoscut faptul că SIRS induce o creștere expresivă a markerilor pro-inflamatori (TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-10), care apoi declanșează activarea cascadei de coagulare, diminuează procesele de fibrinoliză și denaturează mecanismele naturale normale de anticoagulare [20]. Totodată, activarea și hipersecreția de markeri pro-inflamatori perturbă semnificativ vascularizația endotelială, ducând la slăbirea pereților vasculari. Pe lângă aceasta, au loc fenomene de plegie vasculară, determinate fie de un răspuns nociv de relaxare endotelial-dependentă către acetilcolină, fie de asocierea unor nivele plasmatiche ridicate de oxid nitric ca urmare a inflamației propriu-zise. Astfel, evoluează o denaturare a fluxului sangvin cu stază venoasă, ceea ce permite formarea de trombi [8, 10].

Pe lângă SIRS, se consideră că tromboza vasculară și stările de hipercoagulare complică evoluția pancreatitei acute datorită eliberării enzimelor proteolitice din pancreas și penetrării lor direct în patul vascular. Ele induc secundar o deteriorare proteolitică a endoteliului cu un proces inflamator endovascular [16], determină apariția factorilor de coagulare pro-trombotici cu activarea trombocitelor și stare de hipercoagulare [21]. Hipercoagulabilitatea sângelui este, de asemenea, considerată a fi rezultatul disfuncției hepatice, hipertripsinemiei și cașexiei în formele severe ale pancreatitei acute. Astfel, în final, are loc apariția și progresarea unui fenomen predisponibil către formarea de trombi pe fundal de vasculită și hipercoagulabilitate, eruperea cărora se poate finaliza prin tromboembolism la distanță.

Un alt factor important, unanim recunoscut, în apariția complicațiilor tromboembolice la pacienții cu forme severe de pancreatită acută, reprezintă imobilizarea prelungită, mai ales în cazul coprezenței trombozei venoase profunde a membrilor inferioare. În general, estimările derivate din datele epidemiologice arată că rata TEV incidentală în cursul trombozei venoase profunde simptomatice este între 35,0% și 66,0%, iar 81,7% dintre acești pacienți prezintă tromboză venoasă profundă la nivelul extremităților inferioare [22]. Prin urmare, probabilitatea crescută de TEV în PA poate fi atribuită și unei asocieri între inflamația severă în cadrul pancreonecrozei cu stare prelungită de repaos la pat. Adicional, bolnavii pot avea, la fel, o varietate de factori de risc ai trombozei venoase [13].

TEAP la un pacient cu pancreatită acută severă se consideră a fi o complicație rară, mai frecvent tromboembolismul venos localizându-se la nivel de venă portă sau a tributarelor ei (v. splenice, vv. mesenteriale), fie la nivelul venelor extremităților [23]. Cu toate acestea, într-o meta-analiză recentă, ce a înglobat 909354 pacienți cu PA, Hassam A. și coaut. (2022) au stabilit o rată de 14,7% a TEAP în structura totală a complicațiilor venoase tromboembolice din lotul analizat, constatând, totodată, o creștere semnificativă a ratei tuturor complicațiilor tromboembolice venoase acute de la 17,4 până la 24 la 1000 de internări a pacienților cu pancreatită acută. Incidența totală a tromboembolismului venos în acest studiu

a demonstrat o rată de 2,1%, având cea mai mare asociere cu formele severe de pancreatită acută – cele cu necroză infectată comparativ cu bolnavii cu PA, dar fără necroză [11].

În cazul clinic dat, fenomene de TEAP segmentară bilaterală pe fundal de pancreonecroză infectată au evoluat în a 13-a zi postoperatorie după deschiderea și drenarea flegmonului retroperitoneal parapancreatic. Sursa TEAP a fost diagnosticată la duplex scanarea sistemului venos al membrilor inferioare, ce a constatat tromboză recentă a sistemului venos profund pe stânga – venelor poplitee și tibiale, cu mase trombotice masive intraluminale, fără semne de flotație.

Astfel, în pofida ameliorării clinice și paraclinice a pacientului, putem presupune că manifestările SIRS-ului nu au fost rezolvate pe deplin, pacientul aflând-se într-o stare de răspuns inflamator sistemic „cronic” la procesul de pancreonecroză infectată. Preoperator nu au fost depistate modificări ale sistemului venos al membrului inferior stâng, ceea ce permite a considera că tromboza venoasă profundă a evoluat nemijlocit pe parcursul perioadei postoperatorii de recuperare. Datele recente din literatura de specialitate denotă că rata trombozei venoase profunde la pacienții cu PA ar putea ajunge la 38%, această complicație fiind adesea subapreciată [24, 25].

După părerea noastră, alți factori de risc asociați TEV în cazul dat au fost: intervenția chirurgicală propriu-zisă, imobilizarea prelungită, administrarea de medicamente care afectează intima vasculară (cum ar fi nutriția parenterală pe termen lung, necesară acestui pacient). Aceste concluzii sunt argumentate și de rezultatele altor autori, care au demonstrat că pacienții cu pancreatită acută necrozantă severă sunt mai predispuși la complicații trombotice venoase [24].

Sumând aceste deducții, emitem ipoteza că, la pacientul prezentat, TEAP și formarea trombozei venoase la nivelul extremităților inferioare au fost cauzate de combinația dintre sindromul de răspuns sistemic sever, leziunile vasculare și posibila hipercoagulabilitate a sângelui cauzată de penetrarea sucului pancreatic în aria vasculară, în asociere cu diferiți factori de tromboză venoasă a pacientului.

Un alt argument în favoarea acestor constatări reprezintă și evoluția postoperatorie a colecistitei acute gangrenoase

acalculoase la pacientul dat. În literatura de specialitate, colecistita acută acalculoasă (CAA) e descrisă ca o infecție ieșită din comun a vezicii biliare, dar cu un potențial devastator în ce privește schimbările morfologice ale peretelui organului și consecințele ulterioare ale acestor modificări patologice [26]. În evoluția CAA tradițional sunt considerați drept factori de risc stările critice, repaosul alimentar prelungit cu nutriție parenterală totală, sepsisul, traumatismele severe, repercusiunile intervențiilor chirurgicale vasculare abdominale sau cardio-vasculare [27, 28]. Numeroasele observații clinice ce constată dezvoltarea CAA pe fundal de hipoperfuzie sunt în favoarea acestei ipoteze [29, 30], la fel ca și constatarea unor rate ridicate de necroză și perforație a vezicii biliare. CAA se caracterizează prin multiple tromboze arteriale și reîntoarcere venoasă minimă până la absență, reiterând astfel rolul central al ocluziei vasculare și perturbărilor microcirculatorii în patogeneza ei [26].

Un alt mecanism de evoluție a CAA ar putea reprezenta refluxul sucului pancreatic în căile biliare cu inflamația vezicii biliare, cunoscută gnoseologic ca colecistită fermentativă la bolnavii cu PA. Pe lângă aceasta, PAN infectată poate implica vezica biliară ca organ juxtapancreatic prin extindere directă [31], în primul rând prin contact direct cu un exudat septic, bogat în substanțe vasoactive și enzime, și, în al doilea rând, prin tromboza arterelor sau venelor. În cele din urmă, evoluează un flux sangvin scăzut, ce pot explica ischemia și gangrena ulterioară a peretelui vezicii biliare.

Concluzii

Trombembolia pulmonară (TEAP) în pancreatita acută este considerată o complicație extrem de rară, dar potențial letală.

Diagnosticarea precoce a tromboembolismului este imperativă, deoarece diagnosticul precis și în timp util, poate reduce semnificativ rata de mortalitate în această categorie de pacienți, iar tratamentul intravenos precoce cu heparină este eficient.

PAN infectată poate implica în proces inflamator organele adiacente, cu evoluția unor complicații impredictibile în perioada postoperatorie.

Bibliografie

1. Buter A, Imrie CW, Carter CR, Evans S, McKay CJ. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2002;89(3):298-302. doi:10.1046/j.0007-1323.2001.02025.x
2. Beger HG, Rau BM. Severe acute pancreatitis: Clinical course and management. *World J Gastroenterol*. 2007;13(38):5043-5051. doi:10.3748/wjg.v13.i38.5043
3. Yasuda H, Horibe M, Sanui M, et al. Etiology and mortality in severe acute pancreatitis: A multicenter study in Japan. *Pancreatol*. 2020;20(3):307-317. doi:10.1016/j.pan.2020.03.001
4. Janisch NH, Gardner TB. Advances in Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2016;45(1):1-8. doi:10.1016/j.gtc.2015.10.004
5. Ingraham NE, King S, Proper J, et al. Morbidity and Mortality Trends of Pancreatitis: An Observational Study. *Surg Infect (Larchmt)*. 2021;22(10):1021-1030. doi:10.1089/sur.2020.473
6. McKay CJ, Imrie CW. The continuing challenge of early mortality in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2004;91(10):1243-1244. doi:10.1002/bjs.4750
7. Gloor B, Müller CA, Worni M, Martignoni ME, Uhl W, Büchler MW. Late mortality in patients with severe acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2001;88(7):975-979. doi:10.1046/j.0007-1323.2001.01813.x
8. Mendelson RM, Anderson J, Marshall M, Ramsay D. Vascular complications of pancreatitis. *ANZ J Surg*. 2005;75(12):1073-1079. doi:10.1111/j.1445-2197.2005.03607.x

9. Garg PK, Singh VP. Organ Failure Due to Systemic Injury in Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2019;156(7):2008-2023. doi:10.1053/j.gastro.2018.12.041
10. Esmon CT. The interactions between inflammation and coagulation. *Br J Haematol*. 2005;131(4):417-430. doi:10.1111/j.1365-2141.2005.05753.x
11. Ali H, Manickam S, Rahul Pamarthy, Muhamad Omer Farooq, Leland W. Acute venous thromboembolism in acute pancreatitis based on the severity: a retrospective cohort study. 2021;5(1):10-17. doi:https://doi.org/10.1097/jp9.0000000000000085.
12. Anis FS, Adiamah A, Lobo DN, Sanyal S. Incidence and treatment of splanchnic vein thrombosis in patients with acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022;37(3):446-454. doi:10.1111/jgh.15711
13. Fu XL, Liu FK, Li MD, Wu CX. Acute pancreatitis with pulmonary embolism: A case report. *World J Clin Cases*. 2021;9(4):904-911. doi:10.12998/wjcc.v9.i4.904
14. Patel R, Choksi D, Chaubal A, Pipaliya N, Ingle M, Sawant P. Renal Vein and Inferior Vena Cava Thrombosis: A Rare Extrasplanchnic Complication of Acute Pancreatitis. *ACG Case Rep J*. 2016;3(4):e172. Published 2016 Dec 7. doi:10.14309/crj.2016.145
15. Zhang Q, Zhang QX, Tan XP, et al. Pulmonary embolism with acute pancreatitis: a case report and literature review. *World J Gastroenterol*. 2012;18(6):583-586. doi:10.3748/wjg.v18.i6.583
16. Easler J, Muddana V, Furlan A, et al. Portosplenomesenteric venous thrombosis in patients with acute pancreatitis is associated with pancreatic necrosis and usually has a benign course. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(5):854-862. doi:10.1016/j.cgh.2013.09.068
17. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med*. 1991;151(5):933-938.
18. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62(1):102-111. doi:10.1136/gutjnl-2012-302779
19. Do JH. Mechanism of Severe Acute Pancreatitis: Focusing on Development and Progression. *Korean Journal of Pancreas and Biliary Tract*. 2015;20(3):115-123. doi:https://doi.org/10.15279/kpba.2015.20.3.115
20. Chung WS, Lin CL. Association between venous thromboembolism and acute pancreatitis: An analysis from the nationwide inpatient sample. *Clin Respir J*. 2020;14(4):320-327. doi:10.1111/crj.13134
21. Johnson CD, Kingsnorth AN, Imrie CW, et al. Double blind, randomised, placebo controlled study of a platelet activating factor antagonist, lexipafant, in the treatment and prevention of organ failure in predicted severe acute pancreatitis. *Gut*. 2001;48(1):62-69. doi:10.1136/gut.48.1.62
22. Piercy KT, Ayerdi J, Geary RL, Hansen KJ, Edwards MS. Acute pancreatitis: A complication associated with rheolytic mechanical thrombectomy of deep venous thrombosis. *J Vasc Surg*. 2006;44(5):1110-1113. doi:10.1016/j.jvs.2006.06.030
23. Sissingh NJ, Groen JV, Koole D, et al. Therapeutic anticoagulation for splanchnic vein thrombosis in acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology*. 2022;22(2):235-243. doi:10.1016/j.pan.2021.12.008
24. Roch AM, Maatman TK, Carr RA, et al. Venous Thromboembolism in Necrotizing Pancreatitis: an Underappreciated Risk. *J Gastrointest Surg*. 2019;23(12):2430-2438. doi:10.1007/s11605-019-04124-0
25. Maatman TK, McGuire SP, Lewellen KA, et al. Prospective Analysis of the Mechanisms Underlying Ineffective Deep Vein Thrombosis Prophylaxis in Necrotizing Pancreatitis. *J Am Coll Surg*. 2021;232(1):91-100. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2020.08.774
26. Laurila JJ, Ala-Kokko TI, Laurila PA, et al. Histopathology of acute acalculous cholecystitis in critically ill patients. *Histopathology*. 2005;47(5):485-492. doi:10.1111/j.1365-2559.2005.02238.x
27. Kalliafas S, Ziegler DW, Flancabaum L, Choban PS. Acute acalculous cholecystitis: incidence, risk factors, diagnosis, and outcome. *Am Surg*. 1998;64(5):471-475.
28. Sanda RB. Acute acalculous cholecystitis after trauma: the role of microcirculatory failure and cellular hypoxia. *South Med J*. 2008;101(11):1087-1088. doi:10.1097/SMJ.0b013e31818942b1
29. Barie PS. Acalculous and postoperative cholecystitis. In: *Surgical intensive care*. Boston: Little, Brown; 1993.
30. Ganpathi IS, Diddapur RK, Eugene H, Karim M. Acute acalculous cholecystitis: challenging the myths. *HPB (Oxford)*. 2007;9(2):131-134. doi:10.1080/13651820701315307
31. Schein M, Assalia A, Schmulevski P, Meislin V, Hashmonai M. Infected peri-pancreatic necrosis causing gallbladder necrosis by direct extension. *HPB Surg*. 1993;7(1):77-79. doi:10.1155/1993/14751

Recepționat – 07.04.2023, acceptat pentru publicare – 19.07.2023

Autor corespondent: Viorel Moraru, e-mail: viorel.moraru@usmf.md

Declarația de conflict de interes: Autorii declară lipsa conflictului de interes.

Declarația de finanțare: Autorii declară lipsa de finanțare.

Citare: Anghelici G, Moraru V, Pisarenco S, Pavliuc G, Pîrțac I, Vasilev R. Pancreatită acută necrozantă complicată cu embolism pulmonar postoperator și colecistită acută acalculoasă. Prezentare de caz cu revista literaturii [Acute necrotizing pancreatitis complicated by postoperative pulmonary embolism and acute acalculous cholecystitis. Case presentation with literature review]. *Arta Medica*. 2023;87(2):142-148.

RECOMMENDATIONS FOR AUTHORS

1. Currently, **Arta Medica** publishes original articles, meta-analysis articles, review articles, surgical technique articles, clinical cases, letter to the editors, as well as, by invitation only, protocols, reports, debates, editorials and editorial comments, in the fields of medicine and health, in English, Romanian and Russian languages.

2. The **manuscript** must be sent electronically, by registering on the official website of the Arta Medica journal (<https://artamedica.md/>) by the corresponding author, completing the Authorship Statement Form and the License Agreement. Authors are requested to visit our website <https://artamedica.md/> and strictly follow the instructions of the Publication Ethics and Malpractice Statement.

All work must be carried out as follows:

3. **Manuscripts** should be typed in A4 format, 1.5 line spacing, with 2.0 cm page margins, 12 Times New Roman character format, in OpenOffice, Microsoft Word or RTF format file.

4. **Manuscripts** should be organized as follows:

a) Title page;
b) Summary and keywords (each type of article must include 3-6 keywords);
c) Text with the following sections: Introduction; Materials and Methods (or Patients and Methods); Results; Discussions; Figures (if figures are present, they must be supplemented with legends); Tables (if tables are present, they must be completed with legends); Conclusions;

d) References;

e) Acknowledgments (optional);

f) Author's contribution statement;

g) Financing statement;

h) Declaration of conflict of interest.

5. **The original article** (presents new and original scientific findings, explains research methodology and provides data) must be up to 20 pages (7500 words), followed by no more than 40 references.

6. **Meta-analysis article** (quantitative, formal, epidemiological study, used to systematically evaluate previous research studies, to draw conclusions about that body of research) must be up to 16 pages (6500 words), followed by 80 references at most.

7. **The surgical technique article** (articles reporting new surgical approaches or substantial modifications of previously reported techniques) must be up to 10 pages (3750 words), followed by no more than 20 references.

8. **The literature review article** (provides an overview of a field or topic, summarizes previous research) must be up to 20 pages (7500 words), followed by no more than 100 references.

9. **Clinical Cases or Case Report** (describes, for medical, scientific or educational purposes, a medical problem with one or more patients) must be up to 5 pages (1500 words), followed by no more than 20 references. **Note:** The **Case Report and Literature Review article type** is included in this section.

10. **The title page** should include:

Title (short and descriptive, maximum 100 characters, no abbreviations, even if they are known). The title must be written in the same language as the article (Romanian, Russian or English, respectively) and translated into English (does not apply to articles written in English);

Authors (List all authors by full first name, initial or full middle name, and last name. Academic qualifications and titles are optional).

Institution(s) (include the name of all institutions with the location (department, institution, city, country) to which the work should be assigned. Use superscript numbers to connect authors and their department or institution)

Corresponding author (include full name, phone number and email address).

11. **Abstract** – should be a concise summary of the manuscript, avoiding references (unless strictly necessary) and without abbreviations, except for SI units. The abstract must be written in the same language as the article (Romanian, Russian or English respectively) and translated into English (not applicable for articles written in English). The structured summary includes the following sections: Objectives (describes the problem addressed and its purpose), Material and methods (explains how the study was conducted), Results (describes the main results with specific data and their statistical significance, if possible), Conclusions (contains the main conclusions of the study), Keywords (3-6 keywords for indexing study subjects).

12. Main text:

Introduction (briefly reviews the relevant literature and states the purpose of the investigation);

Materials and methods (or patients and methods) (described in detail, with appropriate information about experimental patients or animals; For all articles reporting human and animal subjects, the first paragraph should contain a brief statement confirming the approval of the study by the Committee institutional review board or Ethics Committee of the institution(s) where the work was conducted; Generic drug and equipment names should be used throughout the manuscript, with brand name (proprietary name) and name and location (city, state, country) of the manufacturer in parentheses, when first mentioned in the text);

Results (concisely reported, can be presented in tables and figures, and briefly commented on in the text);

Discussions (an interpretation of the results and their significance, with reference to relevant work by other authors. They should be clear and concise. The importance of the study and its limitations should be discussed);

Conclusions (contains the main conclusions of the study).

13. Tables and figures must be typed, numbered consecutively and followed by an explanatory text (legend). They also need to be mentioned in the text. Figures that need to highlight a comparison or details are published in color. Figure resolutions must be at least 300 dpi for color images, and at least 1000 dpi for linear or monochromatic drawings.

14. References must be listed in the order of their appearance in the text (with Arabic numerals in parentheses) and must be listed numerically in the bibliography. The corresponding numbers should be inserted in the text, in square brackets, in the appropriate places. Please use the AMA citation style for your articles. The reference list must contain more than 50% articles in Scopus or WoS, more than 80% - with DOI and no more than 10% from monographs or conference abstracts. References must follow the general format presented in the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, developed by the International Committee of Medical Journal Editors (www.icmje.org), chapter IV.A.3.g. For additional information on correct reference wording, visit the following link: https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

Cyrillic references should be translated into Latin using the American Library Association and Library of Congress Romanization Tables. Immediately after the transliteration, the English translation of the title should follow in square brackets. For example: Давыдов М.И., Акчурун Р.С., Герасимов С.С. și dr. Хирургическое лечение больных раком легкого с тяжелыми сопутствующими сердечно-сосудистыми забоя. Хирургия. 2012; 7: 18-26. (In Russ.) [Davydov MI, Akchurin RS, Gerasimov SS și Dr. Khirurgicheskoe Lechenie bol'nykh rakom legkogo s tyazhelymi soputstvuyushchimi serdechno-sosudistymi zabolevaniyami. Khirurgiya. 2012; 7: 18-26. (In Russ.)]

15. Acknowledgments (this section can be used to acknowledge the contributions of others who do not meet the ICMJE criteria for authorship (in example, those who provided administrative support, writing assistance, language editing)).

16. Author Contributions Statement, Funding Statement, Conflict of Interest Statement must be included at the end of the article, properly worded, according to the requirements of the Guidelines for Authors.

17. For more details regarding the creation of the article, we encourage the authors to access the expanded version of the Guide for authors, on the journal's web page: https://artamedica.md/index.php/artamedica/Ghid_pentru_autori

18. Articles that do not meet the requirements mentioned above will be returned to the authors for the necessary changes.

19. For additional information, visit the journal's website <https://artamedica.md/> or contact the journal's editorial office at (+373 22) 72-91-18, (+373) 79434240 and by e-mail: info@artamedica.md