

pISSN 1810-1852  
eISSN 1810-1879

**Nr. 1 (90) 2024**



# *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***

*Ungureanu Sergiu*

***Associate editors***

*Guțu Eugen*

*Hotineanu Adrian*

*Rojnoveanu Gheorghe*

***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)  
Bauer Ferdinand (Germany)  
Bendelic Eugen (Chișinău, R. of Moldova)  
Bernic Jana (Chișinău, R. of Moldova)  
Beuran Mircea (Bucharest, Romania)  
Bordeianou Liliana (Boston, Massachusetts, USA)  
Bour Alin (Chișinău, R. of Moldova)  
Brașoveanu Vlad (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)  
Cordos Ioan (Bucharest, Romania)  
Cotîrleț Adrian (Moinești, Romania)  
Dumbrăveanu Ion (Chișinău, R. of Moldova)  
Duța Ciprian (Timișoara, Romania)  
Fokin Alexei (Chelyabinsk, Russia)  
Gauthier Serghy (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)  
Pătraşcu Traian (Bucharest, Romania)  
Pitel Eleferii (Chişinău, R. of Moldova)  
Polyansky Igor (Chernivtsi, Ukraine)  
Popescu Irinel (Bucharest, Romania)  
Razumovsky Alexandr (Moscow, Russia)  
Rummo Oleg (Minsk, Belarus)  
Sapalidis Konstantinos (Thessaloniki, Greece)  
Sârbu Vasile (Constanţa, Romania)

Scripcariu Viorel (Iaşi, Romania)  
Şurlin Valeriu (Craiova, Romania)  
Tamm Tamara (Kharkiv, Ukraine)  
Tănase Adrian (Chişinău, R. of Moldova)  
Târcoveanu Eugen (Iaşi, Romania)  
Tinica Grigore (Iaşi, Romania)  
Țurcan Aurel (Chişinău, R. of Moldova)  
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, Chişinău,  
29 N. Testemişanu street  
Republican Clinical Hospital, 12 floor

**Electronic version:**

<http://www.artamedica.md>  
e-mail: [info@artamedica.md](mailto: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

Perceptions of women diagnosed with gestational diabetes mellitus on the management of gestational diabetes mellitus in Limpopo Province: a qualitative study  
Ntshauba ET, Maimela E, Mamogobo MP, Mokoena OP, Ntuli TS ..... 4

## REVIEW ARTICLES

Cardiovascular risk in patients with non-small-cell lung cancer  
Serghei Guțu, Ion Burlacu, Igor Maxim ..... 10

Perspective asupra hepatitei virale E în sarcină  
*Perspective on viral hepatitis E in pregnancy*  
Octavian Sajin, Adela Țurcanu, Nina Iziumov, Liudmila Stavinskaia, Veaceslav Guțu, Valentina Blaj ..... 22

Este oare posibilă recompensarea în ciroza hepatică virală?  
*Can we speak about recompensation in viral liver cirrhosis?*  
Ecaterina Cebanu ..... 31

Перспективы биомониторинга для оценки здоровья при воздействии приоритетных химических веществ в Республике Молдова  
*Perspectives of biomonitoring for health assessment of the impact of priority chemical substances in the Republic of Moldova*  
Юрие Пынзару, Владимир Берник, Владимир Бебых ..... 39

## CLINICAL STUDIES

NT-proBNP un marker important în algoritmul diagnostic la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară și insuficiență cardiacă  
*NT-proBNP an important marker in the diagnostic algorithm in patients with non-valvular atrial fibrillation and heart failure*  
Olga Bernaz, Anatolie Vișnevschi, Livi Grib ..... 44

## CLINICAL CASES

A case of pheochromocytoma arising from heterotopic adrenal gland in children  
S. Babuci, V. Petrovici, I. Negru, I. Ambros, A. Berbeca, T. Pasicovchi, M. Malțev ..... 49

## ORIGINAL RESEARCHES



DOI: 10.5281/zenodo.11106417

UDC: 618.3-06:616.379-008.64-07(680.1)

# PERCEPTIONS OF WOMEN DIAGNOSED WITH GESTATIONAL DIABETES MELLITUS ON THE MANAGEMENT OF GESTATIONAL DIABETES MELLITUS IN LIMPOPO PROVINCE: A QUALITATIVE STUDY

Ntshauba ET<sup>1</sup>, Maimela E<sup>1</sup>, Mamogobo MP<sup>2</sup>, Mokoena OP<sup>3</sup>, Ntuli TS<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Public Health, University of Limpopo, Polokwane, Limpopo Province, South Africa

<sup>2</sup> Department of Nursing, University of Limpopo, Polokwane, Limpopo Province, South Africa

<sup>3</sup> Department of Statistical Sciences, Sefako Makgatho Health Sciences University, Pretoria, South Africa

## Summary

**Objectives.** Gestational diabetes mellitus remains a major public health challenge. This disease has serious adverse effects on the mother and pregnancy outcome. The objective of the study was to explore the perceptions of women diagnosed with gestational diabetes mellitus on how healthcare providers in the rural province of South Africa manage it.

**Methods.** This qualitative study is part of a larger mixed-method study conducted in the public healthcare facilities of the Mopani district, Limpopo Province, South Africa. Purposive sampling was used to recruit 17 eligible women diagnosed with gestational diabetes mellitus, and all of them agreed to participate. Data was analysed using a thematic analysis approach.

**Results.** Three main themes emerged from the findings: challenges in self-management of gestational diabetes mellitus; health systems support for gestational diabetes; and referral to a dietician.

**Conclusion.** In conclusion, dietary habits adjustment, self-management of prescribed medicines, and referral to a dietician for nutrition therapy remain a concern. It is recommended that counselling and educational programs be developed and urgently improve the dietician referral rate.

**Keywords:** Gestational diabetes mellitus, Limpopo Province, South Africa

## Background

Globally, gestational diabetes mellitus (GDM) remains a major public health challenge that may have a negative effect on the pregnancy outcome. A literature review of studies on the prevalence of GDM conducted between January 1990 to December 2020 found the pooled global standardized prevalence of GDM at 14.0% and the regional standardized prevalence of GDM at 14.2% was found in Africa [1]. A systematic review of studies conducted in European countries found the GDM prevalence rate ranging from 0.4% to 78% [2], while in China, an investigation of the prevalence of GDM reported a rate between 2.3% and 24.24% [3].

In sub-Saharan African countries, studies on GDM prevalence found varied results with a prevalence rate of 4.3% in Tanzania [4], 20.5% in Cameroon [5], and 12.8% in Ethiopia [6] among pregnant women attending routine antenatal clinics. A cross-sectional screening study performed among pregnant women recruited from the Chris Hani Baragwanath Academic Hospital in Johannesburg, South Africa (SA) found that 9.1% of women were diagnosed with GDM [7]. In Limpopo, a rural province of SA, an earlier study conducted by Mamabolo and colleagues found the prevalence of GDM at 1.5% between May/August 1999 and February/April 2000 [8], which slightly increased to 1.9% in

2019 [9]. The discrepancy in the GDM prevalence observed in these studies may be due to the different screening and diagnostic criteria.

GDM may have serious adverse effects on the pregnancy outcome and is associated with obstetric and neonatal complications [10-12], and increased caesarean section rate [13]. In African countries, risk factors affecting GDM prevalence include advanced maternal age, being overweight or obese, past history of pre-term delivery, past history of stillbirths, history of macrosomia, alcohol consumption, family history of diabetes, low physical activity, inadequate dietary diversity, and antenatal depression and having a first-degree relative with diabetes mellitus [4-6]. In South Africa however, factors associated with GDM include advanced maternal age, overweight and obesity, family history of diabetes, previous history of GDM, and previous adverse pregnancy outcomes [9, 14].

Complications of pregnancy due to GDM can be reduced through health education and pharmacological intervention [15, 16]. Several authors have recommended a patient-centred approach for successful GDM control and management [17-19]. Understanding the perceptions of women diagnosed with GDM on the management of GDM might provide relevant information on how to manage GDM.

This will assist policymakers with developing strategies to reduce the risk of Type II diabetes. There is insufficient data on the perceptions of women diagnosed with GDM on the management of GDM by healthcare providers. Therefore, the purpose of this study was to explore the perceptions of women diagnosed with GDM on the management of GDM by healthcare providers in a rural province of South Africa.

**Methods**

**Study design**

This qualitative descriptive study is part of a large study that aimed to develop evidence-based management model for the mitigation of risk factors and improve maternal and infant health outcomes associated with GDM in Mopani District of Limpopo province, South Africa. The study was conducted from January to March 2023.

**Study Setting**

The Mopani District in one of the five districts of Limpopo Province, located within the north-eastern part of the province and bordered in the north by Zimbabwe and in the east by Mozambique. According to the Statistics South Africa, the population of the district has increased from 1 092 507 (Stats SA Census 2011) to 1 372 873 (Stats SA Census 2022). The predominant population group were Blacks (96.8%), more than half (53.2%) were females and >80% reside in rural areas. The district is subdivided into five sub-districts and has one (1) regional hospital; six (6) district hospitals, eight (8) community health centers, and more than 100 primary healthcare clinics evenly distributed throughout the district.

**Recruitment**

Participants were recruited from two public hospitals (i.e. regional and district hospital) of the Mopani district in the Limpopo Province, South Africa. Purposive sampling technique was used to select the two public hospitals, as a high proportion of women diagnosed with GDM present for antenatal care at these facilities.

The inclusion criteria were pregnant women aged 18 years and older, diagnosed with GDM irrespective of gestational age, and able to consent. The exclusion criteria were pregnant women less than 18 year, not willing to participate in the study and with severe pregnancy complication, as they could not withstand interviews because of their condition. Those who refused to participate were allowed to proceed with routine antenatal care visits. Purposive sampling technique was used to select the study participants. The first author identified eligible participants during their routine antenatal care visit and made appointments to interview them at a convenient time and venue.

**Data Collection**

The first author using a semi-structured interview guide developed in English and translated into Xitsonga, which is the most spoken local language in the area, conducted individual, face-to-face interviews. The interview guide comprised of socio-demographic characteristics such as

age, ethnicity, marital status, level of education, employment status, height and weight, parity, and open-ended questions that explored the perceptions of pregnant women diagnosed with GDM on the management of GDM by healthcare providers including several follow up questions.

All the interviews were audio recorded after explaining the objectives of the study, the interview procedures and obtaining written informed consent from participants. The duration of the interviews was between 30 minutes to 60 minutes.

**Data Analysis**

The audio recordings were transcribed verbatim and translated into English. The process involved a repeated listening to the recordings to ensure that what was transcribed was what participants said.

Data were analysed by the first and second authors. The thematic analysis [20] was used for the identification and construction of themes, and subthemes that emerged from the data. Table 1 illustrates the method of thematic analysis adopted which involves six steps: 1) familiarising with data, 2) generating initial codes, 3) searching for themes, 4) reviewing the themes, 5) defining and naming themes, and 6) producing the report.

**Table 1**  
*Framework for doing a thematic analysis*

Phase	Process Description
Familiarising with data	Reading and rereading the transcripts, noting down initial ideas
Generating initial codes	Organise data in a meaningful and systematic way
Searching for themes	Examined the codes and identify preliminary themes
Reviewing themes	Review, modify and develop the identified preliminary themes
Defining and naming themes	Refinement themes to identify the 'essence' of what each theme is about.
Producing the report	This is a final analysis of selected extracts that link back to the research question and literature, and writing a report of the analysis

*Source: Braun and Clarke's (2006)*

**Ethical Considerations**

The ethics approval for this study was obtained from the University of Limpopo Research Ethics Committee (Ref: TREC/04/2022: PG). Permission to conduct the study was sought from the Provincial Department of Health (Ref: LP\_2022-03-001) and the Mopani District Health Office. Names of health facilities and participant's identities are not mentioned to ensure privacy, anonymity, and confidentiality of participants and health facilities. The researcher gave all participants detailed information about the study objectives to get their informed consent. Furthermore, the participants were also informed that their participation was entirely

voluntary and that they could withdraw their consent at any time without consequences.

To ensure the trustworthiness, credibility, dependability, transferability, and confirmability were maintained throughout the study. We ensured credibility by peer debriefing, reading, and re-reading transcripts many times to verify that the derived themes were representations of the pregnant women's perceptions [21]. Verbatim quotes from the participants were used to establish a thick description of their perceptions to make possible transferability [22]. The research method process was detailed and thoroughly followed to ensure dependability [23], and the audit trail was maintained by keeping copies of all transcripts to establish confirmability [22, 23].

## Results

Seventeen pregnant women diagnosed with GDM were recruited from each hospital to participate in the study and all of the consented and agreed to participate. The reasons for the three pregnant women reluctance to be interviewed include not wanting to miss their turn to enter the consultation room, fatigue as most reported that they had been in the queue for a long time, not comfortable with the recording of the interview, and not understanding the GDM condition. The detailed description of the study participants is shown in Table 2.

**Table 2**  
*Demographic characteristics of study participants*

	Number of participants
Age (years)	
<30	4
≥30	13
Marital status	
Unmarried	5
Married	12
Level of education	
Primary	1
Secondary	12
Tertiary	4
Employment Status	
Employed	6
Unemployed	11
Body Mass Index	
Underweight (<18.5 kg/m <sup>2</sup> )	2
Normal (18.5-24.9 kg/m <sup>2</sup> )	2
Overweight (25-29.9 kg/m <sup>2</sup> )	4
Obese (>30kg/m <sup>2</sup> )	9

Three major themes emerged from the analysis (Table 3): Challenges in self-management of gestational diabetes; Health systems support for gestational diabetes; and referral to the dietician.

Thematic analysis – Themes and sub-themes generated from pregnant women diagnosed with GDM on their perception on treatment. In this study, three main themes and five sub-themes were generated.

### Theme 1: Challenges in self-management of gestational diabetes mellitus

This theme was derived from two subthemes: (1) diet adaptation and (2) self-management of prescribed medicines. The study findings revealed that pregnant women had to change their dietary lifestyles after being diagnosed with GDM and have found ways to manage their condition after receiving health education from their respective healthcare professionals. Moreover, health education provided by healthcare professionals assisted women in administering medicines appropriately and safely.

**Table 3**  
*Perception of pregnant women with gestational diabetes on the management of GDM*

Main Themes	Sub-themes
1. Challenges in self-management of GDM	1.1. Diet adaptation
	1.2. Self-management of prescribed medicines
	2.1. Diet and Exercise
2. Health systems support for GDM	2.2. Treatment and Monitoring of blood glucose
3. Referral to dietician	3.1. Decision support for gestational diabetes.

#### Subtheme 1.1: Diet Adaptation

Pregnant women face many challenges immediately after their GDM diagnosis, but they have to accept the condition and try to adjust their dietary habits.

Participant 1 said: "This condition has just been discovered recently when I was 28 weeks pregnant. At first, it was difficult for me because I haven't adjusted to the fact that I have diabetes and I have to eat like this." Another pregnant woman (i.e. participant 3) who experienced the same challenge mentioned that: "It's not easy but I have to tell myself that for me and my babies to be safe, I have to do what I'm being told. It's not easy to get some of the food I'm supposed to eat but I do try".

#### Subtheme 1.2: Self-management of prescribed medicines

The GDM-diagnosed pregnant women often have to manage their medicines at home without the assistance of healthcare professionals. Most pregnant women expressed that they had not experienced any challenges when they managed GDM at home, as they followed the health education provided whilst attending ANC (Antenatal care) visits, however, some, were recently diagnosed, and drugs were not prescribed yet. Participant 4 said: "So far nothing, as the medication I'm taking is treating me well".

### Theme 2: Health System Support for Gestational Diabetes Mellitus

This theme was also achieved from two subthemes: (1) Self-management support for diet and exercise and (2) self-management support for treatment and monitoring blood glucose. An unhealthy diet and physical inactivity or a sedentary lifestyle are some of the modifiable risk factors for GDM. As part of self-care management, it is recommended that healthcare professionals should provide health education related to diet and exercise to women to reduce the incidence of GDM in pregnancy.

**Subtheme 2.1:** Self-management support - diet and exercise

Although diet and exercise are essential and encouraged for the management of GDM. However, some of the pregnant women in the present study expressed concern that they were not provided with any form of health education relating to dietary habits and physical activity after being diagnosed with GDM, while others received health education in this regard.

This was supported by participant 2 who said: "I was told to change diet and exercise". Participant 5 mentioned: "The dietician told me I must eat a meal like pap, it shouldn't exceed the size of my hand. I must eat less salt, and less sugar in everything. But if I am hungry maybe an hour or 2 hours before my meal, I must have a snack to avoid my sugar level from dropping down to a level wherein it can hurt me".

Contrary, participant 7 said she did not receive any health education and she said: "I was not told anything. I eat the way I used to eat before I got pregnant."

**Subtheme 2.2:** Self-management support - treatment and monitoring of blood glucose

Pregnant women were provided with health education on the treatment and monitoring of blood glucose but were not informed about the side effects of the drugs. Our findings found that treatment is accessible and always available. However, blood glucose monitoring devices were only given to pregnant women who were on injectable treatment, while those who were not on injectable were not provided with blood glucose monitoring devices.

Participant 6 made a remarks by saying " (...) before breakfast, I need to check my sugar level and wait for 30 minutes before administering an injection (ucreapid and protaphane). I have to wait 30 minutes before I eat, and after 30 minutes I would eat and wait for 2 hours before checking my sugar level if it's back to its normality".

This was supported by participant 5 who said: "The nurses showed me how to test myself as well as inject myself when it is time to take treatment". Participant 10 mentioned: "I'm taking metformin. Initially, I was taking 850 mg, but when I came back, they changed it to 500 mg and I used to feel dizzy after taking it and when I complained about it, they changed it back to 850 mg". Interestingly, participant 8 speak briefly by saying: "The treatment is easily accessible and always available".

**Theme 3:** Decision Support for gestational diabetes mellitus

There was inconsistency in referring pregnant women diagnosed with GDM to a dietician for management. The

majority of participants stated that they are only being seen by nurses and medical doctors and not referred to a dietician. For those who were referred to a dietician, they were previously admitted to the hospitals at some point during their pregnancy.

This was supported by participant 3 who said: "I am only seeing the medical doctor and nurse. I have not been referred to any other practitioner". This was reinforced by participant 16 who said: "(...) I was referred before I was discharged. They told me to first go to a dietician to explain to me which diet plan I must follow". Participant 9 also mentioned that: "In Johannesburg where I was admitted, they referred me to a dietician, and they told me about the diet I must follow and gave me a pamphlet".

**Discussion**

This study explores the perceptions of pregnant women diagnosed with GDM on the management of GDM by healthcare providers in rural areas of South Africa. Our findings revealed that most of the pregnant women diagnosed with GDM reported that they changed their eating habits as part of managing this health condition, while some did not change due to insufficient knowledge. This finding is consistent with earlier studies conducted in Gauteng [24], and Western Cape provinces of South Africa [25], which found that pregnant women who had insufficient knowledge found it difficult to adjust to unhealthy eating behaviours. Similarly, a systematic review of studies conducted in urban areas of high-income countries found that pregnant women reported that inadequate information provided by healthcare workers was a major challenge for the self-management of GDM [26].

Studies have cited that dietary advice is a fundamental component of treatment for GDM [24, 26], however, women were found to be concerned about the effects of diet control on foetal development [27]. In the present study, a few of the participants had challenges related to diet, in which poor access to healthy food as prescribed by the dietician was found to be a problem because of being unemployed. In contrast, in a cohort study at Chris Hani Baragwanath Academic Hospital in Soweto, Johannesburg, South Africa, women also expressed concern that adapting to healthy eating habits was challenging but accepting the new eating plan assisted in the control of blood sugar levels [24]. A systematic literature review study of pregnant women diagnosed with GDM found that women who experienced the prescribed diet reported a negative experience toward diet change [26].

Generally, exercise during pregnancy has been shown to be an effective intervention for the control of GDM [28-31]. However, one study from Taiwan found that pregnant women with first-time diagnosed GDM were concerned about whether exercise will cause preterm labour. Interestingly, in our study, one participant said that the healthcare professional advised her to exercise to control and manage GDM. In terms of medication prescription, a systematic review that includes twenty-one studies that discussion about women's experiences of GDM medication found that most of these studies reported medication prescriptions as

being a negative experience [26]. The reason for this has been found that women had insufficient time to figure things out causing feelings of anxiety and failure. In contrast, in our study, most pregnant women had positive experiences with the medication prescribed, except only one woman who had a negative experience with the medication prescribed because of the side effects which led to her dosage having to be changed.

The finding of this study revealed that blood glucose monitoring devices were only provided to women on injectable treatment to monitor blood glucose levels before and after meals. Our findings also showed that women expressed positive experiences as health education was provided first on the utilization of the device by health professionals before being sent home. Contrarily, several studies reported negative experiences with monitoring with many participants citing reasons such as feeling over-scrutinized [22, 32]. In the present study, though women were provided with health education on self-treatment and monitoring of blood glucose, but some were not informed about the side effects of the medications. It is very important to inform pregnant women with side effects of blood glucose control medications [33-35], particularly Metformin which is commonly prescribed in our setting [36].

In SA, guidelines for screening and management of GDM have been introduced [25], but the implementation of these guidelines at local facilities remains a major challenge [37].

Moreover, pregnant women diagnosed with GDM, who are referred to tertiary hospitals for their pregnancy follow-up, only a few return for their postpartum assessment, and management [37]. In accordance with the results of other studies, pregnant women diagnosed with GDM were routinely seen by medical practitioners and nurses [38]. Again, though it is imperative that pregnant women diagnosed with GDM be provided with diet advice and nutrition counselling by a dietician, in our study only previously admitted pregnant women to the healthcare facility were referred to the dietician for individual dietary advice.

### Conclusion

In conclusion, the findings of this study revealed that the perception of pregnant women diagnosed with GDM on the management of GDM by healthcare providers is experienced through challenges in self-management and health systems support for gestational diabetes and referral to a dietician. The subcategories of challenges in self-management of GDM include dietary habits adjustment and self-management of prescribed medicines. Health systems support for GDM is associated with positive and negative feelings about diet, exercise, treatment, and monitoring of blood glucose. Moreover, referred to a dietician for medical nutrition therapy. The results of this study could be used to develop a counselling, and educational program, and strategies to improve dietitian referral rate.

### Bibliography

1. Wang H, Li N, Chivese T, et al. IDF Diabetes Atlas: Estimation of Global and Regional Gestational Diabetes Mellitus Prevalence for 2021 by International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group's Criteria. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109050. doi:10.1016/j.diabres.2021.109050
2. Paulo MS, Abdo NM, Bettencourt-Silva R, Al-Rifai RH. Gestational Diabetes Mellitus in Europe: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence Studies. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:691033. Published 2021 Dec 9. doi:10.3389/fendo.2021.691033
3. Juan J, Yang H. Prevalence, Prevention, and Lifestyle Intervention of Gestational Diabetes Mellitus in China. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(24):9517. Published 2020 Dec 18. doi:10.3390/ijerph17249517
4. Mghanga FP, Maduhu EA, Nyawale HA. Prevalence and associated factors of gestational diabetes mellitus among rural pregnant women in southern Tanzania. *Ghana Med J.* 2020;54(2):82-87. doi:10.4314/gmj.v54i2.5
5. Egbe TO, Tsaku ES, Tchounzou R, Ngowe MN. Prevalence and risk factors of gestational diabetes mellitus in a population of pregnant women attending three health facilities in Limbe, Cameroon: a cross-sectional study. *Pan Afr Med J.* 2018;31:195. Published 2018 Nov 20. doi:10.11604/pamj.2018.31.195.17177
6. Muche AA, Olayemi OO, Gete YK. Prevalence of gestational diabetes mellitus and associated factors among women attending antenatal care at Gondar town public health facilities, Northwest Ethiopia. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):334. Published 2019 Sep 13. doi:10.1186/s12884-019-2492-3
7. Macaulay S, Ngobeni M, Dunger DB, Norris SA. The prevalence of gestational diabetes mellitus amongst black South African women is a public health concern. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;139:278-287. doi:10.1016/j.diabres.2018.03.012
8. Mamabolo RL, Alberts M, Levitt NS, Delemarre-van de Waal HA, Steyn NP. Prevalence of gestational diabetes mellitus and the effect of weight on measures of insulin secretion and insulin resistance in third-trimester pregnant rural women residing in the Central Region of Limpopo Province, South Africa. *Diabet Med.* 2007;24(3):233-239. doi:10.1111/j.1464-5491.2006.02073.x
9. Ntshauba E, Maimela E, Ntuli ST. Prevalence and Associated Risk Factors of Gestational Diabetes Mellitus in Limpopo Province, South Africa. *Africa Journal of Nursing and Midwifery.* 2022;24(2):14 pages. doi:10.25159/2520-5293/12158
10. Valadbeigi T, ArabAhmadi A, Dara N, et al. Evaluating the association between neonatal mortality and maternal high blood pressure, heart disease and gestational diabetes: A case control study. *J Res Med Sci.* 2020;25:23. Published 2020 Mar 18. doi:10.4103/jrms.JRMS\_814\_18
11. Rodolaki K, Pergialiotis V, Iakovidou N, Boutsikou T, Iliodromiti Z, Kanaka-Gantenbein C. The impact of maternal diabetes on the future health and neurodevelopment of the offspring: a review of the evidence. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1125628. Published 2023 Jul 3. doi:10.3389/fendo.2023.1125628
12. Aburezq M, AlAlban F, Alabdulrazzaq M, Badr H. Risk factors associated with gestational diabetes mellitus: The role of pregnancy-induced hypertension and physical inactivity. *Pregnancy Hypertens.* 2020;22:64-70. doi:10.1016/j.preghy.2020.07.010
13. Ye W, Luo C, Huang J, Li C, Liu Z, Liu F. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2022;377:e067946. Published 2022 May 25. doi:10.1136/bmj-2021-067946



14. Dias S, Adam S, Rheeder P, Pheiffer C. Prevalence of and risk factors for gestational diabetes mellitus in South Africa. *SAMJ*. 2019;109(7):463-467. doi:10.7196/samj.2019.v109i7.14127
15. Rasmussen L, Poulsen CW, Kampmann U, Smedegaard SB, Ovesen PG, Fuglsang J. Diet and Healthy Lifestyle in the Management of Gestational Diabetes Mellitus. *Nutrients*. 2020;12(10):3050. Published 2020 Oct 6. doi:10.3390/nu12103050
16. Lende M, Rijhsinghani A. Gestational Diabetes: Overview with Emphasis on Medical Management. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(24):9573. Published 2020 Dec 21. doi:10.3390/ijerph17249573
17. Dennison RA, Ward RJ, Griffin SJ, Usher-Smith JA. Women's views on lifestyle changes to reduce the risk of developing Type 2 diabetes after gestational diabetes: a systematic review, qualitative synthesis and recommendations for practice. *Diabet Med*. 2019;36(6):702-717. doi:10.1111/dme.13926
18. Olesen K, Folmann Hempler N, Drejer S, Valeur Baumgarten S, Stenov V. Impact of patient-centred diabetes self-management education targeting people with type 2 diabetes: an integrative review. *Diabet Med*. 2020;37(6):909-923. doi:10.1111/dme.14284
19. Karavasileiadou S, Almegwely W, Alanazi A, Alyami H, Chatzimichailidou S. Self-management and self-efficacy of women with gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Glob Health Action*. 2022;15(1):2087298. doi:10.1080/16549716.2022.2087298
20. Braun V, Clarke V. Using thematic analysis in psychology. *Qual Res Psychol*. 2006 Jan;3(2):77-101. doi:10.1191/1478088706qp063oa
21. Amin MEK, Nørgaard LS, Cavaco AM, et al. Establishing trustworthiness and authenticity in qualitative pharmacy research. *Res Social Adm Pharm*. 2020;16(10):1472-1482. doi:10.1016/j.sapharm.2020.02.005
22. Nowell LS, Norris JM, White DE, Moules NJ. Thematic analysis: Striving to Meet the Trustworthiness Criteria. *Int. J. Qual. Methods*. 2017;16(1):1-13. doi:10.1177/1609406917733847.
23. Johnson JL, Adkins D, Chauvin S. A Review of the Quality Indicators of Rigor in Qualitative Research. *Am J Pharm Educ*. 2020;84(1):7120. doi:10.5688/ajpe7120
24. Norris SA, Dickson LM, Buchmann EJ. Women's accounts of the gestational diabetes experience—a South African perspective. *S Afr J Obstet Gynaecol*. 2020;26(1):22-28. doi:10.7196/SAJOG.2020.v26i1.1534
25. Muhwava LS, Murphy K, Zarowsky C, Levitt N. Perspectives on the psychological and emotional burden of having gestational diabetes amongst low-income women in Cape Town, South Africa. *BMC Womens Health*. 2020;20(1):231. Published 2020 Oct 12. doi:10.1186/s12905-020-01093-4
26. Pham S, Churrua K, Ellis LA, Braithwaite J. A scoping review of gestational diabetes mellitus healthcare: experiences of care reported by pregnant women internationally. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22(1):627. Published 2022 Aug 8. doi:10.1186/s12884-022-04931-5
27. Su MC, Chang MY, Sun JC. Self-management experience of first-time diagnosed gestational diabetes mellitus: A focus group interview. *Nurs Open*. 2023;10(3):1744-1754. doi:10.1002/nop2.1431
28. Ming WK, Ding W, Zhang CJP, et al. The effect of exercise during pregnancy on gestational diabetes mellitus in normal-weight women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):440. Published 2018 Nov 12. doi:10.1186/s12884-018-2068-7
29. Laredo-Aguilera JA, Gallardo-Bravo M, Rabanales-Sotos JA, Cobo-Cuenca AI, Carmona-Torres JM. Physical Activity Programs during Pregnancy Are Effective for the Control of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(17):6151. Published 2020 Aug 24. doi:10.3390/ijerph17176151
30. Deng Y, Hou Y, Wu L, Liu Y, Ma L, Yao A. Effects of Diet and Exercise Interventions to Prevent Gestational Diabetes Mellitus in Pregnant Women With High-Risk Factors in China: A Randomized Controlled Study. *Clin Nurs Res*. 2022;31(5):836-847. doi:10.1177/10547738211055576
31. Martínez-Vizcaíno V, Sanabria-Martínez G, Fernández-Rodríguez R, et al. Exercise during pregnancy for preventing gestational diabetes mellitus and hypertensive disorders: An umbrella review of randomised controlled trials and an updated meta-analysis. *BJOG*. 2023;130(3):264-275. doi:10.1111/1471-0528.17304
32. Parsons J, Sparrow K, Ismail K, Hunt K, Rogers H, Forbes A. Experiences of gestational diabetes and gestational diabetes care: a focus group and interview study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):25. Published 2018 Jan 11. doi:10.1186/s12884-018-1657-9
33. Ahmed SM, Sundby J, Aragaw YA, Nordeng H. Medication-related problems among hospitalized pregnant women in a tertiary teaching hospital in Ethiopia: a prospective observational study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):737. Published 2020 Nov 26. doi:10.1186/s12884-020-03433-6
34. Goes AS, Oliveira AS, de Andrade TNG, et al. Influence of drug-related problems on length of hospital stay of women with a history of preeclampsia: A multicenter study. *Pregnancy Hypertens*. 2022;27:8-13. doi:10.1016/j.preghy.2021.11.005
35. Vale Bezerra PK, Chaves Cavalcanti JE, Carlete Filho SR, Medeiros SDV, Oliveira AG, Martins RR. Drug-related problems in hypertension and gestational diabetes mellitus: A hospital cohort. *PLoS One*. 2023;18(4):e0284053. Published 2023 Apr 7. doi:10.1371/journal.pone.0284053
36. Jorquera G, Echiburú B, Crisosto N, Sotomayor-Zárate R, Maliqueo M, Cruz G. Metformin during Pregnancy: Effects on Offspring Development and Metabolic Function. *Front Pharmacol*. 2020;11:653. Published 2020 Jun 17. doi:10.3389/fphar.2020.00653
37. Mutabazi JC, Bonong PRE, Trottier H, et al. Integrating Gestational Diabetes Screening and Care and Type 2 Diabetes Mellitus Prevention After GDM Into Community Based Primary Health Care in South Africa-Mixed Method Study. *Int J Integr Care*. 2022;22(3):20. Published 2022 Sep 21. doi:10.5334/ijic.5600
38. Helmersen M, Sørensen M, Lukasse M, Laine HK, Garnweidner-Holme L. Women's experience with receiving advice on diet and Self-Monitoring of blood glucose for gestational diabetes mellitus: a qualitative study. *Scand J Prim Health Care*. 2021;39(1):44-50. doi:10.1080/02813432.2021.1882077

Received – 01.02.2024, accepted for publication – 25.04.2024

**Corresponding author:** Ntuli TS, e-mail: tsntuli@hotmail.com

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

**Funding Statement:** The authors reports no financial support.

**Citation:** Ntshauba ET, Maimela E, Mamogobo MP, Mokoena OP, Ntuli TS. Perceptions of women diagnosed with gestational diabetes mellitus on the management of gestational diabetes mellitus in Limpopo Province: a qualitative study. *Arta Medica*. 2024;90(1):4-9.

## REVIEW ARTICLES



DOI: 10.5281/zenodo.11106488

UDC: 616.12:616.24-006.6

# CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH NON-SMALL-CELL LUNG CANCER

Serghei Guțu<sup>1,2</sup>, Ion Burlacu<sup>1,2</sup>, Igor Maxim<sup>1,2</sup><sup>1</sup> "Nicolae Testemițanu" State University of Medicine and Pharmacy, Chișinău, Republic of Moldova<sup>2</sup> Department of Thoracic Surgery, Institute of Emergency Medicine, Chișinău, Republic of Moldova

## Summary

**Objectives.** To systematically review the complex relationship between cardiovascular comorbidities and lung cancer, focusing on their impact on patient prognosis, treatment outcomes, and quality of life, with special emphasis on non-small-cell lung cancer (NSCLC).

**Methods.** A comprehensive literature search was conducted across databases such as PubMed, MEDLINE, and Google Scholar. A total of 137 studies examining the following aspects were included: Prevalence of cardiovascular comorbidities (e.g., coronary artery disease, heart failure, arrhythmias, valvular disease, thromboembolic events) in lung cancer patients; Prognostic implications of cardiovascular comorbidities across different stages of lung cancer; Impact of cardiovascular complications arising from cancer treatments (chemotherapy, radiotherapy); Assessment of quality of life in lung cancer patients with cardiovascular comorbidities.

**Results.** The prevalence of various cardiovascular comorbidities in lung cancer patients across different stages remains high. Prognostic impact of pre-existing cardiovascular comorbidities, especially in early-stage lung cancer remains negative. Cancer therapies can exacerbate existing cardiovascular conditions or induce new complications, significantly reducing the quality of life in patients with both lung cancer and cardiovascular comorbidities.

**Conclusions.** To mitigate the risk of cardiovascular complications in lung cancer patients with comorbidities, a comprehensive approach is necessary. This includes proactive cardiovascular risk assessment and management throughout all stages of lung cancer treatment, the development of treatment strategies tailored to individual patient risk profiles, and continued research into the underlying mechanisms of cardiovascular complications in lung cancer.

**Keywords:** lung cancer, cardiovascular comorbidities, non-small-cell lung cancer, prognosis, treatment, quality of life

## Introduction

Lung cancer stands as the most prevalent malignancy globally, concurrently holding the grim distinction of being the leading cause of cancer-related mortality in both genders [1]. The dismal 5-year survival rates for lung cancer, hovering around 15-20% across all stages, highlight the urgency for improved therapeutic strategies [1]. A multitude of factors influence its mortality rate, with comorbidities playing a significant role.

Charlson Comorbidity Index (CCI) is the most widely employed tool for assessing a patient's one-year mortality risk in the presence of comorbidities. Notably, a score of  $\geq 3$  translates to an 80% increased risk of death within a year [2]. Its significance in oncology stems from its independence from both cancer stage and performance status. Another established comorbidity assessment scale is the Simplified Comorbidity Score (SCS), validated as an independent predictor of poor outcomes in lung cancer [3]. This validation study demonstrated a strong statistical correlation between CCI and SCS through univariate analysis of a large cohort of non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients with long-term follow-up. Scores of CCI  $\geq 3$  and SCS  $> 9$  were identified as significant for prognosis ( $p = 0.06$  and  $p < 0.01$ , respectively) with the study suggesting a potentially superior prognostic value for SCS [3]. However, it is noteworthy that advancements in lung cancer treatment

have rendered both CCI and SCS unreliable for predicting survival, radiological response, and toxicity during first-line chemotherapy regimens [4]. Similarly, in patients with advanced and unresectable NSCLC, treated with radical sequential chemoradiotherapy, neither a CCI  $>4$  nor an SCS  $>8$  emerged as a reliable predictor of survival [5].

In patients with NSCLC, cardiovascular (CV) comorbidities – encompassing coronary artery disease, hypertension, arrhythmias, and peripheral arterial disease – have been associated with a 30% increased risk of death compared to patients without such co-existing conditions [6]. However, this association appears less prominent in advanced, unresectable stages of NSCLC. Studies employing a retrospective cohort design suggest that for these aggressive malignancies, cancer-related mortality rates may overshadow those attributable to comorbidities [7, 8, 9].

Batra et al. demonstrated that the presence of CV comorbidities significantly reduces the likelihood of receiving curative oncological interventions, encompassing chemotherapy, targeted therapy, and radiotherapy [10]. This phenomenon likely stems from concerns regarding treatment tolerability in patients with pre-existing CV conditions. Furthermore, studies have shown that a history of CV disease elevates the risk of death from non-cancerous causes (hazard ratio [HR] = 1.48;  $p < 0.0001$ ) but does not necessarily influence cancer-specific mortality rates [11].

Disqualification from potentially curative treatments or the administration of less intensive, potentially less effective regimens, due to comorbidity burden, emerges as a significant concern, potentially impacting overall survival in this patient population.

This study aims to conduct a comprehensive review of the literature examining the prognostic implications of cardiovascular comorbidities in lung cancer, with a particular emphasis on the prevalent NSCLC subtype.

### Materials and Methods

A comprehensive literature search was conducted across databases such as PubMed, MEDLINE, and Google Scholar. A total of 137 studies examining the following aspects were included: Prevalence of cardiovascular comorbidities (e.g., coronary artery disease, heart failure, arrhythmias, valvular disease, thromboembolic events) in lung cancer patients; Prognostic implications of cardiovascular comorbidities across different stages of lung cancer; Impact of cardiovascular complications arising from cancer treatments (chemotherapy, radiotherapy); Assessment of quality of life in lung cancer patients with cardiovascular comorbidities

### Cardiac arrhythmias

The pathophysiology of cardiac arrhythmias and conduction disturbances in cancer patients arises from a multifaceted interplay of factors. These include patient-specific characteristics (comorbidities, age, genetic susceptibility), tumor-related mechanisms (direct tissue invasion, autonomic system dysregulation, inflammation), and iatrogenic effects stemming from cancer treatment modalities (electrolyte imbalances secondary to gastrointestinal toxicity, adverse cardiac remodeling induced by chemotherapy, targeted therapy, immunotherapy, radiotherapy, and supportive medications) [11].

Atrial fibrillation (AF), the most prevalent arrhythmia, affects 2-4% of the general population with its incidence increasing markedly with age (up to 36% at age 85) [12]. Cancer patients face an elevated risk of AF due to a confluence of factors [13]. The OPERA study (Oulu Project Elucidating Risk of Atherosclerosis) established cancer as an independent risk factor for AF development, demonstrating a significantly higher prevalence of AF in cancer patients (19%) compared to non-cancer controls (9%) ( $p < 0.001$ ,  $HR = 2.47$ ; 95% CI: 1.57–3.88) [14]. Furthermore, new-onset AF may signal an increased relative risk of subsequent diagnosis with malignancies affecting the lung, kidney, colon, ovary, and non-Hodgkin's lymphoma. This association is particularly strong for metastatic disease (seven-fold increased risk) and remains significant for localized cancers (3.5-fold increased risk) [15]. Intriguingly, a 90-day period surrounding a new AF diagnosis exhibits a bidirectional relationship with cancer risk. During this timeframe, not only does a cancer diagnosis predict a 3.4-fold increased risk of new AF, but AF occurrence is also associated with a 1.85-fold higher likelihood of coexisting cancer [16].

Large-scale, population-based investigations have demonstrated that the association between cancer and atrial

fibrillation (AF) varies by tumor type, with hematological and intrathoracic malignancies exhibiting a particularly strong link [17]. One such study revealed a more than doubled risk of AF development in patients with esophageal cancer ( $HR = 2.69$ ) and lung cancer ( $HR = 2.39$ ). Notably, lung cancer displayed the most robust association with AF in individuals over 50 years of age [17]. Among women with new-onset AF, statistically significant age-adjusted risk elevations were observed for colon cancer ( $HR = 2.36$ ;  $p < 0.001$ ), breast cancer ( $HR = 1.35$ ;  $p = 0.04$ ), and lung cancer ( $HR = 1.69$ ;  $p = 0.04$ ) [18].

Lung cancer exhibits a particularly strong association with AF. A nationwide population-based study demonstrated the highest incidence of AF among cancer types, with rates of 58.7/1000 person-years in men and 35.3/1000 person-years in women with lung cancer [19]. Furthermore, a large-scale analysis of US cardiovascular hospitalizations identified AF as a leading driver of admission for lung cancer patients. Crucially, the presence of AF was associated with a significantly elevated mortality risk in this patient population (adjusted odds ratio [aOR] = 4.69) [20].

While established risk factors like hypertension, diabetes, and heart failure contribute to AF in the general population, their presence in cancer patients likely represents just one piece of the puzzle [21, 22]. The oncological milieu introduces a unique set of contributors potentially influencing AF development:

- **Derangements in Electrolyte Homeostasis:** Disruptions in electrolyte balance, a potential consequence of paraneoplastic syndromes or treatment-induced side effects, can directly influence cardiac electrical activity and promote arrhythmias [21].
- **Hypoxia:** Reduced oxygen availability, either due to lung dysfunction associated with lung cancer or the high metabolic demands of tumors, can alter cardiac electrophysiology, creating a substrate for AF [22].
- **Neurohormonal Dysregulation:** Elevated sympathetic tone triggered by pain, inflammation, or psychological stress related to cancer can destabilize cardiac rhythm and increase AF susceptibility [22].
- **Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Pulmonary Hypertension:** The frequent coexistence of COPD with lung cancer synergistically elevates AF risk. Infectious exacerbations of COPD and left atrial enlargement further contribute to this phenomenon [23, 24]. Similarly, pulmonary hypertension caused by lung cancer and resulting hypoxia can also promote AF development [24].
- **Direct Tumor Effects:** Infiltration or compression of the heart by tumor masses or metastases can create a physical substrate that predisposes to AF [25].
- **Treatment-Related Cardiotoxicity:** Certain cancer treatments, such as radiotherapy or thoracic surgery, can have cardiotoxic effects, with post-surgical AF occurring in 10-20% of patients within 2-3 days of the procedure [25].

### Clinical Implications and Prognostic Significance

The increased prevalence of AF in cancer patients carries substantial clinical implications. AF is an independent risk

factor for stroke, heart failure, and overall mortality [26, 27]. This heightened vulnerability underscores the importance of early detection and effective management of AF in this high-risk population. However, treatment decisions in patients with coexisting cancer and AF require careful consideration of potential interactions between anticoagulant medications and anticancer therapies, particularly those that increase the risk of bleeding complications [28].

The prevalence of new onset AF (i.e., first occurrence after the cancer diagnosis) is associated with a higher tumor grade and thus a worse prognosis and higher cardiovascular mortality [26]. Poor prognosis has been demonstrated in patients undergoing thoracic surgery for lung cancer who developed AF: increased hospital mortality (6.7% vs. 1.0%,  $p = 0.024$ ) and higher long-term mortality (HR = 3.75) [27]. A significant negative prognostic value of AF (HR = 2.39 for mortality,  $p = 0.02$ ) in lung cancer patients qualified for systemic cancer treatment has also been demonstrated [7].

Ventricular arrhythmias represent another class of rhythm disturbances potentially influencing prognosis in cancer patients. Anker et al. investigated the prevalence of ventricular arrhythmias using 24-hour Holter electrocardiograms (ECG) in a cohort of cancer patients free from pre-existing cardiovascular disease, compared to healthy controls [28]. They observed a significantly increased frequency of non-sustained ventricular tachycardia (nsVT) in 6% of patients with NSCLC. Notably, the presence of nsVT was associated with a worsened overall survival (HR = 2.68;  $p = 0.005$ ) and demonstrated independent prognostic significance across various cancer types. Interestingly, frequent premature ventricular contractions (PVCs), detected in 42% of NSCLC patients (with 21% exhibiting  $\geq 50$  PVCs/24 hours), did not adversely affect survival in this specific population. However, patients with pancreatic or colorectal cancers harboring frequent PVCs did display a poorer prognosis. The authors postulate that the more frequent use of beta-blockers in NSCLC patients might explain the lack of association between frequent PVCs and prognosis in this group, as beta-blockers are known to suppress PVCs [28].

Supporting the link between ventricular arrhythmias and mortality in cancer, a larger study analyzing 24-hour ECG recordings over a 6-year period (2012-2018) identified the highest prevalence of nsVT (33%) in lung cancer patients without underlying cardiac dysfunction [29]. Furthermore, over half (52%) of the lung cancer patients exhibited a minimum of 20 PVCs during monitoring. A multivariate analysis of the entire cancer cohort revealed that nsVT events of  $\geq 4$  beats or a daily PVC burden of  $\geq 20$  were independently associated with a heightened risk of all-cause mortality (HR = 1.81,  $p = 0.016$  and HR = 1.6,  $p = 0.0088$ , respectively) [28].

Beyond the established role of atrial fibrillation, elevated resting heart rate itself has emerged as a potential independent risk factor for mortality in patients with stable cardiovascular disease [30]. Interestingly, a similar association between heart rate and survival has been observed in specific oncological settings, independent of factors like hemoglobin levels or tumor grade [31]. Hemu et al. demonstrated that the development of sinus tachycardia (heart rate  $\geq 100$  bpm)

during cancer treatment significantly increases the risk of cardiovascular events and mortality over a 10-year follow-up period [32]. Furthermore, a prospective lung cancer study revealed the prognostic significance of heart rate, irrespective of the underlying rhythm (sinus rhythm or atrial fibrillation). In this study, a resting heart rate exceeding 90 bpm predicted a higher risk of death (HR = 1.67;  $p = 0.03$ ) [7]. One potential explanation for this association could be the impact of tumor growth on the cardiovascular system. The same study demonstrated a correlation between higher right ventricular systolic pressure (RVSP) ( $>39$  mmHg) and poorer survival (HR = 2.01;  $p = 0.0045$ ), suggesting that tumor burden might adversely affect cardiac function and contribute to worse outcomes [7].

On the other hand, asymptomatic sinus bradycardia, defined as a heart rate below 50 beats per minute, emerges as an intriguing side effect associated with ALK inhibitor therapy (such as crizotinib). Importantly, this bradycardia may positively correlate with clinical response, serving as a potential indirect marker of drug efficacy [33, 34]. This highlights a distinct scenario where drug-induced bradycardia is not viewed as an adverse effect but rather an indicator of a favorable therapeutic response.

#### Arterial hypertension

Hypertension (HT) stands as a leading risk factor for CV disease and associated mortality [35]. Alarming, a 2019 global survey of 1.5 million adults revealed inadequate HT awareness and management, with 32% never having their blood pressure measured and 23.3% of those with diagnosed HT remaining untreated or sub-optimally treated [36]. This underscores the urgent need for improved management of hypertension. Cancer patients exhibit a disquietingly high prevalence of HT, identified in approximately 38% of individuals across various malignancies [37]. Specifically, within the NSCLC population, prospective multicenter studies document HT in up to 43% of patients [38]. This trend is consistent with findings from a Polish single-center study that identified HT in 42.3% of patients with metastatic EGFR-positive NSCLC [39].

The impact of pre-existing HT as a sole prognostic factor in lung cancer remains an area of ongoing investigation. While some studies haven't established a clear negative impact, the overall body of evidence is not conclusive. Similarly, the potential for lung cancer itself (excluding neuroendocrine tumors) to directly induce HT development lacks definitive evidence [40]. Further research is necessary to elucidate the complex interplay between HT and lung cancer prognosis.

Lung cancer patients frequently experience elevated blood pressure as a side effect of various therapeutic interventions. Cisplatin, a widely used alkylating agent in both NSCLC and SCLC treatment, has been associated with hypertension at differing rates over time: 39% in a 10-year follow-up of testicular cancer patients [40] and 53% in an 11-year follow-up [41]. Proposed mechanisms for cisplatin-induced hypertension include endothelial dysfunction, increased platelet aggregation, and reduced nitric oxide availability [42]. Anti-VEGF agents, like bevacizumab and ramucirumab, also

commonly employed in lung cancer treatment, contribute to elevated blood pressure. Intriguingly, Yan et al. demonstrated a correlation between bevacizumab-induced hypertension and improved response rates in metastatic NSCLC [43]. This finding further supports the concept that treatment-induced hypertension may paradoxically serve as a positive prognostic marker. It's important to note that supportive therapies like steroids, NSAIDs, and erythropoietin can also contribute to hypertension in this patient population [44].

An additional consideration is the potential impact of reduced angiotensin-converting enzyme (ACE) activity in tumor tissue, which has been associated with poor prognosis and metastasis in some studies. While one retrospective analysis suggests a potential survival benefit from RAAS blockers, no studies have conclusively demonstrated a negative effect of these agents in cancer patients [45].

### **Pulmonary hypertension**

Lung cancer and pulmonary hypertension (PH) exhibit a complex, multifactorial relationship. Autopsy studies and animal models have identified pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM) as a key contributor, characterized by microscopic tumor cell emboli and intimal proliferation [46]. Additionally, chronic thromboembolism stemming from venous thromboembolism can lead to PH. Certain chemotherapeutic agents [47] and the rare condition, pulmonary veno-occlusive disease (PVOD) [48], also contribute to the development of PH in cancer patients. Histological evidence of vascular remodeling in lung cancer tissue and in mouse models suggests a direct role of the malignancy in triggering PH [49]. Exploring the connection from a metabolic perspective, both PH and lung cancer cells exhibit a "Warburg effect" – a shift towards aerobic glycolysis for energy production [50]. This altered metabolic state provides the necessary building blocks for the rapid proliferation and apoptosis resistance characteristic of both diseases [51].

An analysis of 562 lung cancer patients with long-term follow-up revealed elevated pulmonary artery systolic pressure (PASP) as a common finding in this unselected cohort (19.8%). This finding highlights a significantly higher prevalence compared to the general population where PH occurs at a rate of 11 to 26 cases per million adults [52]. Several studies indicate that approximately 1.4% of cancer patients develop pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM), a condition that frequently leads to pulmonary hypertension. Lung cancer constitutes a significant portion of these cases (16.7%), with adenocarcinoma being the predominant histological subtype (93.3%) [53].

### **Coronary artery disease**

Coronary artery disease (CAD) arises from atherosclerotic plaque buildup within the coronary arteries, manifesting in alternating periods of clinical stability (chronic coronary syndrome) and destabilization (acute coronary syndrome) [54]. Population-based studies demonstrate an age-related increase in CAD prevalence, with estimates ranging from 10-12% in women and 12-14% in men aged 65-84 years

[54]. However, lung cancer patients appear to exhibit a significantly higher burden of CAD, with prevalence rates reported between 10.3% and 33.7% across various studies [10, 55]. Myocardial infarction is a frequent comorbidity, identified in up to one-third of lung cancer patients with pre-existing cardiovascular disease [10].

The concerning co-occurrence of CAD and lung cancer can be attributed to shared risk factors. Cigarette smoking stands out as the most prominent culprit, acting synergistically with other factors like advanced age and obesity to promote both conditions [56, 57]. Mechanistically, chronic inflammation and oxidative stress appear to play a key role in the pathogenesis of both diseases [58, 59]. This overlap extends to the clinical realm, with studies demonstrating the frequent detection of coronary microcalcifications (indicative of atherosclerotic plaques) during lung cancer screening using low-dose CT scans [60, 61]. Interestingly, Sun et al. observed a potential correlation between the severity of CAD (degree of coronary stenosis) and lung cancer, suggesting a possible avenue for future diagnostic strategies that consider both conditions [62].

The presence of pre-existing CAD can complicate the surgical management of early-stage (stage I and II) NSCLC. While some studies suggest a negative impact of CAD on patient prognosis following surgery [63, 64], others have not observed a significant influence on mortality during primary lung cancer resection [65, 66]. This apparent discrepancy in findings may be attributable to variations in the severity of CAD and the effectiveness of pre-operative cardiac management. Given that CAD represents the most prevalent cardiovascular comorbidity, it is plausible that the thoracic surgery risk profile and long-term prognosis are significantly influenced by the extent of CAD and the adequacy of treatment for ischemic symptoms [65, 66]. Future studies that incorporate stratification based on CAD severity and pre-operative cardiac optimization strategies are warranted to definitively elucidate the impact of CAD on surgical outcomes in this patient population.

Acute coronary syndromes (ACS), encompassing conditions like non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI), pose another challenge in cancer care. A concerning number of patients (approximately 15%) undergoing ACS treatment are concurrently diagnosed with cancer [67]. Similar to the general population, NSTEMI represents the most prevalent form of ACS in patients with cancer [68]. However, a significant diagnostic hurdle is the atypical presentation of ACS in this population. Unlike typical presentations, chest pain is only reported by 33% of cancer patients with ACS, while dyspnea (44%) and hypotension (23%) emerge as more frequent presenting features [69]. Furthermore, certain anti-cancer treatments, such as cisplatin, gemcitabine, and bevacizumab, can directly trigger ACS due to their pro-thrombotic properties [70]. The lack of established treatment guidelines specifically tailored for cancer patients with ACS necessitates a management approach that mirrors best practices for the general population, while acknowledging the potential for atypical presentations and drug-induced cardiotoxicity.

The presence of ACS significantly worsens prognosis in cancer patients, as evidenced by multiple studies [71-73]. Lung cancer, in particular, confers a heightened risk of arterial thromboembolic events like myocardial infarction, with a reported three-fold increase in mortality risk [74]. This vulnerability is further underscored by findings from a large, real-world study demonstrating that among various cancer types, lung cancer patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) had the lowest rates of coronary intervention (21.0%), the highest rates of in-hospital mortality, and the most frequent major adverse cardiovascular and cerebrovascular complications [75]. Similarly, another large-scale study analyzing outcomes following STEMI identified lung cancer as one of the most potent independent predictors of all-cause mortality (HR = 2.04), surpassing even advanced peripheral artery disease (HR = 1.78), metastasis (HR = 1.72), and previous stroke (HR = 1.44) [76]. These findings collectively highlight the critical importance of early diagnosis and aggressive management of ACS in patients with underlying cancer, given their heightened susceptibility to poor clinical outcomes.

### Heart failure

Heart failure (HF), a complex clinical syndrome characterized by the heart's reduced ability to pump blood effectively, affects a substantial portion of the adult population (1-2%), and its prevalence increases markedly with age [77]. Globally, an estimated 23 million individuals live with HF [78]. Given the considerable overlap in risk factors and the aging population, heart failure and cancer frequently coexist, posing an additional layer of complexity to the management of these patients.

Advances in HF management have translated into improved survival for affected patients. This positive trend suggests that a growing number of HF patients will experience concurrent cancer diagnoses throughout their lifespan. Data from the Women's Health Initiative highlights a concerning link between HF and an increased incidence of obesity-related cancers (HR = 1.24), with lung cancer exhibiting a particularly strong association (HR = 1.58) [79]. Studies investigating the prevalence of heart failure in lung cancer patients present a range of estimates, from 7.6% [80] to 17.5% [55], underscoring the variability across populations.

The presence of HF significantly influences treatment decisions and outcomes in patients with lung cancer. Studies have shown that HF patients are less likely to undergo potentially curative surgical interventions or chemotherapy compared to those with normal cardiac function [81]. This reluctance to administer aggressive therapy is likely due, in part, to the well-established association between HF and increased perioperative mortality in lung cancer surgery (odds ratio [OR] = 6.0) [81]. Paradoxically, the evolving landscape of lung cancer treatment, with the introduction of increasingly potent targeted and immune-oncology therapies, may inadvertently contribute to a rise in the HF population [82]. Both established and emerging drugs used in lung cancer treatment have been linked to the development of HF through various mechanisms [83, 84]. Therefore, a

critical challenge lies in optimizing treatment strategies for lung cancer patients with coexisting HF, balancing the potential benefits of anticancer therapies against the risk of cardiotoxicity.

Hospitalizations due to HF exacerbations portend a worse prognosis in patients with coexisting lung cancer. Data demonstrates a higher in-hospital mortality rate in this population (5.9%) compared to HF patients without cancer (3.3%) [85]. However, this same study provides an encouraging observation: between 2003 and 2014, while in-hospital mortality due to HF declined overall, patients with concurrent lung cancer experienced the most significant reduction (from 8.1% to 4.6%;  $p < 0.001$ ). This finding suggests that advancements in the management of both heart failure and lung cancer might be contributing to improved outcomes, even in this complex patient population.

### Valvular heart disease

Valvular heart disease (VHD) in patients with cancer can arise from several distinct mechanisms. Pre-existing valvular abnormalities represent one significant risk factor. Additionally, VHD can develop secondary to various cancer treatments: radiation-induced valvular damage, infective endocarditis in the context of chemotherapy-induced immunosuppression, or VHD resulting from treatment-related cardiac dysfunction [86, 87]. This multifaceted etiology highlights the importance of careful cardiac evaluation before, during, and after cancer treatment to ensure early detection and appropriate management of VHD.

Degenerative aortic valve stenosis (AVS), the most prevalent primary valvular heart defect among the general population, presents a unique challenge in lung cancer patients [88]. While surgical aortic valve replacement (SAVR) remains the gold standard treatment for AVS, the majority of patients with active lung cancer are deemed inoperable due to the high risk of perioperative complications like bleeding, arrhythmias, and infections, often compounded by underlying coagulopathies [89]. Transcatheter aortic valve replacement (TAVR) has emerged as a promising alternative for these patients. Current European guidelines recommend TAVR for individuals with a life expectancy exceeding one year [90]. However, this criterion excludes a significant portion of patients with advanced lung cancer, a population often characterized by limited lifespans. Landes et al., in a study investigating survival outcomes following TAVR, reported that lung cancer patients comprised only 11% of the study population, with tumor stage identified as the strongest determinant of late mortality [91]. Several other studies corroborate these findings [92-94]. In contrast, for patients with early-stage lung cancer undergoing thoracic surgery, concomitant cardiac surgery to address valvular defects appears to be a feasible and potentially beneficial treatment option [87]. This strategy warrants further exploration to determine its role in optimizing outcomes in this specific patient subgroup.

While radiotherapy-induced VHD is a recognized complication, with an estimated prevalence of 10% among treated patients [96, 97], its clinical manifestation is often

delayed, with a median time to diagnosis of 22 years [98]. This long latency period, coupled with the short life expectancy associated with advanced lung cancer, generally minimizes the risk of clinically significant radiation-induced VHD within the lifespan of lung cancer patients. However, consideration should be given to this potential complication for long-term lung cancer survivors treated with thoracic radiotherapy, particularly those with younger age at diagnosis.

Patients with cancer face an elevated risk for infective endocarditis (IE), primarily due to treatment-related immunosuppression and the frequent presence of central venous catheters [99]. *Staphylococcus aureus* emerges as the predominant causative agent in the majority of cases, typically affecting native heart valves (aortic or mitral, less commonly tricuspid) [100]. Alarming, studies have demonstrated an association between IE and higher overall mortality in cancer patients, often compounded by underlying tumor progression. While approximately 50% of cases may necessitate cardiac surgery, the management of IE in the context of active cancer presents a complex and challenging scenario [101, 102].

### Venous thromboembolism

Venous thromboembolism (VTE), encompassing deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE), represents a major public health concern globally. Recent European data indicates an annual VTE incidence rate ranging from 104 to 183 per 100,000 individuals [103]. Worldwide prevalence varies considerably, with figures generally fluctuating between 39–115/100,000 for PE and 53–162/100,000 for DVT [104]. Of particular concern, acute PE, the third most common acute cardiovascular syndrome, is experiencing a rising incidence [105, 106]. This alarming trend underscores the need for heightened awareness and effective preventive strategies to address this significant healthcare challenge.

Major surgery (OR = 18.95) and active cancer (OR = 14.64) stand out as the most potent independent risk factors for deep vein thrombosis (DVT) or PE [107]. Among malignancies, lung cancer ranks sixth as a leading contributor to PE [108]. Notably, lung cancer, particularly the adenocarcinoma subtype, predisposes individuals to PE more strongly than other cancers, with an especially pronounced risk within the first three months following diagnosis [109]. Studies have demonstrated that lung cancer patients are six times more likely to experience PE compared to cancer-free individuals in the year prior to diagnosis [110]. Moreover, the risk of PE correlates with the stage of cancer progression, with an elevation in hazard ratio (HR) at various timepoints: for NSCLC - HR = 9.7 six months prior to diagnosis, HR = 20.0 within six months post-diagnosis, and HR = 17.4 during the 12 months following diagnosis; for SCLC - HR = 6.9, HR = 14.8, and HR = 16.1, respectively [111].

PE exhibits a strong association with advanced stages (III and IV) of lung cancer [112]. The Vienna Cancer and Thrombosis Study employed multivariable Cox proportional hazards analysis to identify lung cancer as a high-risk tumor

site for VTE (HR = 4.3;  $p < 0.001$ ), alongside factors such as high tumor grade, adenocarcinoma histology, and elevated D-dimer levels [113]. Furthermore, a significant proportion of PE diagnoses in cancer patients are incidental or asymptomatic (increased risk of incidental PE in cancer: OR = 1.80) [114]. These asymptomatic PEs are often identified during routine imaging procedures for cancer staging or treatment response evaluation. In lung cancer patients specifically, the prevalence of incidental/asymptomatic PE ranges from 29.4% to 63% [115]. Among malignancies, colorectal cancer and lung cancer appear to have the highest rates of incidental VTE [116]. These findings underscore the crucial need for heightened vigilance for PE in patients with lung cancer, particularly in advanced stages, given their significantly elevated risk and the potential for asymptomatic presentations.

Lung cancer treatment itself can paradoxically increase the risk of new thromboembolic events [115]. While PE occurring during active lung cancer treatment may not directly influence survival ( $p = 0.206$ ) [109], subsequent cancer remission appears to lower the risk of recurrent VTE [117]. This suggests that the successful management of the underlying malignancy, along with the subsequent resolution of prothrombotic states associated with active cancer, plays a crucial role in improving prognosis for patients with cancer-related VTE.

Post-mortem studies by Nichols et al. revealed that PE directly caused death in 10% of lung cancer patients, with the possibility that PE may contribute to mortality in a broader range of cases based on pathophysiological considerations [118]. Significantly, PE has been demonstrably associated with a poorer prognosis in lung cancer ( $p < 0.0005$ ) [119]. The authors suggest that this correlation might be attributable to factors such as more advanced disease stages (III or IV) and a higher prevalence of patients receiving only supportive care, excluding anti-cancer therapies. A prospective cohort study investigating older lung cancer patients (aged  $\geq 65$  years) corroborated these findings. Patients with PE experienced a statistically significant reduction in overall survival (4.3 vs. 9.2 months,  $p = 0.0015$ ). While PE-related mortality was significantly higher in the PE subgroup (15.1% vs. 0%), there were no statistically significant differences observed in tumor-related mortality rates (75.5% vs. 66.0%) [120]. Furthermore, PE diagnosed concurrently with lung cancer diagnosis appears to be associated with a shorter lifespan [121]. These findings collectively underscore the detrimental impact of PE on prognosis in lung cancer patients.

Studies have shown no significant difference in mortality between symptomatic and asymptomatic PE in lung cancer patients. However, both presentations worsen prognosis due to potential complications like hemorrhagic events and recurrent VTE episodes, with these patient groups exhibiting similar characteristics in terms of age and metastatic disease burden [122]. Alarming, data suggests that as many as 55% of lung cancer patients with undiagnosed PE do not receive anticoagulation therapy, a circumstance associated with a substantially increased risk of premature death (HR = 4.1) [123]. These findings underscore the importance of

maintaining a high index of suspicion for PE in lung cancer patients, even in the absence of overt symptoms, to ensure timely diagnosis and potentially life-saving anticoagulation therapy.

### Comorbidity or multi-morbidity

Cardiovascular comorbidities significantly impact outcome and quality of life in lung cancer patients. However, it is crucial to recognize the compounding influence of other age, obesity, and tobacco-related conditions. The prevalence of multiple chronic diseases alongside lung cancer is so high that experts have coined the term "multimorbidity". A study from Spain demonstrated significantly higher mortality in lung cancer patients with multimorbidity (40% greater mortality) compared to patients with one or no chronic comorbidities ( $p = 0.002$ ) [124]. Unsurprisingly, the prevalence of multimorbidity correlated strongly with older age and a history of smoking. These findings emphasize the need for a holistic approach to managing lung cancer patients, taking into account the cumulative burden of multiple chronic conditions and their potential impact on treatment outcomes.

Previous findings demonstrating a strong correlation between multimorbidity, older age, and smoking history are essential considerations when addressing lung cancer management. These factors underscore the importance of a comprehensive approach that accounts for the impact of multiple chronic conditions on treatment outcomes. In addition to cardiovascular diseases, other highly prevalent comorbidities in lung cancer include chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [125], secondary malignancies (10-20%), and diabetes mellitus (5-25%) – all of which carry significant prognostic implications [126]. Studies generally indicate a 1.1-1.5-fold increase in mortality for lung cancer patients with comorbidities [127], with an analysis identifying 19 specific comorbidities as independent predictors of survival [80]. Data from the Nebraska Hospital Discharge database further highlights how conditions such as congestive heart failure, diabetes, liver disease, dementia, renal disease, and cerebrovascular disease can negatively impact lung cancer survival rates. Interestingly, the greatest survival disparities between patients with and without comorbidities were observed in lower grade cancers: HR = 1.316 (localized), HR = 1.228 (regional), HR = 1.075 (metastatic) [128]. It's important to note that the more frequent follow-up experienced by individuals with comorbidities might contribute to earlier cancer detection.

### Conclusion

Acute cardiovascular events, such as pulmonary embolism and myocardial infarction, significantly worsen the prognosis for lung cancer patients. Importantly, the risk of both venous and arterial thromboembolic complications

in lung cancer strongly correlates with advancing tumor stage [113, 129]. Furthermore, thromboembolic events often coincide with the initial presentation of the malignancy [130, 131]. This complex interplay highlights the urgent need for proactive assessment and management of cardiovascular risks in lung cancer patients, especially in more advanced stages of the disease.

Lung cancer treatment modalities, including systemic therapy and radiotherapy, can themselves induce cardiovascular complications [132, 133]. Studies have shown an increased risk of developing CAD or HF in patients over 65 years of age receiving chemotherapy [132]. Similarly, radiotherapy, particularly when directed at the left lung, has been associated with a higher incidence of cardiac disorders [133]. The risk of cardiotoxicity appears to be greatest in patients undergoing combined chemo-radiotherapy [134]. Furthermore, the ARIC Study demonstrated an increased risk of cardiovascular disease development, particularly HF, even in lung cancer survivors who lacked traditional cardiovascular risk factors [135]. These findings underscore the importance of considering the potential long-term cardiovascular effects of treatment when developing therapeutic strategies for lung cancer patients.

Lung cancer exhibits the highest prevalence of cardiovascular comorbidities compared to other malignancies [136]. A study documented concomitant cardiovascular disease in at least 67.2% of NSCLC patients [137]. The impact of pre-existing cardiac comorbidities on mortality appears to be most significant in early-stage lung cancer. Extensive data analysis involving 95,167 NSCLC patients revealed that cardiovascular disease increased mortality across stages I-IIIb, while losing prognostic significance in stage IV [10]. Specific cardiac conditions such as heart failure, myocardial infarction, and arrhythmias were associated with a poorer prognosis during follow-up. However, the magnitude of risk varied according to disease stage and treatment modality, with concomitant cardiovascular diseases increasing mortality risk by up to 2.59-fold ( $p < 0.001$ ) for chemotherapy alone and 2.20-fold ( $p < 0.001$ ) for combined chemotherapy and radiotherapy in stages I-IIIb.

The prognostic influence of pre-existing cardiovascular comorbidities appears to be diminished in advanced stages of lung cancer. At this stage, cardiac arrhythmias, particularly atrial fibrillation, and echocardiographic findings suggestive of pulmonary hypertension (increased right ventricular systolic pressure) and right ventricular dysfunction are more likely attributable to the neoplastic process itself, correlating with a decline in performance status and predicting a shorter overall survival [7]. These observations highlight the complex interplay between advanced lung cancer and cardiovascular complications, where pre-existing comorbidities may take a backseat to the direct effects of tumor progression on the heart.

### Bibliography

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021 [published correction appears in CA Cancer J Clin. 2021 Jul;71(4):359]. CA Cancer J Clin. 2021;71(1):7-33. doi:10.3322/caac.21654



2. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-383. doi:10.1016/0021-9681(87)90171-8
3. Colinet B, Jacot W, Bertrand D, et al. A new simplified comorbidity score as a prognostic factor in non-small-cell lung cancer patients: description and comparison with the Charlson's index. *Br J Cancer.* 2005;93(10):1098-1105. doi:10.1038/sj.bjc.6602836
4. Singh N, Singh PS, Aggarwal AN, Behera D. Comorbidity Assessment Using Charlson Comorbidity Index and Simplified Comorbidity Score and Its Association With Clinical Outcomes During First-Line Chemotherapy for Lung Cancer. *Clin Lung Cancer.* 2016;17(3):205-213.e1. doi:10.1016/j.clcc.2015.10.002
5. Zaborowska-Szmit M, Olszyna-Serementa M, Kowalski DM, Szmit S, Krzakowski M. Elderly Patients with Locally Advanced and Unresectable Non-Small-Cell Lung Cancer May Benefit from Sequential Chemoradiotherapy. *Cancers (Basel).* 2021;13(18):4534. Published 2021 Sep 9. doi:10.3390/cancers13184534
6. Iachina M, Jakobsen E, Møller H, et al. The effect of different comorbidities on survival of non-small cells lung cancer patients. *Lung.* 2015;193(2):291-297. doi:10.1007/s00408-014-9675-5
7. Mędrek S, Szmit S. Baseline Electrocardiographic and Echocardiographic Assessment May Help Predict Survival in Lung Cancer Patients-A Prospective Cardio-Oncology Study. *Cancers (Basel).* 2022;14(8):2010. Published 2022 Apr 15. doi:10.3390/cancers14082010
8. Kendal WS. Dying with cancer: the influence of age, comorbidity, and cancer site. *Cancer.* 2008;112(6):1354-1362. doi:10.1002/cncr.23315
9. Zaorsky NG, Churilla TM, Egleston BL, et al. Causes of death among cancer patients. *Ann Oncol.* 2017;28(2):400-407. doi:10.1093/annonc/mdw604
10. Batra A, Sheka D, Kong S, Cheung WY. Impact of pre-existing cardiovascular disease on treatment patterns and survival outcomes in patients with lung cancer. *BMC Cancer.* 2020;20(1):1004. Published 2020 Oct 15. doi:10.1186/s12885-020-07487-9
11. Farmakis D, Filippatos G. Arrhythmias in cancer: rhythm is gonna get you!. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(1):154-156. doi:10.1002/ejhf.2079
12. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association [published correction appears in *Circulation.* 2020 Jan 14;141(2):e33]. *Circulation.* 2019;139(10):e56-e528. doi:10.1161/CIR.0000000000000659
13. Chu G, Versteeg HH, Verschoor AJ, et al. Atrial fibrillation and cancer - An unexplored field in cardiovascular oncology. *Blood Rev.* 2019;35:59-67. doi:10.1016/j.blre.2019.03.005
14. Kattelus H, Kesäniemi YA, Huikuri H, Ukkola O. Cancer increases the risk of atrial fibrillation during long-term follow-up (OPERA study). *PLoS One.* 2018;13(10):e0205454. Published 2018 Oct 5. doi:10.1371/journal.pone.0205454
15. Ostenfeld EB, Erichsen R, Pedersen L, Farkas DK, Weiss NS, Sørensen HT. Atrial fibrillation as a marker of occult cancer. *PLoS One.* 2014;9(8):e102861. Published 2014 Aug 13. doi:10.1371/journal.pone.0102861
16. Saliba W, Rennert HS, Gronich N, Gruber SB, Rennert G. Association of atrial fibrillation and cancer: Analysis from two large population-based case-control studies. *PLoS One.* 2018;13(1):e0190324. Published 2018 Jan 11. doi:10.1371/journal.pone.0190324
17. Yun JP, Choi EK, Han KD, et al. Risk of Atrial Fibrillation According to Cancer Type: A Nationwide Population-Based Study. *JACC CardioOncol.* 2021;3(2):221-232. Published 2021 Jun 15. doi:10.1016/j.jacc.2021.03.006
18. Conen D, Wong JA, Sandhu RK, et al. Risk of Malignant Cancer Among Women With New-Onset Atrial Fibrillation. *JAMA Cardiol.* 2016;1(4):389-396. doi:10.1001/jamacardio.2016.0280
19. Jakobsen CB, Lamberts M, Carlson N, et al. Incidence of atrial fibrillation in different major cancer subtypes: a Nationwide population-based 12 year follow up study. *BMC Cancer.* 2019;19(1):1105. Published 2019 Nov 14. doi:10.1186/s12885-019-6314-9
20. Matetic A, Mohamed M, Miller RJH, et al. Impact of cancer diagnosis on causes and outcomes of 5.9 million US patients with cardiovascular admissions. *Int J Cardiol.* 2021;341:76-83. doi:10.1016/j.ijcard.2021.07.054
21. Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Insights into onco-cardiology: atrial fibrillation in cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(10):945-953. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.026
22. Chen PS, Chen LS, Fishbein MC, Lin SF, Nattel S. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy. *Circ Res.* 2014;114(9):1500-1515. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.303772
23. Grymonprez M, Vakaet V, Kavousi M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and the development of atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2019;276:118-124. doi:10.1016/j.ijcard.2018.09.056
24. Wanamaker B, Cascino T, McLaughlin V, Oral H, Latchamsetty R, Siontis KC. Atrial Arrhythmias in Pulmonary Hypertension: Pathogenesis, Prognosis and Management. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2018;7(1):43-48. doi:10.15420/aer.2018.3.2
25. Bandyopadhyay D, Ball S, Hajra A, et al. Impact of atrial fibrillation in patients with lung cancer: Insights from National Inpatient Sample. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2019;22:216-217. Published 2019 Mar 12. doi:10.1016/j.ijcha.2019.02.012
26. Yang X, Li X, Yuan M, et al. Anticancer Therapy-Induced Atrial Fibrillation: Electrophysiology and Related Mechanisms. *Front Pharmacol.* 2018;9:1058. Published 2018 Oct 16. doi:10.3389/fphar.2018.01058
27. Imperatori A, Mariscalco G, Riganti G, Rotolo N, Conti V, Dominioni L. Atrial fibrillation after pulmonary lobectomy for lung cancer affects long-term survival in a prospective single-center study. *J Cardiothorac Surg.* 2012;7:4. Published 2012 Jan 10. doi:10.1186/1749-8090-7-4
28. Anker MS, von Haehling S, Coats AJS, et al. Ventricular tachycardia, premature ventricular contractions, and mortality in unselected patients with lung, colon, or pancreatic cancer: a prospective study. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(1):145-153. doi:10.1002/ejhf.2059
29. Albrecht A, Porthun J, Eucker J, et al. Spontaneous Non-Sustained Ventricular Tachycardia and Premature Ventricular Contractions and Their Prognostic Relevance in Patients with Cancer in Routine Care. *Cancers (Basel).* 2021;13(10):2303. Published 2021 May 12. doi:10.3390/cancers13102303
30. Lonn EM, Rambihar S, Gao P, et al. Heart rate is associated with increased risk of major cardiovascular events, cardiovascular and all-cause death in patients with stable chronic cardiovascular disease: an analysis of ONTARGET/TRANSCEND. *Clin Res Cardiol.* 2014;103(2):149-159. doi:10.1007/s00392-013-0644-4
31. Anker MS, Ebner N, Hildebrandt B, et al. Resting heart rate is an independent predictor of death in patients with colorectal, pancreatic, and non-small cell lung cancer: results of a prospective cardiovascular long-term study. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(12):1524-1534. doi:10.1002/ejhf.670

32. Hemu M, Chiang CJ, Bhatt PK, et al. Associations between sinus tachycardia and adverse cardiovascular outcomes and mortality in cancer patients. *J Thorac Dis.* 2021;13(8):4845-4852. doi:10.21037/jtd-21-779
33. Ou SH, Tong WP, Azada M, Siwak-Tapp C, Dy J, Stiber JA. Heart rate decrease during crizotinib treatment and potential correlation to clinical response. *Cancer.* 2013;119(11):1969-1975. doi:10.1002/cncr.28040
34. Ou SH, Azada M, Dy J, Stiber JA. Asymptomatic profound sinus bradycardia (heart rate  $\leq 45$ ) in non-small cell lung cancer patients treated with crizotinib. *J Thorac Oncol.* 2011;6(12):2135-2137. doi:10.1097/JTO.0b013e3182307e06
35. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study [published correction appears in *J Am Coll Cardiol.* 2021 Apr 20;77(15):1958-1959]. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):2982-3021. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.010
36. Beaney T, Schutte AE, Stergiou GS, et al. May Measurement Month 2019: The Global Blood Pressure Screening Campaign of the International Society of Hypertension. *Hypertension.* 2020;76(2):333-341. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14874
37. Piccirillo JF, Tierney RM, Costas I, Grove L, Spitznagel EL Jr. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. *JAMA.* 2004;291(20):2441-2447. doi:10.1001/jama.291.20.2441
38. Herrero Rivera D, Nieto-Guerrero Gómez JM, Cacicedo Fernández de Bobadilla J, et al. Cardiovascular disease and survival in non-small cell lung cancer: a multicenter prospective assessment. *Clin Transl Oncol.* 2019;21(9):1220-1230. doi:10.1007/s12094-019-02047-5
39. Zaborowska-Szmit M, Kowalski DM, Piórek A, Krzakowski M, Szmit S. A decrease in D-dimer concentration and an occurrence of skin rash as iatrogenic events and complementary predictors of survival in lung cancer patients treated with EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Pharmacol Rep.* 2016;68(6):1140-1148. doi:10.1016/j.pharep.2016.07.003
40. Meinardi MT, Gietema JA, van der Graaf WT, et al. Cardiovascular morbidity in long-term survivors of metastatic testicular cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18(8):1725-1732. doi:10.1200/JCO.2000.18.8.1725
41. Sagstuen H, Aass N, Fosså SD, et al. Blood pressure and body mass index in long-term survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(22):4980-4990. doi:10.1200/JCO.2005.06.882
42. Soutlati A, Mountzios G, Avgerinou C, et al. Endothelial vascular toxicity from chemotherapeutic agents: preclinical evidence and clinical implications. *Cancer Treat Rev.* 2012;38(5):473-483. doi:10.1016/j.ctrv.2011.09.002
43. Yan LZ, Dressler EV, Adams VR. Association of hypertension and treatment outcomes in advanced stage non-small cell lung cancer patients treated with bevacizumab or non-bevacizumab containing regimens. *J Oncol Pharm Pract.* 2018;24(3):209-217. doi:10.1177/1078155217690921
44. Grossman A, Messerli FH, Grossman E. Drug induced hypertension--An unappreciated cause of secondary hypertension. *Eur J Pharmacol.* 2015;763(Pt A):15-22. doi:10.1016/j.ejphar.2015.06.027
45. Rachow T, Schiff H, Lang SM. Risk of lung cancer and renin-angiotensin blockade: a concise review. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2021;147(1):195-204. doi:10.1007/s00432-020-03445-x
46. Price LC, Wells AU, Wort SJ. Pulmonary tumour thrombotic microangiopathy. *Curr Opin Pulm Med.* 2016;22(5):421-428. doi:10.1097/MCP.0000000000000297
47. Tabbò F, D'Aveni A, Tota D, et al. Pulmonary Arterial Hypertension in ALK Receptor Tyrosine Kinase-Positive Lung Cancer Patient: Adverse Event or Disease Spread?. *J Thorac Oncol.* 2019;14(2):e38-e40. doi:10.1016/j.jtho.2018.10.154
48. McGee M, Whitehead N, Martin J, Collins N. Drug-associated pulmonary arterial hypertension. *Clin Toxicol (Phila).* 2018;56(9):801-809. doi:10.1080/15563650.2018.1447119
49. Pullamsetti SS, Kojonazarov B, Storn S, et al. Lung cancer-associated pulmonary hypertension: Role of microenvironmental inflammation based on tumor cell-immune cell cross-talk. *Sci Transl Med.* 2017;9(416):eaai9048. doi:10.1126/scitranslmed.aai9048
50. Culley MK, Chan SY. Mitochondrial metabolism in pulmonary hypertension: beyond mountains there are mountains. *J Clin Invest.* 2018;128(9):3704-3715. doi:10.1172/JCI120847
51. Paulin R, Michelakis ED. The metabolic theory of pulmonary arterial hypertension. *Circ Res.* 2014;115(1):148-164. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.301130
52. Thenappan T, Ormiston ML, Ryan JJ, Archer SL. Pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and clinical management. *BMJ.* 2018;360:j5492. Published 2018 Mar 14. doi:10.1136/bmj.j5492
53. Uruga H, Fujii T, Kurosaki A, et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy: a clinical analysis of 30 autopsy cases. *Intern Med.* 2013;52(12):1317-1323. doi:10.2169/internalmedicine.52.9472
54. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes [published correction appears in *Eur Heart J.* 2020 Nov 21;41(44):4242]. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407-477. doi:10.1093/eurheartj/ehz425
55. Kravchenko J, Berry M, Arbeev K, Lyerly HK, Yashin A, Akushevich I. Cardiovascular comorbidities and survival of lung cancer patients: Medicare data based analysis. *Lung Cancer.* 2015;88(1):85-93. doi:10.1016/j.lungcan.2015.01.006
56. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest.* 2003;123(1 Suppl):21S-49S. doi:10.1378/chest.123.1\_suppl.21s
57. Shields M, Carroll MD, Ogden CL. Adult obesity prevalence in Canada and the United States. *NCHS Data Brief.* 2011;(56):1-8.
58. Barrera G. Oxidative stress and lipid peroxidation products in cancer progression and therapy. *ISRN Oncol.* 2012;2012:137289. doi:10.5402/2012/137289
59. Kamp DW, Shacter E, Weitzman SA. Chronic inflammation and cancer: the role of the mitochondria. *Oncology (Williston Park).* 2011;25(5):400-413.
60. Arcadi T, Maffei E, Sverzellati N, et al. Coronary artery calcium score on low-dose computed tomography for lung cancer screening. *World J Radiol.* 2014;6(6):381-387. doi:10.4329/wjr.v6.i6.381
61. Mendoza DP, Kako B, Digumarthy SR, Shepard JO, Little BP. Impact of Significant Coronary Artery Calcification Reported on Low-Dose Computed Tomography Lung Cancer Screening. *J Thorac Imaging.* 2020;35(2):129-135. doi:10.1097/RTI.0000000000000458
62. Sun M, Yang Q, Li M, et al. Association between the Severity of Coronary Artery Disease and Lung Cancer: A Pilot Cross-Sectional Study. *Associação entre*

- a Gravidade da Doença Arterial Coronariana e Câncer de Pulmão: Um Estudo Piloto Transversal. *Arq Bras Cardiol.* 2022;118(2):478-485. doi:10.36660/abc.20200478 (English, Portuguese)
63. Licker M, de Perrot M, Höhn L, et al. Perioperative mortality and major cardio-pulmonary complications after lung surgery for non-small cell carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;15(3):314-319. doi:10.1016/s1010-7940(99)00006-8
  64. Ambrogi V, Pompeo E, Elia S, Pistolese GR, Mineo TC. The impact of cardiovascular comorbidity on the outcome of surgery for stage I and II non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;23(5):811-817. doi:10.1016/s1010-7940(03)00093-9
  65. Mishra PK, Pandey R, Shackcloth MJ, et al. Cardiac comorbidity is not a risk factor for mortality and morbidity following surgery for primary non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;35(3):439-443. doi:10.1016/j.ejcts.2008.10.029
  66. Takenaka T, Katsura M, Shikada Y, Tsukamoto S, Takeo S. The impact of cardiovascular comorbidities on the outcome of surgery for non-small-cell lung cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;16(3):270-274. doi:10.1093/icvts/ivs489
  67. Chen HY, Saczynski JS, McManus DD, et al. The impact of cardiac and noncardiac comorbidities on the short-term outcomes of patients hospitalized with acute myocardial infarction: a population-based perspective. *Clin Epidemiol.* 2013;5:439-448. Published 2013 Nov 7. doi:10.2147/CLEP.S49485
  68. Guha A, Dey AK, Jneid H, Addison D. Acute Coronary Syndromes in Cancer Patients. *Eur Heart J.* 2019;40(19):1487-1490. doi:10.1093/eurheartj/ehz267
  69. Banasiak W, Zymliński R, Undas A. Optimal management of cancer patients with acute coronary syndrome. *Pol Arch Intern Med.* 2018;128(4):244-253. doi:10.20452/pamw.4254
  70. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) [published correction appears in *Eur Heart J.* 2016 Dec 24;]. *Eur Heart J.* 2016;37(36):2768-2801. doi:10.1093/eurheartj/ehw211
  71. Landes U, Kornowski R, Bental T, et al. Long-term outcomes after percutaneous coronary interventions in cancer survivors. *Coron Artery Dis.* 2017;28(1):5-10. doi:10.1097/MCA.0000000000000429
  72. Rohrmann S, Witassek F, Erne P, Rickli H, Radovanovic D. Treatment of patients with myocardial infarction depends on history of cancer. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2018;7(7):639-645. doi:10.1177/2048872617729636
  73. Potts JE, Iliescu CA, Lopez Mattei JC, et al. Percutaneous coronary intervention in cancer patients: a report of the prevalence and outcomes in the United States. *Eur Heart J.* 2019;40(22):1790-1800. doi:10.1093/eurheartj/ehy769
  74. Grilz E, Königsbrügge O, Posch F, et al. Frequency, risk factors, and impact on mortality of arterial thromboembolism in patients with cancer. *Haematologica.* 2018;103(9):1549-1556. doi:10.3324/haematol.2018.192419
  75. Bharadwaj A, Potts J, Mohamed MO, et al. Acute myocardial infarction treatments and outcomes in 6.5 million patients with a current or historical diagnosis of cancer in the USA. *Eur Heart J.* 2020;41(23):2183-2193. doi:10.1093/eurheartj/ehz851
  76. Lange SA, Feld J, Kühnemund L, et al. Acute and Long-Term Outcomes of ST-Elevation Myocardial Infarction in Cancer Patients, a 'Real World' Analysis with 175,000 Patients. *Cancers (Basel).* 2021;13(24):6203. Published 2021 Dec 9. doi:10.3390/cancers13246203
  77. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Fail.* 2014;1(1):4-25. doi:10.1002/ehf2.12005
  78. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8(1):30-41. doi:10.1038/nrcardio.2010.165
  79. Leedy DJ, Reding KW, Vasbinder AL, et al. The association between heart failure and incident cancer in women: an analysis of the Women's Health Initiative. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(10):1712-1721. doi:10.1002/ejhf.2207
  80. Tammemagi CM, Neslund-Dudas C, Simoff M, Kvale P. Impact of comorbidity on lung cancer survival. *Int J Cancer.* 2003;103(6):792-802. doi:10.1002/ijc.10882
  81. Dominguez-Ventura A, Allen MS, Cassivi SD, Nichols FC 3rd, Deschamps C, Pairolero PC. Lung cancer in octogenarians: factors affecting morbidity and mortality after pulmonary resection. *Ann Thorac Surg.* 2006;82(4):1175-1179. doi:10.1016/j.athoracsur.2006.04.052
  82. Anker MS, von Haehling S, Landmesser U, Coats AJS, Anker SD. Cancer and heart failure-more than meets the eye: common risk factors and co-morbidities. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(10):1382-1384. doi:10.1002/ejhf.1252
  83. Jain P, Gutierrez Bugarin J, Guha A, et al. Cardiovascular adverse events are associated with usage of immune checkpoint inhibitors in real-world clinical data across the United States [published correction appears in *ESMO Open.* 2021 Oct 19;6(6):100286]. *ESMO Open.* 2021;6(5):100252. doi:10.1016/j.esmoop.2021.100252
  84. Batra A, Patel B, Addison D, et al. Cardiovascular safety profile of taxanes and vinca alkaloids: 30 years FDA registry experience. *Open Heart.* 2021;8(2):e001849. doi:10.1136/openhrt-2021-001849
  85. Ram P, Tiu A, Lo KB, Parikh K, Shah M. Trends in the prevalence of malignancy among patients admitted with acute heart failure and associated outcomes: a nationwide population-based study. *Heart Fail Rev.* 2019;24(6):989-995. doi:10.1007/s10741-019-09808-y
  86. Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014;15(10):1063-1093. doi:10.1093/ehjci/jeu192
  87. Hering D, Faber L, Horstkotte D. Echocardiographic features of radiation-associated valvular disease. *Am J Cardiol.* 2003;92(2):226-230. doi:10.1016/s0002-9149(03)00546-0
  88. lung B, Delgado V, Rosenhek R, et al. Contemporary Presentation and Management of Valvular Heart Disease: The EURObservational Research Programme Valvular Heart Disease II Survey. *Circulation.* 2019;140(14):1156-1169. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041080
  89. Chan J, Rosenfeldt F, Chaudhuri K, Marasco S. Cardiac surgery in patients with a history of malignancy: increased complication rate but similar mortality. *Heart Lung Circ.* 2012;21(5):255-259. doi:10.1016/j.hlc.2012.02.004
  90. Beyersdorf F, Vahanian A, Milojevic M, et al. Corrigendum to: 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur J Cardiothorac*

- Surg. 2022;62(1):ezac209. doi:10.1093/ejcts/ezac209
91. Landes U, Iakobishvili Z, Vronsky D, et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement in Oncology Patients With Severe Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12(1):78-86. doi:10.1016/j.jcin.2018.10.026
  92. Watanabe Y, Kozuma K, Hioki H, et al. Comparison of Results of Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients With Versus Without Active Cancer. *Am J Cardiol.* 2016;118(4):572-577. doi:10.1016/j.amjcard.2016.05.052
  93. Berkovitch A, Guetta V, Barbash IM, et al. Favorable Short-Term and Long-Term Outcomes Among Patients With Prior History of Malignancy Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J Invasive Cardiol.* 2018;30(3):105-109.
  94. Mangner N, Woitek FJ, Haussig S, et al. Impact of active cancer disease on the outcome of patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. *J Interv Cardiol.* 2018;31(2):188-196. doi:10.1111/joic.12458
  95. Ming S, Gang L, Wei S. Thoracoscopic Lung Cancer Resection with Simultaneous Heart Valve Procedure. *Heart Surg Forum.* 2021;24(4):E628-E630. Published 2021 Jul 27. doi:10.1532/hcf.3937
  96. Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, Mendenhall NP. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. *JAMA.* 2003;290(21):2831-2837. doi:10.1001/jama.290.21.2831
  97. Malanca M, Cimadevilla C, Brochet E, lung B, Vahanian A, Messika-Zeitoun D. Radiotherapy-induced mitral stenosis: a three-dimensional perspective. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(1):108.e1-108.e1082. doi:10.1016/j.echo.2009.08.006
  98. Glanzmann C, Huguenin P, Lütolf UM, Maire R, Jenni R, Gumpfenberg V. Cardiac lesions after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *Radiother Oncol.* 1994;30(1):43-54. doi:10.1016/0167-8140(94)90008-6
  99. Kim K, Kim D, Lee SE, et al. Infective Endocarditis in Cancer Patients - Causative Organisms, Predisposing Procedures, and Prognosis Differ From Infective Endocarditis in Non-Cancer Patients. *Circ J.* 2019;83(2):452-460. doi:10.1253/circj.CJ-18-0609
  100. Cosyns B, Roosens B, Lancellotti P, et al. Cancer and Infective Endocarditis: Characteristics and Prognostic Impact. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:766996. Published 2021 Nov 11. doi:10.3389/fcvm.2021.766996
  101. San Román JA, López J, Vilacosta I, et al. Prognostic stratification of patients with left-sided endocarditis determined at admission. *Am J Med.* 2007;120(4):369.e1-369.e3697. doi:10.1016/j.amjmed.2006.05.071
  102. Habib G, Badano L, Tribouilloy C, et al. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. *Eur J Echocardiogr.* 2010;11(2):202-219. doi:10.1093/ejehoccard/jeq004
  103. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(1):3-14. doi:10.1007/s11239-015-1311-6
  104. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circ Res.* 2016;118(9):1340-1347. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306841
  105. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(11):2363-2371. doi:10.1161/ATVBAHA.114.304488
  106. Keller K, Hobohm L, Ebner M, et al. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Eur Heart J.* 2020;41(4):522-529. doi:10.1093/eurheartj/ehz236
  107. Barsoum MK, Heit JA, Ashrani AA, Leibson CL, Petterson TM, Bailey KR. Is progestin an independent risk factor for incident venous thromboembolism? A population-based case-control study. *Thromb Res.* 2010;126(5):373-378. doi:10.1016/j.thromres.2010.08.010
  108. Shinagare AB, Guo M, Hatabu H, et al. Incidence of pulmonary embolism in oncologic outpatients at a tertiary cancer center. *Cancer.* 2011;117(16):3860-3866. doi:10.1002/cncr.25941
  109. Chuang YM, Yu CJ. Clinical characteristics and outcomes of lung cancer with pulmonary embolism. *Oncology.* 2009;77(2):100-106. doi:10.1159/000229503
  110. van Herk-Sukel MP, Shantakumar S, Penning-van Beest FJ, et al. Pulmonary embolism, myocardial infarction, and ischemic stroke in lung cancer patients: results from a longitudinal study. *Lung.* 2013;191(5):501-509. doi:10.1007/s00408-013-9485-1
  111. Mulder FI, Horváth-Puhó E, van Es N, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. *Blood.* 2021;137(14):1959-1969. doi:10.1182/blood.2020007338
  112. Cui YQ, Tan XM, Liu B, et al. Analysis on risk factors of lung cancer complicated with pulmonary embolism. *Clin Respir J.* 2021;15(1):65-73. doi:10.1111/crj.13270
  113. Ahlbrecht J, Dickmann B, Ay C, et al. Tumor grade is associated with venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol.* 2012;30(31):3870-3875. doi:10.1200/JCO.2011.40.1810
  114. Dentali F, Ageno W, Becattini C, et al. Prevalence and clinical history of incidental, asymptomatic pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thromb Res.* 2010;125(6):518-522. doi:10.1016/j.thromres.2010.03.016
  115. Li Y, Shang Y, Wang W, Ning S, Chen H. Lung Cancer and Pulmonary Embolism: What Is the Relationship? A Review. *J Cancer.* 2018;9(17):3046-3057. Published 2018 Aug 6. doi:10.7150/jca.26008
  116. Giustozzi M, Connors JM, Ruperez Blanco AB, et al. Clinical characteristics and outcomes of incidental venous thromboembolism in cancer patients: Insights from the Caravaggio study. *J Thromb Haemost.* 2021;19(11):2751-2759. doi:10.1111/jth.15461
  117. Canonico ME, Santoro C, Avvedimento M, et al. Venous Thromboembolism and Cancer: A Comprehensive Review from Pathophysiology to Novel Treatment. *Biomolecules.* 2022;12(2):259. Published 2022 Feb 4. doi:10.3390/biom12020259
  118. Nichols L, Saunders R, Knollmann FD. Causes of death of patients with lung cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 2012;136(12):1552-1557. doi:10.5858/arpa.2011-0521-OA
  119. Ma L, Wen Z. Risk factors and prognosis of pulmonary embolism in patients with lung cancer. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(16):e6638. doi:10.1097/MD.0000000000006638
  120. Junjun L, Pei W, Ying Y, Kui S. Prognosis and risk factors in older patients with lung cancer and pulmonary embolism: a propensity score matching analysis.

- Sci Rep. 2020;10(1):1272. Published 2020 Jan 27. doi:10.1038/s41598-020-58345-4
121. Malgor RD, Bilfinger TV, Labropoulos N. A systematic review of pulmonary embolism in patients with lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2012;94(1):311-316. doi:10.1016/j.athoracsur.2012.03.025
  122. Shinagare AB, Okajima Y, Oxnard GR, et al. Unsuspected pulmonary embolism in lung cancer patients: comparison of clinical characteristics and outcome with suspected pulmonary embolism. *Lung Cancer.* 2012;78(2):161-166. doi:10.1016/j.lungcan.2012.08.007
  123. Sun JM, Kim TS, Lee J, et al. Unsuspected pulmonary emboli in lung cancer patients: the impact on survival and the significance of anticoagulation therapy. *Lung Cancer.* 2010;69(3):330-336. doi:10.1016/j.lungcan.2009.11.015
  124. Niksic M, Redondo-Sanchez D, Chang YL, et al. The role of multimorbidity in short-term mortality of lung cancer patients in Spain: a population-based cohort study. *BMC Cancer.* 2021;21(1):1048. Published 2021 Sep 24. doi:10.1186/s12885-021-08801-9
  125. Janssen-Heijnen ML, Schipper RM, Razenberg PP, Crommelin MA, Coebergh JW. Prevalence of co-morbidity in lung cancer patients and its relationship with treatment: a population-based study. *Lung Cancer.* 1998;21(2):105-113. doi:10.1016/s0169-5002(98)00039-7
  126. Coebergh JW, Janssen-Heijnen ML, Post PN, Razenberg PP. Serious co-morbidity among unselected cancer patients newly diagnosed in the southeastern part of The Netherlands in 1993-1996. *J Clin Epidemiol.* 1999;52(12):1131-1136. doi:10.1016/s0895-4356(99)00098-0
  127. Søgaard M, Thomsen RW, Bossen KS, Sørensen HT, Nørgaard M. The impact of comorbidity on cancer survival: a review. *Clin Epidemiol.* 2013;5(Suppl 1):3-29. Published 2013 Nov 1. doi:10.2147/CLEP.S47150
  128. Islam KM, Jiang X, Anggondowati T, Lin G, Ganti AK. Comorbidity and Survival in Lung Cancer Patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;24(7):1079-1085. doi:10.1158/1055-9965.EPI-15-0036
  129. Navi BB, Reiner AS, Kamel H, et al. Risk of Arterial Thromboembolism in Patients With Cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(8):926-938. doi:10.1016/j.jacc.2017.06.047
  130. Giustozzi M, Curcio A, Weijs B, et al. Variation in the Association between Antineoplastic Therapies and Venous Thromboembolism in Patients with Active Cancer. *Thromb Haemost.* 2020;120(5):847-856. doi:10.1055/s-0040-1709527
  131. Herrmann J. Vascular toxic effects of cancer therapies. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(8):503-522. doi:10.1038/s41569-020-0347-2
  132. Zaborowska-Szmit M, Krzakowski M, Kowalski DM, Szmit S. Cardiovascular Complications of Systemic Therapy in Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Med.* 2020;9(5):1268. Published 2020 Apr 27. doi:10.3390/jcm9051268
  133. Mitchell JD, Cehic DA, Morgia M, et al. Cardiovascular Manifestations From Therapeutic Radiation: A Multidisciplinary Expert Consensus Statement From the International Cardio-Oncology Society. *JACC CardioOncol.* 2021;3(3):360-380. Published 2021 Sep 21. doi:10.1016/j.jacc.2021.06.003
  134. Steingart RM, Yadav N, Manrique C, Carver JR, Liu J. Cancer survivorship: cardiotoxic therapy in the adult cancer patient; cardiac outcomes with recommendations for patient management. *Semin Oncol.* 2013;40(6):690-708. doi:10.1053/j.seminoncol.2013.09.010
  135. Florido R, Daya NR, Ndumele CE, et al. Cardiovascular Disease Risk Among Cancer Survivors: The Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2022;80(1):22-32. doi:10.1016/j.jacc.2022.04.042
  136. Al-Kindi SG, Oliveira GH. Prevalence of Preexisting Cardiovascular Disease in Patients With Different Types of Cancer: The Unmet Need for Onco-Cardiology. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(1):81-83. doi:10.1016/j.mayocp.2015.09.009
  137. Kocher F, Fiegl M, Mian M, Hilbe W. Cardiovascular Comorbidities and Events in NSCLC: Often Underestimated but Worth Considering. *Clin Lung Cancer.* 2015;16(4):305-312. doi:10.1016/j.clcc.2014.12.007

---

Received – 07.04.2024, accepted for publication – 21.04.2024

**Corresponding author:** Serghei Guțu, e-mail: gutsu.sergiu.91@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:** Guțu S, Burlacu I, Maxim I. Cardiovascular risk in patients with non-small-cell lung cancer. *Arta Medica.* 2024;90(1):10-21.



DOI: 10.5281/zenodo.11106536

UDC: 616.36-002-07-08:618.3

# PERSPECTIVE ASUPRA HEPATITEI VIRALE E ÎN SARCINĂ

## PERSPECTIVE ON VIRAL HEPATITIS E IN PREGNANCY

Octavian Sajin<sup>1</sup>, dr. șt. med., Adela Țurcanu<sup>2</sup>, dr. hab. șt. med., Nina Iziumov<sup>1</sup>, dr. șt. med., Liudmila Stavinskaia<sup>2</sup>, Veaceslav Guțu<sup>1</sup>, Valentina Blaj<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Laboratorul Hepatite virale și infecții hemotransmisibile, Agenția Națională pentru Sănătate Publică, Chișinău, Republica Moldova

<sup>2</sup> IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

### Rezumat

**Obiective.** Acest articol de revizuire și analiză sistematică a literaturii de specialitate își propune ca scop evidențierea aspectelor noi ale infecției cu virusul hepatitei E în timpul sarcinii.

**Metode.** Pentru a realiza această revizuire a literaturii, s-au examinat 61 cercetări relevante publicate în reviste medicale și baze de date academice precum PubMed și Web of Science. Au fost incluse studii clinice, meta-analize și lucrări de revizuire care au investigat hepatita virală E în contextul sarcinii. Informațiile relevante privind epidemiologia, modalitățile de diagnostic și managementul hepatitei virale E în sarcină au fost sintetizate și analizate.

**Rezultate.** Principalele constatări ale articolului includ o creștere a preocupărilor legate de impactul hepatitei virale E în sarcină, cu riscuri asociate crescute de complicații hepatice și obstetricale. De asemenea, s-au evidențiat diverse modalități de diagnostic, inclusiv teste serologice și moleculare, împreună cu strategii de management care implică monitorizarea atentă a funcției hepatice și tratamentul simptomatic. În plus, s-a constatat că vaccinarea împotriva hepatitei virale E ar putea fi o opțiune promițătoare pentru reducerea riscurilor asociate cu această afecțiune în sarcină.

**Concluzii.** Articolul subliniază importanța diagnosticului precoce și a gestionării adecvate a hepatitei virale E în sarcină pentru a minimiza impactul negativ asupra mamei și copilului. De asemenea, se evidențiază necesitatea unor strategii eficiente de prevenire, cum ar fi vaccinarea și măsurile igienice, pentru a reduce riscurile asociate cu această afecțiune în timpul sarcinii.

**Cuvinte cheie:** hepatită virală E, sarcină, diagnostic, management, prevenire, terapie antivirală

### Summary

**Objectives.** This review article aims to highlight novel aspects of Hepatitis E Virus (HEV) infection during pregnancy through a systematic review and analysis of the existing literature.

**Methods.** To conduct this literature review, 61 relevant studies published in medical journals and academic databases such as PubMed and Web of Science were examined. Clinical studies, meta-analyses, and review articles investigating Hepatitis E virus in the context of pregnancy were included. Relevant information regarding epidemiology, diagnostic modalities, and management of Hepatitis E in pregnancy was synthesized and analyzed.

**Results.** The main findings of the article include a growing concern about the impact of Hepatitis E virus in pregnancy, with increased risks of hepatic and obstetrical complications. Additionally, various diagnostic modalities were identified, including serological and molecular tests, along with management strategies involving careful monitoring of liver function and symptomatic treatment. Moreover, vaccination against Hepatitis E virus was found to be a promising option for reducing the risks associated with this condition during pregnancy.

**Conclusions.** The article emphasizes the importance of early diagnosis and proper management of Hepatitis E virus during pregnancy to minimize the negative impact on the mother and the child. Furthermore, the need for effective prevention strategies, such as vaccination and hygiene measures, to reduce the risks associated with this condition during pregnancy is highlighted.

**Keywords:** hepatitis E virus, pregnancy, diagnosis, management, prevention, antiviral therapy

### Introducere

Virusul hepatitei E (VHE) este un agent infecțios emergent, care cauzează hepatită virală acută la nivel mondial. În fiecare an, sunt estimate peste 20,1 milioane de cazuri de infecție cu VHE la nivel global, rezultând în 70 000 de decese și 3000 de avorturi spontane [1]. Virusul hepatitei E a fost identificat pentru prima dată în anul 1978 în timpul unei epidemii din Valea Kashmir din nordul Indiei, cu 52 000 de cazuri de hepatită, soldate cu 17 000 de decese. Hepatita virală E (HVE), care apare sporadic sau ca focare de boală, a fost raportată în cel puțin 63 de țări [1].

Virusul hepatitei E este format dintr-un virion icosaedric, neînvelit, care conține un ARN cu polaritate pozitivă cu o singură catenă (figura 1).

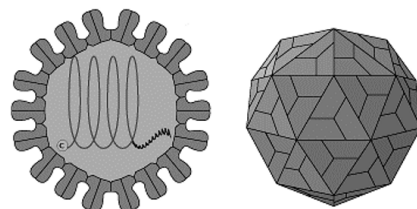


Figura 1. Imaginea schematică a virusului hepatitei E [2].

Genomul virusului hepatitei E prezintă 3 cadre de citire deschise numite ORF1, ORF2 și ORF3. ORF1 este cel mai lung cadru de citire la capătul 5' al genomului și codează o poliproteină nestructurală, care se transformă ulterior în proteine nestructurale implicate în replicarea și procesarea proteinelor virale (polimerază ARN dependentă de ARN, helicază ARN, metiltransferază, protează cu cisteină similară papainului). ORF2 codează proteina de capsidă majoră, iar ORF3 codează o fosfoproteină, care modulează activitățile celulare (figura 2) [3].

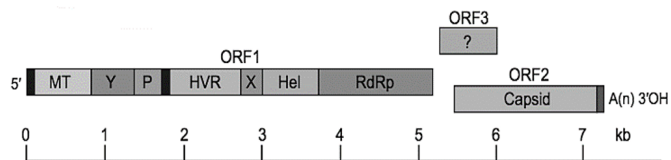


Figura 2. Diagrama schematică a organizării genomice a virusului hepatitei E [4].

VHE este clasificat în familia *Hepeviridae*. Această familie este împărțită în 2 genuri, *Orthohepevirus*, identificat la mamifere și păsări, și *Piscihepevirus* (identificat la păstrăv). Speciile din genul *Orthohepevirus* sunt clasificate după cum urmează: *Orthohepevirus A* cu izolări de la om, porc, mistreț, căprior, mangustă, șobolan, iepure și cămilă; *Orthohepevirus B* cu izolări de la pui; *Orthohepevirus C* include izolări de la bandicot mare, șoarece muscă asiatic, dihor și nurchă; și *Orthohepevirus D* cu izolări de la liliac. În cadrul speciilor

*Orthohepevirus A*, există în prezent 5 genotipuri descrise care infectează oamenii (G1, G2, G3, G4 și G7) și 3 genotipuri (G5, G6 și G8) care afectează doar animalele (figura 3) [5].

Genotipul 1 (G1) include tulpina umană din Birmania (prototip) și tulpinile din Asia, Orientul Mijlociu și Africa de Nord. Genotipul 2 (G2) este compus dintr-o tulpină umană mexicană (prototip) și mai multe tulpini izolate în focare din Africa. Genotipul 3 (G3) cuprinde tulpini umane și animale din SUA, țările europene, Argentina, Canada, Noua Zeelandă și Asia. Genotipul 4 (G4) include tulpini umane și animale identificate în Asia și Europa (figura 4). Genotipul (G7) cuprinde tulpini umane și animale (de la cămile). Date bibliografice referitoare la frecvența cu care G7 afectează oamenii sunt limitate, totuși, a fost descoperit recent la un pacient cu transplant de ficat din Orientul Mijlociu, care a consumat carne și lapte de cămilă. Sursele din literatura de specialitate susțin natura zoonotică a G3, G4 și G7 [7-9]. Una dintre caracteristicile genotipului 8 al virusului hepatitei E este faptul că secvențele sale derivate din cămilele bactriane sunt filogenetic distincte de toate celelalte genotipuri cunoscute. De asemenea, s-a sugerat, că genotipul 8a ar fi un recombinant între secvențele genotipului 7a (ORF1) și cele ale genotipului 1c (ORF2/3) [10, 11].

Printre cele opt genotipuri existente, genotipul 1 este mai virulent și responsabil pentru mortalitate crescută la femeile gravide.

Virusul hepatitei E provoacă în mod tipic o boală acută,

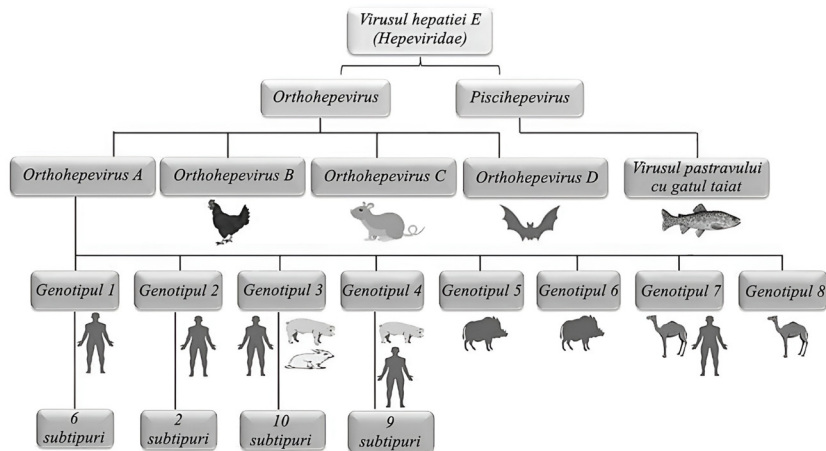


Figura 3. Reprezentarea schematică a taxonomiei virusului hepatitei E [6].

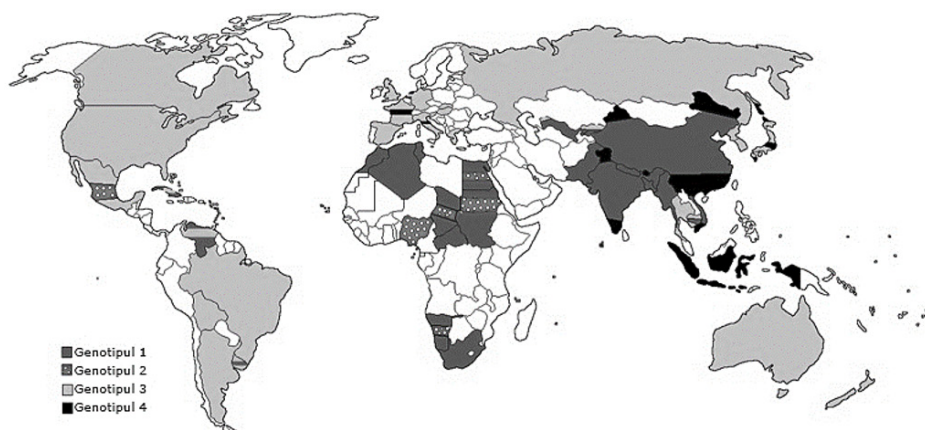


Figura 4. Distribuția geografică a genotipurilor virusului hepatitei E [12]

auto-limitantă, similară cu alte hepatite virale acute, cum ar fi hepatita A sau B, cu o rată de mortalitate de aproximativ 0,2% până la 1% în populația generală. Cu toate acestea, evoluția hepatitei E în timpul sarcinii este diferită față de infecția ușoară auto-limitantă descrisă în alte populații. În timpul sarcinii, infecția cu VHE poate avea un curs fulminant, ducând la insuficiență hepatică fulminantă, ruptură de membranele, avorturi spontane și decese intrauterine [13].

În timpul sarcinii, numărul de cazuri de boală severă și mortalitate cauzată de G1 sau G2 este foarte mare, în jur de 15% până la 20%. Complicațiile la gravidă, cum ar fi preeclampsia cu HELLP sindrom, hemoragia, insuficiența hepatică fulminantă, deces matern pot apărea într-o proporție ridicată. Nașterea prematură, avortul spontan ori stagnarea intrauterină a fătului au fost, de asemenea, raportate [14]. Acest articol de revizuire și analiză sistematică a literaturii de specialitate își propune ca scop evidențierea aspectelor noi ale infecției cu VHE în timpul sarcinii.

### Epidemiologie

Infecția cu virusul hepatitei E este una dintre principalele cauze ale hepatitei acute la nivel mondial. Datele epide-

miologice privind VHE în rândul femeilor însărcinate sunt limitate, în mare parte din cauza faptului că pacienții care prezintă simptome asemănătoare hepatitei sunt rar testați pentru HVE. Cu toate acestea, s-a estimat că infecția cu VHE ar putea fi responsabilă pentru 2400 până la 3000 de cazuri de avorturi spontane în fiecare an, în plus față de decesele fetale legate de morbiditatea maternă prenatală [15, 16].

Studiile observaționale au arătat că, în rândul femeilor însărcinate, VHE are o rată mai mare de insuficiență hepatică fatală, decât oricare dintre ceilalți agenți cunoscuți ai hepatitei virale [17, 18].

Pe baza distribuției geografice, au fost descrise două modele epidemiologice (figura 5). Boala a fost inițial descrisă ca fiind endemică în țările în curs de dezvoltare, totuși, acum se constată că este din ce în ce mai comună în țările industrializate. Hepatita virală E a fost considerată istoric o boală a țărilor în curs de dezvoltare, unde epidemiile sunt deosebit de comune din cauza lipsei de igienă a apei [19]. În aceste zone, unde VHE este endemic, insuficiența hepatică acută cauzată de infecția cu VHE este frecventă în timpul sarcinii pe fon de imunosupresie maternă, cu o rată de mortalitate asociată de până la 20% [14].

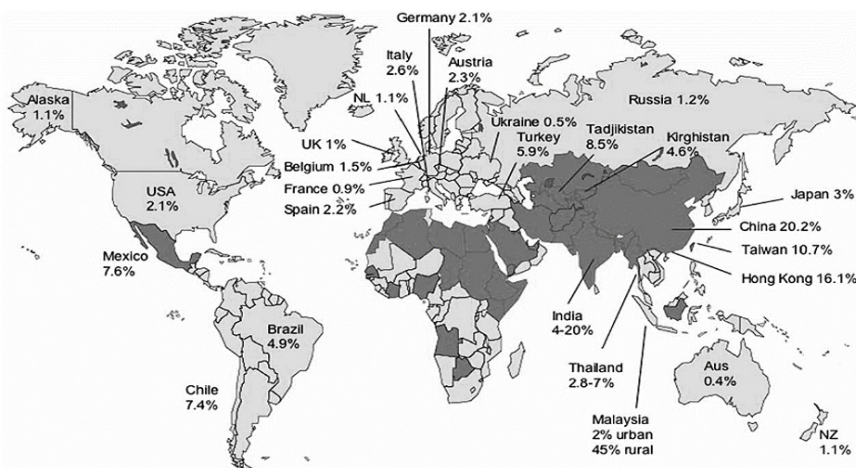


Figura 5. Zonele endemice pentru VHE și seroprevalența globală. [20]

Zonele colorate mai intens de pe hartă indică regiunile lumii, care sunt endemice pentru hepatita virală E și în care >25% din hepatita virală acută se datorează VHE. Peste această hartă sunt suprapuse ratele de seroprevalență a VHE din diferite țări, determinate în studii independente [20].

Studii din diferite regiuni ale subcontinentului indian au raportat că rata de prevalență a virusului hepatitic E în hepatita virală acută în timpul sarcinii variază între 58% și 86% [18].

În țările industrializate, infecția cu VHE era, de obicei, asociată cu călătoriile, care se întorceau din țările endemice. Cu toate acestea, în ultimii ani au fost raportate cazuri sporadice autohtone de infecție cu VHE cauzate de G3 și G4 [21, 22]. Primul caz în Europa de infectare cu virusul G3 la o femeie însărcinată în vârstă de 41 de ani a fost raportat în sud-estul Franței în anul 2012 [23]. Un caz similar, cu hepatită acută și transaminaze crescute, a fost raportat la o femeie însărcinată în vârstă de 27 de ani din Germania, devenind primul caz documentat de hepatită virală E dobândită local în țară [24].

Având în vedere aceste două cazuri și faptul că infecția cu VHE are un prognostic slab în rândul femeilor însărcinate, în special în trimestrul al treilea, s-a efectuat un studiu în Franța pentru a evalua prevalența infecției în timpul sarcinii. Rezultatele acestui studiu au arătat că, din cele 315 de participante-gravide, prevalența VHE a fost de 7,74% [25].

### Mecanismele de transmitere

Principalul mecanism de transmitere al VHE este cel fecal-oral. Transmiterea verticală intrauterină este deosebit de interesantă, deoarece ratele de transmitere de la mamă la copil variază între 23,3% și 50%, provocând nașteri premature și mortalitate prenatală [26]. Astfel, pe parcursul unei epidemii din Sudan (2010-2011), s-au raportat 14 decese intrauterine și 9 nașteri premature din 39 de femei însărcinate infectate [27].

Într-un studiu, au fost investigate 26 de femei însărcinate cu infecție cu VHE pentru a evalua modelul de transmitere verticală a infecției cu VHE. Cinci mame au decedat înainte



de naștere, două au avortat, patru au născut prematur, iar 15 au avut sarcină matură cu naștere normală. Din cei 19 nou-născuți evaluați, 12 au prezentat reactivitate pentru anti-HEV IgM și 10 au avut viremie. În total 15 (57,69%) aveau semnele unei infecții intrauterine cu VHE. Infecția cu VHE la nou-născuți s-a manifestat la șapte dintre aceștia ca hepatită icterică, hepatită anicterică la cinci dintre ei și doar icter la trei. Șase nou-născuți au decedat din cauza insuficienței hepatice, iar un nou-născut a decedat din cauza prematurității severe. Nouă copii infectați cu VHE, care au supraviețuit, au avut viremie de scurtă durată și niciunul nu a prezentat evidențe de hepatită cronică sau ciroză [28].

Recent s-a constatat că replicarea VHE are loc în placentă și este corelată cu mortalitatea fetală și maternă din cauza insuficienței hepatice acute [29]. Cu toate acestea, contribuția transmiterii verticale a VHE la morbiditatea și mortalitatea fetală și neonatală, necesită investigații suplimentare [5].

Dovezi privind transmiterea sexuală a VHE sunt rare, ceea ce înseamnă că sunt necesare studii suplimentare pentru a confirma acest mecanism de transmitere. Un studiu efectuat de Lanini et. al. [30] sugerează că populațiile homosexuale ar putea avea un risc mai mare de a contracta infecția cu VHE. Împreună cu aceste căi de transmitere, consumul de carne sălbatică și fructe de mare crude a fost descris ca factor de risc în transmiterea VHE [5].

### **Manifestări clinice**

Perioada de incubație a HVE variază între 2 și 8 săptămâni, iar simptomele acesteia pot fi destul de nespecifice, cum ar fi mialgia, artralgia, durerile abdominale sau vărsăturile, sau mai consistente cu hepatita, cum ar fi icterul, urina închisă la culoare și scaunele deschise la culoare [31].

Mansuy et al. (2009) au studiat 62 de cazuri confirmate de hepatită virală E acută, pe o perioadă de 5 ani, în sud-vestul Franței și au constatat că aproximativ 60% dintre pacienți au dezvoltat icter [32].

De fapt, rata de icter în cazul infecției acute cu VHE este probabil mult mai mică, având în vedere că majoritatea cazurilor nu sunt recunoscute sau diagnosticate. Nivelurile serice de alanină aminotransferază (ALT) și aspartat aminotransferază sunt semnificativ crescute, iar nivelurile de bilirubină pot, de asemenea, să crească [32].

În perioada de debut a bolii nu se atestă diferență între manifestările clinice la femeile însărcinate și cele neînsărcinate. Cu toate acestea, într-un timp scurt, până la 70% dintre femeile însărcinate infectate cu VHE tabloul clinic progresează către insuficiență hepatică acută, coagulare intravasculară diseminată (CID), encefalopatie și edem cerebral [34].

Un studiu de teren prospectiv realizat de Khuroo et al. (2003) a arătat că hepatita virală E s-a dezvoltat la 36 (17,3%) din 208 femei gravide, în comparație cu 71 (2,1%) din 3350 femei negravidă și 107 (2,8%) din 3822 bărbați. Insuficiența hepatică fulminantă s-a dezvoltat la 8 (22,2%) dintre cele 36 de femei gravide cu hepatită virală E. În contrast, niciuna dintre femeile negravidă nu a prezentat apariția insuficienței hepatice fulminante [34].

Mai multe complicații ale insuficienței hepatice fulmi-

nante, inclusiv edem cerebral, CID și encefalopatie, par să apară la o rată mai mare. Encefalopatia hepatică este cauza cea mai comună de deces în rândul acestor pacienți. În cazul instalării comei hepatice ca complicație a HVE, rata de deces atinge până la 100% dintre cazuri [35].

În funcție de severitatea simptomelor și de încărcătura virală, poate apărea mortalitate fetală și/sau maternă, în special în timpul celui de-al treilea trimestru. Nașterea prematură, greutatea extrem de mică la naștere, avortul spontan sau decesul fătului ori nou-născutului, sunt observate în 25% până la 56% dintre cazuri [31, 36].

O situație deosebită se atestă în Egipt, unde infecția cu VHE în timpul sarcinii nu este asociată cu o creștere a mortalității. Unii autori sugerează că acest lucru ar putea fi datorat unei virulențe mai scăzute a genotipului prevalent, deși acest lucru nu este încă confirmat [21].

Severitatea și rezultatul bolii în țările industrializate sunt, de asemenea, complet diferite, probabil din cauza asistenței medicale mai bune sau a unei severități mai reduse a bolii cauzate de G3 [31].

Diferențe menționate între manifestările clinice din diferite zone geografice indică asupra faptului că severitatea simptomelor este determinată de nivelul virulenței genotipului VHE infectant, astfel G1 și G2 fiind mai virulente decât G3 și G4, care în general cauzează infecții subclinice [6, 15, 31].

În sursele bibliografice sunt rare datele despre biopsiile hepatice în hepatita fatală provocată de VHE. Există diferențe în leziunile histologice descrise în literatură între cazurile de hepatită fulminantă din țările industrializate comparativ cu cele din zonele endemice, probabil datorită diferitelor genotipuri prevalente de VHE [5].

În cazurile endemice de hepatită virală E, s-au raportat frecvent cholangiolită mixtă și, în special, prezența agregatelor de celule Kupffer în zona acinară 3. În comparație cu virusul hepatitei A, pacientele cu HVE sunt cunoscute să aibă perioadă de coleastăză prelungită [37]. De asemenea, caracteristicile histologice cel mai des întâlnite în sursele bibliografice din țările endemice pentru HVE includ: necroza acută a hepatocitelor și inflamația hepatică de grade variabile, pseudorozetele hepatocitelor, coleastăza, proliferarea ductelor biliare și cholangita limfocitară, precum și prezența proeminenței celulelor Kupffer [38].

Combinăția altor infecții virale cu infecția cu virusul hepatitic E (VHE) poate crește rata de mortalitate. Se estimează că la pacienții, care suferă de boală hepatică cronică (de exemplu, infecție cu virusul hepatitei B), aceste infecții progresează adesea către insuficiență hepatică, cu o rată de mortalitate de 27% [39].

### **Patogenia HVE în timpul sarcinii**

Una dintre principalele schimbări în timpul sarcinii este reducerea imunității celulare, care se manifestă prin diminuarea CD4 și majorarea a CD8, ceea ce duce, prin urmare, la scăderea raportului CD4/CD8. De asemenea, schimbările în răspunsul imun matern se datorează parțial variațiilor semnificative ale nivelurilor hormonale, cu o creștere a progesteronului, estrogenului și gonadotropinei

corionice umane (figura 6) [13].

Studiile recente au evidențiat că majorarea nivelului acestor hormoni are un puternic efect supresiv asupra imunității mediate celular. De asemenea, acești hormoni intervin în apoptoza limfocitară prin intermediul NF-KB, un factor de transcripție dimeric esențial în multiple procese celulare, inclusiv în regenerarea hepatică și răspunsul imun. Modelul de șoarece knockout, lipsit de componenta p65 a NF-KB, a evidențiat apoptoză extinsă în ficat. Rezultate similare au fost observate și la pacientele gravide cu insuficiență hepatică fulminantă cauzată de hepatitele virale B, C și E, manifestând o suprimare semnificativă a p65 [40].

Conform lui Kar et al. (2008), absența p65 din complexul NF-KB a fost presupusă a fi responsabilă de deteriorarea fulminantă a ficatului. De asemenea, nivelul de expresie al NF-KB, reglat în mod fiziologic în jos în timpul sarcinii, joacă un rol crucial în protejarea fătului în această perioadă. Este important să menționăm că hormonii steroizi au un rol semnificativ în replicarea virală, crescând predispoziția la infecțiile virale [41].

Citokinele contribuie, de asemenea, la creșterea toleranței imune datorită secreției lor din placenta și celulele trofoblastice. În special, s-au observat niveluri ridicate de factor de creștere tumoral beta (TGF- $\beta$ ), interleukina 4 (IL-4) și IL-10, și s-a constatat că acestea sunt responsabile pentru inhibarea imunității mediate de celule. Pe de altă parte, celulele T sunt distinct reduse în timpul sarcinii timpurii, până în săptămâna a 20-a de gestație, ducând la un nivel redus al răspunsului imun. Această modulare a imunității mediate de celule pare să faciliteze retenția alogrefei fetale; totuși, aceasta afectează și răspunsul imun montat împotriva infecțiilor [42].

Pal et al. (2005) au studiat răspunsul imun celular la femeile însărcinate și neînsărcinate cu hepatită virală E acută și o populație martor. Acest studiu a arătat că femeile însărcinate infectate cu VHE au avut o supresie imună generalizată. Această constatare a fost caracterizată printr-o scădere a răspunsului limfocitar la fitohemaglutinină, împreună cu o dominanță Th2 predominantă în comparație

cu femeile neînsărcinate cu hepatită virală E și controalele sănătoase [43].

Diferite studii au arătat că stresul oxidativ joacă un rol în patogeneză infecției acute cu hepatită virală A, B și C. Glutathionul redus (GSH) este un important antioxidant/reductant endogen, iar toate virusurile hepatitice, prin deteriorarea ficatului, pot promova stresul oxidativ sistemic.

Glutathionul este mecanismul intracelular principal, care protejează împotriva stresului oxidativ în timpul infecției cu virusurile hepatitelor virale B și C [3].

În privința stresului oxidativ în infecția cu VHE, un studiu efectuat de Bhatnagar et al. (2016) a evaluat nivelul de GSH la pacientele însărcinate infectate cu VHE, concluzionând că infecția cu VHE agravează stresul oxidativ în timpul sarcinii. Acest studiu arată, de asemenea, că GSH ar putea juca un rol important în medierea unei serii de evenimente în timpul sarcinii. La rândul său, scăderea GSH poate crește susceptibilitatea la un rezultat nefavorabil în infecția cu VHE în timpul sarcinii [44].

Labrique et al. (2012) au arătat că anumiți factori cum ar fi: starea nutrițională, deficiențele de micronutrienți și lipsa acidului folic, pot afecta și ei răspunsul imun la infecția cu VHE la femeile însărcinate [45]. Pe de altă parte, Kmush et al. [46] în studiul lor concluzionează că deficiențele de micronutrienți, cauzate de o dietă inadecvată, și o povară mare a bolilor infecțioase pot duce la compromiterea imunității și la exprimarea dereglată a citokinelor. Această dereglare, la rândul său, poate duce la disfuncția sistemului imunitar, crescând astfel riscul de infecție cu VHE [46].

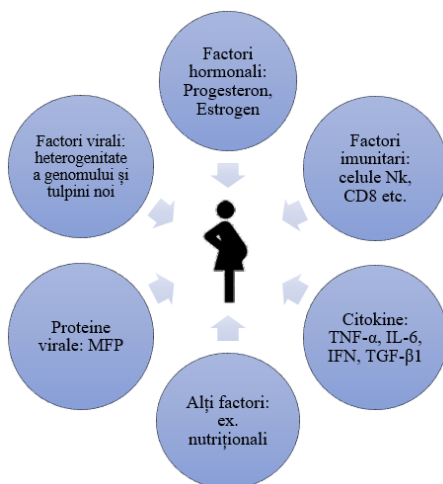
Astfel, factorii externi și genetici pot influența variabilitatea sistemului imunitar în timpul sarcinii, acest aspect putând contribui la disparitățile regionale în ceea ce privește incidența hepatitei virale E și severitatea acesteia în timpul gestației [37].

De asemenea, s-a constatat că infecția cu VHE poate acționa ca un catalizator pentru coagulopatie, sporind riscul de hemoragie postpartum, ceea ce contribuie la creșterea morbidității și mortalității materne în rândul femeilor infectate cu acest virus.

Puri et al. (2011) au realizat un studiu în New Delhi cu cazuri și controale de femei însărcinate în al treilea trimestru, cu hepatită virală E acută și coagulopatie, comparând pe cele care au suferit hemoragie postpartum cu femeile care nu au suferit. Femeile cu hemoragie postpartum aveau o probabilitate de 5 ori mai mare să fi experimentat encefalopatie hepatică, decât cele fără hemoragie postpartum, și erau și de 20 de ori mai susceptibile să fi suferit hemoragie gastrointestinală. În plus, s-a observat că o treime din femeile internate în spital cu infecții acute cu VHE au avut hemoragie postpartum [47].

Geng et al. (2013) au studiat mecanismele posibile prin care infecția cu VHE poate contribui la dereglarea coagulării și au sugerat că scăderea producției de fibrinogen poate induce hemostaza, cauzând ulterior epuizarea factorilor de coagulare [48].

Deși dovezile, care indică rate ridicate de morbiditate și mortalitate fetală și maternă, cauzate de VHE, decesele asociate cu HVE la femeile însărcinate, în special în absența



**Figura 6.** Ilustrația grafică a leziunilor hepatice induse de VHE în timpul sarcinii. Diferiți factori virali, hormonal, imunitari și starea nutritivă a unei femei pot juca roluri importante în timpul sarcinii [8].

icterului, s-ar putea să nu fie identificate și, prin urmare, să nu fie înregistrate ca atare. Astfel, un studiu realizat în Bangladesh de Gurley et al. a raportat o rată de prevalență mai mare decât era de așteptat (9,8% până la 25%) de icter și/ sau hepatită acută la femeile decedate în timpul sarcinii [49].

### Diagnostic

Diagnosticul de laborator precis al hepatitei virale E în sarcină, urmează aceleași reguli ca în populația generală. Se bazează pe teste directe, în principal detectarea ARN-ului VHE, folosind reacția de polimerizare în lanț (PCR) în probe de sânge sau fecale, și teste indirecte, care detectează anticorpii anti-HEV IgG și anti-HEV IgM prin ELISA în sânge [50].

#### Teste directe

Prezența ARN-ului VHE în probele de sânge sau fecale confirmă diagnosticul de hepatită virală E. Viremia este, în general, tranzitorie în hepatita acută. Apare în timpul perioadei de incubație și durează de la 18 la 21 zile după debutul simptomelor (figura 7). Virusul hepatitei E poate fi detectat mai devreme în scaun [51].

Pentru detectarea și cuantificarea ARN VHE prin PCR în anul 2012 Organizația Mondială a Sănătății a stabilit un standard internațional, care include o tulpină de VHE G3a cu o unitate de 250 000 UI/ml [52].

Datorită perioadei scurte de viremie, un rezultat negativ la PCR nu exclude infecția cu VHE. Reacția de polimerizare în lanț are un rol critic în cazurile de imunodepresie, când anti-HEV IgM este negativ sau seroconversia nu poate fi observată în cazuri foarte suspecte. De asemenea, utilizarea sa este recomandată pentru monitorizarea terapiei și pentru identificarea genotipului VHE [51].

Recent, a fost dezvoltată o metodă indirectă ELISA pentru detectarea antigenului VHE. Antigenul VHE apare în sânge simultan cu ARN VHE, dar scade rapid odată cu seroconversia (figura 7). Acest test ar putea fi utilizat în zonele în care tehnologia PCR nu este disponibilă, dar, deocamdată, detectarea ARN VHE nu poate fi înlocuită din cauza sensibilității mai scăzute a metodei ELISA [53].

#### Teste indirecte

Metoda de selecție pentru detectarea anti-HEV IgG și anti-HEV IgM este ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent*

*Assay*), care include antigene ale proteinei de capsidă virală (ORF2) și unele dintre testele, din proteina ORF3. Ambele tipuri de anticorpi sunt prezente în faza acută a bolii, iar IgM poate persista timp de până la 4 și chiar până la 5 luni (figura 7). Prezența anti-HEV IgM confirmă diagnosticul de infecție acută sau recentă. Anti-HEV IgG apare, de asemenea, la scurt timp după apariția simptomelor clinice, dar poate fi detectată în sânge timp de până la 14 ani [53].

O problemă controversată este performanța testelor ELISA disponibile comercial în prezent pentru detectarea anticorpilor anti-HEV. Deși majoritatea dintre ele pot diagnostica cu exactitate hepatita virală E, sensibilitatea variază între 50% și 100% [50]. Acest interval larg poate fi legat de antigenele derivate din genotipurile VHE incluse în test, unele dintre ele neputând detecta anticorpi împotriva altor genotipuri. Tehnologia de immunobloting a fost tradițional efectuată pe eșantioanele pozitive ELISA ca test de confirmare. Cu toate acestea, este considerată nesigură și nu se mai recomandă utilizarea ei în acest sens [54].

#### Teste rapide

În ultimii ani, au fost dezvoltate câteva teste rapide pentru detectarea anti-HEV IgM. Rezultatele sunt obținute în mai puțin de 60 de minute și nu este necesar echipament sau experiență. În ciuda numărului încă scăzut de studii, aceste teste arată o concordanță foarte bună cu testele ELISA clasice și sensibilitatea lor este comparabilă cu cea a PCR-ului. Unele din dezavantajele lor constau că se bazează pe antigene ale G1 și G2 [54].

### Alăptarea

Alăptarea este considerată sigură la femeile asimptomatice infectate cu VHE, în ciuda prezenței anticorpilor anti-HEV și a ARN-ului VHE în colostru. Cu toate acestea, este considerată nesigură dacă mama are boală hepatică acută sau o încărcătură virală crescută. În aceste cazuri, se recomandă hrănirea cu formule, deoarece există posibilitatea transmiterii prin supt din laptele matern infectat sau prin leziunile de pe mamelon [26, 55].

### Tratament

O problemă aparte o ridică opțiunile de tratament pentru femeile însărcinate, care fac hepatită virală E acută, mai

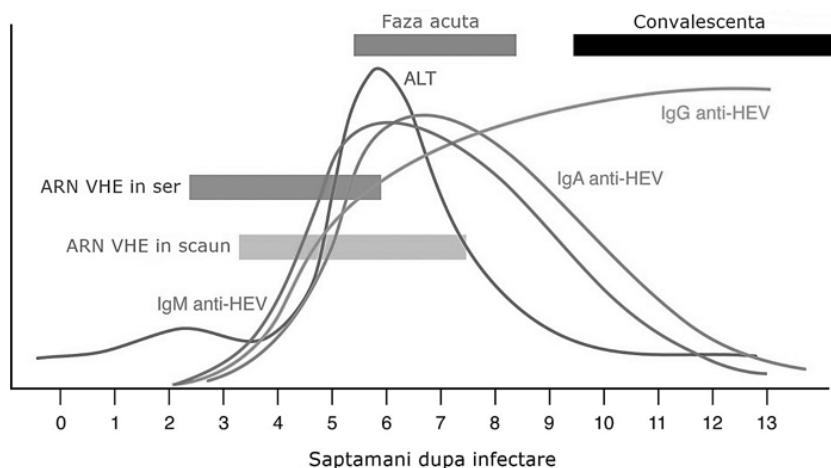


Figura 7. Evoluția evenimentelor în timpul infecției acute cu VHE [53]

ales în formă severă sau cu insuficiență hepatică, în aceste cazuri opțiunile de tratament ale hepatitei E acute sunt mult mai limitate. Deoarece tratamentul cu ribavirină a fost contraindicat la gravide din cauza potențialului teratogen asupra fătului.

Până în prezent nu s-a demonstrat eficacitatea ribavirinei în tratamentul pacientelor gravide cu hepatită severă. Cu toate acestea, Sinclair et al. (2017) au raportat absența teratogenității în tratamentul cu ribavirină la pacientele gravide infectate cu virusul hepatitei C și expuse direct sau indirect la ribavirină. Această descoperire poate fi parțial explicată prin absența efectelor teratogene ale ribavirinei în ultimul trimestru de sarcină, datorită finalizării organogenezei în primul trimestru de sarcină. Prin urmare, ribavirina poate fi sugerată pentru pacientele gravide infectate cu VHE în ultimul trimestru de sarcină în funcție de caz, ținând cont de rata foarte mare de mortalitate (aproape 20%) asociată infecției cu VHE în acea perioadă [56].

Ca alternativă, se poate aplica o monitorizare atentă a testelor de funcție hepatică și îngrijire de suport în tratamentul pacientelor gravide infectate cu VHE genotip 1 sau VHE genotip 2. Transplantul hepatic timpuriu ar trebui luat în considerare la pacienții indicați. Cu toate acestea, întreruperea sarcinii după indicații medicale cu scop terapeutic nu poate fi recomandat pe baza literaturii actuale [57].

### Prevenire

Există două elemente cheie pentru realizarea unei preveniri de succes: vaccinarea și măsurile sanitare. În prezent, în țara noastră, vaccinarea comercială împotriva hepatitei virale E nu este disponibilă. Totuși, un vaccin împotriva hepatitei virale E, care utilizează proteina de capsidă recombinantă, a demonstrat în studiile clinice de fază a doua și a treia, că este sigur și eficient în populația adultă generală [58, 59].

Vaccinul recombinant împotriva hepatitei virale E, primul de acest fel, a fost aprobat în China în decembrie 2011 sub numele de Hecolin®. Acest vaccin a fost evaluat la femeile însărcinate într-un studiu clinic de fază 3, în care au fost incluse 37 de femei în grupul Hecolin și 31 de femei în grupul placebo, care au primit în mod inadvertent vaccinul în timpul sarcinii. Vaccinul s-a dovedit a fi bine tolerat de către femeile însărcinate, cu rate de evenimente adverse similare cu cele observate la femeile neînsărcinate, cu care au

fost comparate. Din cele 37 de femei însărcinate din grupul Hecolin și 14 din grupul placebo activ au optat pentru avort voluntar. Au existat 18 și 17 nașteri vii în grupurile Hecolin și control activ, respectiv. Greutatea, lungimea corporală și vârsta gestațională a bebelușilor au fost comparabile în cele 2 grupuri. Cu toate acestea, dimensiunea eșantionului general a fost prea mică pentru a permite o declarație concluzivă cu privire la siguranța Hecolinului în rândul femeilor însărcinate și a bebelușilor lor [60].

Pe de altă parte, sunt dezvoltate și alte vaccinuri, iar pentru aceasta se efectuează studii pe animale. Un studiu recent, realizat de Josh et al. (2015), a evaluat un vaccin, care conținea proteina epitopului neutralizant recombinant încapsulată în liposom, la șoareci gestați. După administrarea unei singure doze la șoareci în ziua 7 a sarcinii, s-a concluzionat că vaccinul a fost sigur și foarte imunogenic [61].

Ținând cont de vulnerabilitatea deosebită a femeilor însărcinate infectate cu VHE, se impune realizarea de studii suplimentare pentru evaluarea siguranței vaccinurilor destinate utilizării în țările endemice.

Prin prisma măsurilor sanitare de prevenire, se recomandă ca femeile însărcinate (și nu numai), care călătoresc în țări endemice pentru VHE, să respecte cu strictețe precauțiile legate de alimentație și apă. Acestea includ consumul exclusiv de apă îmbuteliată, evitarea utilizării cuburilor de gheață în băuturi, precum și evitarea consumului de fructe și legume necurățate. Este recomandat să se spele cu atenție mâinile, fructele și legumele cu apă potabilă înainte de consum. De asemenea, ar trebui evitat consumul de carne prelucrată insuficient termic, provenită de la animale precum porci, mistreți sau cerbi [50].

### Concluzie

Hepatita virală E reprezintă o preocupare semnificativă pentru femeile însărcinate, având potențialul de a cauza complicații grave atât pentru mamă, cât și pentru făt și nou-născut. Deși, infecția cu VHE în timpul sarcinii poate duce la consecințe severe, încă există lacune în ceea ce privește diagnosticul, tratamentul și prevenirea acestei afecțiuni în rândul femeilor însărcinate. Studiile suplimentare sunt necesare pentru a înțelege mai bine impactul infecției cu VHE în timpul sarcinii și pentru a dezvolta strategii eficiente de gestionare și prevenire a acesteia în populația vulnerabilă.

### Bibliografie

1. Hepatitis E vaccine: WHO position paper, May 2015. *Wkly Epidemiol Rec.* 2015;90(18):185-200. (English, French)
2. Guu TS, Liu Z, Ye Q, et al. Structure of the hepatitis E virus-like particle suggests mechanisms for virus assembly and receptor binding. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(31):12992-12997. doi:10.1073/pnas.0904848106
3. Pérez-Gracia MT, Suay-García B, García M, Mateos-Lindemann ML. Hepatitis E: latest developments in knowledge. *Future Microbiol.* 2016;11:789-808. doi:10.2217/fmb-2016-0012
4. Meng XJ. Hepatitis E virus: animal reservoirs and zoonotic risk. *Vet Microbiol.* 2010;140(3-4):256-265. doi:10.1016/j.vetmic.2009.03.017
5. Pérez-Gracia MT, Mateos Lindemann ML, Caridad Montalvo Villalba M. Hepatitis E: current status. *Rev Med Virol.* 2013;23(6):384-398. doi:10.1002/rmv.1759
6. Thakur V, Ratho RK, Kumar S, Saxena SK, Bora I, Thakur P. Viral Hepatitis E and Chronicity: A Growing Public Health Concern. *Front Microbiol.* 2020;11:577339. Published 2020 Sep 29. doi:10.3389/fmicb.2020.577339
7. Lee GH, Tan BH, Teo EC, et al. Chronic Infection With Camelid Hepatitis E Virus in a Liver Transplant Recipient Who Regularly Consumes Camel Meat and Milk. *Gastroenterology.* 2016;150(2):355-7.e3. doi:10.1053/j.gastro.2015.10.048

8. Pérez-Gracia MT, Suay B, Mateos-Lindemann ML. Hepatitis E: an emerging disease. *Infect Genet Evol.* 2014;22:40-59. doi:10.1016/j.meegid.2014.01.002
9. Woo PC, Lau SK, Teng JL, et al. New Hepatitis E Virus Genotype in Bactrian Camels, Xinjiang, China, 2013. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(12):2219-2221. doi:10.3201/eid2212.160979
10. Smith DB, Izopet J, Nicot F, et al. Update: proposed reference sequences for subtypes of hepatitis E virus (species Orthohepevirus A). *J Gen Virol.* 2020;101(7):692-698. doi:10.1099/jgv.0.001435
11. Wang L, Teng JLL, Lau SKP, et al. Transmission of a Novel Genotype of Hepatitis E Virus from Bactrian Camels to Cynomolgus Macaques. *J Virol.* 2019;93(7):e02014-18. Published 2019 Mar 21. doi:10.1128/JVI.02014-18
12. Mirazo S, Ramos N, Mainardi V, Gerona S, Arbiza J. Transmission, diagnosis, and management of hepatitis E: an update. *Hepat Med.* 2014;6:45-59. Published 2014 Jun 3. doi:10.2147/HMER.S63417
13. Navaneethan U, Al Mohajer M, Shata MT. Hepatitis E and pregnancy: understanding the pathogenesis. *Liver Int.* 2008;28(9):1190-1199. doi:10.1111/j.1478-3231.2008.01840.x
14. Hussaini SH, Skidmore SJ, Richardson P, Sherratt LM, Cooper BT, O'Grady JG. Severe hepatitis E infection during pregnancy. *J Viral Hepat.* 1997;4(1):51-54. doi:10.1046/j.1365-2893.1997.00123.x
15. Rein DB, Stevens GA, Theaker J, Wittenborn JS, Wiersma ST. The global burden of hepatitis E virus genotypes 1 and 2 in 2005. *Hepatology.* 2012;55(4):988-997. doi:10.1002/hep.25505
16. Patra S, Kumar A, Trivedi SS, Puri M, Sarin SK. Maternal and fetal outcomes in pregnant women with acute hepatitis E virus infection. *Ann Intern Med.* 2007;147(1):28-33. doi:10.7326/0003-4819-147-1-200707030-00005
17. Acharya SK, Dasarathy S, Kumer TL, et al. Fulminant hepatitis in a tropical population: clinical course, cause, and early predictors of outcome. *Hepatology.* 1996;23(6):1448-1455. doi:10.1002/hep.510230622
18. Aziz AB, Hamid S, Iqbal S, Islam W, Karim SA. Prevalence and severity of viral hepatitis in Pakistani pregnant women: a five year hospital based study. *J Pak Med Assoc.* 1997;47(8):198-201.
19. Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS, et al. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology.* 1983;20(1):23-31. doi:10.1159/000149370
20. Chandra V, Taneja S, Kalia M, Jameel S. Molecular biology and pathogenesis of hepatitis E virus. *J Biosci.* 2008;33(4):451-464. doi:10.1007/s12038-008-0064-1
21. Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, Izopet J. Hepatitis E virus infection. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(1):116-138. doi:10.1128/CMR.00057-13
22. Lindemann ML, Gabilondo G, Romero B, de la Maza OM, Pérez-Gracia MT. Low prevalence of hepatitis E infection among pregnant women in Madrid, Spain. *J Med Virol.* 2010;82(10):1666-1668. doi:10.1002/jmv.21840
23. Anty R, Ollier L, Péron JM, et al. First case report of an acute genotype 3 hepatitis E infected pregnant woman living in South-Eastern France. *J Clin Virol.* 2012;54(1):76-78. doi:10.1016/j.jcv.2012.01.016
24. Tabatabai J, Wenzel JJ, Soboletzki M, Flux C, Navid MH, Schnitzler P. First case report of an acute hepatitis E subgenotype 3c infection during pregnancy in Germany. *J Clin Virol.* 2014;61(1):170-172. doi:10.1016/j.jcv.2014.06.008
25. Renou C, Gobert V, Locher C, et al. Prospective study of Hepatitis E Virus infection among pregnant women in France. *Virology.* 2014;11:68. Published 2014 Apr 9. doi:10.1186/1743-422X-11-68
26. Kumar RM, Uduman S, Rana S, Kochiyil JK, Usmani A, Thomas L. Sero-prevalence and mother-to-infant transmission of hepatitis E virus among pregnant women in the United Arab Emirates. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;100(1):9-15. doi:10.1016/s0301-2115(01)00448-1
27. Rayis DA, Jumaa AM, Gasim GI, Karsany MS, Adam I. An outbreak of hepatitis E and high maternal mortality at Port Sudan, Eastern Sudan. *Pathog Glob Health.* 2013;107(2):66-68. doi:10.1179/204773213Y.0000000076
28. Khuroo MS, Kamili S, Khuroo MS. Clinical course and duration of viremia in vertically transmitted hepatitis E virus (HEV) infection in babies born to HEV-infected mothers. *J Viral Hepat.* 2009;16(7):519-523. doi:10.1111/j.1365-2893.2009.01101.x
29. Bose PD, Das BC, Hazam RK, Kumar A, Medhi S, Kar P. Evidence of extrahepatic replication of hepatitis E virus in human placenta. *J Gen Virol.* 2014;95(Pt 6):1266-1271. doi:10.1099/vir.0.063602-0
30. Lanini S, Garbuglia AR, Lapa D, et al. Epidemiology of HEV in the Mediterranean basin: 10-year prevalence in Italy. *BMJ Open.* 2015;5(7):e007110. Published 2015 Jul 14. doi:10.1136/bmjopen-2014-007110
31. Sayed IM, Vercouter AS, Abdelwahab SF, Vercauteren K, Meuleman P. Is hepatitis E virus an emerging problem in industrialized countries?. *Hepatology.* 2015;62(6):1883-1892. doi:10.1002/hep.27990
32. Mansuy JM, Abravanel F, Miedouge M, et al. Acute hepatitis E in south-west France over a 5-year period. *J Clin Virol.* 2009;44(1):74-77. doi:10.1016/j.jcv.2008.09.010
33. Mast EE, et al. Viral hepatitis and liver disease. Springer; 1994. Hepatitis E among refugees in Kenya: minimal apparent person-to-person transmission, evidence for age-dependent disease expression, and new serologic assays; pp. 375-378
34. Khuroo MS, Kamili S. Aetiology, clinical course and outcome of sporadic acute viral hepatitis in pregnancy. *J Viral Hepat.* 2003;10(1):61-69. doi:10.1046/j.1365-2893.2003.00398.x
35. Khaskheli MN, Baloch S, Sheeba A, Baloch S. Acute Hepatitis E Viral Infection in Pregnancy and Maternal Morbidity. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2015;25(10):734-737. doi:10.2015/JCPSP.734737
36. Chaudhry SA, Verma N, Koren G. Hepatitis E infection during pregnancy. *Can Fam Physician.* 2015;61(7):607-608.
37. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 [published correction appears in *Lancet.* 2013 Feb 23;381(9867):628. AIMazroa, Mohammad A [added]; Memish,

- Ziad A [added]]. *Lancet*. 2012;380(9859):2095-2128. doi:10.1016/S0140-6736(12)61728-0
38. Agrawal V, Goel A, Rawat A, Naik S, Aggarwal R. Histological and immunohistochemical features in fatal acute fulminant hepatitis E. *Indian J Pathol Microbiol*. 2012;55(1):22-27. doi:10.4103/0377-4929.94849
39. Aslam A, Susheela A, Iriana S, Chan SS, Lau D. Acute hepatitis E superinfection leading to chronic hepatitis B reactivation. *BMJ Case Rep*. 2018;2018:bcr2017223616. Published 2018 Jun 10. doi:10.1136/bcr-2017-223616
40. Prusty BK, Hedau S, Singh A, Kar P, Das BC. Selective suppression of NF-kBp65 in hepatitis virus-infected pregnant women manifesting severe liver damage and high mortality. *Mol Med*. 2007;13(9-10):518-526. doi:10.2119/2007-00055.Prusty
41. Kar P, Jilani N, Husain SA, et al. Does hepatitis E viral load and genotypes influence the final outcome of acute liver failure during pregnancy?. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(10):2495-2501. doi:10.1111/j.1572-0241.2008.02032.x
42. Meeusen EN, Bischof RJ, Lee CS. Comparative T-cell responses during pregnancy in large animals and humans. *Am J Reprod Immunol*. 2001;46(2):169-179. doi:10.1111/j.8755-8920.2001.460208.x
43. Pal R, Aggarwal R, Naik SR, Das V, Das S, Naik S. Immunological alterations in pregnant women with acute hepatitis E. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20(7):1094-1101. doi:10.1111/j.1440-1746.2005.03875.x
44. Bhatnagar G, Sharma S, Kumar A, Prasad S, Agarwal S, Kar P. Reduced glutathione in hepatitis E infection and pregnancy outcome. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016;42(7):789-795. doi:10.1111/jog.12986
45. Labrique AB, et al. Immunologic dysregulation and micronutrient deficiencies associated with risk of intrapartum hepatitis E infections in pregnant Bangladeshi women. Wiley Online Library; 2012.
46. Kmush BL, Labrique A, Li W, et al. The Association of Cytokines and Micronutrients with Hepatitis E Virus Infection During Pregnancy and the Postpartum Period in Rural Bangladesh. *Am J Trop Med Hyg*. 2016;94(1):203-211. doi:10.4269/ajtmh.15-0238
47. Puri M, Patra S, Singh P, et al. Factors influencing occurrence of postpartum haemorrhage in pregnant women with hepatitis E infection and deranged coagulation profile. *Obstet Med*. 2011;4(3):108-112. doi:10.1258/om.2011.110031
48. Geng Y, Yang J, Huang W, et al. Virus host protein interaction network analysis reveals that the HEV ORF3 protein may interrupt the blood coagulation process. *PLoS One*. 2013;8(2):e56320. doi:10.1371/journal.pone.0056320
49. Gurley ES, Halder AK, Streatfield PK, et al. Estimating the burden of maternal and neonatal deaths associated with jaundice in Bangladesh: possible role of hepatitis E infection. *Am J Public Health*. 2012;102(12):2248-2254. doi:10.2105/AJPH.2012.300749
50. 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
51. Capai L, Charrel R, Falchi A. Hepatitis E in High-Income Countries: What Do We Know? And What Are the Knowledge Gaps?. *Viruses*. 2018;10(6):285. Published 2018 May 25. doi:10.3390/v10060285
52. Baylis SA, Hanschmann KO, Matsubayashi K, et al. Development of a World Health Organization International Reference Panel for different genotypes of hepatitis E virus for nucleic acid amplification testing. *J Clin Virol*. 2019;119:60-67. doi:10.1016/j.jcv.2019.05.006
53. Aggarwal R, Goel A. Advances in hepatitis E - I: virology, pathogenesis and diagnosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;10(9):1053-1063. doi:10.1080/17474124.2016.1185362
54. Sajin O, Isac M, Spînu C, et al. Seroprevalența markerilor infecțiilor virale hemotransmisibile la donatorii primari de sânge. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2019;4(82):347-351.
55. Chibber RM, Usmani MA, Al-Sibai MH. Should HEV infected mothers breast feed?. *Arch Gynecol Obstet*. 2004;270(1):15-20. doi:10.1007/s00404-002-0466-5
56. Sinclair SM, Jones JK, Miller RK, Greene MF, Kwo PY, Maddrey WC. The Ribavirin Pregnancy Registry: An Interim Analysis of Potential Teratogenicity at the Mid-Point of Enrollment. *Drug Saf*. 2017;40(12):1205-1218. doi:10.1007/s40264-017-0566-6
57. Kar P, Sengupta A. A guide to the management of hepatitis E infection during pregnancy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;13(3):205-211. doi:10.1080/17474124.2019.1568869
58. Zhu FC, Zhang J, Zhang XF, et al. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376(9744):895-902. doi:10.1016/S0140-6736(10)61030-6
59. Shrestha MP, Scott RM, Joshi DM, et al. Safety and efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine. *N Engl J Med*. 2007;356(9):895-903. doi:10.1056/NEJMoa061847
60. Wu T, Zhu FC, Huang SJ, et al. Safety of the hepatitis E vaccine for pregnant women: a preliminary analysis. *Hepatology*. 2012;55(6):2038. doi:10.1002/hep.25522
61. Joshi SS, Arankalle VA. Enhanced humoral response in pregnant mice immunized with liposome encapsulated recombinant neutralizing epitope protein of Hepatitis- E virus. *Viol J*. 2015;12:70. Published 2015 May 3. doi:10.1186/s12985-015-0302-8

Recepționat – 14.03.2024, acceptat pentru publicare – 30.04.2024

**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:** Articolul a fost realizat în cadrul subprogramului instituțional „Evaluarea prevalenței și riscurilor asociate infecției cu virusul hepatitei E la femeile însărcinate”, Codul subprogramului 130104, din cadrul Programului de stat pentru anii 2024-2027.

**Citare:** Sajin O, Țurcanu A, Iziumov N, Stavinskaia L, Guțu V, Blaj V. Perspective asupra hepatitei virale E în sarcină [Perspective on viral hepatitis E in pregnancy]. *Arta Medica*. 2024;90(1):22-30.



DOI: 10.5281/zenodo.11106874  
UDC: 616.36-004:616.36-003.93

# ESTE OARE POSIBILĂ RECOMPENSAREA ÎN CIROZA HEPATICĂ VIRALĂ?

## CAN WE SPEAK ABOUT RECOMPENSATION IN VIRAL LIVER CIRRHOSIS?

**Ecaterina Cebanu**, student doctorand

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

### Rezumat

**Obiective.** Scopul lucrării prezente constă în studierea mecanismelor de dezvoltare a fibrinogenezei și posibilitățile actuale de reversibilitate ale cirozei hepatice determinată de etiologie virală.

**Material și metode.** A fost efectuată o căutare în baza de date electronice PubMed, fiind luate în considerare articolele relevante, publicate în ultimii 13 ani. Termenii de căutare utilizați (în limba engleză) au fost: „recompensation of cirrhosis”, „reversal of fibrosis”, „fibrinogenesis”.

**Rezultate.** Hepatopatiile virale cu leziuni persistente în timp pot conduce la dezvoltarea fibrozei hepatice care, ulterior, poate culmina cu ciroza. Mecanismele fiziopatologice ale acestor procese posedă căi de semnalizare comune prin stimularea celulelor stelate hepatice în formele lor active, cu acumularea de colagen și alte componente ale matricei extracelulare. Ca proces final al acumulării are loc distrugerea structurilor hepatice cu scăderea funcției hepatice. Avalanșa de informații noi furnizează dovezi ale reversibilității fibrozei hepatice. Actualmente, conceptul de recompensare a cirozei hepatice implică un vădit interes pentru mecanismele care stau la baza fibrozei hepatice și a reversiei acesteia, care pot fi utilizate ca potențiale ținte de tratament pentru inhibarea fibrozei, dar datele de cercetare continuă să fie limitate. Controverse încă există în ceea ce privește timpul de evaluare, indicatorii de evaluare, factorii de influență și prognosticul pe termen lung al recompensării.

**Concluzii.** Recompensarea cirozei hepatice virale reprezintă o realitate. Multitudinea de date indică faptul că fibroza hepatică este un proces dinamic cu capacitate de recuperare și remodelare.

**Cuvinte cheie:** recompensarea cirozei, reversibilitatea fibrozei, fibrinogeneza

### Summary

**Objectives.** The purpose of the present paper is to study the mechanisms of development of fibrinogenesis and the current possibilities of reversibility of liver cirrhosis determined by viral causes.

**Materials and methods.** A structured search was performed in the PubMed electronic database, taking into account relevant articles, published in the last 13 years. The English terms used in search were: “recompensation of cirrhosis”, “reversal”, “fibrinogenesis”.

**Results.** Viral hepatopathies with persistent lesions over time can lead to the development of liver fibrosis which can later culminate in cirrhosis. The pathophysiological mechanisms of these processes possess common signaling pathways by stimulating hepatic stellate cells in their active forms, with the accumulation of collagen and other components of the extracellular matrix. As the final process of accumulation occurs, the liver structures are destroyed with a decrease in liver function. The avalanche of information provides evidence of the reversibility of liver fibrosis. Currently, the reward concept of liver cirrhosis implies a clear interest in the mechanisms underlying liver fibrosis and its reversal, which can be used as potential treatment targets to inhibit fibrosis, but research data continue to be limited. Controversy still exists regarding the timing of evaluation, evaluation indicators, influencing factors, and long-term prognosis of reward.

**Conclusions.** Reversal of viral liver cirrhosis is a reality. The multitude of data indicates that liver fibrosis is a dynamic process with a capacity for recovery and remodeling.

**Keywords:** recompensation of cirrhosis, reversibility of fibrosis, fibrinogenesis

### Introducere

Ciroza hepatică este consecința afectării cronice a ficatului prin inflamație, necroză parenchimatooasă, fibro/angiogeneză și modificări vasculare progresive. Odată stabilită, ciroza se caracterizează inițial prin absența simptomelor clinice și calitate acceptabilă a vieții până la apariția uneia sau mai multor manifestări clinice ale acesteia. Din descrierile foarte timpurii ale evoluției naturale a cirozei, boala a fost numită compensată în absența simptomelor și decom-

pensată în prezența acestora [1, 2]. Din punct de vedere clinic, unii pacienți cu ciroză decompensată demonstrează îmbunătățiri semnificative ale funcției hepatice și o reducere a complicațiilor legate de hipertensiunea portală ca rezultat al terapiilor etiologice eficiente. Pacienții fiind stabili pentru o lungă perioadă de timp, fără a dezvolta sindroame clinice, cum ar fi ascită, sângerări din varice esofagiene și gastrice, cât și encefalopatie hepatică, stare considerată – o „compensare” a cirozei decompensate [3].

## Materiale și Metode

A fost efectuată o căutare a lucrărilor științifice publicate începând cu anul 2011 în baza electronică de date MEDLINE folosind motorul de căutare PubMed și HINARI (*Health Internet Work Acces to Research Initiative*) – program Research4Life, fiind selectate articole în text integral, oferite de aceste platforme. Termenii de căutare utilizați (în limba engleză) au fost: „cirrhosis”, „recompensation of decompensated cirrhosis”, „virus suppression”, „reversal of fibrosis”. Au fost selectate articole originale, meta-analize, reviuiri sistematice, precum și capitole din cărți. Nu au fost stabilite limite de limbă, dar au fost prioritizate articolele în limba engleză. Adicional, a fost studiată bibliografia articolelor selectate, cu scopul de a găsi alte articole relevante la această temă. Au fost incluse lucrări științifice care se adresează mecanismului de dezvoltare a fibrozei, modalitatea posibilă de a o influența, caracterul bidirecțional al fibrozei și noul termen-concept în medicină – recompensarea cirozei.

## Rezultate și Discuții

După procesarea informației din bazele de date PubMed și HINARI, conform criteriilor de căutare, au fost selectate 45 de surse relevante, care au fost considerate reprezentative pentru materialul publicat la tema acestui articol de sinteză. Publicațiile, conținutul cărora nu reflectau subiectul abordat în articolul dat, deși au fost alese de programul de căutare, precum și articolele care nu au fost accesibile pentru vizionarea liberă, inclusiv în cadrul bibliotecii Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" și prin baza de date HINARI, au fost excluse din listă.

Annual, până la 4% din pacienții determinați cu ciroză hepatică pot dezvolta în continuare decompensare, cu prezență de ascită, encefalopatie hepatică sau hemoragie variceală, ducând la rate crescute de admiteri în spital, scăderea severă a calității vieții, rate mai mari de transplant hepatic, carcinom hepatocelular (HCC), mortalitate, și un prognostic mult rezervat [1]. Terapia antivirală existentă la moment poate suprima replicarea virusului hepatitei B (VHB) și D (VHD), poate rezolva infecția cu virusul hepatic C (VHC), astfel îmbunătățind funcția hepatică la pacienții cu ciroză decompensată și, ca rezultat, poate induce recompensare la unii pacienți, implicând și o schimbare în calitatea vieții acestora, prelungind timpul de supraviețuire, reducând povara bolilor legate de VHB, VHD și VHC [4, 5, 6].

**Definiția recompensării cirozei hepatice.** Decompensarea cirozei marchează punctul în care ficatul nu mai este capabil să funcționeze normal (simptomele devin evidente). Ultimii ani s-a propus ideea recompensării pentru persoanele care pot experimenta o îmbunătățire a funcției hepatice dacă este abordată cauza de bază a bolii hepatice (de exemplu, antivirale pentru ciroza virală, imunosupresoare în bolile autoimune etc.) [3, 6, 7]. Cu toate acestea, definițiile și criteriile explicite pentru recompensare nu au fost validate decât la cea mai recentă publicare a consensului BAVENO VII, care a susținut o definiție consensuală a recompensării: regresia, cel puțin parțială, a modificărilor structurale și funcționale ale cirozei după îndepărtarea etiologiei cirozei.

**Tabelul 1**

	<b>Criterii de recompensare a cirozei hepatice BAVENO VII</b>
1	Îndepărtarea/suprimarea/vindecarea etiologiei primare
2	Rezoluția ascitei (fără diuretice) Rezoluția encefalopatie (fără Lactuloză/Rifaximină) Absența hemoragiei variceale recurente (timp de cel puțin 12 luni)
3	Îmbunătățirea stabilă a testelor funcției hepatice - albumină - raportul internațional normalizat (INR) - bilirubină

*Criteriile Baveno VII prezentate mai sus, în tabelul nr. 1, necesită îndeplinirea tuturor celor trei elemente pentru stabilirea stării de recompensare [6, 7].*

Prin prisma articolelor publicate recent, procesul de recompensare a cirozei decompensate are la bază o capacitate hepatică prezervată cu posibilități de a îndeplini activitățile zilnice ca rezultat a unui tratament activ, etiologic, în absența complicațiilor legate de decompensare. Astfel că boala hepatică nu manifestă evoluție progresivă, conform indicilor clinici și de laborator, dar nu este bine definit criteriul temporal, respectiv durata de timp în menținerea stării de recompensare [3].

Pentru a înțelege posibila evoluție a cirozei, anterior numită proces pasiv, ireversibil, trebuie să privim fibrogenza prin prisma fiziopatologiei și mecanismelor moleculare de dezvoltare, ulterior interpretând și posibii factori implicați în procesul de regresie și aspectul dinamic al acestuia.

**În interiorul mecanismelor celulare și moleculare de la baza fibrozei hepatice și regresiei acesteia.** Interesul marcat al științei medicale în stoparea progresiei fibrozei hepatice în contextul creșterii morbidității și mortalității prin hepatopatii virale, a condus la acumularea de dovezi care semnificativ subliniază capacitatea ficatului de regenerare – legendar efectul Prometeu, gradul de regresie și restabilire al fibrozei către arhitectură normală, fenomen demonstrativ mai evident decât în alte țesuturi, chiar și în curs de boală hepatică avansată. Anterior procesul de fibrogenză era considerat un fenomen doar cu potențial strict progresiv, dar, în studiile clinice din ultimele decenii, la îndepărtarea agentului etiologic sau suprimarea acestuia, marcăm era bidirecționalității [7, 8]. Înțelegerea mecanică a procesului de elastozare, oferă informații despre mecanismele moleculare care stau la baza regresiei fibrozei hepatice. Postulatele rezoluției fibrozei pot fi recapitulate în: suprimarea sau rezolvarea agentului cauzal ce a indus leziuni hepatice cronice; eliminarea sau inactivarea miofibroblastelor; inactivarea răspunsului inflamator și inducerea căilor antiinflamatorii; degradarea matricei extracelulare (ECM) [8-11].

Hepatopatiile cu evoluție cronică impun existența unei leziuni celulare continue în prezența unei reacții inflamatorii, ca consecință cu activarea celulelor stelate hepatice (HSC) și depunerea crescută a ECM, fenomen cunoscut ca fibroză hepatică, în continuare explicat ca fibrogenză sau elastozare. Elastozarea hepatică (depunerea de colagen nedegradabil), de obicei apare în stadiul final al bolii, în evoluția spre ciroză cu alterări ale arhitecturii parenchimotoase și vasculare în prezența nodulilor regenerativi. Eliminarea sau blocarea



HSC activate și degradarea ECM, în prezența metamorfozei mediului inflamator poate marca reversibilitatea fibrozei, chiar și într-un stadiu tardiv. Ultimii ani intens se aplică tratamentele etiologice antivirale, încurajate de ghidurile Internaționale EASL – Asociația Europeană de studiu a Ficatului, APASL – Asociația Pacifico-Atlantică de studiu a ficatului, AASLD – Asociația Americană de studiu a ficatului, chiar și în faze avansate ale bolii, acest fapt a permis o perspectivă mai bună privind studiul procesului de elastozare, cu implicarea unui număr mare de studii clinice care vizează mecanismele formatoare ale fibrozei, capacitățile de remodelare hepatică și posibilitățile de reducere a gradului de fibroză (exemplu de la F4 la F3 sau chiar F2). În ultimele decenii de cercetare experimentală intensivă a devenit evident faptul că fibrogenza este un proces care necesită interacțiunea mai multor tipuri de celule care sunt declanșate de un spectru larg de citokine, chemokine și mediatori nonpeptidici incluzând specii reactive de oxigen (ROS), lipide mediatorii și hormoni. Hepatocitele, HSC activate, celulele endoteliale și imune, în special macrofagele, cooperează atât la stabilirea cât și la rezolvarea fibrozei hepatice [8, 13, 14]. Astfel, știința ne bucură cu progresele, și dezbate mitul existent anterior că ciroza hepatică nu se tratează, iar reversibilitatea fibrozei hepatice se transformă de la ficțiune la realitate [11, 12].

Fibroza hepatică este definită de un grup de experți ai Organizației Mondiale a Sănătății începând cu 1978 ca prezența excesului de colagen în țesutul hepatic, datorită formării excesive ale fibrelor noi. Caracterul său progresiv este legat de modificările arhitecturale ale ficatului, prin creșterea rigidității favorizând hipertensiunea portală, avansând spre ciroza hepatică și oferă un micromediu care predispune la cancer hepatic. Acest proces este calea finală comună a leziunilor hepatice cronice, odată avansată induce insuficiență funcțională asociată și dezvoltarea complicațiilor care pun viața în pericol [8]. Cu toate acestea, fibroza hepatică a fost subestimată și puțin cercetată până în anii 1980, când celulele stelate hepatice, anterior privite ca lipocite, au fost identificate ca celule principale producătoare de colagen în ficat. Odată cu trecerea timpului, mai multe poziții interesate în domeniu oferă o claritate în întreaga complexitate a procesului. Fibrogenza este inițiată de activarea HSC, care este celula efectoră primară care orchestrează depunerea ECM în structura ficatului. HSC sunt localizate în spațiul perisinusoidal dintre sinusoid și hepatocite, cunoscut sub numele de spațiul Disse [14, 15]. HSC-urile activează răspunsul imun prin secreția de citokine, chemokine și prin interacțiuni cu celulele imune. Activarea HSC poate fi provocată de o serie de factori inflamatori cronici ai ficatului, specii reactive de oxigen și citokine. HSC-urile activate sunt transformate în miofibroblaste, care au proprietăți profibrogene; ele secretă factor de creștere transformator  $\beta$ ,  $\alpha$  actină musculară netedă și colagen de tip I [13, 15]. Mecanismele fiziopatologice care contribuie la instalarea, progresia fibrozei hepatice sunt determinate de prezența inflamației hepatice, producerea și activarea ROS, activitatea citokinetică, implicarea reacțiilor imune hepatice, efectul disbiozei intestinale.

Inflamația Hepatică. Inflamația cronică este difuzorul central al fibrogenzei hepatice, prezentă în majoritatea bolilor hepatice cronice, inclusiv și cele virale [14]. Inflamația hepatică are ca rezultat activarea HSC prin mai mulți mediatori și căi, indiferent de etiologia sa. Stimularea paracrină inițială, inclusiv expunerea la corpurile apoptotice ale hepatocitelor deteriorate, poate, la rândul său, activa HSC-urile și le transformă în miofibroblaste. Peroxizii lipidici din celulele Kupffer conduc la activarea precoce și la modificări în ECM din jur [13, 15, 16]. Lipopolizaharidul activează semnalizarea receptorului Toll-like 4 în celulele Kupffer, ceea ce induce activarea factorului nuclear  $\kappa$ -amplificator al lanțului ușor al celulelor B activate - căii factorului de reglare a interferonului 3 și la activarea transcripțională ulterioară a citokinelor proinflamatorii, cum ar fi factorul de necroză tumorală  $\alpha$  și interferonul  $\gamma$  [15]. Această cale duce la disfuncția celulelor endoteliale, dereglarea schimbului de substanțe dizolvate între celulele învecinate, modificarea funcției hepatocitelor și deteriorarea ulterioară a celulelor non-parenchimotoase. Într-un studiu experimental, HSC-urile au arătat un fenotip mai activ, rate mai mari de proliferare și sinteza crescută de colagen atunci când au fost co-cultivate cu celule Kupffer sau hepatocite, în comparație cu cultura singulară [14, 17, 18].

Producerea ROS. Speciile de oxigen reactiv eliberate de celulele Kupffer și hepatocite pot crește stresul oxidativ în hepatocite, promovează apoptoza acestora și stimulează în continuare activarea HSC [15, 16]. ROS sunt generate în principal prin intermediul lanțului de transport de electroni mitocondriali sau prin activarea citocromului P450, nicotinamidă adeninucleotid fosfat oxidază (NADPH), xantin oxidază sau prin lezarea mitocondrială. Sinteza de ROS este influențată de activitatea NADPH oxidazei în HSC, macrofage și hepatocite, și de producția de oxid nitric în celulele Kupffer [14-16, 19]. Din punct de vedere clinic, există o inducție puternică a citocromului P450, care duce la creșterea ROS și leziuni pericentrale. NADPH oxidaza mediază leziunile hepatice și fibroza prin generarea de stres oxidativ [19].

Citokinele. Citokinele, factorul de creștere derivat din trombocite și factorul de creștere endotelial, induc transformarea HSC-urilor în miofibroblaste [10]. Angiotensina II, care este secretată de HSC, îmbunătățește proliferarea HSC și, la rândul său, contribuie la producerea de ECM [16]. Receptorul Canabinoid 1 este suprareglat în miofibroblaste sau HSC activate și crește fibroza hepatică. În schimb, receptorul Canabinoid 2 de pe aceste celule demonstrează un efect antifibrotic. Fenomen în continuare puternic sugestiv pentru regresia fibrozei. Leptina, care este un hormon adipogen circulant, promovează fibrogenza celulelor stelate, îmbunătățește expresia inhibitorului tisular al metaloproteinazei 1, își exercită acțiunea prin transducția semnalului Janus kinazei și suprimă receptorul  $\gamma$  activat de proliferatorul peroxizom. În plus, adipokinele contribuie și la manifestările hepatice ale obezității și fibrogenzei [14, 20]. Citokinele proinflamatorii funcționează ca celule prezentatoare de antigen, în cadrul procesului imun, producerea acestora fiind asigurată de HSC-urile activate,

modulând astfel sistemul imun adaptativ. Modularea activității celulelor inflamatorii și fibrogenice are loc printr-un randament de stimulare reciprocă pentru a amplifica fibroza. Mecanismul fiziopatologic dovedit științific ce reglează progresia și regresia fibrozei implică direct și indirect celulele endoteliale sinusoidale hepatice (LSEC), celulele Kupffer, hepatocitele, celulele natural killer (NK), celulele T, monocitele, colangiocitele, celulele ductale, fibroblastele portale [21]. În cadrul fibrozei perisinusoidale se asociază o activare intensă și implicit o proliferare LSEC cu direcție de producere ECM, inclusiv sinteza componentelor membranei bazale, fibronectina și colagenul interstițial de tip I. Proces final ce activează HSC cu producere de substanțe biologice active care induc vasoconstricția intrahepatică și promovează hipertensiunea portală în ciroză [20]. Deteriorarea hepatocitelor, care apare predominant în bolile hepatice, pur mecanic ca consecință a stresului oxidativ și endoplasmatic crescut, activarea lizozomală și deteriorarea mitocondrială, sunt un declanșator puternic pentru elastozare. Celulele NK induc apoptoza HSC prin producerea de interferon- $\gamma$ , deși această cale nu poate fi activată în stadiile avansate ale fibrozei hepatice [13, 14, 17].

Reacția imună în timpul inflamației sistemice și influența disbiozei intestinale. În timpul inflamației sistemice, răspunsul imun este inițiat atunci când bacteriile sunt introduse prin fluxul portal din lumenul intestinal. Modelele moleculare asociate patogenului (PAMP) de la organismele bacteriene enterice și modelele moleculare asociate leziunilor (DAMP) care provin din țesutul gazdă la leziune stimulează celulele imune înăscute. Recunoașterea imună a bacteriilor, a PAMP-urilor și ADN-ului bacterian are loc atât local în țesutul ganglionilor limfatici asociat intestinului cât și în ganglionii limfatici mezenterici precum și sistemic. Mai mult, celulele imune deja activate în ganglionii limfatici asociați intestinului și mezenterici pot intra în sângele periferic și pot răspândi răspunsul inflamator sistemic. DAMP-urile și particulele sterile, de asemenea eliberate din hepatocitele necrotice, ar putea contribui, și la declanșarea unui răspuns inflamator și a fibrozei [22, 23].

Remodelarea vasculară. Bazele remodelării patologice vasculare în contextul dezvoltării fibrozei hepatice sunt bine cunoscute și acceptate. Fenomenul de reorganizare structurală și geometrică a ficatului după formare de țesut fibros poate căpăta un caracter reversibil, explicat prin biomarkerii comuni activați și implicați inclusiv și în degradarea țesutului cicatriceal. Dacă procesul hepatic avansat la un moment prezintă reversibilitate, ar fi clinic util să recunoaștem acest moment sau măcar să identificăm determinanții acestui proces, iar datele histologice arhitecturale de remodelare ne-ar putea dirija [17, 23, 24].

Consecințele activării HSC. Într-un mediu patologic hepatic se inițiază un proces de remodelare a ECM, care, în continuare, capătă un caracter necontrolabil. HSC-urile, neutrofilele și macrofagele sunt direct implicate în degradare. Un alt set de enzime responsabile de degradarea ECM sunt metaloproteinazele matriceale. Consecința este evidentă – depunerea fibrelor mature de colagen în spațiul Disse, cu generare de țesut conjunctiv [17, 24]. Evoluția și posibilitățile

actuale ale studiilor experimentale se axează tot mai mult pe încercările de neutralizare sau eliminare a HSC-urilor deja activate prin apoptoză, argument forte pentru activarea căilor fibrinolitice, fenomen ce implică inactivarea, inclusiv a miofibroblastelor. La un răspuns viral susținut în cadrul hepatopatiilor virale se remarcă dispariția completă a acestor miofibroblaste. Dar există încă provocări la această etapă, înregistrate fiind un set de miofibroblaste ce pot evada din activarea apoptozei. Implicații semnificative la etapa dată posedă și activitatea genelor antiapoptotice [8, 14, 17].

Reversia leziunilor hepatice fibrotice este o realitate actuală dar dependentă de timp. Cu cât mai timpuriu se intervine cu un tratament etiologic, în absența rețelei matricei reticulare și angiogenezei marcate, se poate înregistra o arhitectură hepatică în aspect structural și geometric aproape normală. Aceasta este considerată cea mai bună formă de terapie antifibrotică și facilitează reglarea ulterioară endogenă a vindecării rănilor. Remodelarea ECM este crucială în determinarea reversiei fibrozei și restabilirea, cel puțin parțială, către o arhitectură normală, modificări observate chiar și în fibroza hepatică avansată sau ciroză [8-10, 24].

Fibroza regresivă? Recompensarea cirozei reprezintă o entitate de interes vădit medical, cu potențial de termen aplicat și în practica clinică. Bedossa și colab. [25] consideră că țesutul fibros hepatic poate manifesta posibilități de degradare. Hepatocitele pot înlocui țesutul conjunctiv fibrotic, iar arhitectura lobulară a ficatului poate valorifica calificativ de celulă normală. Factorii ce influențează reversibilitatea leziunilor hepatice avansate sunt determinați de durata injuriei hepatice și fibrozei hepatice (debutul recent al fibrozei prezintă o probabilitate mai mare de regresie), extensia și tipul celularității țesutului cicatrizant, determinanții genetici, factorii etiologici, vârsta pacientului [14, 25]. Actualmente ne confruntăm cu lipsa unor metode fiabile de măsurare a modificărilor pe termen lung ale fibrozei hepatice, fenomen cu aplicabilitate clinică, care ar putea influența mult tactica de abordare clinică a pacientului. Dinamismul marcat al modificărilor de elastozare hepatică ridică o dificultate în aprecierea minuțioasă, iar stadiul fibrozei Ishak și sistemul de notare al cirozei Laennec existente fiind considerate insuficient informative și depășite ca caracter informațional dinamic [2]. Standardul de aur pentru evaluarea fibrozei hepatice este/era biopsia hepatică, însă este o procedură invazivă cu un risc semnificativ, deși mic, de complicații care amenință viața. Și totuși, biopsiile reprezintă doar părți mici ale ficatului și nu ar putea fi o reprezentare totală. Dar, lungimea și calibrul sunt importante pentru un examen histopatologic adecvat. Variabilitatea interobserverului este o altă limitare potențială. Adițional la riscurile implicite nu poate fi procedura ideală pentru evaluarea succesivă a evoluției bolii. Ultimele decenii, se dă tribut mai mult metodelor non-invazive de apreciere elastografică în infecțiile virale hepatice cronice, iar necesitatea biopsiilor de rutină pre- și post-tratament este adesea doar adițională, la cerință individuală. În necesitate de a poseda un sistem de descriere histologic mai exhaustiv cu posibilități de reflectare a dinamismului, se dezvoltă un nou sistem de stadializare, Clasificarea Beijing, pentru evaluarea probelor

de biopsie de la pacienții cu hepatită virală cronică. Cea mai importantă noutate a clasificării Beijing este că include nu numai extinderea fibrozei, ci și calitatea, cu mențiuni de caracteristici predominant regresive versus progresive (sau echilibrat nedeterminat) – Scorul P-I-R. Acest scor reflectă echilibrul morfologic între caracterul progresiv și regresiv al fibrozei/cicatricilor. Gradarea activității necroinflamatorii și stadializarea fibrozei sunt simplificate în trei scale de puncte, predominant progresiv (a), nedeterminat (b) și predominant regresiv (c), cu reflectarea dinamicii evoluției. Modificările propuse sunt promovate pentru a simplifica activitatea anatomo-patologică de diagnostic general, de variabilă interobservațională, propunând criterii pentru distincție ca fiind mai precise, cu „zonele gri” semnificativ reduse ale sistemelor de stadializare anterioare [27, 38]. Medicina modernă asiatică tot mai mult penetrează spațiul hepatopatiilor virale, cu numeroase studii clinice, ghiduri recent aprobate, care reflectă primar asupra aspectului de compensare hepatică. Anul 2022 vine cu aprobarea Ghidului Clinic China pentru Diagnosticul și Tratamentul Cirozei, în care se regăsește o clasificare a bolii hepatice avansate, clinic divizată în patru perioade critice – perioadele compensatorii, decompensatorii, recompensatorii și inversarea cirozei. Criteriile pentru inversarea cirozei fibrotice includ o diminuare a stadiului fibrozei Ishak cu  $\geq 1$  sau un declin conform clasificării P-I-R după tratament cu satisfacerea ambelor criterii [3, 26].

#### **Dovezi clinice de recompensare a cirozei hepatice conform etiologiei**

Astăzi savanții privesc „dincolo de ciroza hepatică” și mizează nu pe abordarea pe termen scurt, dar reflectă la consecințele pe termen lung .

**VHB.** Infecția cronică cu virusul hepatic B (VHB) este o entitate frecvent întâlnită în practica clinică hepatologică, cazurile mondiale raportate de către Organizația Mondială a Sănătății fiind de peste 240 de milioane de persoane. Din aceste cazuri, o mică parte dezvoltă ciroză compensată în fiecare an, în lipsa tratamentului eficient [1]. Activitatea fibrogenică a VHB se argumentează prin activitatea sa virală, cu inducere de leziuni hepatice constante imun-induse, oferind ca răspuns regenerarea continuă a țesutului hepatic, dar dezorganizată. Mai mulți factori de risc pentru progresia fibrozei hepatice la pacienții cu VHB au fost cercetați, cum ar fi sexul masculin, vârsta înaintată, consumul de alcool, nivelurile ridicate de alaninaminotransferază, nivelul ADN VHB, asocierea cu VHC sau VHD. De asemenea, prezența HBeAg este cunoscută ca potențial de avansare a fibrozei hepatice. În prezent, există date clinice puține privind recompensarea cirozei decompensate indusă de VHB. Tratamentul antiviral existent de moment demonstrează ameliorare clinică și a indicilor de laborator, ca consecință cu îmbunătățirea funcției hepatice [3, 4, 28]. Eficacitatea terapiei antivirale, cât și dezvoltarea unor molecule noi de terapie, este un punct fierbinte în hepatologia actuală, drept dovadă servesc miile de studii științifice care se implică în ciroza hepatică virală. Pentru a vorbi într-o limbă comună, severitatea cirozei hepatice, continuă să se aprecieze con-

form scorurilor MELD și Child-Pugh-Turcotte (CPT) [4, 28-30] sau a incidenței HCC, transplantului hepatic și mortalității asociate complicațiilor acestora. Unii pacienți pot fi recompensați pentru ciroză, drept dovadă scorurile MELD și CPT sunt în descreștere după o terapie antivirală eficientă [3].

În pofida controlului replicării VHB pacienții cu ciroză continuă prezintă un risc variabil de a dezvolta HCC. În studiul publicat de Zhao și colab. se identifică faptul că 30-70% dintre pacienți au scoruri CPT semnificativ în regresie ca valoare, argument în favoarea recompensării în supresia virală continuă. Dar, în lipsa dovezilor histopatologice anterioare, cât și după terapie antivirală, nu se identifică mecanisme clare [4].

Cunoștințe primare despre terapia antivirală în hepatita indusă de VHB datează din anii 1980 prin înregistrarea și utilizarea interferonului (IFN). În studiile clinice prezentate următoarele decade, se demonstrează că terapia cu Peg-Interferon reduce progresia fibrozei la pacienții cu VHB forma HBeAg pozitivă, în special pentru cei care susțin seroconversia antiHBe, precum și la pacienții antiHBe pozitivi cu un răspuns virusologic/biochimic susținut [31, 32]. În baza celor menționate mai sus, s-a inițiat un studiu experimental *in vitro*, ce argumentează că terapia cu IFN- $\alpha$  posedă activitate fibrinolitice prin inhibarea producției de TGF- $\beta$ , reducerea activării HSC și stimularea apoptozei HSC-urilor [32, 33]. Efectul de remodelare în fibroza hepatică cercetat în studiul Friedman și colab., evidențiază că IFN- $\gamma$  exercită funcția fibrinolitice în hepatocite prin fosforilarea STAT-1, cu afectarea semnalizării TGF- $\beta$  [33]. Și nu doar terapia antivirală în format injectabil prezintă interes, dar și administrarea de analogi nucleozidici orali tot mai frecvent utilizată în hepatologie ne oferă dovezi de ameliorare a fibrozei hepatice și încetinire a ritmului de progresie a bolii. Utilizarea Lamivudinei în același studiu inițiat de Friedman, cu o durată de 3 ani, cu evaluare ulterioară în dinamică a lamelelor histologice obținute prin biopsie hepatică, indică clar inversarea cirozei la opt din unsprezece pacienți (73%) [33, 34]. Studiile publicate nu s-au limitat doar la terapiile cu IFN, Lamivudină. O alta moleculă de interes a fost Entecavirul, pe larg utilizat actual atât în hepatite, cât și în cadrul cirozei hepatice compensate, ca inhibitor mai potent al replicării virale. Ca argument al potenței, în utilizarea pe termen lung, acesta atestă îmbunătățiri semnificative histologice [3, 4, 28, 30, 34]. În hepatologia americană încă din anul 2017 se insistă pe terapia antivirală de durată, anual de la inițiere fiind apreciată dinamica clinică, de laborator, histologică prin teste non-invasive, evidențiind scoruri mai mici cu  $\geq 2$  puncte ale pacienților cu ciroză decompensată (scor CPT inițial de  $\geq 7$  puncte) [3, 4]. Ideal ar fi existența unui parametru standard, cuprinzător de evaluare a funcționalității hepatice, care ar servi la identificarea timpurie a pacienților cu „avantaj de compensare”. În așteptarea unor indici noi, de utilitate actuală rămâne scorul CPT, cu potențial de integrare a aspectelor de funcție și complicații, iar aplicarea poate servi și în scop de monitorizare. Pe lângă terapia antivirală, transplantul de celule, terapia anti-fibroză hepatică și terapia imunomodulatoare, sunt subiecte fierbinți de cercetare în tratamentul cirozei decompensate [33, 35].

Unul din cele mai mari studii clinice cu accent pe recompensare hepatică a cuprins mai mult de 3950 pacienți cu ciroză decompensată, conform Xiaomei Xu și colab. [27] cca 14% din pacienți au prezentat recompensare și 96% cu decompensare acută (1158 hemoragie variceală, 1715 infecție bacteriană, 104 encefalopatie hepatică, 423 ascită). Concordant cu analizele statistice prezentate în studiu, un relevant indicator de recompensare a fost nivelul de albumină serică (valoare normală considerată > 40 g/L). Din indicii ulteriori incluși care au prezentat semnificație clinică au fost selectați proteinele totale serice, nivelul hemoglobinei, procentul de bazofile, alanin aminotransferaza, raportul neutrofile-limfocite (NLR) și prezența diabetului zaharat ca potențial factor metabolic existent care poate influența evoluția bolii de bază. În dinamică, acești indici au fost evaluați prin curba ROC, cu rata de specificitate (86,9%) și sensibilitate semnificativ statistică (92,6%). Acuratețea modelului a fost de 0,92 (0,91–0,93). Cercetătorii propun acești indicatori drept variabile simple ce pot facilita procesul complex terapeutic, ca un supliment pentru clinicieni în a încuraja pacienții cu ciroză decompensată să recompenseze. Nivelul hemoglobinei poate servi drept predictor al evoluției cirozei hepatice. Astfel că un pacient cirotic anemic, cu o valoare sub 108 g/l, poate prezenta un prognostic mult rezervat în ciroza ambulatorie, cu risc de dezvoltare a posibilelor complicații ca ACLF (insuficiența hepatică acută pe fundal de cronică), HCC, mortalitate. Mecanismul poate fi explicat prin influența anemiei asupra disfuncției discirculatorii, ca consecință a stării hipotensive și tahicardice. Astfel că se insistă pe corijarea anemiei la un pacient cirotic, obiectiv care servește ca țarghet. O complicație frecvent întâlnită la pacienții respectivi sunt infecțiile, care implică în continuare risc de decompensare acută, deces. Fiziopatologic explicat prin alterarea răspunsului inflamator sistemic. Un obiectiv important și imperativ în terapie ar fi prevenirea infecțiilor fie de novo, fie recurente. Raportul neutrofile-limfocite regăsit în hemoleucograma de rutină utilizată ambulator, este componentă variabilă a inflamației sistemice, și ar reprezenta un factor predictiv pentru decompensare. Un NLR egal sau mai mare de cinci, este mai probabil să fie clasificat ca ciroză hepatică acută decompensată [27, 39]. În altă ordine de idei, ca țintă terapeutică, celulele stem au fost propuse ca o alternativă la transplantul de celule hepatice. Ideea în sine fiind atractivă pentru comunitatea științifică, datorită disponibilității lor ridicate, calității celulare bune și posibilității de a le utiliza în transplantul de celule autologe. Tratamentul de inhibare a fibrozei hepatice este, de asemenea, un punct central al tratamentului cirozei. Celulele stela hepatice rămân veriga centrală a fibrozei hepatice, urmărită în posibilitățile terapeutice progresive [35].

**VHC.** Eliminarea virusului hepatic C (VHC) este un obiectiv major care poate fi atins cu terapia antivirală orală (DAA) – antivirale cu acțiune directă, indiferent de stadiul bolii hepatice. Pacienții care obțin vindecare virusologică cu răspuns virusologic susținut (RVS) au rezultate mai bune și evoluție clinică mai satisfăcătoare decât cei care nu au RVS, indiferent de evoluție. Beneficiul hepatic suprem al *clearance*-ului viral este proporțional cu clasa funcțională a

bolii hepatice atinsă de pacient în momentul tratamentului. Eliminarea virală va avea, în cele din urmă, un impact general mai mare, atât în ceea ce privește supraviețuirea, cât și calitatea generală a vieții, dacă este obținută în stadiile incipiente ale bolii hepatice înainte de apariția unei fibroze semnificative. Cura virusologică va reduce, dar nu va elimina, riscul apariției evenimentelor bolii la pacienții cu boală hepatică fibrotică, în special în stadiul de ciroza avansată compensată (cACLD) și cu atât mai mult după decompensare [36]. Barbosa și colab. [37] a efectuat un studiu la pacienții cu ciroză cu RVS după tratament. Pacienții (n=104) au fost evaluați folosind scoruri ale funcției hepatice, metode indirecte de fibroză, alfa-fetoproteină (AFP) și feritină la baza t și sfârșitul tratamentului cu succes virusologic (t-SVR). Au fost observate rezultate pozitive semnificative din punct de vedere statistic la toți parametrii: s-a observat o scădere semnificativă a scorului MELD, AFP, feritinei, APRI, FIB-4 și rigidității hepatice în elastografia hepatică [36-38].

**VHD.** Infecția cu virusul hepatic Delta (VHD) este considerată cea mai gravă formă de infecție cu hepatită virală umană, asociată cu o progresie rapidă spre ciroză și un risc crescut de HCC. Unii cercetători recunosc despre implicarea virală dublă în progresia procesului hepatic, atribuind acest rol atât VHB, cât și VHD. Totuși, sunt cercetări care sugerează despre contribuția VHD separat în progresia fibrozei hepatice. Deși, în prezent, sunt investigate mai multe ținte terapeutice pentru VHD, există încă opțiuni limitate de tratament disponibile, iar transplantul hepatic (LT) rămâne o considerație importantă în rândul acestor pacienți [40-42]. Este de preferat o abordare agresivă a utilizării LT la pacienții infectați cu VHD. Profilaxia standard cu acizi nucleici (NA) cu barieră înaltă și Imunoglobulina VHB (HBVIg), oferă un control virologic optim în HDV cu LT. Cu toate acestea, HBVIg sunt costisitoare și este încurajată anularea lor și folosirea doar NA profilactic. Această strategie pare fezabilă și la fel de reușită, meritând o evaluare suplimentară în domeniu [45]. Chirurgii transplantologi și hepatologii sunt în continuare preocupați de reinfectia cu VHD post LT, dar există reticențe în a schimba tactica de profilaxie, noile terapii împotriva VHD câștigă amploare și sperăm că ne vor proteja de o recidivă clinică improbabilă a VHD [42, 43]. Astfel, în contextul pacienților posttransplant, există șanse de recompensare probabilă, dat fiind evoluția clinică bună și improbabilitatea reactivării [43].

**Strategii potențiale pentru a accelera inversarea fibrozei în studiile preclinice și clinice.** Hepatopatiile virale, care sunt în continuă ascensiune ca frecvență, cu un potențial semnificativ de progresie către boli hepatice cronice avansate, impun științei medicale actuale un imperativ de studiere a mecanismelor fiziopatologice în fibrogeneză, ca țintă servind posibilitatea implementării conceptului nou de medicație antielastozare – fibrinoliză. Literatura de specialitate scoate în evidență și detaliază noțiunile cunoscute, cu speranța accelerării progresului în domeniu [8, 39, 44]. Capacitatea remarcabilă hepatică de remodelare, de degradare a țesutului conjunctiv cicatricial format, cu dovezi argumentate ca rezultat al eficacității terapiei antivirale în cadrul hepatopatiilor virale, vine cu

o nevoie imperioasă de propunere, studiere, și, evident, ulterior aplicare de terapii capabile să mimeze capacitatea endogenă regeneratoare a ficatului. După cum bine se știe, calea de studiere a unui medicament parcurge diferite etape, de la descoperirea și conceptul medicamentului, cercetare preclinică ca idee de prototip, calea spre aprobare, cu inițiere de studii clinice, neapărat urmează revizuirea, iar ca etapă finală este monitorizarea siguranței post-piață. Deși drumul de la concept la realizare finală este unul lung, suntem dedicați obținerii unor rezultate semnificative și promițătoare. Ca imperativ ar fi selecția mai minuțioasă a modelelor predictive *in vitro* și *in vivo*. Cu o implicare minim posibilă a metodelor invazive care stabilesc dinamica fibrozei, substituție posibilă, marcată de modele de patologie digitală automată și inteligența artificială, în curs de validare pentru a capta mai multe informații de prognostic din biopsiile hepatice și pentru a cuantifica mai bine răspunsul la terapii. Consolidarea legăturii dintre evoluția clinică și aspectul histologic vor conduce către progres în aspectul practic. Sumar, acestea și alte progrese vor consolida și eficientiza studiile clinice și vor lega mai bine răspunsurile histologice la rezultatele clinice [45].

Sensibilizarea medicilor practicieni către posibilitățile de reversibilitate a cirozei hepatice impune și o atenție deosebită față de evoluția bolii. O stare de regresie este mai

probabilă la pacienții cu antecedente de boală de scurtă durată și funcție hepatică bine preservată. Îmbunătățirea sau dispariția leziunii hepatice cronice subiacente s-ar prezenta ca o condiție imperativă pentru reversia cirozei, de aceea, în continuare, mizăm pe molecule noi de terapie antivirală, care să dovedească eficiență în rezolvare și nu doar în supresie. Recompensarea este probabil un proces lent, care începe la scurt timp după ce leziunea hepatică a fost depășită și poate dura câțiva ani, cazuistic s-ar prezenta ca un eveniment spontan [44].

### Concluzii

Recompensarea cirozei reprezintă o realitate în studiile clinice, iar în medicina actuală nu prezintă un concept nou. Progresul medical științific din ultimul deceniu explică mecanismele de dezvoltarea a fibrozei hepatice. Terapiile etiologice în contextul hepatopatiilor virale duc la suprimarea sau vindecarea infecției virale, susținând astfel ipoteza reversibilității fibrozei hepatice, ca proces dinamic bidirecțional care are o capacitate inerentă de recuperare și remodelare. Deși reversia fibrozei pare o abordare încurajatoare pentru tratamentul bolilor hepatice cronice, sunt necesare studii suplimentare pentru a înțelege mai bine mecanismele care stau la baza acestui proces și pentru a identifica noi ținte terapeutice.

### Bibliografie

1. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis [published correction appears in J Hepatol. 2018 Nov;69(5):1207]. J Hepatol. 2018;69(2):406-460. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.024
2. D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, et al. New concepts on the clinical course and stratification of compensated and decompensated cirrhosis. Hepatol Int. 2018;12(Suppl 1):34-43. doi:10.1007/s12072-017-9808-z
3. Zhao H, Wang Q, Luo C, Liu L, Xie W. Recompensation of Decompensated Hepatitis B Cirrhosis: Current Status and Challenges. Biomed Res Int. 2020;2020:9609731. Published 2020 Sep 21. doi:10.1155/2020/9609731
4. Young K, Liu B, Bhuket T, et al. Long-term trends in chronic hepatitis B virus infection associated liver transplantation outcomes in the United States. J Viral Hepat. 2017;24(9):789-796. doi:10.1111/jvh.12703
5. Nagaoki Y, Aikata H, Daijyo K, et al. Risk factors for exacerbation of gastroesophageal varices and portosystemic encephalopathy during treatment with nucleos(t)ide analogs for hepatitis B virus-related cirrhosis. Hepatol Res. 2018;48(4):264-274. doi:10.1111/hepr.12996
6. Wang Q, Zhao H, Deng Y, et al. Validation of Baveno VII criteria for recompensation in entecavir-treated patients with hepatitis B-related decompensated cirrhosis. J Hepatol. 2022;77(6):1564-1572. doi:10.1016/j.jhep.2022.07.037
7. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension [published correction appears in J Hepatol. 2022 Apr 14;:]. J Hepatol. 2022;76(4):959-974. doi:10.1016/j.jhep.2021.12.022
8. Caligiuri A, Gentilini A, Pastore M, Gitto S, Marra F. Cellular and Molecular Mechanisms Underlying Liver Fibrosis Regression. Cells. 2021;10(10):2759. Published 2021 Oct 15. doi:10.3390/cells10102759
9. Cordero-Espinoza L, Huch M. The balancing act of the liver: tissue regeneration versus fibrosis. J Clin Invest. 2018;128(1):85-96. doi:10.1172/JCI93562
10. Jun JI, Lau LF. Resolution of organ fibrosis. J Clin Invest. 2018;128(1):97-107. doi:10.1172/JCI93563
11. Karsdal MA, Nielsen SH, Leeming DJ, et al. The good and the bad collagens of fibrosis - Their role in signaling and organ function. Adv Drug Deliv Rev. 2017;121:43-56. doi:10.1016/j.addr.2017.07.014
12. Zoubek ME, Trautwein C, Strnad P. Reversal of liver fibrosis: From fiction to reality. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2017;31(2):129-141. doi:10.1016/j.bpg.2017.04.005
13. Campana L, Iredale JP. Regression of Liver Fibrosis. Semin Liver Dis. 2017;37(1):1-10. doi:10.1055/s-0036-1597816
14. Jung YK, Yim HJ. Reversal of liver cirrhosis: current evidence and expectations. Korean J Intern Med. 2017;32(2):213-228. doi:10.3904/kjim.2016.268
15. Mormone E, George J, Nieto N. Molecular pathogenesis of hepatic fibrosis and current therapeutic approaches. Chem Biol Interact. 2011;193(3):225-231. doi:10.1016/j.cbi.2011.07.001
16. Kisseleva T, Brenner DA. Role of hepatic stellate cells in fibrogenesis and the reversal of fibrosis [published correction appears in J Gastroenterol Hepatol. 2008 Mar;23(3):501-2]. J Gastroenterol Hepatol. 2007;22 Suppl 1:S73-S78. doi:10.1111/j.1440-1746.2006.04658.x

17. Mallat A, Lotersztajn S. Reversion of hepatic stellate cell to a quiescent phenotype: From myth to reality?. *J Hepatol.* 2013;59(2):383-386. doi:10.1016/j.jhep.2013.03.031
18. Iwakiri Y. Nitric oxide in liver fibrosis: The role of inducible nitric oxide synthase. *Clin Mol Hepatol.* 2015;21(4):319-325. doi:10.3350/cmh.2015.21.4.319
19. Thabut D, Shah V. Intrahepatic angiogenesis and sinusoidal remodeling in chronic liver disease: new targets for the treatment of portal hypertension?. *J Hepatol.* 2010;53(5):976-980. doi:10.1016/j.jhep.2010.07.004
20. Schuppan D, Kim YO. Evolving therapies for liver fibrosis. *J Clin Invest.* 2013;123(5):1887-1901. doi:10.1172/JCI66028
21. Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol.* 2014;61(6):1385-1396. doi:10.1016/j.jhep.2014.08.010
22. Song Y, Zhao Y, Wang F, Tao L, Xiao J, Yang C. Autophagy in hepatic fibrosis. *Biomed Res Int.* 2014;2014:436242. doi:10.1155/2014/436242
23. Lakner AM, Steuerwald NM, Walling TL, et al. Inhibitory effects of microRNA 19b in hepatic stellate cell-mediated fibrogenesis. *Hepatology.* 2012;56(1):300-310. doi:10.1002/hep.25613
24. Michalopoulos GK, Bhushan B. Liver regeneration: biological and pathological mechanisms and implications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18(1):40-55. doi:10.1038/s41575-020-0342-4
25. Bedossa P. Reversibility of hepatitis B virus cirrhosis after therapy: who and why?. *Liver Int.* 2015;35 Suppl 1:78-81. doi:10.1111/liv.12710
26. Sun Y, Zhou J, Wang L, et al. New classification of liver biopsy assessment for fibrosis in chronic hepatitis B patients before and after treatment. *Hepatology.* 2017;65(5):1438-1450. doi:10.1002/hep.29009
27. Xu X, Wang H, Zhao W, Wang Y, Wang J, Qin B. Recompensation factors for patients with decompensated cirrhosis: a multicentre retrospective case-control study. *BMJ Open.* 2021;11(6):e043083. Published 2021 Jun 23. doi:10.1136/bmjopen-2020-043083
28. Jang JW, Choi JY, Kim YS, et al. Effects of Virologic Response to Treatment on Short- and Long-term Outcomes of Patients With Chronic Hepatitis B Virus Infection and Decompensated Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(12):1954-1963.e3. doi:10.1016/j.cgh.2018.04.063
29. Lee SK, Song MJ, Kim SH, et al. Safety and efficacy of tenofovir in chronic hepatitis B-related decompensated cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2017;23(13):2396-2403. doi:10.3748/wjg.v23.i13.2396
30. Li M, Zong Z, Xiong X, et al. Ascites re-compensation in HBV-related first decompensated cirrhosis after anti-viral therapy. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;12:1053608. Published 2023 Jan 12. doi:10.3389/fcimb.2022.1053608
31. Liaw YF. Reversal of cirrhosis: an achievable goal of hepatitis B antiviral therapy. *J Hepatol.* 2013;59(4):880-881. doi:10.1016/j.jhep.2013.05.007
32. Papatheodoridis GV, Petraki K, Cholongitas E, Kanta E, Ketikoglou I, Manesis EK. Impact of interferon-alpha therapy on liver fibrosis progression in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B [published correction appears in *J Viral Hepat.* 2005 Jul;12(4):443]. *J Viral Hepat.* 2005;12(2):199-206. doi:10.1111/j.1365-2893.2005.00582.x
33. Higashi T, Friedman SL, Hoshida Y. Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis. *Adv Drug Deliv Rev.* 2017;121:27-42. doi:10.1016/j.addr.2017.05.007
34. Schiff ER, Lee SS, Chao YC, et al. Long-term treatment with entecavir induces reversal of advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(3):274-276. doi:10.1016/j.cgh.2010.11.040
35. Iansante V, Chandrashekrana A, Dhawan A. Cell-based liver therapies: past, present and future. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2018;373(1750):20170229. doi:10.1098/rstb.2017.0229
36. Calvaruso V, Craxi A. Hepatic benefits of HCV cure. *J Hepatol.* 2020;73(6):1548-1556. doi:10.1016/j.jhep.2020.08.006
37. Barbosa WF, Andrade VG, Braz AMM, et al. Cirrhosis regression after SVR with indirect methods of fibrosis analysis: How far is it real?. *Clin Exp Med.* 2022;22(2):269-275. doi:10.1007/s10238-021-00749-1
38. Theise ND, Jia J, Sun Y, Wee A, You H. Progression and regression of fibrosis in viral hepatitis in the treatment era: the Beijing classification. *Mod Pathol.* 2018;31(8):1191-1200. doi:10.1038/s41379-018-0048-0
39. Zhang H, Sun Q, Mao W, Fan J, Ye B. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Early Mortality in Patients with HBV-Related Decompensated Cirrhosis. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:4394650. doi:10.1155/2016/4394650
40. Țurcanu A. Evoluția infecției cronice virale delta – de la hepatită cronică la carcinom hepatocelular. 2021. (Romanian)
41. Țurcanu A. Hepatopatia Cronică Virală Delta: De La Hepatită Cronică La Carcinom Hepatocelular. Chisinau; 2018. (Romanian)
42. Kushner T, Da BL, Chan A, Dieterich D, Sigel K, Saberi B. Liver Transplantation for Hepatitis D Virus in the United States: A UNOS Study on Outcomes in the MELD Era. *Transplant Direct.* 2021;8(1):e1253. Published 2021 Dec 17. doi:10.1097/TXD.0000000000001253
43. Martini S, Tandoi F, Romagnoli R, Rizzetto M. Liver Transplantation in Hepatitis B/Hepatitis D (Delta) Virus Coinfected Recipients. *Transplantation.* 2022;106(10):1935-1939. doi:10.1097/TP.0000000000004138
44. Friedman SL, Pinzani M. Hepatic fibrosis 2022: Unmet needs and a blueprint for the future. *Hepatology.* 2022;75(2):473-488. doi:10.1002/hep.32285
45. Roehlen N, Crouchet E, Baumert TF. Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives. *Cells.* 2020;9(4):875. Published 2020 Apr 3. doi:10.3390/cells9040875

Recepționat – 28.08.2023, acceptat pentru publicare – 14.04.2024

**Autor corespondent:** Ecaterina Cebanu, e-mail: ecaterinacebanu@yahoo.com

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

**Declarația de finanțare:** Autorul declară lipsa de finanțare.

**Citare:** Cebanu E. Este oare posibilă recompensarea în ciroza hepatică virală? [Can we speak about recompensation in viral liver cirrhosis?]. *Arta Medica.* 2024;90(1):31-38.

DOI: 10.5281/zenodo.11106914  
UDC: [614.7+504.61+614](478)

## ПЕРСПЕКТИВЫ БИОМОНИТОРИНГА ДЛЯ ОЦЕНКИ ЗДОРОВЬЯ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ПРИОРИТЕТНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ В РЕСПУБЛИКЕ МОЛДОВА

## PERSPECTIVES OF BIOMONITORING FOR HEALTH ASSESSMENT OF THE IMPACT OF PRIORITY CHEMICAL SUBSTANCES IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA

Юрие Пынзару, д. м. н., Владимир Берник, к. м. н., Владимир Бебых, к. м. н.

Научная лаборатория Химические опасности и токсикология, Отделение Гигиены труда, токсикологии и химической безопасности, Дирекция охраны здоровья, Национальное Агентство Общественного Здоровья, г. Кишинев, Республика Молдова

### Резюме

**Цель.** Интенсификация химического загрязнения окружающей среды в результате деятельности объектов промышленности, энергетики, сельскохозяйственного производства, транспорта ведет к возникновению рисков для здоровья людей. В статье рассмотрены перспективы использования биологического мониторинга человека в системе рационального регулирования химических веществ и отходов на основе современных научных подходов и мировой практики. Представлены обоснования необходимости выполнения научных исследований с целью разработки концепции внедрения биологического мониторинга человека для оценки риска воздействия приоритетных химических веществ, что позволит сформировать национальные политики по минимизации рисков для здоровья и окружающей среды, обусловленных химическими загрязнениями.

**Методы.** Проведен анализ научных данных в области использования биологического мониторинга человека для оценки риска воздействия химических загрязнителей. Для проведения исследования использовали базы данных Hinari (ВОЗ), Medscape, Medline и Cochrane-Library по ключевым словам: биологический мониторинг человека; химические загрязнители; среда обитания; состояние здоровья.

**Результаты.** На основании анализа данных о современных подходах в области применения биологического мониторинга, в статье представлены обоснования необходимости выполнения научно-практических исследований по данной проблеме, озвучены задачи и ожидаемые результаты.

**Выводы.** Ожидаемые результаты научно-практических исследований впервые в Республике Молдова позволят идентифицировать и приоритизировать химические вещества с наибольшей степенью влияния на здоровье населения и окружающую среду, что поможет определять эффективные политики устойчивого управления химическими веществами.

**Ключевые слова:** биологический мониторинг человека, химические загрязнители, состояние здоровья

### Summary

**Purpose.** Intensification of chemical pollution of the environment as a result of the activities of industrial, energy, agricultural, and transport facilities leads to risks to human health. This article examines the prospects of using human biological monitoring in the system of rational regulation of chemicals and waste based on modern scientific approaches and global practices. Justifications are provided for the necessity of conducting scientific research aimed at developing a concept for the implementation of human biological monitoring to assess the risk of exposure to priority chemical substances. This will enable the formulation of national policies aimed at minimizing risks to health and the environment arising from chemical pollution.

**Methods.** An analysis of scientific data was conducted regarding the use of human biological monitoring to assess the risk of exposure to chemical pollutants. For the study, databases such as Hinari (WHO), Medscape, Medline, and Cochrane-Library were utilized, using keywords such as: human biological monitoring; chemical pollutants; habitat; health status.

**Results.** Based on the analysis of data on modern approaches in the field of applying biological monitoring, the article provides justifications for the necessity of conducting scientific-practical research on this issue. Tasks and expected results are outlined.

**Conclusions.** The expected results of scientific and practical research, for the first time in the Republic of Moldova, will allow for the identification and prioritization of chemical substances with the greatest impact on the health of the population and the environment. This will aid in determining effective policies for sustainable management of chemical substances.

**Keywords:** human biological monitoring, chemical pollutants, health status

### Введение

В условиях растущего спроса на сельскохозяйственную продукцию вырос мировой объем производства

химических удобрений и средств борьбы с сельскохозяйственными вредителями и болезнями растений. Высокий спрос на бытовые химические товары и ус-

луги, на фармацевтическую продукцию стимулирует их производство и применение. По данным Совета по защите природных ресурсов (*Natural Resource Defenders Council*) в мире синтезировано около 12 000 химических соединений [1]. Совокупные мировые продажи химических веществ увеличиваются примерно на 4,1% в год и, по прогнозам, к 2025 году достигнут 309 млрд. US\$ [2]. Прогнозируется, что за период 2010-2050 годы, ежегодный объем продаж продукции химической отрасли возрастет в шесть раз [3].

Интенсивная химизация промышленного и сельскохозяйственного производства, а также и повседневной жизни, разработка и использование новых химических веществ, привело к такой ситуации, когда химические загрязнители стали постоянным фактором риска в глобальном масштабе. Бремя болезней от отдельных химических веществ Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) оценила в 1,6 млн. жизней в 2016 году [4]. Считается, что около 25% глобального бремени болезней среди людей связано с факторами окружающей среды, включая воздействие химических веществ [3]. Однако в докладе секретариата ВОЗ было отмечено, что имеющаяся информация о бремени болезней касается воздействия лишь очень немногих химических веществ, в то время как в своей повседневной жизни люди подвергаются воздействию многих других химических веществ [3].

#### Материал и методы

Приведены данные об использовании химических веществ в целях достижения социальных и экономических целей мирового сообщества и Республики Молдова, данные Национального агентства общественного здоровья за 2018-2021 годы о результатах мониторинга качества почвы. Изучены вопросы применения биологического мониторинга для оценки риска воздействия химических загрязнителей на окружающую среду и здоровье населения. Для проведения исследования использовали базы данных Hinari (ВОЗ), Medscape, Medline и Cochrane-Library по ключевым словам: биомониторинг человека; химические загрязнители; среда обитания; состояние здоровья.

#### Результаты и их обсуждение

Производство новой продукции, решение проблем в промышленном и сельскохозяйственном производстве невозможно без разработки и использования химических препаратов. Химическая промышленность Молдовы занимается производством пластмасс, синтетических волокон, искусственных кож, лаков, красок, резинотехнических изделий. В 2022 году стоимость этой произведенной продукции составила 7,1% от общей стоимости произведенной промышленной продукции в текущих ценах [5]. В первом полугодии 2023 года промышленное производство в Молдове сократилось на 7,6% по сравнению с соответствующим периодом 2022 года, в том числе в июне – на 10,5% [6]. Наибольший спад был зафиксирован в производстве химической продукции – на 37%.

Преобладающая специализация аграрного сектора в Республике Молдова и развитие данной отрасли обуславливает интенсивное использование средств борьбы с сельскохозяйственными вредителями и болезнями растений и средств, повышающих плодородие почвы. Одними из приоритетных химических препаратов с точки зрения удельного веса их применения в сельском хозяйстве и масштабы возможных отрицательных последствий признают химические средства защиты растений, действию которых могут подвергаться большие группы населения и большинство обитателей животного мира [7, 8]. Согласно данным Национального агентства по безопасности пищевых продуктов, в 2018-2021 годах было использовано 971 коммерческое наименование средств фитосанитарного назначения.

Рациональное регулирование химических веществ и отходов является важным направлением государственной политики Республики Молдова. В настоящее время управление отходами, в том числе и опасными, оказывает негативное влияние на окружающую среду и здоровье населения, констатируется ненадлежащее управление применения нефтепродуктов, химических веществ, что привело к загрязнению почв [9]. Почва вследствие техногенной деятельности человека наиболее подвержена загрязнению по сравнению с другими природными компонентами. Загрязненная почва может стать источником вторичного загрязнения подземных и поверхностных вод, сельскохозяйственных растений и атмосферного воздуха, что небезопасно для здоровья населения. В этом контексте качество почвы является основным показателем при оценке уровня загрязнения окружающей среды.

Мониторинг качества почвы, проведенный Национальным агентством общественного здоровья в местах, где существует риск ее загрязнения, показал, что качество почвы подвергается влиянию химического и биологического загрязнения. Доля проб почвы с превышениями гигиенических нормативов по санитарно-химическим показателям в 2021 году составила 1,3% (2020 год – 15,0%, 2019 год – 0,0%, 2018 год – 2,9%) [10]. При этом, по микробиологическим показателям, доля неблагоприятных проб почвы составила соответственно 39,0%, 18,0%, 35,5%, 30,2% и 18,8%. Загрязнение почвы определяет возможность значительного комплексного и сочетанного воздействия почвенных загрязнителей на здоровье населения, проявляющегося ростом заболеваемости инфекционными заболеваниями, высокой распространенностью хронических патологических состояний, преждевременной смертностью.

Регулирование приоритетных химических веществ, их риски по отношению к окружающей среде и безопасности человека, а также их контроль, являются первоочередной проблемой, в особенности в области здравоохранения. Приоритетные химические вещества могут провоцировать острые отравления, обладают канцерогенными и мутагенными свойствами, влияют на эндокринные и репродуктивные изменения в организме. Уровень благосостояния и социальной защиты населе-



ния Молдовы зависит от решения ряда целевых задач, направленных как на повышение уровня экономического развития страны, так и на обеспечение гражданам социальной защиты, безопасного места работы и проживания, на внедрение безопасных для здоровья населения инновационных технологий и «зеленой» экономики. Рациональное регулирование химических веществ и отходов позволит достичь хорошего здоровья и благополучия населения за счет сокращения числа смертей и болезней, вызванных воздействием приоритетных химических веществ, загрязнением почвы, воздуха, воды и использованием небезопасной продукции.

В Республике Молдова приоритеты в области сокращения и устранения влияния химических веществ на окружающую среду и здоровье населения определены Национальной программой по устойчивому управлению химическими веществами в Республике Молдова на период 2023-2030 годы (в дальнейшем – Программа) [11]. Программа устанавливает цели, задачи и меры, направленные на создание эффективной комплексной системы управления химическими веществами с точки зрения технического, экономического, социального и экологического аспектов (п.1. Программы). Отмечено, что «Необходимость разработки настоящей Программы вызвана очевидными сложностями в области обеспечения адекватного управления химическими веществами, которые оказывают негативное воздействие на окружающую среду и здоровье населения, а также необходимостью внедрения международных документов политик и договоров, стороной которых является Республика Молдова» (п.4 Программы). Было также отмечено, что «Научные исследования и биологический мониторинг результатов разрушающего воздействия на репродуктивную систему в стране не были проведены» (п.11 Программы).

С целью принятия эффективных мер по защите здоровья граждан в практику оценки опасности воздействия химических веществ широко внедряются методы биологического мониторинга (биомониторинга) – экологического мониторинга, основанного на наблюдении за реакцией живых организмов на загрязнение окружающей среды. Термин «биологический мониторинг» был впервые определен на семинаре, организованном Европейским экономическим сообществом в Люксембурге в 1980 году, совместно с Национальным институтом охраны труда США (NIOSH) и Управлением по охране труда при Министерстве труда США (OSHA), как «...измерение и оценка агентов или их метаболитов в тканях, секрете, экскрементах, выдыхаемом воздухе или любой их комбинации для оценки воздействия и риска для здоровья по сравнению с соответствующим эталоном» [12]. Биомониторинг – это научный метод оценки воздействия на человека природных и синтетических химических веществ, основанный на отборе проб и анализе тканей и жидкостей человека, обычно мочи и/или крови [13]. Биомониторинг является одним из трех важных инструментов профилактики заболеваний, вызываемых токсическими агентами в окружающей или производ-

ственной среде, а двумя другими являются мониторинг окружающей среды и санитарный надзор. Биомониторинг позволяет устранить большие неопределенности в оценке воздействия химических факторов на организм, которые неизбежно возникают при использовании косвенных методов исследований – путём определения превышения среднесменных (среднесуточных) и разовых максимальных предельно допустимых концентраций (ПДК) в контролируемых объектах с учётом времени контакта персонала и населения с приоритетными загрязнителями (на рабочих местах, в зоне проживания), и неспособных учитывать индивидуальные особенности организма. Это приводит к серьёзным ошибкам в оценке рисков для здоровья и определении объёмов неотложных мер по их снижению и профилактике. Результаты биомониторинга характеризуются большей объективностью по сравнению с оценкой риска здоровью, основанной на периодических измерениях ПДК вредных веществ на отдельных рабочих местах и в объектах окружающей среды. Биомониторинг является одним из наиболее точных подходов к измерению истинной нагрузки на организм в результате воздействия веществ и может использоваться наряду с мониторингом окружающей среды и регулярным (периодическим) наблюдением за состоянием здоровья работников. Биомониторинг идентифицирует определенные вещества в организме (биомаркеры) во время измерения. Биомаркером может быть само вещество или его метаболит. На рабочем месте информация, собранная в ходе биомониторинга, помогает специалистам по охране труда и технике безопасности, врачам по промышленной гигиене, эпидемиологам, токсикологам и т. д. определить, являются ли текущие меры защиты адекватными для ограничения воздействия химических веществ.

Хотя широкомасштабное внедрение биомониторинга становится все более распространенной практикой в странах Европейского Союза, Республика Молдова сталкивается со значительными препятствиями в управлении химическими рисками и корректировке политик в области здравоохранения и окружающей среды из-за недооценки этого инструмента. Разработка концепции внедрения биомониторинга человека для оценки риска воздействия приоритетных химических веществ позволит сформировать национальные политики по минимизации рисков для здоровья и окружающей среды, обусловленных химическими загрязнениями.

Для выполнения этой цели необходимо:

- а) провести оценку международного опыта реализации национальных систем биомониторинга;
- б) выбрать и аргументировать использование репрезентативных химических веществ, биологического материала, информативных биомаркеров, которые должны быть определены и оценены в ходе биомониторинга;
- в) выбрать стандартизованные методики отбора проб, гармонизированные методы анализа биологических материалов и представления результатов, определить допустимые уровни воздействия химических загрязнителей;

г) провести оценку возможностей медицинских учреждений в отношении внедрения биомониторинга для оценки здоровья при воздействии приоритетных химических веществ и его экономической эффективности для Республики Молдова;

д) необходима экспериментальная проверка метода биомониторинга, а также интерпретации и передачи его результатов;

е) определить подходы к гармонизации европейской и национальной систем биомониторинга человека;

ё) разработать Концепцию внедрения биомониторинга воздействия приоритетных химических веществ на окружающую среду и организм человека в Республике Молдова.

Научная лаборатория Химические опасности и токсикология Национального Агентства Общественного Здоровья в 2024 году приступила к выполнению научных исследований на тему «Modelarea biomonitoringului uman ca instrument prioritar în gestionarea riscurilor chimice» (Codul subprogramului 130101). Целью проекта является разработка концепции внедрения метода биомониторинга человека в Республике Молдова для оценки риска воздействия приоритетных химических веществ и повышения эффективности национальных политик по минимизации рисков для здоровья и окружающей среды, обусловленных химическим загрязнением.

В ходе исследования будут получены новые данные об уровне химического загрязнения окружающей среды в республике, представляющего потенциальную опасность для здоровья населения. Лучшие международные практики по внедрению метода биомониторинга человека в управлении химическими рисками будут отобраны и адаптированы к национальной специфике. На основе научных данных будут выбраны приоритетные для Республики Молдова химические вещества, оказывающие вредное воздействие на здоровье населения, они будут ранжированы по степени их агрессивности. Будут

определены уязвимые группы населения с более высоким по сравнению с другими группами или остальным обществом риском подвергнуться воздействию приоритетных химических веществ. На основе разработанной модели биомониторинга будет определен реальный уровень воздействия на уязвимые группы населения некоторых специфических для республики химических веществ и будет проведена количественная оценка рисков для здоровья. Будет разработана концепция внедрения биомониторинга для оценки воздействия на человека приоритетных химических веществ в Республике Молдова и обоснована экономическая эффективность её внедрения. Планируется получить новые данные об эффективности существующих или предлагаемых политик управления химическими рисками, используя алгоритм биологического мониторинга.

### Заключение

Запланированное исследование представляет собой важный шаг для обеспечения здоровой окружающей среды и повышения качества жизни граждан Республики Молдова. Инновационные масштабы исследования определяются концептуализацией нового направления в оценке и управлении химическими рисками на основе биомониторинга человека. Результаты исследования впервые в Республике Молдова позволят идентифицировать и приоритизировать химические вещества с наибольшей степенью влияния на здоровье населения и окружающую среду, что поможет определять эффективные политики устойчивого управления химическими веществами. Необходимо отметить, что настоящее исследование соответствует приоритетам, как на глобальном, так и на региональном уровне, установленным Всемирной ассамблеей здравоохранения и Европейским процессом «Окружающая среда и здоровье», которые определяют приоритетность и поддерживают внедрение биомониторинга в области управления химическими рисками.

### Библиография

1. Natural Resources Defense Council. Human Health. Toxics. <https://www.nrdc.org/issues/toxics>. Accessed February 13, 2024.
2. Организация Объединённых Наций. Программа по окружающей среде. Резюме для директивных органов. Воздействие пестицидов и удобрений на окружающую среду и здоровье, и способы минимизации этого воздействия. Перспективы безопасного использования химических веществ в мире. 5. 1972-2022:28 [Organizația Ob"edinonnykh Natsii. Programă okruzhaiushchei sredy. Rezieme dlia rukovodiashchikh organov. Vozdeistviie pestitsidov i udobrenii na okruzhaiushchuiu srediu i zdorov'e, a takzhe sposoby minimizatsii etogo vozdeistviia. Perspektivy bezopasnogo ispol'zovaniia khimicheskikh veshchestv v mire. 5. 1972-2022:28. (In Russ.)]. [https://wedocs.unep.org/bitstream/handle/20.500.11822/34463/JSUNEPF\\_Ru.pdf](https://wedocs.unep.org/bitstream/handle/20.500.11822/34463/JSUNEPF_Ru.pdf). Accessed February 13, 2024.
3. Всемирная организация здравоохранения. Роль сектора здравоохранения в обеспечении безопасного обращения с химическими веществами. Доклад Секретариата. Документ EB138/18. 04.03.2016 [Vsemirnaia organizatsiia zdravookhraneniia. Rol' sektora zdravookhraneniia v obespechenii bezopasnogo obrashcheniia s khimicheskimi veshchestvami. Doklad Sekretariata. Dokument EB138/18. 04.03.2016 (In Russ.)] [https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA69/A69\\_19-ru.pdf](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA69/A69_19-ru.pdf). Accessed February 13, 2024.
4. United Nations Environment Programme. Report: Global Chemicals Outlook II - From Legacies to Innovative Solutions: Implementing the 2030 Agenda for Sustainable Development. 2019. <https://www.unep.org/resources/report/global-chemicals-outlook-ii-legacies-innovative-solutions>. Accessed February 13, 2024.
5. Biroul Național de Statistică al Republicii Moldova. Activitatea industriei în anul 2022. [https://statistica.gov.md/ro/activitatea-industriei-in-anul-2022-9503\\_60500.html](https://statistica.gov.md/ro/activitatea-industriei-in-anul-2022-9503_60500.html). Accessed February 13, 2024. (Romanian)
6. Biroul Național de Statistică al Republicii Moldova. Activitatea industriei în ianuarie-iulie 2023. <https://statistica.gov.md/ro/activitatea-industriei-in>

- ianuarie-iulie-2023-9503\_60715.html. Accessed February 13, 2024. (Romanian)
7. Hayes TB, Case P, Chui S, et al. Pesticide mixtures, endocrine disruption, and amphibian declines: are we underestimating the impact?. *Environ Health Perspect.* 2006;114 Suppl 1(Suppl 1):40-50. doi:10.1289/ehp.8051
  8. Woodruff TJ, Zota AR, Schwartz JM. Environmental chemicals in pregnant women in the United States: NHANES 2003-2004. *Environ Health Perspect.* 2011;119(6):878-885. doi:10.1289/ehp.1002727
  9. Hotărârea Guvernului RM NR. 248 din 10.04.2013 cu privire la aprobarea Strategiei de gestionare a deșeurilor în Republica Moldova pentru anii 2013-2027. [https://www.legis.md/cautare/getResults?doc\\_id=114412&lang=ro](https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=114412&lang=ro). Accessed February 13, 2024. (Romanian)
  10. Agenția Națională pentru Sănătate Publică. Supravegherea de stat a sănătății în Republica Moldova: (Raport Național de Sănătate Publică). <https://ansp.md/wp-content/uploads/2022/08/RAPORT-ANUAL-ANSP-2021.pdf>. Accessed February 13, 2024. (Romanian)
  11. Hotărârea Guvernului RM NR. 816 din 27.10.2023 cu privire la aprobarea Programului de management durabil al substanțelor chimice pentru anii 2023-2030. [https://www.legis.md/cautare/getResults?doc\\_id=140301&lang=ro](https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=140301&lang=ro). Accessed February 13, 2024. (Romanian)
  12. International Labour Organization. Encyclopedia of Occupational Health Safety. Part IV. Tools and approaches. 27. Biological Monitoring. <https://www.iloencyclopaedia.org/part-iv-66769/biological-monitoring-65407> Accessed February 13, 2024.
  13. American Chemistry Council. Chemistry Creates America Competes. Biomonitoring. <https://www.americanchemistry.com/industry-groups/diisocyanates-dii/scientific-concepts/biomonitoring>. Accessed February 13, 2024.

---

Получено – 20.02.2024, принято к публикации – 28.04.2024

**Автор, ответственный за переписку:** Владимир Бебых, e-mail: vladbebih1952@gmail.com

**Заявление о конфликте интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Отчет о финансировании:** Статья написана по инициативе авторов за счет финансирования Субпроекта „Modelarea biomonitoringului uman ca instrument prioritar în gestionarea riscurilor chimice”, Codul subprogramului: cifrul 130101.

**Цитирование:** Пынзару Ю, Берник В, Бебых В. Перспективы биомониторинга для оценки здоровья при воздействии приоритетных химических веществ в Республике Молдова [Perspectives of biomonitoring for health assessment of the impact of priority chemical substances in the Republic of Moldova]. *Arta Medica.* 2024;90(1):39-43.

## CLINICAL STUDIES



DOI: 10.5281/zenodo.11106956

UDC: [616.12-008.313+616.12-008.46]-074

## NT-proBNP UN MARKER IMPORTANT ÎN ALGORITMUL DIAGNOSTIC LA PACIENȚII CU FIBRILAȚIE ATRIALĂ NON-VALVULARĂ ȘI INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ

### NT-proBNP AN IMPORTANT MARKER IN THE DIAGNOSTIC ALGORITHM IN PATIENTS WITH NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION AND HEART FAILURE

**Olga Bernaz<sup>1</sup>, Anatolie Vișnevschi<sup>1</sup>**, dr. hab. șt. med., prof. univ., **Livi Grib<sup>2</sup>**, dr. hab. șt. med., prof. univ.

<sup>1</sup> *Catedra de medicină de laborator, USMF "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova*

<sup>2</sup> *Departamentul Medicină Internă, Disciplina Cardiologie, USMF "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova*

#### Rezumat

**Obiective.** Pacienții cu fibrilație atrială prezintă un risc crescut de insuficiență cardiacă, precum și de accident vascular cerebral ischemic. Este foarte important urmărirea nivelului plasmatic al hormonului natriuretic NT-proBNP, care a fost cristalizat ca principal biomarker care semnalizează prezența insuficienței cardiace, mai ales în stadiile incipiente. Scopul lucrării constă în estimarea clinico-diagnostică a biomarkerului NT-proBNP la pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară și insuficiență cardiacă.

**Materiale și metode.** În studiu au fost incluși 40 pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară, internați în secția Cardiologie a IMSP Spitalul Clinic Municipal "Sfânta Treime", în perioada decembrie 2022 – iunie 2023. Pacienții incluși în cercetare au întrunit criteriile de includere în studiu (acordul pacientului cu semnarea consimțământului informat, vârsta, pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară permanentă și persistentă aflați la tratament cu Warfarină).

**Rezultate și discuții.** Studiul include pacienții cu vârste cuprinse între 50 și 90 de ani, cu o medie de  $66,98 \pm 1,29$ , genului feminin revenindu-i o pondere de 42,5% (17 persoane), iar genului masculin – 57,5% (23 persoane). Greutatea medie la bărbați constituie 91,08 kg și la femei 91,35 kg. Valorile medii ale NT-proBNP la internare în staționar constituie  $3349,965 \pm 661,23$  pg/ml și după o lună de tratament –  $2629,681 \pm 733,3076$  pg/ml.

**Concluzii.** Conform rezultatelor obținute putem confirma că markerul NT-proBNP este un test foarte important, rapid (15 minute) și fiabil. Nivelul seric al acestui marker crește cel mai mult în cazul insuficienței cardiace, care este diagnosticată la toți pacienții din studiul nostru cu fibrilație atrială non-valvulară forma permanentă și persistentă.

**Cuvinte cheie:** fibrilația atrială non-valvulară, insuficiență cardiacă, hormonul natriuretic NT-proBNP, accidentul vascular cerebral

#### Summary

**Objectives.** Patients with atrial fibrillation have an increased risk of heart failure as well as ischemic stroke. It is very important to monitor the plasma level of the natriuretic hormone NT-proBNP, which has been crystallized as the main biomarker that signals the presence of heart failure, especially in the early stages. The aim of the work consists in the clinical-diagnostic estimation of the NT-proBNP biomarker in patients with non-valvular atrial fibrillation and heart failure.

**Materials and methods.** In the study were included 40 patients with non-valvular atrial fibrillation, hospitalized in the Cardiology department of the Municipal Clinical Hospital "Sfânta Treime", between December 2022 and June 2023. The patients included in the research met the criteria for inclusion in the study (the patient's agreement with the signing of the informed consent, age, patients with permanent and persistent non-valvular atrial fibrillation treated with Warfarin).

**Results and discussions.** The study includes patients aged between 50 and 90 years with an average age of  $66.98 \pm 1.29$ , the female gender including 42.5% (17 people), and the male gender – 57.5% (23 people). The average weight for men is 91.08 kg and for women – 91.35 kg. The average values of NT-proBNP at hospitalization are  $3349.965 \pm 661.23$  pg/ml and after one month of treatment –  $2629.681 \pm 733.3076$  pg/ml.

**Conclusions.** According to the results obtained, we can confirm that the NT-proBNP marker is a very important, fast (15 minutes) and reliable test. The serum level of this marker increases the most in the case of heart failure, which is diagnosed in all patients in our study with permanent and persistent non-valvular AF.

**Keywords:** non-valvular atrial fibrillation, heart failure, natriuretic hormone NT-proBNP, ischemic stroke

#### Introducere

Fibrilația atrială (FA) este cel mai frecvent tip de aritmie cardiacă, care poate întrerupe circulația normală a sângelui. În țările dezvoltate, prevalența FA este de aproximativ 1,5-2%

din populația generală, FA afectează peste 4,5 milioane de europeni, iar în 2050 numărul se va tripla, vârsta pacienților cu această boală crescând progresiv, încât, actualmente, media de vârstă este între 75 și 85 ani [1]. Îmbătrânirea, cât

și FA, sunt factori de risc independenți pentru accidentul vascular cerebral (AVC) și insuficiență cardiacă (IC) [2]. IC și FA frecvent coexistă în diagnosticul unui pacient din secția de boli cardiovasculare și ambele sunt asociate cu niveluri crescute de NT-proBNP [3]. Frecvența IC este de la 1% până la 2% și FA de la 2% până la 3% din populația adultă din țările dezvoltate [4].

Biomarkerul NT-proBNP a fost cristalizat ca predictor important pentru risc crescut de AVC/embolie sistemică (ES) și mortalitate cardiacă la pacienții cu FA [5]. Acest neurohormon este secretat de țesutul miocardic ca răspuns la întinderea ventriculară și creșterea presiunii intraventriculare, fiind implicat în reglarea homeostazei volemice a organismului prin diureză și natriureză [6]. Există și surse extra-cardiace de hormon respectiv: plămânul, rinichii, suprarenalele, care secretă în cantități semnificativ mai mici. Peptidele natriuretice sunt crescute și la pacienții cu aritmii supraventriculare, inclusiv la pacienții cu FA [7]. În afară de IC și FA, există și alți factori care cresc concentrațiile de peptide natriuretice, inclusiv vârsta, sexul, funcția rinichilor și obezitatea. Hormonul natriuretic joacă un rol important în procesul de evaluare a ischemiei cardiace, de stratificare a riscurilor pacienților cu insuficiență cardiacă (capacitate de prognoză) și de a ghida tratamentul insuficienței cardiace [8].

### Scopul

Estimarea clinico-diagnostică a biomarkerului NT-proBNP la pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară și insuficiența cardiacă.

### Materiale și metode

Studiul prospectiv a fost efectuat pe un lot de 40 de pacienți cu FA non-valvulară și risc tromboembolic înalt ( $CHA_2DS_2VASC \geq 2$  p.), internați în secția Cardiologie a IMSP Spitalul Clinic Municipal "Sfânta Treime", în perioada decembrie 2022 – iunie 2023.

Studiul a primit aviz favorabil a Comitetului de Etică a Cercetării a USMF "Nicolae Testemițanu" din 18.05.2019 cu nr.30.

În cadrul protocolului de cercetare, participanții studiului au îndeplinit următoarele proceduri: Colectarea a 10 ml de sânge la internarea în staționar pentru efectuarea investigației imunologice de laborator (NT-proBNP). După o lună de tratament pacienții au fost invitați să se prezinte la un control repetat la medic, după care au fost rugați să permită recoltarea repetată a sângelui periferic pentru

analiza biomarkerului NT-proBNP. Recoltarea probelor prevedea o colectare repetată a 10 ml de sânge periferic, fiind efectuată în incinta secției cardiologice a IMSP Spitalul Clinic Municipal "Sfânta Treime".

Criterii de includere: Pacienții adulți (vârsta peste 18 ani), cu FA non-valvulară permanentă și persistentă aflați la tratament cu Warfarină. Criterii de excludere: Pacienții cu FA non-valvulară paroxistică și de novo, FA valvulară și postoperatorie, FA după cardioversie și insuficiență cardiacă avansată IC CF IV NYHA (stare decompensată).

Sângele venos pentru analiza NT-proBNP a fost colectat în eprubete vacutainer de 5 ml cu gel separator. Serul a fost separat prin centrifugare. Măsurarea markerului pro-BNP a fost efectuată în Departamentul imunologic al laboratorului clinic-diagnostic al IMSP Spitalul Clinic Municipal "Sfânta Treime" (orașul Chișinău, Republica Moldova), a fost folosit analizator imunologic AFIAS -1, Boditech Med Inc. Korea cu flux lateral bazat pe fluorescență cu valoarea de referință < 300 pg/ml, valoarea de detecție între 10 - 30000 pg/ml.

### Rezultate

Stocarea datelor colectate a constatat că vârsta pacienților internați și supuși procedurii de diagnostic a fost cuprinsă între 50-90 de ani, cu o medie de  $66,98 \pm 1,29$  și greutatea medie de  $91,2 \pm 3,366$  kg, cu un diapazon al vârstei cuprins între 18 și 89 de ani, genului feminin revenindu-i o pondere de 42,5% (17 persoane), iar genului masculin – 57,5% (23 persoane). Vârsta medie pe genuri a constituit  $67,95 \pm 1,47$  ani la pacienții de sex masculin și  $65,64 \pm 1,88$  ani la cei de sex feminin. Majoritatea pacienților proveneau din mediul de trai urban 55%, dintre care 15 bărbați (65,2%) și 6 femei (35,3%); din mediul de trai rural – 8 bărbați (34,8%) și, respectiv, 11 femei (64,7%). Din număr total de 40 de pacienți încadrați în studiul, cu indicele masei corporale (IMC) normal, s-a prezentat doar 1 pacient din rândul bărbaților și 2 pacienți din rândul femeilor; supraponderali au fost 10 bărbați (spre deosebire de femei în categoria cărora doar 3 au prezentat greutatea supraponderală) și un număr egal de bărbați și femei au fost încadrați în categoria de persoane obeze cu  $IMC > 30$  (Tabelul 1).

La examinarea inițială a fiecărui pacient, în scopul aprecierii riscului tromboembolic după  $CHA_2DS_2VASC$  (Tabelul 2), s-a determinat prezența și numărul componentelor acestui scor, ulterior pacienții fiind clasificați după numărul de puncte acumulate (Figura 1).

Astfel, insuficiența cardiacă sau disfuncția ventriculară moderată sau gravă (FEVS 40 %) a fost evidențiată la 24

### Tabelul 1

Distribuția pacienților după gen și corelația cu vârsta, mediul de proveniență, greutatea și indicele masei corporale (IMC)

	Vârsta (ani)	Greutatea medie (kg)	Mediu de proveniență		IMC		
			Urban (52,5 %)	Rural (47,5 %)	Sub 24 (Normal)	25-29 (Supraponderal)	Peste 30 (Obez)
Bărbați 23 (57,5 %)	67,95	91,08	15 (65,2 %)	8 (34,8 %)	1	10	12
Femei 17 (42,5 %)	65,64	91,35	6 (35,3 %)	11 (64,7 %)	2	3	12

**Tabelul 2**

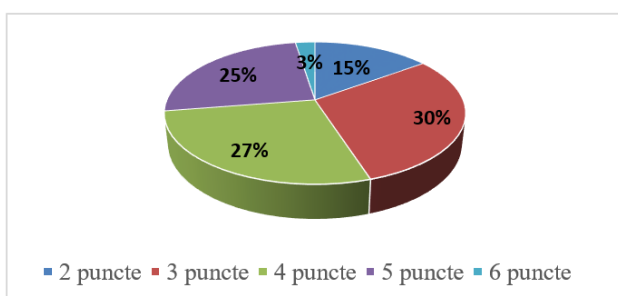
Caracteristica comorbidităților la pacienții cu FA și risc tromboembolic înalt

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc	Lotul general N=40 (100%)	Femei N=23 (57,5%)	Bărbați N=17 (42,5%)
IC sau disfuncție ventriculară moderată sau gravă (FEVS 40%)	24 (60 %)	9 (15,65%)	15 (35,29 %)
HTA	40 (100 %)	23 (100%)	17 (100 %)
Gradul I	0	0	0
Gradul II	22 (55 %)	10 (17,39 %)	12 (28,23 %)
Gradul III	18 (45 %)	8 (13,91 %)	10 (23,5 %)
Vârsta 75 ani	3 (2,5 %)	0	3 (7,05 %)
Diabet zaharat	12 (30 %)	7 (12,17 %)	5 (11,7 %)
AVC, AIT, embolie sistemică în antecedente	3 (7,5 %)	1 (1,73 %)	2 (4,7 %)
Boală vasculară (IM vechi, afectarea aortei sau a vaselor periferice)	6 (15 %)	3 (5,23 %)	3 (7,05 %)
Vârsta 65-74 ani	22 (55 %)	11 (19,1 %)	11 (25,88 %)
Sexul feminin	23 (57,5 %)	-	-

**Legendă:** HTA – hipertensiune arterială; AVC – accident vascular cerebral; AIT – accident ischemic tranzitoriu; IM – infarct miocardic.

pacienți (60 %), dintre care 9 pacienți sunt de genul feminin (15,65%) și 15 (35,29%) de genul masculin. Hipertensiunea arterială (HTA), de asemenea, a fost evidențiată la toți pacienții examinați (100%), dintre care HTA gradul II – 22 (55%), gradul III – 18 (45%) persoane. Repartizarea pe grupe de vârstă a bolnavilor cercetați a evidențiat doar 3 (2,5%) persoane cu vârsta > de 75 ani. Circa 30% din bolnavi sufereau de diabet zaharat (DZ) (12,17% – femei și 11,7% – bărbați). Antecedente de eveniment tromboembolic au menționat 3 (7,5 %) pacienți. Repartizarea pacienților pe grup de vârstă 65-74 ani a evidențiat un număr de 22 (55%) pacienți, cu repartizarea egală a numărului între femei și bărbați. Patologii vasculare (infarct miocardic (IM) vechi, afectarea aortei sau a vaselor periferice) au fost evidențiate la 6 persoane (15%), dintre care 3 pacienți sunt de genul feminin (5,23%) și 6 (7,05%) de genul masculin.

Prin sumarea factorilor de risc enumerați a fost calculat scorul CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc. Astfel, 2 puncte au acumulat 6 (15%) pacienți, 3 puncte – 12 (30%) pacienți, 4 puncte – 11 (27%) bolnavi, 5 puncte – 10 (25%) pacienți și 1 pacient (3%) a acumulat 6 puncte, prezentând un risc tromboembolic foarte înalt.

**Figura 1.** Repartizarea gradului de risc conform scorului CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc.

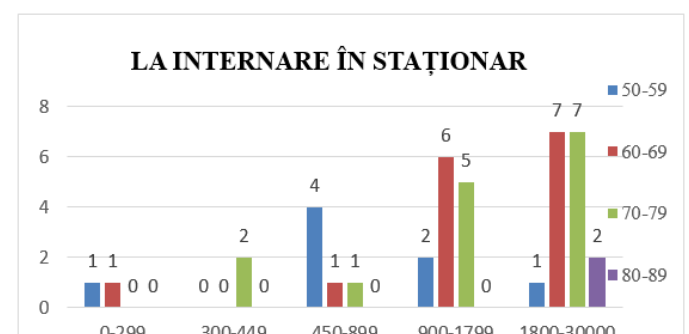
Pacienții din studiu au fost repartizați conform nivelului de NT-proBNP identificat la examenul de laborator conform următoarelor niveluri: 0-299 pg/ml, 300-499 pg/ml, 450-

899 pg/ml și 1800-30000 pg/ml. Rezultatele cercetării au fost prezentate sub formă de analiză comparativă a valorilor NT-proBNP la internarea în staționar și după o lună de tratament. Pentru întregul lot de pacienți valorile medii ale NT-proBNP au fost următoarele: 3349,965±661.23 pg/ml la internare în staționar și 2629,681±733.3076 pg/ml după o lună de tratament.

**Tabelul 3**

Valoarea medie de NT-proBNP și numărul de pacienți conform nivelului de NT-proBNP (la internare în staționar)

NT-proBNP (ng/ml)	Nr. pacienți la internare în staționar	Valoarea medie NT-proBNP (pg/ml)
0-299	5 % (n=2)	81,125
300-449	5% (n=2)	388,27
450-899	15% (n=6)	604,32
900-1799	32,5% (n=13)	705,56
1800-30000	42,5% (n=17)	6018,37

**Figura 2.** Distribuția NT-proBNP, în funcție de grupe de vârstă (la internare în staționar).

În literatura de specialitate, pragul de valoare maximă normală variază de la 100 la 300 pg/ml, în lotul studiat la internare în staționar, valoarea între 0-299 pg/ml a fost

înregistrată la 2 pacienți, ceea ce constituie 5%, cu valoarea medie a NT-proBNP – 81,125 pg/ml; între 300-499 pg/ml s-au înregistrat la 2 pacienți (5%), cu valoarea medie a NT-proBNP – 388,27 pg/ml; 6 pacienți (15%) cu valoarea medie a NT-proBNP – 604,32 pg/ml care s-au încadrat în nivel între 450-899 pg/ml; cu valoarea între 900-1799 pg/ml s-a înregistrat un număr de 13 pacienți (32,5%), cu valoarea medie a NT-proBNP de 705,56 pg/ml și cei mai mulți pacienți cu valoarea între 1800-30000 pg/ml în număr de 17 pacienți (42,5%) cu o medie a NT-proBNP – 6018,37 pg/ml (Tabelul 3, Figura 2).

**Tabelul 4**

Valoarea medie de NT-proBNP și numărul de pacienți conform nivelului de NT-proBNP (după o lună de tratament)

NT-proBNP (ng/ml)	Nr. pacienți după o luna de tratament	Valoarea medie NT-proBNP (pg/ml)
0-299	10 % (n=4)	186,905
300-449	2,5% (n=1)	301
450-899	15 % (n=6)	506,40
900-1799	40%(n=16)	786,129
1800-30000	32,5% (n=13)	6197,17

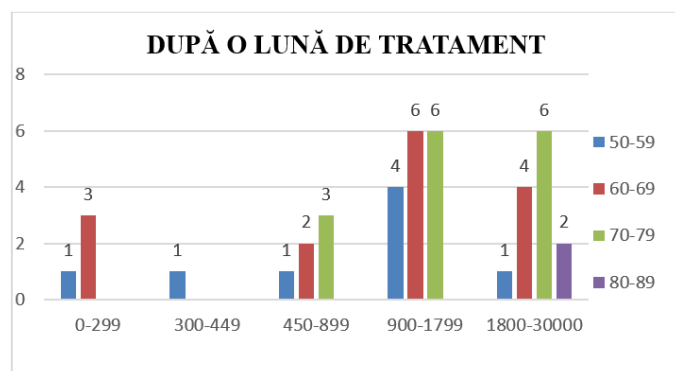


Figura 3. Distribuția NT-proBNP, în funcție de grupe de vârstă (după o lună de tratament).

După o lună de tratament, în lotul studiat valoarea între 0-299 pg/ml la NT-proBNP a fost înregistrată la 4 pacienți, ceea ce constituie 10% din numărul total de pacienți, cu o medie a NT-proBN de 186,905 pg/ml; între 300-499 pg/ml s-a înregistrat 1 pacient, cu valoarea medie a NT-proBNP – 301 pg/ml; 6 pacienți (15%) cu valoarea medie a NT-proBNP – 506,40 pg/ml, care s-au încadrat între 450-899 pg/ml; cu valoarea între 900-1799 pg/ml s-a înregistrat cel mai mare număr de pacienți (16), ceea ce constituie 40% din numărul total, cu valoarea medie a NT-proBNP de 786,129 pg/ml și 13 pacienți (32,5%) cu valoarea medie a NT-proBNP de 6197,17 pg/ml s-a repartizat între nivelul 1800-30000 pg/ml (Tabelul 4, Figura 3).

**Discuții**

Determinarea nivelului hormonului NT-proBNP este cel mai promițător test, care se elimină cu specificitate înaltă în circulația sanguină în timpul extinderii peretelui ventricular. NT-proBNP ar constitui un instrument care

reprezintă un beneficiu și din punct de vedere al sistemului de sănătate, deoarece se realizează cu un cost mai mic sau, cel mult, asemănător cu al altor metode. Literatura de specialitate remarcă faptul că FA și IC frecvent coexistă în diagnosticul pacienților cardiaci, rezultatele noastre arată că IC a fost evidențiată la toți pacienții studiați (100%), 8 dintre ei (20%) prezentând IC II (NYHA), 5 pacienți (62,5%) de genul masculin și 3 pacienți (37,5%) genul feminin. IC III (NYHA) a fost evidențiată la 32 de pacienți (80%) dintre care de genul masculin – 18 pacienți (56,25%) și de genul feminin – 14 (43,75%). Se observă și creșterea nivelului de NT-proBNP în ambele patologii, dar studiile demonstrează că acest marker se consideră mai superior, cu valorile mai ridicate, pentru diagnostic și predicție de FA, comparativ cu IC. Studiile savantului P. Heidenreich și colaboratorii lui au demonstrat că, într-o populație obișnuită, unde incidența fracției de ejecție scăzută este apreciată la 1%, este mai util să se determine mai întâi nivelul de NT-proBNP plasmatic și, apoi, la pacienții cu valori scăzute, să se efectueze și ecografia cordului [9].

Există mai multe explicații potențiale pentru niveluri crescute ale NT-proBNP la pacienții cu IC și FA. În primul rând, creșterea NT-proBNP poate fi direct legată de modificări hemodinamice în timpul episodului propriu-zis de FA. În al doilea rând, nivelurile crescute de NT-proBNP pot fi legate de remodelarea cardiacă structurală sau funcțională cronică ca un rezultat al episoadelor susținute de FA sau, pe locul al treilea, doar reflectă că pacienții cu FA au IC mai avansată [10].

Este bine cunoscut faptul că pacienții vârstnici cu FA și cu IC în anamneza au un risc înalt de complicații tromboembolice și de dezvoltare a accidentului vascular cerebral (AVC). Rezultatele studiului nostru de repartizare a pacienților după gradul de risc conform scorului CHA2DS2VASc, confirmă acest lucru. Datorat FA, AVC ischemic, este deseori mai sever și are un prognostic mai rezervat.

**Concluzii**

Studiul dat a scos în evidență că NT-proBNP este un test foarte important, rapid (15 minute) și fiabil. Nivelul seric al acestui marker crește cel mai mult în cazul insuficienței cardiace, care este diagnosticată la toți pacienții din studiul nostru cu FA non-valvulară, forma permanentă și persistentă. Rezultatele noastre au demonstrat că pacienții au format un lot relativ omogen din punct de vedere al vârstei, genului și greutateii. Analizând distribuția geografică, am constatat că cei mai afectați de FA non-valvulară printre pacienții cardiaci au provenit din mediul urban, cu prevalența genului masculin. Rezultatele noastre au relevat o distribuție egală a numărului de pacienți în grupurile de vârstă între 60-69 de ani și 70-79 de ani, cu valorile ridicate ale markerului NT-proBNP între 1800 – 30000 pg/ml. După o lună de tratament în staționar observăm o scădere a valorilor markerului NT-proBNP, iar cei mai mulți pacienți au fost înregistrați în diapazonul NT-proBNP între 900 – 1799 pg/ml. Rezultatele pozitive vorbesc despre îmbunătățirea stării pacienților, conduita corectă și efectivă a tratamentului aplicat.

**Bibliografie**

1. Kornej J, Börschel CS, Benjamin EJ, Schnabel RB. Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century: Novel Methods and New Insights. *Circ Res.* 2020;127(1):4-20. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.316340
2. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.* 2020;22(3):391-412. doi:10.1002/ejhf.1741
3. Bettencourt P. NT-proBNP and BNP: biomarkers for heart failure management. *Eur J Heart Fail.* 2004;6(3):359-363. doi:10.1016/j.ejheart.2004.01.008
4. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, Newton-Cheh C, Lubitz SA, Magnani JW, Ellinor PT, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet.* 2015;386:154-162. doi:10.1016/S0140-6736(14)61774-8
5. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med.* 2004;350(7):647-654. doi:10.1056/NEJMoa031681
6. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation.* 2003;107(20):2545-2547. doi:10.1161/01.CIR.0000074039.45523.BE
7. Marini C, De Santis F, Sacco S, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke.* 2005;36(6):1115-1119. doi:10.1161/01.STR.0000166053.83476.4a
8. Bettencourt P. NT-proBNP and BNP: biomarkers for heart failure management. *Eur J Heart Fail.* 2004;6(3):359-363. doi:10.1016/j.ejheart.2004.01.008
9. Heidenreich PA, Gubens MA, Fonarow GC, Konstam MA, Stevenson LW, Shekelle PG. Cost-effectiveness of screening with B-type natriuretic peptide to identify patients with reduced left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(6):1019-1026. doi:10.1016/j.jacc.2003.10.043
10. Patton KK, Ellinor PT, Heckbert SR, Christenson RH, DeFilippi C, Gottdiener JS, Kronmal RA. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is a major predictor of the development of atrial fibrillation: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2009; 120: 1768-1774.

Recepționat – 30.03.2024, acceptat pentru publicare – 30.04.2024

**Autor corespondent:** Olga Bernaz, e-mail: bernaz.olga123@gmail.com

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

**Declarația de finanțare:** Autorii declară lipsa de finanțare.

**Citare:** Bernaz O, Vișnevschi A, Grib L. NT-proBNP un marker important în algoritmul diagnostic la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară și insuficiență cardiacă [NT-proBNP an important marker in the diagnostic algorithm in patients with non-valvular atrial fibrillation and heart failure]. *Arta Medica.* 2024;90(1):44-48.



## CLINICAL CASES



DOI: 10.5281/zenodo.11106983

UDC: 617.553-006.488-007.415-07-053.2

# A CASE OF PHEOCHROMOCYTOMA ARISING FROM HETEROTOPIC ADRENAL GLAND IN CHILDREN

S. Babuci<sup>1,2</sup>, V. Petrovici<sup>1,2</sup>, I. Negru<sup>1</sup>, I. Ambros<sup>1,2</sup>, A. Berbeca<sup>1</sup>, T. Pasicovchi<sup>1,2</sup>, M. Malțev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Public Medical Sanitary Institution Mother and Child Institute, National Scientific-Practical Center of Pediatric Surgery "Natalia Gheorghiu", Chișinău, Republic of Moldova

<sup>2</sup> State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemitanu", Chișinău, Republic of Moldova

### Summary

**Introduction.** Pheochromocytoma is a catecholamine-secreting neuroendocrine tumor that originates in the chromaffin cells of the adrenal medulla or extra-adrenal sites, both derived from the embryonic neural crest. The term "pheochromocytoma" is reserved for tumors involving the adrenal glands, while for extra-adrenal tumors that come from the sympathetic and parasympathetic ganglia and have a noradrenergic phenotype, the term "paraganglioma" is used.

**Case Report.** Pheochromocytoma is a rare tumor in children. We present the case of a 9-year-old female child with heterotopic retroperitoneal localized pheochromocytoma, clinically manifesting hypertension, tachycardia and headache. The diagnosis was based on abdominal ultrasound, Computer tomography and contrast-enhanced Magnetic Resonance Imaging, confirmed by evaluation of free plasma catecholamine metabolites and testing of fractionated urinary metanephrines. This case is of interest due to an atypical position and vascularization of the pheochromocytoma, located retroperitoneally on the right, casuistically described in the literature, which created some diagnostic confusions.

**Conclusion.** The use of the transperitoneal approach, in this case, allowed an excellent exposure and radical removal of the tumor without injuring the kidney and ureter attached to the tumor.

**Keywords:** pheochromocytoma, heterotopy, hypertension, children

### Introduction

Pheochromocytoma is a catecholamine-secreting neuroendocrine tumor that originates in the chromaffin cells of the adrenal medulla or extra-adrenal sites, both derived from the embryonic neural crest. The term "pheochromocytoma" is reserved for tumors involving the adrenal glands, while for extra-adrenal tumors that come from the sympathetic and parasympathetic ganglia and have a noradrenergic phenotype, the term "paraganglioma" is used [1].

About 10-20% of these rare endocrine tumors manifest in childhood, often being associated with genetic mutations [2], the incidence being 0.2-0.5 cases per 1 million children. This neoplastic entity, producing catecholamines and their metabolites, represents 80-85% of catecholamine-secreting tumors, about 80-90% of children being affected by hypertension at the time of diagnosis [3]. Most of these tumors are considered clinically benign, but about 10-15% of cases of pheochromocytomas and 20-50% of paragangliomas are potentially malignant forms [4]. However, both the "benign" and "malignant" forms of pheochromocytoma / paraganglioma are now appreciated to be potentially malignant forms, and a risk stratification approach is accepted to identify cases predisposed to metastatic spread in the future [5]. Pheochromocytoma may be associated with some cancer syndromes, namely, multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN2), von Hippel-Lindau disease, type 1 neurofibromatosis, etc. [6].

This study aims to elucidate the case of a 9-year-old patient with hypertension and tachycardia, diagnosed with pheochromocytoma located retroperitoneally in the anterior region of the lower renal pole with compression of the right renal hilum and upper ureter, the right adrenal gland not being imagistically detected in the anatomical place.

**Case presentation.** The 9 years old girl was hospitalized in our institution for a retroperitoneal tumor formation, presenting with general weakness, pronounced headache, periodic abdominal pain, periodic nausea, hypertension. According to her parents, she found out that the disease started 4 years ago with a headache, later the rest of the mentioned symptoms appeared.

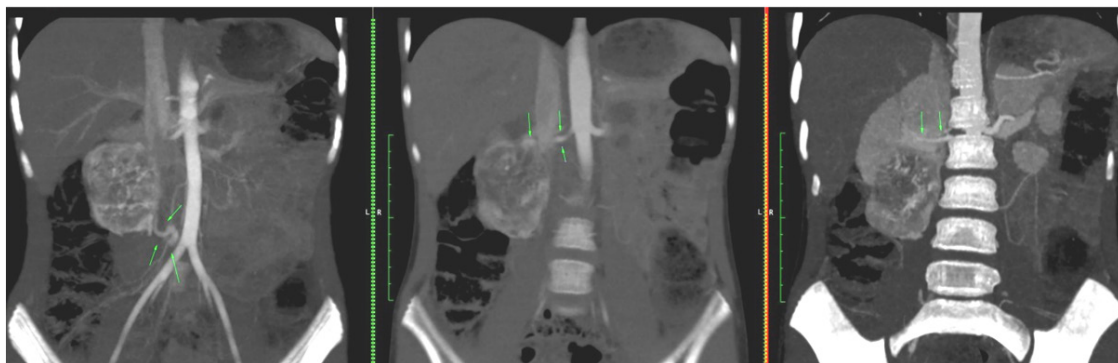
At the time of hospitalization, the general condition of the patient was stable, the blood pressure in both arms being 180/130 mmHg, and the pulse rate of 125 beats per minute.

After initiating the treatment with captopril and nifedipine, blood pressure dropped to 154/110 mmHg for a period of time, but after – returning to initial values. The results of routine laboratory tests, Electrocardiogram (ECG) and chest X-ray did not show any pathological deviations.

Abdominal ultrasound showed a retroperitoneal tumor on the right. Abdominal computed tomography confirmed the presence of a retroperitoneal tumor on the right located between the antero-medial surface of the lower half of the right kidney and the duodenum, measuring 5.6 x 5.7 x 6.1 cm, which unevenly captures the contrast substance (figure 1).



**Figure 1.** Patient, 9 years old. CT with intravenous contrast with iogexol performed preoperatively. Explanations in the text.



**Figure 2.** Patient, 9 years old. Contrast preoperative MRI: Heterotopic pheocarcinoma? Renal paraganglioma?

Contrasting Magnetic Resonance Imaging (MRI) of the abdomen revealed a heterogeneous volume formation, located anterior to the lower pole of the right kidney with clear capsular contour, with an intense inhomogeneous hypercontrastation predominantly peripheral, with central necrotic component, with compressive effect in the renal hilum, with no signs of renal structures and renal hilum invasion (figure 2).

The upper part of the formation is suspected to have a connection with a branch of the right renal artery, in the lower part – sinuous venous drainage with mesenteric vein. The adrenal gland on the right is not visible, the left – of normal size and structure. No signs of abdominal lymphadenopathy were found. Conclusion: ectopic pheochromocytoma? Renal paraganglioma?

Evaluation of free plasma catecholamine metabolites found increased levels of normetanephrine – 5217.9 pg/mL (norm: <196), methanephrine levels being within normal limits – 19.4 pg/mL (norm: <65). Testing of fractional urinary metanephrines revealed significantly increased values of normetanephrine – 5989.66  $\mu\text{g}/24\text{h}$  (reference range for children aged 9-12 years: 55-422  $\mu\text{g}/24\text{h}$ ) and 3-methoxytyramine – 583.43  $\mu\text{g}/24\text{h}$  (reference range: 192-228  $\mu\text{g}/24\text{h}$ ), while metanephrine values were within subnormal limits – <26.13  $\mu\text{g}/24\text{h}$  (reference range: 43-188  $\mu\text{g}/24\text{h}$ ). At the same time, elevated serum aldosterone (41.6

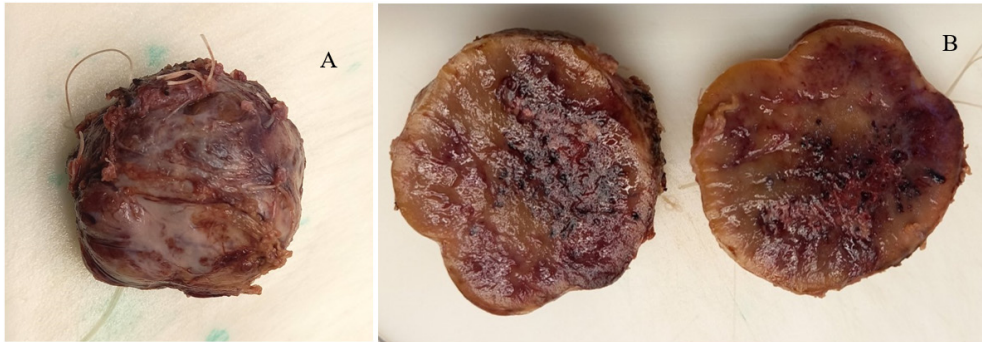
ng/dL) and direct plasma renin (226.8  $\mu\text{UI}/\text{mL}$ ) were found, while the aldosterone / renin index was 0.18 (norm: <3.7).

After preoperative preparation using doxazosin, transabdominal surgery was performed. Intraoperatively, a tumor formation of about 5-6 cm in diameter was found, well vascularized, with a macronodular surface, of hard-elastic consistency, with anterior location from lower surface of the kidney, which was compressing the renal hilum without invading the organ. After mobilization with ligation and sectioning of blood vessels, an intimate adhesion of the ureter to the tumor was observed, being of a smaller size compared to the ureteral segment localized above the tumor. The tumor was removed radically without damaging the capsule (figure 3). No other formations were found. The operation ended with the restoration of the anatomical plane.

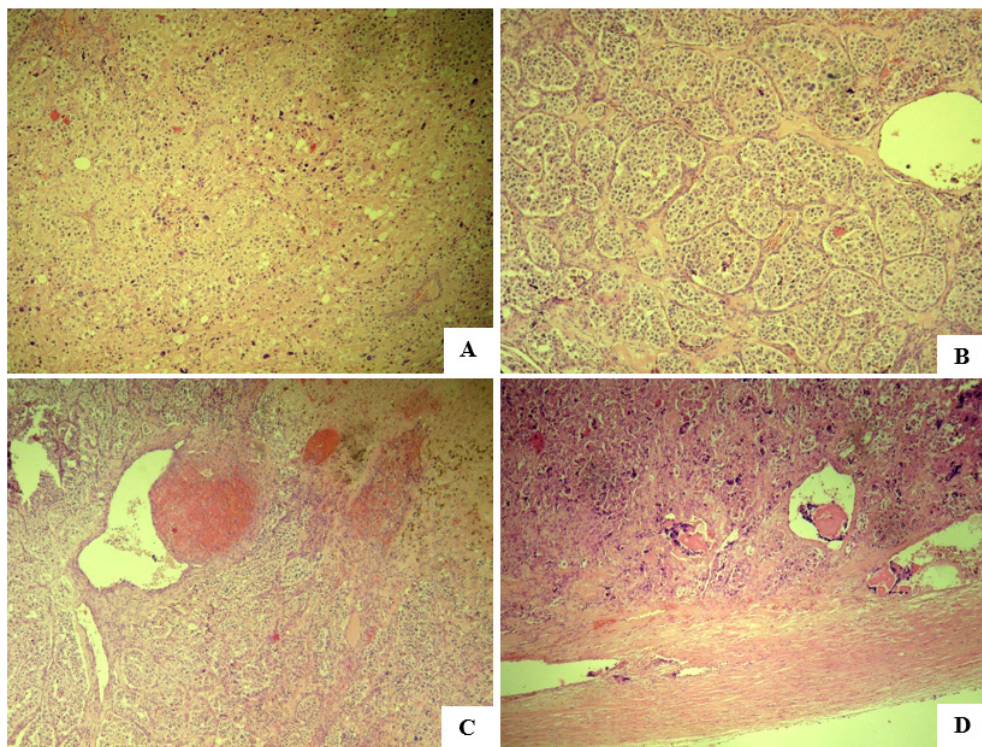
We note that, during the operation, hypertension crises and hypotensive reactions caused by the secretion of catecholamines were present, but which were controllable.

Histological examination established the diagnosis of pleiomorphocellular pheochromocytoma with alveolar zonal pattern (Zellballen), with vascular and necrotic thrombohemorrhagic foci (figure 4).

The results of the immunohistochemical test revealed a diffuse positive reaction of the cellular component to the marker Chromogranin-A and negative to Melan-A with a positive reaction in the sustentocyte cells at the periphery



**Figure 3.** A – Macroscopic appearance of the removed tumor; B – the macroscopic sectioned appearance of the tumor, which has a yellowish-brown hue, at the subcapsular periphery a weakly differentiated yellowish area is determined; zonal, towards the center, there is an accentuation of the vascular network, which contains thrombi; foci of necrosis and hemorrhage.



**Figure 4.** Microscopic aspect of ectopic adrenal neoplasm: A – Proliferation of chromophinic polygonal cells with nuclear polymorphism (irregular round nuclei, in various relation to bizarre pleomorphic nuclei with a more or less eosinophilic microgranular cytoplasm; B – Areas with uniform and non-uniform alveolar architecture characteristic to the Zellballen growth pattern; C – Parietal thrombosis in organization and revascularization (a) adjacent to an area of sclerosis with hemosiderosis and hemosiderophagy (b); D – Ectatic vessels in the peripheral area with protein-cell agglutinates with hyperchromic nuclei, some pleomorphic cells in the vessels from the capsule area.

of the tumor nests which confirms histological features of pheochromocytoma with no definite invasion of the capsule or lymphovascular area (LV0). PASS score – adrenal gland pheochromocytoma; Scaled Score = 4.

The postoperative period evolved with episodes of transient hypotension, the blood pressure returning to normal values 3-4 days after surgery. The patient was discharged on the 10th day postoperatively with a blood pressure of 110/60 mmHg and a pulse rate of 103 beats per minute.

The patients agreed to the publication of the clinical case.

### Discussions

The adrenal glands have a double embryological origin, the cortex coming from the mesoderm while the medullary layer – from the ectoderm, histopathological differing in cell

structure, organization and function [7]. Embryologically, the adrenal cortex is derived from the coelomic mesoderm of the urogenital crest during the 4th and 5th week of fetal development. Chromaffin adrenal medulla is a component of the sympathetic nervous system. At the 7th-8th week of embryogenesis, the ectodermal cells of the neural crest separate from the celiac plexus and advance into the primordial cortex, thus developing the medullary layer of the adrenal gland. The aberrant or accessory adrenal glands are formed at the 7th and 8th week, with multiple or secondary primordia separated from the main gland. The adrenal cortex is completely differentiated in the three areas up to the age of 3 years [8].

Variations of the adrenal glands can be examined under four main criteria: absence, fusion ("Horseshoe" or

"Butterfly"), and incorrect position of the adrenal glands and ectopic adrenal glands [9, 10, 11]. Ectopic adrenal tissue, first described by Morgagni (1740), is a rare entity associated with embryological developmental defects, with an incidence ranging from 1% - 9.3%, although it can occur in 50% of newborns regressing later in early childhood. Most ectopic adrenal tissue is found in the vicinity of the adrenal glands around the celiac axis. However, because the adrenal cortex and gonads originate from the urogenital crest, in the early periods of embryogenesis the adrenal cortical tissue may migrate with the gonadal descent. Usually, ectopic adrenal tissue is asymptomatic, being found incidentally during surgery in various regions of the body, including: retroperitoneal space, renal parenchyma, celiac plexus, intrathoracic, hepatic capsule, spermatic cord, testis and surrounding tissues, etc. Ectopic adrenal tissue requires a differential diagnosis of volume formations closely related to the urogenital system or on the path of gonadal descent [8, 12, 13].

Adrenal heterotopia is rare when accessory adrenal tissue is incorporated into adjacent organs due to incomplete separation of primitive adrenal cortical cells from the celomic mesothelium. Adrenal heterotopia can be complete or partial, depending on when both or only one part of the adrenal gland does not remain in the normal anatomical position [8]. In the literature are described cases of malposition of the adrenal gland with various variations of both arterial and venous vascularization [10].

Some reports have shown cases of functional adrenocortical adenoma or adrenocortical carcinoma originating from ectopic adrenal tissue, but cases of pheochromocytoma from ectopic adrenal tissue are casuistic [14]. Cases of retroperitoneal pheochromocytoma are also reported randomly [15].

The first case of pheochromocytoma was described by Felix Frankel in 1886 [16, 17]. According to some authors, the German pathologist Ludwig Pick (1912) proposed the term "pheochromocytoma", which comes from the Greek words "phaios" (dark), "chroma" (color) and "cytoma" (tumor) [18], others believe that this term was invented by Poll H. (1905) [19]. Max Schttelius (1849-1919) first described the histopathological features of the pheochromocytoma [20]. In 1926, Charles Mayo and Cesar Roux first reported successful surgical removal of pheochromocytoma [21].

Symptoms of pheochromocytoma are caused by increased levels of catecholamines (dopamine, norepinephrine, epinephrine, etc.) in the circulation, causing high blood pressure, tachycardia, changes in cardiac conduction, headache, sweating, face hyperemia, nausea, vomiting, dizziness. In some cases, hypertensive retinopathy or papillary edema may be found [22].

Although the basic investigation in the primary detection of adrenal gland tumors is imaging (computed tomography and MRI), the gold standard in the diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma is the demonstration of excess catecholamine production [18, 23]. Evaluation of methanephrines in plasma or urine are primordial because they have a higher diagnostic accuracy

compared to catecholamine testing [24]. Depending on the biochemical phenotype, these tumors can be divided into 3 groups: noradrenergic tumors, which secrete mainly noradrenaline, adrenergic tumors which secrete mainly adrenaline, group 3 being composed of tumors in which predominantly dopamine is secreted [25]. The biochemical phenotype can be considered an indicator of tumor location. As an example, the secretion of adrenaline and metanephrine is usually characteristic for adrenal tumors, while extra-adrenal tumors secrete predominantly or exclusively noradrenaline and normetanephrine. Tumor production of 3-methoxytyramine is also associated with the extra-adrenal localization of the primary tumor [26, 27]. Some studies have found that the secretory phenotype of adrenal pheochromocytoma does not significantly influence the rate of hemodynamic complications during surgery, but may influence the postoperative outcome, noradrenergic tumors having worse outcomes than adrenergic ones, with higher rates of recurrence or malignant behavior [28].

Positron Emission Tomography (PET) scanning technology uses several radiolabeled ligands, involved in the synthesis and metabolism of catecholamines and can be used to locate this type of tumor. <sup>123</sup>I-methaiodobenzylguanidine scintigraphy, this substance being an analog to norepinephrine with major affinity for the transport of norepinephrine, is useful to locate these tumors [18, 29]. Simultaneous diagnosis of pheochromocytoma in both adrenal glands is called synchronous bilateral pheochromocytoma, while subsequent occurrence of pheochromocytoma in the contralateral adrenal gland after excision of unilateral pheochromocytoma is called metachronous bilateral pheochromocytoma [30].

Although the clinical manifestations of this tumor are quite clear, the correct diagnosis can often be confounded with adrenal neuroblastomas, about 20% of which have hypertension due to catecholamine release and compression of renal vessels. Another challenge is that some cases are normotensive, some authors reporting an incidence of about 12% of patients with pheochromocytoma. The non-secreting pheochromocytomas found in 4-13% of patients should be also taken into account. Therefore, adrenal tumors in children should be properly evaluated by a multidisciplinary team, and the exclusion of neuroblastoma is fundamental [31].

Composite pheochromocytoma is a very rare tumor of the adrenal medulla, which consists of neuroendocrine and neuronal components. Histologically, the endocrine portion is that of a pheochromocytoma, while the neuronal elements may represent neuroblastoma, ganglioneuroma, ganglioneuroblastoma, neuroendocrine carcinoma, or schwannoma. Although both pheochromocytomas and neurogenic tumors are derived from the neural crest, they are distinct entities. Symptoms can result from hypersecretion of hormones by any of the components [32].

Preoperative management of pheochromocytoma is aimed at controlling hypertension, heart rate and arrhythmia, evaluation and optimization of the myocardial function, restoration of circulating blood volume, electrolyte disorders removal and glucose levels normalization [33]. Preoperative

preparation can take about 2-4 weeks and includes the use of  $\alpha$ -adrenoceptor antagonists, which are the first-choice preparations (phenoxybanzamine, doxazosin). Calcium channel blockers may be used in some cases to improve blood pressure control. The use of  $\beta$ -adrenoceptor antagonists is determined by the presence and severity of tachycardia, these preparations being indicated after an adequate blockade of  $\alpha$ -adrenoceptors. The inhibitor of catecholamine synthesis, methyrosine, is used in combination with  $\alpha$ -adrenoceptor antagonists in patients with severe symptoms, such as those with biochemically active tumors or extensive metastatic tumors. It is recommended the treatment of these tumors to include, also, a high-sodium diet and an adequate fluid intake to restore the preoperative blood volume and prevent perioperative hypotension [34, 35, 36].

Surgical resection is the treatment of choice for patients with pheochromocytoma. Laparoscopic removal of pheochromocytoma is the preferred treatment, whereas in cases of a large tumor or difficult-to-approach paragangliomas, open laparotomy is recommended, depending on the

location, and the surgeon's preference a transperitoneal or retroperitoneal approach is performed [37, 38].

### Conclusion

The described case is of interest due to an atypical position with a varied vascularization of the pheochromocytoma, located retroperitoneally on the right, described casuistically in the literature, which created some diagnostic confusions. The use of the transperitoneal approach in this case allowed an excellent exposure and radical removal of the tumor without injury to the kidney and ureter attached to the tumor. Despite the ligation of the main vein of the tumor, during the surgical intervention, hypertensive ascents were found due to an abundant vascularization of the neoplasm without compromising the systemic hemodynamics. Preoperative use of selective postsynaptic  $\alpha$ 1-adrenergic receptor blockers such as doxazosin in combination with calcium channel blockers (amlodipine) has provided a relatively adequate control of hypertension in children with heterotopic pheochromocytoma.

### Bibliography

1. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best?. *JAMA*. 2002;287(11):1427-1434. doi:10.1001/jama.287.11.1427
2. Carrasquillo JA, Chen CC, Jha A, et al. Imaging of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *J Nucl Med*. 2021;62(8):1033-1042. doi:10.2967/jnumed.120.259689
3. Whitelaw BC, Prague JK, Mustafa OG, et al. Phaeochromocytoma [corrected] crisis [published correction appears in *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Mar;80(3):468]. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;80(1):13-22. doi:10.1111/cen.12324
4. Gunawan VL, Suarta K, Nilawati GAP, et al. Bilateral adrenal pheochromocytomas in a 14 year-old boy. *J Pediatr Surg Case Rep*. 2019;51(101318):101318. doi:10.1016/j.epsc.2019.101318.
5. Juhlin CC. Challenges in Paragangliomas and Pheochromocytomas: from Histology to Molecular Immunohistochemistry. *Endocr Pathol*. 2021;32(2):228-244. doi:10.1007/s12022-021-09675-0
6. Dias Pereira B, Nunes da Silva T, Bernardo AT, et al. A Clinical Roadmap to Investigate the Genetic Basis of Pediatric Pheochromocytoma: Which Genes Should Physicians Think About?. *Int J Endocrinol*. 2018;2018:8470642. Published 2018 Mar 20. doi:10.1155/2018/8470642
7. Ross IL, Louw GJ. Embryological and molecular development of the adrenal glands. *Clin Anat*. 2015;28(2):235-242. doi:10.1002/ca.22422
8. Barwick TD, Malhotra A, Webb JA, Savage MO, Reznick RH. Embryology of the adrenal glands and its relevance to diagnostic imaging. *Clin Radiol*. 2005;60(9):953-959. doi:10.1016/j.crad.2005.04.006
9. Vachharajani A, Bethin K, Mouillet JF, Sadovsky Y, Saunders S. The rare occurrence of absent adrenals in a term infant: a case report and review of the literature. *Am J Perinatol*. 2006;23(2):111-114. doi:10.1055/s-2006-931911
10. Oztürk NC, Uzmanlı D, Kara A, Oztürk H. Variation in the position, relation and vasculature of left suprarenal gland: a case report. *Surg Radiol Anat*. 2010;32(10):985-988. doi:10.1007/s00276-010-0636-2
11. Ditkofsky N, Bradley N, Jeon P. Horseshoe adrenal gland: a rare congenital anomaly. *Surg Radiol Anat*. 2013;35(8):749-754. doi:10.1007/s00276-013-1105-5
12. Zihni İ, Karaköse O, Yılmaz S, Özçelik KÇ, Pülat H, Demir D. Ectopic Adrenal Gland Tissue In The Inguinal Hernia Sac Occuring In An Adult. *Turk J Surg*. 2020;36(3):321-323. Published 2020 Sep 28. doi:10.47717/turksurg.2020.3255
13. Sensu S, Keser SH, Gurbuz Y, Barisik NO, Gul AE. Clinicopathological Evaluation of 15 Ectopic Adrenal Tissues. *Arch Iran Med*. 2021;24(4):301-305. Published 2021 Apr 1. doi:10.34172/aim.2021.42
14. Ohsugi H, Takizawa N, Kinoshita H, Matsuda T. Pheochromocytoma arising from an ectopic adrenal tissue in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. Published online October 12, 2019. doi:10.1530/EDM-19-0073
15. Rey Chaves CE, Ayala D, García G, Conde Monroy D, Sabogal Olarte JC. Retroperitoneal pheochromocytoma: Unusual presentation and atypical location. *Int J Surg Case Rep*. 2021;85:106248. doi:10.1016/j.ijscr.2021.106248
16. Donckier JE, Michel L. Phaeochromocytoma: state-of-the-art. *Acta Chir Belg*. 2010;110(2):140-148. doi:10.1080/00015458.2010.11680587
17. Serras I, Baptista RB, Francisco T, Casimiro A, Lito D, et al. Coexistence of pheochromocytoma and renal artery stenosis in a pediatric patient with hypertension. *Port. J. Nephrol. Hypert*. 2018;32(1):78-82.
18. Tevosian SG, Ghayee HK. Pheochromocytomas and Paragangliomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019;48(4):727-750. doi:10.1016/j.ecl.2019.08.006
19. Thompson LD. Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 100 cases. *Am J Surg Pathol*. 2002;26(5):551-566. doi:10.1097/0000478-200205000-00002

20. Neumann HPH, Young WF Jr, Eng C. Pheochromocytoma and Paraganglioma. *N Engl J Med.* 2019;381(6):552-565. doi:10.1056/NEJMra1806651
21. Welbourn RB. Early surgical history of phaeochromocytoma. *Br J Surg.* 1987;74(7):594-596. doi:10.1002/bjs.1800740717
22. Zerhouni H, Kaddouri N, Abdelhak M, Benhmmamouch N, Barahioui M. Le phéochromocytome de l'enfant. A propos de deux cas [Pheochromocytoma in children. Two case reports]. *Ann Urol (Paris).* 2002;36(2):87-94. doi:10.1016/s0003-4401(01)00079-1 (French)
23. Sarathi V, Pandit R, Patil VK, Lia AR, Bandgar TR, Shah NS. Performance of plasma fractionated free metanephrines by enzyme immunoassay in the diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma in children. *Endocr Pract.* 2012;18(5):694-699. doi:10.4158/EP12050.OR
24. Lenders JWM, Eisenhofer G. Update on Modern Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2017;32(2):152-161. doi:10.3803/EnM.2017.32.2.152
25. Eisenhofer G, Lenders JW, Goldstein DS, et al. Pheochromocytoma catecholamine phenotypes and prediction of tumor size and location by use of plasma free metanephrines. *Clin Chem.* 2005;51(4):735-744. doi:10.1373/clinchem.2004.045484
26. Funahashi H, Imai T, Tanaka Y, et al. Discrepancy between PNMT presence and relative lack of adrenaline production in extra-adrenal pheochromocytoma. *J Surg Oncol.* 1994;57(3):196-200. doi:10.1002/jso.2930570312
27. van Berkel A, Lenders JW, Timmers HJ. Diagnosis of endocrine disease: Biochemical diagnosis of phaeochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(3):R109-R119. Published 2014 Feb 4. doi:10.1530/EJE-13-0882
28. Furnica RM, Dusoruth MM, Persu A, Gruson D, Mourad M, Maiter D. Influence of secretory phenotype and preoperative preparation on surgical outcome in pheochromocytoma. *Endocr Connect.* 2021;10(1):92-101. doi:10.1530/EC-20-0537
29. Park H, Kim MS, Lee J, et al. Clinical Presentation and Treatment Outcomes of Children and Adolescents With Pheochromocytoma and Paraganglioma in a Single Center in Korea. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;11:610746. Published 2021 Jan 29. doi:10.3389/fendo.2020.610746
30. Sarathi V. Characteristics of Pediatric Pheochromocytoma/paraganglioma. *Indian J Endocrinol Metab.* 2017;21(3):470-474. doi:10.4103/ijem.IJEM\_558\_16
31. Younes A, Elgendy A, Zekri W, et al. Operative management and outcomes in children with pheochromocytoma. *Asian J Surg.* 2022;45(1):419-424. doi:10.1016/j.asjsur.2021.07.029
32. Steen O, Fernando J, Ramsay J, Prebtani AP. An unusual case of a composite pheochromocytoma with neuroblastoma. *J Endocrinol Metab.* 2014;4(1):39-46.
33. Strauss L. A practical approach to children with phaeochromocytomas and paragangliomas. *South. Afr. J. Anaesth. Analg.* 2018;24(3):S43-S48.
34. Romero M, Kapur G, Baracco R, Valentini RP, Mattoo TK, Jain A. Treatment of Hypertension in Children With Catecholamine-Secreting Tumors: A Systematic Approach. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2015;17(9):720-725. doi:10.1111/jch.12571
35. Fang F, Ding L, He Q, Liu M. Preoperative Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:586795. Published 2020 Sep 29. doi:10.3389/fendo.2020.586795
36. Seamon ML, Yamaguchi I. Hypertension in Pheochromocytoma and Paraganglioma: Evaluation and Management in Pediatric Patients. *Curr Hypertens Rep.* 2021;23(5):32. Published 2021 May 27. doi:10.1007/s11906-021-01150-9
37. Jain A, Baracco R, Kapur G. Pheochromocytoma and paraganglioma—an update on diagnosis, evaluation, and management. *Pediatr Nephrol.* 2020;35(4):581-594. doi:10.1007/s00467-018-4181-2
38. Ban EJ, Yap Z, Kandil E, et al. Hemodynamic stability during adrenalectomy for pheochromocytoma: A case control study of posterior retroperitoneal vs lateral transperitoneal approaches. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(7):e19104. doi:10.1097/MD.00000000000019104

---

Received – 02.08.2023, accepted for publication – 14.04.2024

**Corresponding author:** Igor Ambros, e-mail: igorambros2000@yahoo.com

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

**Funding Statement:** The authors reports no financial support.

**Citation:** Babuci S, Petrovici V, Negru I, Ambros I, Berbeca A, Pasivcovchi T, Malțev M. A case of pheochromocytoma arising from heterotopic adrenal gland in children. *Arta Medica.* 2024;90(1):49-54.

## 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](http://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](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](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](mailto:info@artamedica.md)

**EDITORIAL BOARD**