

Școala doctorală în domeniul Științe medicale

Cu titlu de manuscris
C.Z.U.: 616.151.514-07-08-053.2(043.2)

AGACHI Dorina

**DIAGNOSTICUL BIOCHIMIC, GENETIC ȘI PROGRAME
TERAPEUTICE ALE HEMOFILIEI LA COPII**

322.01 – PEDIATRIE ȘI NEONATOLOGIE

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

Chișinău, 2026

Teza a fost elaborată în cadrul Departamentului Pediatrie,
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova,
Consortiul fondator al Școlii doctorale în domeniul Științe medicale

Conducător științific:

Țurea Valentin,

Dr. hab. șt. med., prof. univ.

Membrii comisiei de îndrumare:

Tagadiuc Olga,

Dr. hab. șt. med., prof. univ.

Voloc Alexandru,

Dr. hab. șt. med., conf. univ.

Ușurelu Natalia,

Dr. șt. med., conf. cercet.

Susținerea va avea loc la data de 1.04.2026, ora 14.00 în incinta USMF „Nicolae Testemițanu”,
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, biroul 205 în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de
doctorat, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consortiului din 17.11.2025, nr. 1/1.

Componența Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:

Președinte:

Revenco Ninel,

dr. hab. șt. med., prof. univ.

Membrii:

Țurea Valentin,

dr. hab. șt. med., prof. univ.

Tagadiuc Olga,

dr. hab. șt. med., prof. univ.

Cernat Victor,

dr. hab. șt. med., prof. cercet

Golub Aliona,

dr. șt. med.

Autor:

Agachi Dorina

CUPRINS

INTRODUCERE	4
1. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE	7
1.1. Caracteristica generală a cercetării și proiectarea volumului eșantionului de studiu.....	7
1.2. Metodele de cercetare.....	9
2. REZULTATE	11
2.1. Rezultatele cercetării spectrului clinic	11
2.2. Rezultatele studiului parametrilor de laborator.....	13
2.3. Studiul interrelației parametrilor clinici și paraclinici în dependență de severitatea bolii	17
2.4. Analiza distribuției mutațiilor genetice și a severității clinice în funcție de statusul inhibitorilor anti-factor VIII.....	20
2.5. Rezultatele studiului comparativ în dependență de tipul de tratament administrat.....	20
2.6. Rezultatele studiului comparativ dintre tratamentul cu crioprecipitat și factor recombinant privind controlul asupra recidivelor sindromului hemoragic.....	23
2.7. Elaborarea și implementarea bazei web pentru Registrul electronic al pacienților cu hemofilie în republica moldova.....	26
SINTEZA CAPITOLELOR	27
CONCLUZII GENERALE.....	29
RECOMANDĂRI PRACTICE	30
BIBLIOGRAFIE	31
LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI PARTICIPĂRIILOR LA FORUMURI ȘTIINȚIFICE	33
ADNOTARE	36
ANNOTATION.....	37

INTRODUCERE

Hemofilia este o boală genetică rară, transmisă recesiv, legată de cromozomul X, determinată de deficitul factorilor de coagulare VIII (hemofilia A) sau IX (hemofilia B). Forma A este cea mai frecventă, cu o incidență estimată la 1:5.000–10.000 nou-născuți de sex masculin, iar forma B afectează aproximativ 1:20.000 de nou-născuți [1]. Impactul clinic și social al hemofiliei este semnificativ, determinând episoade hemoragice spontane sau post-traumatice, invaliditate articulară progresivă și scăderea calității vieții. În secolul XX, speranța de viață a pacienților cu forme severe rareori depășea 20 de ani, însă introducerea crioprecipitatului bogat în factor VIII (1965) și ulterior a terapiilor profilactice a modificat radical prognosticul [2].

La nivel mondial, hemofilia este recunoscută drept o problemă majoră de sănătate publică în cadrul bolilor rare. Estimările recente indică $\approx 1,1$ milioane de pacienți, dintre care mai puțin de 40% sunt diagnosticați, iar peste 70% nu beneficiază de tratament adecvat [3]. Inechitățile sunt mai evidente în țările cu venituri mici și medii, unde accesul limitat la terapie crește riscul de invaliditate și mortalitate precoce. Organizații internaționale precum World Federation of Hemophilia (WFH) și Organizația Mondială a Sănătății (OMS) au lansat programe globale, dintre care Treatment for All și ghidurile WFH (ediția 2020) reprezintă repere majore în standardizarea îngrijirii [4]. Progresele terapeutice din ultimul deceniu (2015–2024) au adus schimbări fără precedent. Au fost dezvoltate factori cu timp de înjumătățire prelungit, anticorpi bi-specifici precum emicizumab, și primele terapii genice autorizate pentru hemofilia B (Hemgenix, 2022) și A (valoctocogene roxaparvovec, 2023) [5,6]. Aceste inovații marchează începutul unei noi ere, cu potențial de corecție durabilă a deficitului. Totuși, dificultăți persistente precum dezvoltarea inhibitorilor ($\approx 30\%$ în formele severe), variabilitatea răspunsului, costurile ridicate și provocările de siguranță pe termen lung limitează aplicarea lor pe scară largă [7,8]. De asemenea, accesibilitatea la terapii moderne rămâne inegală între țările dezvoltate și cele cu resurse reduse [9]. În Republica Moldova, hemofilia este inclusă în Programul Național de Boli Rare, cu finanțare din surse bugetare. Sunt monitorizați aproximativ 220 de pacienți (≈ 52 copii și 170 adulți), majoritatea în centre specializate din Chișinău [10]. În 2023, autoritățile au alocat $\approx 61,5$ milioane lei pentru tratamentul bolilor rare, inclusiv hemofilia, reflectând angajamentul public pentru această categorie [11]. Un progres important îl constituie introducerea emicizumabului în tratamentul copiilor cu hemofilie A cu inhibitori, începând cu 2019 [12]. Totuși, lipsa unui registru național funcțional, accesul limitat la testare genetică și reabilitare multidisciplinară justifică nevoia de cercetări aplicative și modele personalizate de intervenție. În context regional, țările din Europa de Est prezintă provocări similare – diagnostic insuficient, acces limitat la terapii moderne și infrastructură deficitară. Conform Consorțiului European de Hemofilie, în 2018 doar 13% dintre statele regiunii dispuneau de registre naționale și consilii dedicate, iar $\approx 37\%$ dintre pacienți beneficiau de profilaxie completă, comparativ cu $\approx 100\%$ în Europa de Vest [13].

În contextul celor expuse a fost consemnat **scopul** prezentei lucrări științifice: Analiza manifestărilor clinice, a parametrilor biochimici și genetici în diagnosticul hemofiliei A și B la copii, cu scopul optimizării diagnosticului paraclinic și a ajustării unui model terapeutic individualizat, adaptat formei și severității bolii.

Pentru realizarea acestui scop au fost trasate următoarele **obiective**:

1. Analiza manifestărilor clinice ale sindromului de hipocoagulare la copiii cu hemofilie;
2. Determinarea nivelurilor cantitative și calitative ale factorilor de coagulare în hemofilia A și B la copii;

3. Analiza relației dintre manifestările clinice (fenotip) și modificările genetice (genotip) în hemofilie la copii pentru aplicarea utilității diagnosticului genetic;
4. Evaluarea prezenței inhibitorilor factorilor de coagulare VIII și IX la pacienții cu hemofilie și determinarea titrului acestora în contextul managementului terapeutic;
5. Analiza comparativă a eficienței și siguranței terapiei de substituție cu factori VIII/IX liofilizat/recombinat și crioprecipitat, în tratamentul hemofiliei pentru optimizarea abordării terapeutice a deficitului de factori de coagulare;
6. Elaborarea Bazei de date pe platforma site-ului „Registrul electronic al pacienților cu hemofilie în Republica Moldova”.

Metodologia cercetării științifice. Studiul a fost realizat în cadrul Departamentului de Pediatrie al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova, în colaborare cu IMSP Institutul Mamei și Copilului, secția Hemopatii benigne. Cercetarea a inclus un eșantion de 90 de copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani, provenind atât din mediul urban, cât și din cel rural. Pentru atingerea obiectivelor stabilite, a fost conceput un studiu observațional, descriptiv, transversal și selectiv. Acesta s-a desfășurat pe parcursul perioadei 2018–2022 și a inclus toți copiii diagnosticați cu hemofilie și monitorizați în această perioadă în clinică, 59 de copii. În vederea completării analizei și obținerii unei comparații detaliate asupra strategiilor terapeutice utilizate, a fost necesară includerea retrospectivă a unui număr suplimentar de pacienți tratați cu crioprecipitat anii 2010–2013, 31 de copii. Această etapă retrospectivă a permis o evaluare extinsă a efectelor tratamentului specific pe o durată mai lungă, oferind o perspectivă comparativă asupra metodelor terapeutice utilizate. Participanții au fost supuși unei examinări complexe, care a cuprins evaluarea clinică standard, cu aprecierea analizelor de laborator pentru determinarea indicatorilor coagulogramei (timpul de coagulare după Lee-White, TTPA, TP, fibrinogen). De asemenea, au fost efectuate determinări cantitative ale factorilor VIII și IX ai coagulării, ale titrului de inhibitori și analize pentru identificarea spectrului de mutații genetice. În continuare, s-au realizat corelări între severitatea bolii, manifestările clinice, tipul de mutație genetică și titrul de inhibitori. Rezultatele obținute au fost utilizate pentru formularea concluziilor și elaborarea recomandărilor practice. Prelucrarea statistică a datelor a fost efectuată cu ajutorul programului SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*), versiunea 20.

Noutatea științifică a lucrării. Pentru prima dată în Republica Moldova s-a realizat un studiu amplu al pacienților pediatrici cu hemofilie, accentul fiind pus pe evaluarea particularităților clinico-paraclinice, identificarea modificărilor genetice specifice; a fost efectuată analiza severității hemofiliei (evaluată prin date clinice și nivelurile factorilor VIII și IX), asociată cu mutațiile genetice identificate; a fost făcută titrarea inhibitorilor factorilor de coagulare VIII și IX la copiii cu hemofilie; a fost elaborată baza web pentru Registrul Național de Monitorizare a Pacienților cu Hemofilie din Republica Moldova

Semnificația teoretică a lucrării. În premieră națională au fost analizate particularitățile clinico-paraclinice ale hemofiliei la copii în Republica Moldova, cu identificarea manifestărilor specifice în funcție de severitatea bolii; au fost identificate și clasificate mutațiile genetice asociate hemofiliei A și B, cu evidențierea frecvenței acestora în raport cu forma clinică (severă, moderată, ușoară); pentru prima dată, a fost determinat titrul inhibitorilor factorilor de coagulare VIII și IX la copiii cu hemofilie; au fost analizate relațiile dintre datele genetice, titrul de inhibitori și severitatea manifestărilor clinice, ceea ce oferă o bază teoretică pentru înțelegerea variabilității fenotipice a hemofiliei; au fost propuse direcții moderne ale diagnosticului și managementului

terapeutic al hemofiliei, bazate pe integrarea datelor clinice, genetice și imunologice; a fost elaborată baza web pentru Registrul Național de Monitorizare a Pacienților cu Hemofilie pediatrică, ceea ce a contribuit la sistematizarea datelor privind această patologie rară.

Valoarea aplicativă a lucrării. Rezultatele fundamentează necesitatea testării genetice în hemofilia A și B pentru identificarea precoce a formelor severe și individualizarea tratamentului conform profilului genetic și imunologic. Determinarea inhibitorilor factorilor VIII și IX sprijină prevenirea complicațiilor terapiei de substituție și orientarea către alternative moderne, inclusiv anticorpi monoclonali bispecfici. Studiul contribuie la optimizarea strategiilor terapeutice și profilactice în hemofilia pediatrică. Elaborarea bazei web a Registrului Național al Pacienților cu Hemofilie oferă un instrument practic pentru monitorizare, evaluare epidemiologică și planificarea tratamentului, constituind totodată suport pentru politicile de sănătate publică privind bolile rare în Republica Moldova.

Implementarea rezultatelor. Rezultatele cercetării sunt integrate în practica secției de Hemopatii benigne a IMSP Institutul Mamei și Copilului și a clinicilor specializate ale IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova; în procesul didactic al USMF „Nicolae Testemițanu”, contribuind la pregătirea teoretică și practică a specialiștilor din domeniu. Teza a fost discutată, aprobată și recomandată spre susținere la ședința Departamentului Pediatrie (proces-verbal din 12.05.2025), Seminarului științific de profil 322. Pediatrie (proces-verbal nr. 2 din 08.10.2025), Consiliului Științific al Consorțiului (proces-verbal nr. 1/1 din 17.11.2025), IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova. Avizul pozitiv al Comitetului de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” a fost emis cu nr. 6 din 10.11.2017.

Publicațiile la tema tezei. Rezultatele științifice obținute au fost reflectate în 25 de lucrări științifice (13 naționale, 12 internaționale, 1 fără coautori), dintre care: 2 articole în reviste științifice de peste hotare cu impact (8.16) și 3 articole în reviste științifice naționale acreditate, categoria B+, 1 capitol în Monografie – autor unic, 2 Brevete de Inovație, 2 acte de implementare, 3 rezumate în lucrările conferințelor științifice, 4 comunicări orale la conferințe științifice internaționale, 5 comunicări orale la conferințe naționale cu participare internațională, 4 participări cu prezentări cu poster la foruri internaționale.

Cuvinte-cheie: Hemofilie pediatrică, deficit de coagulare, factori ai coagulării, fenotip-genotip, inhibitori ai factorului VIII, tratament substitutiv, crioprecipitat, factor recombinant, emicizumab, modele terapeutice, registru național al hemofiliei.

Volumul și structura tezei. Teza este perfectată conform tipului tradițională simplă, expusă pe 146 de pagini și conține: introducere, 6 capitole, discuții, concluzii generale, recomandări, indicele bibliografic citând 139 de surse. Iconografia include 37 de tabele și 15 figuri (22% din volumul părții de baza al tezei).

Importanța practică a studiului. Studiul contribuie la optimizarea tratamentului individualizat și a monitorizării pacienților pediatrici cu hemofilie. Consolidarea Registrului Național permite colectarea sistematică a datelor, evaluarea eficienței terapiilor și îmbunătățirea managementului pe termen lung, având impact asupra cercetării și politicilor de sănătate publică. Terapia non-factorială reprezintă o alternativă eficientă pentru pacienții cu inhibitori, reducând semnificativ episoadele hemoragice. Detectarea și monitorizarea precoce a inhibitorilor sunt esențiale pentru ajustarea tratamentului și prevenirea complicațiilor.

1. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

1.1. Caracteristica generală a cercetării și proiectarea volumului eșantionului de studiu

Proiectul s-a desfășurat în Departamentul Pediatrie al USMF „Nicolae Testemițanu”, baza IMSP IM și C, Secția Hemopatii benigne, incluzând 90 de copii (2–17 ani și 11 luni) din mediul urban și rural.

Proiectarea volumului eșantionului necesar pentru realizarea lucrării. A fost planificat un studiu observațional, descriptiv, transversal, selectiv (2018–2022), care a inclus toți copiii diagnosticați cu hemofilie și monitorizați în clinică. Pentru comparația strategiilor terapeutice s-a adăugat retrospectiv un sublot de pacienți tratați cu crioprecipitat (2010–2013), permițând evaluarea efectelor tratamentului pe 3 ani și analiza comparativă în timp.

Populația studiată. În perioada 2010–2022 au fost identificați 108 copii cu hemofilie; 90 (83,3%) au fost incluși în cercetare prin participare activă (2018–2022) sau analiză retrospectivă a dosarelor (2010–2013), asigurând reprezentativitate și comparabilitate între metodele terapeutice.

Justificarea includerii retrospective. Dat fiind caracterul rar al hemofiliei, includerea pacienților tratați anterior cu crioprecipitat a extins baza de analiză și a facilitat evaluarea evoluției modelelor terapeutice într-un orizont temporal relevant.

Justificarea metodologică. Prevalența redusă a bolii impune includerea aproape integrală a populației eligibile a secției în intervalul de studiu, ceea ce minimizează erorile de selecție și întărește validitatea externă a unui design observațional.

Metodologia de cercetare. Etapa 1. Selecția a 90 de copii conform criteriilor de includere: diagnostic de hemofilie; vârsta 0–18 ani; cetățenie RM; capacitate de comunicare și respectare a cerințelor; consimțământ informat al reprezentantului legal și asentiment ≥ 14 ani. Criterii de excludere: alte coagulopatii; lipsa/dezacordul consimțământului. Examinarea a cuprins: evaluare clinică a sindromului hemoragic; coagulogramă (TTPa, TP, fibrinogen, Lee-White); parametri ai sindromului anemic (Hb, eritrocite, Ht); markeri hepatici (ALT, AST) și colestatici (bilirubina totală și fracțiile); dozări cantitative FVIII și FIX. La 39 de copii s-au analizat mutațiile genelor FVIII/IX; titrul inhibitorilor a fost determinat spre final, odată cu implementarea metodologiei PCN pentru hemofilia cu inhibitori.

Etapa 2. Încadrarea pe grupe după tipul de deficit (Hemofilia A – FVIII; Hemofilia B – FIX) și în subgrupe de severitate conform nivelului de factor: ușoară 5–50%, moderată 1–5%, severă $< 1\%$.

Etapa 3. Comparații între subgrupe privind: tipul de hemofilie și transmiterea; severitatea și expresia clinică (ex. hemartroze); interrelația fenotip–genotip.

Etapa 4. Analiza a 32 de cazuri cu urmărire pe 3 ani, divizate după tratament: 16 crioprecipitat vs. 16 factor recombinat. Au fost evaluate numărul internărilor și pattern-ul clinic al sindromului hemoragic în funcție de modelul terapeutic.

Etapa 5. Formularea concluziilor și elaborarea recomandărilor practice pe baza rezultatelor obținute.

Aspecte etice. Toți participanții (și/sau reprezentanții legali) au fost informați asupra etapelor, procedurilor și cerințelor; s-a obținut consimțământul informat scris (și asentimentul copiilor ≥ 14 ani). Nu s-au aplicat recompense și nu au existat costuri pentru participanți.

Considerații etice. În studiu s-a ținut cont de normele internaționale ale eticii medicale, stabilite de Declarația de la Helsinki, în ceea ce privește păstrarea confidențialității datelor participanților.

Protocolul de cercetare a fost aprobat de către Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” (procesul-verbal nr. 06 din 10.11.2017). Datele rezultate au fost comunicate numai participantului respectiv, datele personale ale fiecărui subiect nu au fost folosite și nu vor fi utilizate în alte scopuri.

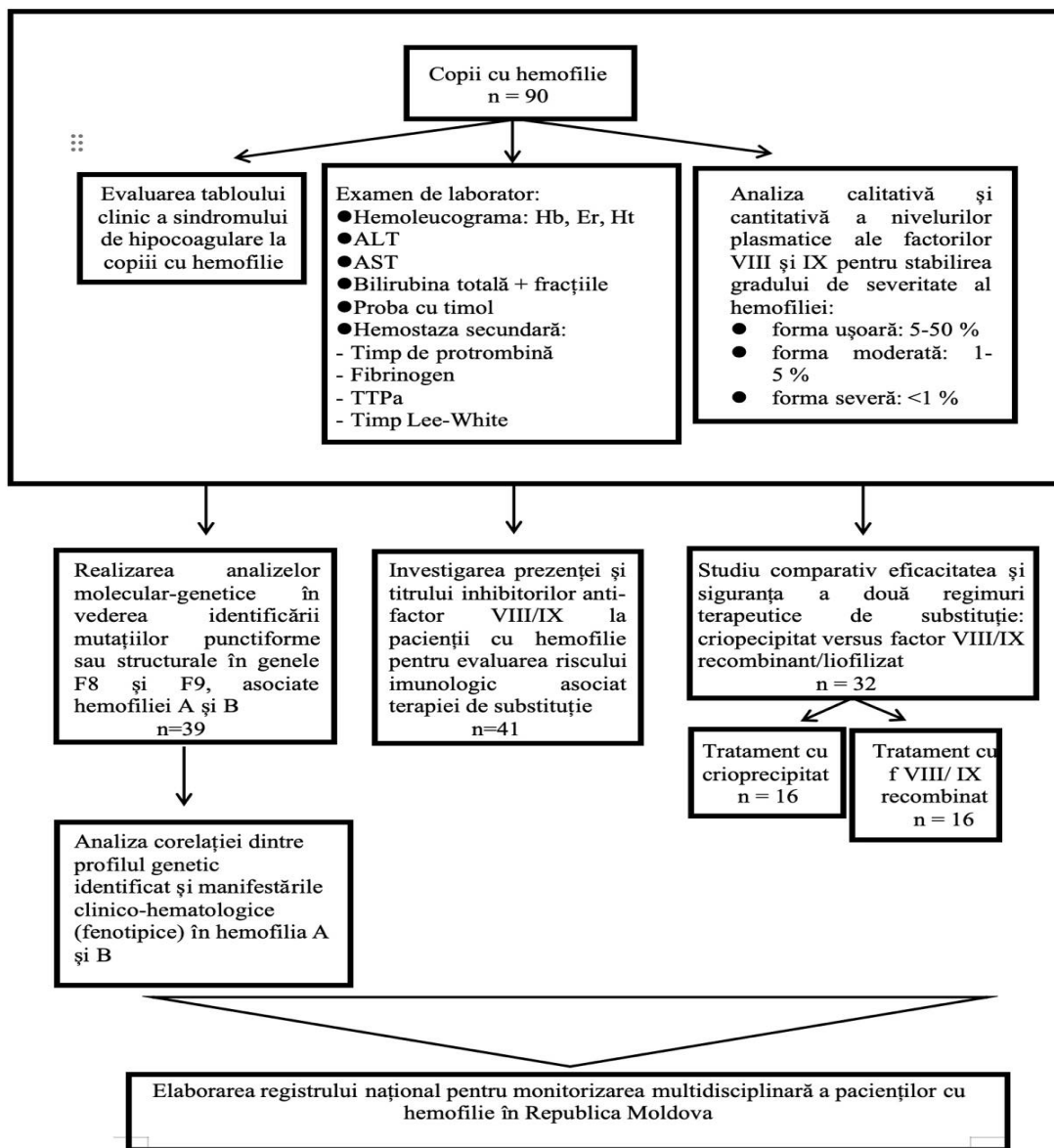


Figura 1. Designul studiului

1.2. Metodele de cercetare

În cadrul studiului au fost aplicate metode istorice, comparative, descriptive, clinice și de laborator, fiecare având rol specific în fundamentarea și desfășurarea cercetării.

Metoda istorică a permis analiza evoluției diagnosticului și tratamentului hemofiliei în Republica Moldova, prin studierea literaturii, rapoartelor medicale și documentelor de arhivă. Aceasta a oferit o perspectivă asupra progreselor înregistrate, de la metodele tradiționale la introducerea testării genetice, și asupra impactului politicilor de sănătate publică asupra accesului la terapii moderne.

Metoda comparativă a facilitat identificarea asemănărilor și diferențelor dintre abordările terapeutice locale și cele internaționale. Prin comparația datelor clinice, biochimice și genetice s-a putut evalua eficacitatea tratamentelor aplicate în Republica Moldova și s-au formulat recomandări pentru optimizarea strategiilor de îngrijire.

Metoda descriptivă a documentat caracteristicile clinice, biochimice și genetice ale pacienților pediatrici cu hemofilie, conturând tabloul manifestărilor hemoragice, al parametrilor biologici și al particularităților de diagnostic și tratament la nivel local.

Metodele clinice au inclus anamneză detaliată și examen fizic complet, cu atenție la semnele externe de sângerare, hemoragii cavitare și hemartroze recurente. Articulațiile mari au fost evaluate prin inspecție, palpate și testarea mobilității, iar diagnosticul diferențial al hemoragiilor s-a realizat în funcție de localizare și context (externe, profunde, intraarticulare, viscerale). În cazurile suspecte de hemoragii interne severe s-au utilizat metode imagistice (ecografie, CT, RMN). Monitorizarea articulară s-a bazat pe scorurile Gilbert și HJHS, completate de observații clinice privind recurența hemartrozelor și limitările funcționale. Această abordare integrată a permis caracterizarea particularităților clinice și fundamentarea strategiilor terapeutice personalizate.

Metode de laborator. Examinările biochimice, hemoleucograma și coagulograma au fost efectuate în Laboratorul clinic al IMSP IMȘIC pe sânge venos. Recoltarea s-a realizat dimineața, à jeun, din vena cubitală. Pentru analizele de coagulare s-au utilizat vacutainere cu citrat 3,2% (raport sânge:anticoagulant 9:1); probele au fost centrifugate în primele 4 ore și, după o a doua centrifugare, plasma a fost aliquotată și congelată. Criterii principale de respingere: vacutainere subumplute, hemoliză/coagulare, lipsa congelării la transport. Testele biochimice au fost rulate pe analizor Cobas C311; hemoleucograma pe analizor Yumizen H500.

Determinarea cantitativă a FVIII și FIX (coagulometrie). *Principiu:* Timp de coagulare măsurat în prezența cefalinei și a unui activator, în amestec cu plasmă „substrat” cu exces de factori (minus factorul testat). Activitatea este exprimată procentual față de normal.

FVIII. FVIII (procofactor nonenzimatic) circulă legat de vWF; activarea trombinică generează FVIIIa, cofactor în complexul tenazei (FVIIIa-FIXa-Ca²⁺) ce produce majoritatea FXa. Valori de referință: 50–150%. Particular: în boala von Willebrand (mai ales tip 2N) FVIII poate fi scăzut, cu vWF:Ag/ristocetină relativ conservate.

FIX. FIX (serin-protează dependentă de vitamina K) participă în tenaza intrinsecă alături de FVIIIa; în etapa de propagare este principalul generator de FXa. Referințe (activitate FIX): <7 zile 35–60%, 8 zile–1 an 45–110%, 1–10 ani 60–100%, >10 ani 70–120%. Stabilitatea plasmei: ~4 h la TA, 3 săpt. la –20°C, >1 an la –70°C.

Determinarea inhibitorilor anti-FVIII/FIX. *Context:* Aloanticorpi IgG anti-FVIII (mai frecvent) sau anti-FIX apar ca reacție la terapia substitutivă; clinic se manifestă prin răspuns terapeutic suboptimal și prelungirea aPTT. Incidența este variabilă (mai mare în hemofilia severă;

risc crescut în mutații majore ale F8/F9).

Etape. (1) Screening prin test de amestec aPTT (plasmă pacient + plasmă normală): corecția sugerează absența inhibitorului; lipsa corecției → suspect. (2) Cuantificare prin metoda Bethesda: titrul exprimat în UB/mL (low-responders <5 UB/mL; high-responders >10 UB/mL). Pentru FIX, titrurile se exprimă similar (BU); inhibitori anti-FIX apar la ~3–5% și se pot asocia cu evenimente anafilactice.

Preanalitic. Recoltare à jeun în citrat 3,2%; garou <1 minut; centrifugare 15 minute la ~2500 g; plasma separată, congelată prompt (stabilă ~28 zile la -20°C).

Analize hematologice de bază. Hemoleucograma completă a inclus eritrocite, Hb, Ht, trombocite. Numărarea celulară s-a efectuat prin impedanță electrică (pulsul proporțional cu volumul celular); hemoglobina prin spectrofotometrie.

Evaluarea hemostazei secundare (screening și factori).

Lee-White (timp de coagulare): sânge total fără anticoagulant, incubat la 37°C; interval de referință 5–10 min (utilitate orientativă).

Fibrinogen (Clauss): timp de coagulare în exces de trombină, invers proporțional cu concentrația; reflectă funcția fibrinogenului.

TP/INR (factor II/complex protrombinic): metodă coagulometrică cu tromboplastină; referință uzuală 80–130% (în procente de activitate).

aPTT: test screening al căii intrinseci; referință <40 s; prelungit tipic în hemofilii și în prezența inhibitorilor.

Preanalitic comun (TP/aPTT/fibrinogen): recoltare dimineța, à jeun; citrat 3,2%; centrifugare 10–15 min la ~3500 rpm; minimizarea stazei venoase (garou <1 min).

Biochimie hepatică și colestatică. ALT, AST și bilirubina totală/fracții au fost determinate fotocolorimetric (principiu de absorbție optică), pentru evaluarea comorbidităților hepatice și a potențialului impact al tratamentelor asupra funcției hepatice.

Analiza molecular-genetică (F8/F9): ADN genomic izolat (protează K, fenol-cloroform). Detecția inversiunilor intronului 22 (amplificare de fragmente lungi) și intronului 1 (PCR). Regiunile codante și flancante ale F8/F9 au fost amplificate și analizate prin heteroduplex și secvențiere automată (Genetic Analyzer 3100). *Interpretare in silico:* impactul mutațiilor asupra situsurilor de splicing (SplicePort) și asupra structurii/funcției FVIII (PolyPhen, CUPSAT). Polimorfismele intragenice au fost tipate prin RFLP și electroforeză în gel de poliacrilamidă.

Metodele de prelucrare statistică și analiză a rezultatelor obținute

Analiza statistică a fost realizată prin Microsoft Excel și IBM SPSS Statistics v.20. Pentru compararea mediilor din trei sau mai multe grupuri s-a utilizat analiza varianței (ANOVA), metodă care descompune variabilitatea totală în variația dintre grupuri și cea intragrup, stabilind dacă diferențele observate sunt semnificative. Atunci când testul Levine a indicat lipsa omogenității varianțelor, s-au aplicat teste neparametrice, în special Kruskal-Wallis, adecvat pentru grupuri independente și distribuții ne-normale sau eșantioane mici. Pentru variabilele calitative s-a utilizat statistica χ^2 , iar în cazurile în care condițiile de aplicare nu erau respectate, s-a recurs la simularea Monte Carlo pentru estimarea valorii p. Pragul de semnificație statistică a fost stabilit la $p < 0,05$, iar rezultatele cu $p > 0,05$ au fost considerate nesemnificative. Datele obținute au fost prezentate prin tabele, grafice și imagini. Tabelele au sistematizat informația, graficele (bare, boxplot-uri) au ilustrat tendințe și relații între variabile, iar imaginile au redat aspecte clinice relevante, asigurând o interpretare vizuală clară și ușor accesibilă a rezultatelor.

2. REZULTATE

2.1. Rezultatele cercetării spectrului clinic

Evaluarea clinică a articulațiilor s-a realizat prin scoruri standardizate internaționale (Gilbert și HJHS v2.1), care au obiectivat gradul de afectare și au permis comparabilitatea între pacienți. Rezultatele au arătat că numărul de articulații implicate a variat între 1 și 4, cu predominanța afectării multiple: 24,4% dintre copii prezentau afectare simultană a 4 articulații (22 cazuri, ÎÎ 95% [15,57–33,32]), 23,3% afectare la 2 articulații (21 cazuri, ÎÎ 95% [14,60–32,07]) și 19,8% la 3 articulații (16 cazuri).

Diferențe semnificative statistic s-au observat între tipurile de hemofilie. În hemofilia B, gleznele au fost afectate mai rar comparativ cu hemofilia A ($\chi^2 = 7,04$, gl = 2, p = 0,032), cu predominanța afectării unilaterale (77,8%), spre deosebire de hemofilia A, unde afectarea bilaterală a fost mai frecventă. Indiferent de tip, genunchii au fost articulațiile cel mai des implicate: 71,6% în hemofilia A și 77,8% în hemofilia B.

Aceste constatări confirmă rolul hemartrozelor recurente în patogeneza artropatiei hemofilice și evidențiază importanța scorurilor Gilbert și HJHS în corelarea severității bolii cu localizarea afectării, oferind repere pentru intervențiile profilactice și terapeutice. (Figura 2).

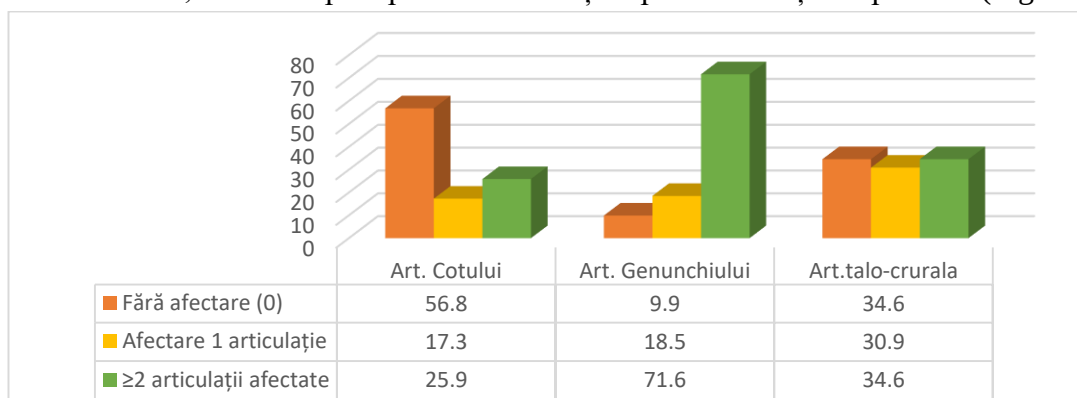


Figura 2. Descrierea afectării articulațiilor la copii cu hemofilie din Republica Moldova



Figura 3. Caz clinic. Hemartroză la nivelul genunchiului, stadiul IV, la un pacient diagnosticat cu hemofilie severă

Notă: Imaginea evidențiază o tumefiere semnificativă a articulației genunchiului, cauzată de acumularea de sânge intraarticular. Pacientul este monitorizat în Clinica de Hematologie din cadrul Institutului Mamei și Copilului.



Figura 4. Caz clinic. Hemartroză la nivelul genunchiului stâng, stadiul V, la un pacient cu hemofilie severă, aflat în evidența Clinicii de Hematologie din cadrul Institutului Mamei și Copilului

Notă: Imaginea evidențiază o deformare accentuată a articulației genunchiului, cu tumefiere marcată și asimetrie evidentă comparativ cu membrul controlateral. Aceste modificări reflectă o afectare cronică severă a articulației, rezultat al episoadelor recurente de hemartroză la pacienții cu hemofilie.



Figura 5. Caz clinic la pacient cu hemofilie severă, prezentând hemartroză acută la nivelul articulației genunchiului drept, cu tumefiere evidentă și modificarea conturului local.

Notă: Aceasta este o manifestare frecventă la pacienții cu hemofilie severă, în special în absența unui tratament profilactic adecvat. Genunchiul afectat prezintă o deformare vizibilă, asociată cu acumularea intraarticulară de sânge, ceea ce determină durere, limitarea mobilității și inflamație. Acest caz a fost întâlnit la un pacient al Clinicii de Hematologie din cadrul IM și C, reflectând necesitatea intervențiilor terapeutice specifice de urgență pentru prevenirea complicațiilor articulare cronice.

Aceste cazuri subliniază riscul crescut de sângerări la copiii cu hemofilie severă, precum și importanța diagnosticului precoce și a intervenției terapeutice adecvate.

Aprecierea tipului de transmitere genetică este fundamentală pentru consilierea familială și diagnosticul precoce în hemofilie, boală legată de cromozomul X care afectează predominant bărbații. În lotul studiat, în 39% din cazuri (35 copii, ÎI 95% [28,82–48,96]) anamneza familială a fost necunoscută, iar în 36,7% (33 copii, ÎI 95% [26,71–46,62]) hemofilia a fost clasificată ca sporadică, fără istoric familial (35,8% hemofilie A și 44,4% hemofilie B). Doar 24,4% dintre pacienți (22 copii, ÎI 95% [15,57–33,32]) au prezentat transmitere familială cunoscută, cu distribuții apropiate între hemofilia A (24,9%) și hemofilia B (22,2%). Analiza statistică nu a evidențiat diferențe semnificative între tipurile A și B privind transmiterea bolii ($\chi^2=0,27$, $gl=2$, $p=0,911$). (Tabelul 1).

Tabelul 1. Aprecierea tipului de transmitere a bolii

		Tip					
		A		B		Total	
		N	%	N	%	N	%
Tip transmitere	Familial	20	24,9	2	22,2	22	24,4
	Sporadic	29	35,8	4	44,4	33	36,7
	Nu se cunoaște	32	39,5	3	33,3	35	38,9
	Total	81	100	9	100	90	100

2.2. Rezultatele studiului parametrilor de laborator

TTPa a fost prelungit la toți copiii investigați (media 92,40 secunde, DS: 28,52), fără diferențe semnificative între grupele de severitate ($F=0,153$, $p=0,858$), confirmând afectarea căii intrinseci a coagulării caracteristică hemofiliei. Acest parametru reprezintă un marker sensibil pentru deficitul de factori VIII și IX, fiind esențial atât în diagnosticarea corectă a bolii, cât și în monitorizarea terapiei substitutive. În contrast, valorile fibrinogenului (media 2,84 g/l, DS: 0,27) și ale indicelui protrombinic (media 90,06%, DS: 4,43) s-au încadrat în limite normale, fără diferențe statistice semnificative în funcție de severitatea bolii ($p>0,05$), susținând specificitatea modificărilor TTPa pentru hemofilie. (Tabelul 2).

Tabelul 2. Analiza descriptivă a parametrilor coagulogramei asociate hemostazei secundare

		Grad de severitate			
		Ușor	Moderat	Sever	Total
Indice PT %	N	13	33	44	90
	Media	90,54	90,45	89,61	90,06
	DS	3,33	4,87	4,42	4,43
	Îi 95%	88,52 - 92,55	88,73 - 92,18	88,27 - 90,96	98,13 - 90,96
	Mediana	92,00	90,00	89,00	90,00
	Percentila 25	90,00	88,00	87,00	87,00
	Percentila 75	93,00	94,00	92,00	93,00
		F=0,904, p= 0.409 Kruskal-Wallis =1,47 , p= 0,480			
TTPA sec.	N	13	33	44	90
	Media	96,00	92,79	91,05	92,40
	DS	26,04	28,91	29,43	28,52
	Îi 95%	80,27 - 111,73	82,54 - 103,04	82,10 - 99,99	86,43 - 98,37
	Mediana	110,00	91,00	91,50	98,00
	Percentila 25	104,00	68,00	63,00	63,00
	Percentila 75	112,00	110,00	109,00	110,00
		F=0,153, p=0,858 Kruskal-Wallis = 1,35 , p= 0,509			
Fibrinogen g/l	N	13	33	44	90
	Media	2,92	2,80	2,85	2,84
	DS	0,35	0,30	0,23	0,27
	Îi 95%	2,71 - 3,14	2,70 - 2,91	2,78 - 2,92	2,78 - 2,90
	Mediana	3,10	2,80	2,90	2,85
	Percentila 25	2,70	2,70	2,70	2,70
	Percentila 75	3,20	2,90	2,90	2,90
		F=0,904, p= 0.409 Kruskal-Wallis =1,51 , p= 0,470			

Analiza distribuției pacienților cu hemofilie în funcție de severitate și timpul de coagulare după Lee-White (Tabelul 3) a relevat o prelungire semnificativă (>1 oră) la 50% dintre pacienții cu hemofilie severă (22 din 44) și la 24,2% dintre cei cu hemofilie moderată (8 din 33). Niciun pacient cu hemofilie ușoară nu a prezentat un timp de coagulare prelungit peste o oră. Pe de altă parte, un timp de coagulare ≤1 oră a fost înregistrat la toți pacienții cu hemofilie ușoară (100%), precum și la majoritatea celor cu forme moderate (75,8%) și severe (50%).

Analiza statistică evidențiază o diferență semnificativă ($p < 0,05$) între grupurile de severitate în ceea ce privește timpul de coagulare, sugerând o corelație directă între severitatea hemofiliei și gradul de prelungire a acestui timp. Observația dată reflectă deficitul funcțional al factorilor de coagulare, caracteristic hemofiliei, cu o alterare mai pronunțată în formele severe, unde nivelurile factorului VIII sau IX sunt sub 1%. Astfel, testul Lee-White poate oferi un indicator util pentru evaluarea globală a coagulării, însă necesită corelare cu alte investigații specifice, precum nivelurile factorilor de coagulare și testele globale de coagulare (APTT, PT).

Tabelul 3. Distribuția pacienților cu hemofilie în funcție de severitate și timpul de coagulare după Lee-White

		Severitate							
		Moderată		Severă		Ușoară		Total	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Timpul de coagulare Lee-White (5-10')	> 1 oră	8	24.2*	22	50.0*	0	0.0*	30	33.3
	≤ 1 oră	25	75.8	22	50.0	13	100	60	66.7
	Total	33	100	44	100	13	100	90	100

*Diferență statistică semnificativă la nivel de $p < 0,05$

Analiza relației dintre timpul de coagulare Lee-White și parametrii coagulogramei (TP, TTPA, fibrinogen) la 90 de pacienți a evidențiat diferențe relevante. Timpul de coagulare a fost >1 oră la 33,3% dintre cazuri și ≤1 oră la 66,7%. Timpul protrombinic a fost comparabil între grupuri (90,67 vs. 89,75 secunde), fără diferențe semnificative ($F=0,86$, $p=0,358$). În schimb, TTPA a fost semnificativ mai mare la pacienții cu coagulare prelungită (103,43 vs. 86,88 secunde; $F=7,21$, $p=0,009$), confirmând deficitul căii intrinseci al coagulării. Nivelul fibrinogenului a fost ușor mai scăzut la acești pacienți (2,74 vs. 2,89 g/L; $F=6,54$, $p=0,012$), sugerând o influență moderată asupra procesului global de coagulare. Aceste date subliniază faptul că TTPA reprezintă markerul principal pentru evaluarea hemofiliei, în timp ce TP și fibrinogenul au un rol complementar în caracterizarea profilului coagulării.

Tabelul 4. Relația dintre parametrii coagulogramei și Timpul LeeWhite

		LeeWhiteCOD		
		> 1 oră	≤ 1 oră	Total
Timpul Protrombinic	N	30	60	90
	Media	90.67	89.75	90.06
	DS	5.16	4.03	4.43
	ÎI 95%	88.74 – 92,59	88,71 – 90,79	89,13 - 90,98
	Mediana	91.00	90.00	90.00
	Percentile 25	86.00	87.00	87.00

	Percentile 75	94.00	92.00	93.00
		F=0,86, p=0,358 Kruskal-Wallis = 0,95 , p= 0,330		
TTPA	N	30	60	90
	Media	103.43*	86.88*	92.40
	DS	31.92	25.16	28.52
	ÎI 95%	91,51 – 115,35	80,38 – 93,38	86,43 – 98,37
	Mediana	102.00*	90.00*	98.00
	Percentile 25	90.00	61.00	63.00
	Percentile 75	112.00	109.50	110.00
		F=7,21, p=0,009 Kruskal-Wallis = 4,15 , p= 0,042		
Fibrinogen	N	30	60	90
	Media	2.74*	2.89*	2.84
	DS	.23	.28	.27
	ÎI 95%	2,65 – 2,83	2,82 – 2,96	2,78 – 2,90
	Median	2.80*	2.90*	2.85
	Percentile 25	2.55	2.70	2.70
	Percentile 75	2.90	3.10	2.90
		F=6,54, p=0,012 Kruskal-Wallis = 4,46 , p= 0,035		

*Diferență statistică semnificativă la nivel de $p < 0,05$

Rezultatele studiului aprecierii cantitative a factorilor VIII și IX ai coagulării

În lotul de 90 de copii incluși în studiu, hemofilia A a predominat net (90%, 81 cazuri), comparativ cu hemofilia B (10%, 9 cazuri). În hemofilia A, forma severă a fost cea mai frecventă (51,9%, 42 cazuri), urmată de forma moderată (35,8%, 29 cazuri) și forma ușoară (12,4%, 10 cazuri). În hemofilia B, prevalența a fost diferită, cu predominanța formei moderate (44,4%, 4 cazuri), urmată de forma ușoară (33,3%, 3 cazuri) și doar 22,2% (2 cazuri) formă severă.

La nivelul întregului lot, forma severă a fost prezentă la 48,9% dintre pacienți (44 cazuri, ÎI 95% [38,56–59,22]), forma moderată la 36,7% (33 cazuri) și forma ușoară la 14,4% (13 cazuri, ÎI 95% [7,18–27,71]). Deși distribuția severității diferă între hemofilia A și B, analiza statistică nu a evidențiat diferențe semnificative ($\chi^2=4,09$, $gl=2$, $p=0,129$). Aceste rezultate confirmă predominanța formelor severe, cu implicații clinice majore pentru necesitatea profilaxiei continue și monitorizării multidisciplinare.

Tabelul 5. Aprecierea cantitativă a factorilor de coagulare VIII și IX

		Tip					
		A		B		Total	
		N	%	N	%	N	%
Grad de severitate	Ușor	10	12,4	3	33,3	13	14,4
	Moderat	29	35,8	4	44,4	33	36,7
	Sever	42	51,9	2	22,2	44	48,9
	Total	81	100	9	100	90	100

Rezultatele studiului aprecierii modificărilor molecular-genetice

Din cei 90 de copii incluși în studiul nostru, doar în 43,3% dintre cazuri (39 de copii) s-a efectuat prelevarea de sânge pentru a identifica tipul de mutație genetică asociată cu hemofilia. Cea mai frecventă mutație identificată a fost de *tip missens*, întâlnită în 17,8% (ÎÎ 95% [9,88 – 25,68]) dintre cazuri (16 copii). Această mutație a fost observată în 18,5% dintre cazurile de Hemofilie A (15 copii) și în 11,1% dintre cazurile de Hemofilie B (1 copil). Mutația de *tip Inv Intr 22* a fost înregistrată în 14,8% (ÎÎ 95% [6,31–20,36]) din cazuri (12 copii), fiind observată exclusiv în Hemofilia A. Un alt tip de mutație întâlnit a fost *frameshift*, în 7,8% (ÎÎ 95% [2,24 – 13,31]) dintre cazuri (7 copii), dintre care 7,4% au fost asociate cu Hemofilia A (6 copii) și 11,1% cu Hemofilia B (1 copil). Mutația de *tip nonsens* a fost cea mai rar întâlnită, fiind identificată în 3,7% (ÎÎ 95% [0–7,04]) din cazuri (3 copii), toate asociate cu Hemofilia A (Tabelul 6).

Tabelul 6. Aprecierea tipului de mutație genetică

		Tip					
		A		B		Total	
		N	%	N	%	N	%
Mutație	Frameshift	6	7,4	1	11,1	7	7,8
	Inv Intr 22	12	14,8*	0	0,0*	12	13,3
	Missens	15	18,5	1	11,1	16	17,8
	Nonsens	3	3,7	0	0,0	3	3,3
	Negativ	1	1,2	0	0,0	1	1,1
	Nu a fost supus controlului	44	54,3	7	77,8	51	56,7
	Total	81	100	9	100	90	100

*Diferență statistică semnificativă la nivel de $p < 0,05$

Figura 6 ilustrează distribuția mutațiilor genetice la pacienții cu hemofilie în raport cu valorile timpului de coagulare Lee-White, evidențiind relația dintre tipul mutației și severitatea deficitului de coagulare. Mutațiile severe, precum delețiile mari și inversia intronului 22, sunt asociate predominant cu timp Lee-White > 1 oră, reflectând o afectare profundă a hemostazei. Mutațiile punctiforme, missense sau delețiile mici, caracteristice formelor moderate și ușoare, se distribuie mai frecvent în intervalul ≤ 1 oră. De asemenea, mutațiile nonsens, de splicing și frameshift predomină în grupul cu timp prelungit, sugerând un impact major asupra sintezei factorilor de coagulare. În ansamblu, rezultatele confirmă corelația directă dintre severitatea genetic determinată a hemofiliei și prelungirea timpului Lee-White, subliniind importanța diagnosticului molecular pentru prognostic și individualizarea tratamentului.

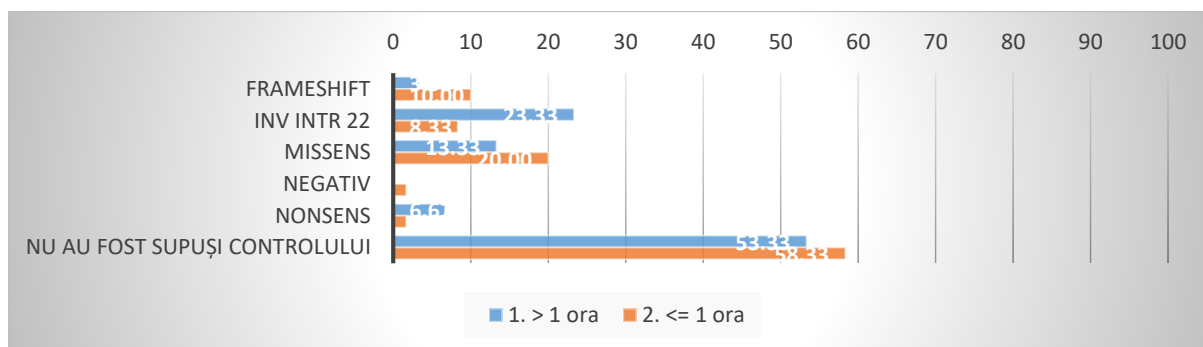


Figura 6. Distribuția mutațiilor genetice în funcție de valorile Timpului Lee-White la pacienți cu hemofilie

Rezultatele studiului aprecierii titrului de inhibitori

Tabelul 7 prezintă distribuția inhibitorilor la pacienții cu hemofilia A și B, inclusiv proporțiile și intervalele de încredere (ÎI 95%). În hemofilia A, determinarea inhibitorilor nu s-a efectuat la 60,5% dintre pacienți (49 cazuri), sugerând o limitare în accesul la testare, în timp ce în hemofilia B titrarea a fost realizată la toți pacienții. Per total, 54,4% din lot (49/90) nu au fost testați. Inhibitori au fost identificați exclusiv la hemofilia A, la 4 pacienți (4,9%), în timp ce în hemofilia B nu s-au înregistrat cazuri. Absența inhibitorilor a fost constatată la 34,6% dintre pacienții cu hemofilia A și la 100% dintre cei cu hemofilia B, ceea ce confirmă particularitățile acestui tip. În ansamblu, 41,1% dintre pacienți nu au prezentat inhibitori. .

Tabelul 7. Aprecierea titrului de inhibitori

		Tip					
		A		B		Total	
		N	%	N	%	N	%
Inhibitori	Nu s-a efectuat	49	60,5*	0	0,0*	49	54,4
	Prezent	4	4,9	0	0,0	4	4,4
	Absent	28	34,6*	9	100*	37	41,1
	Total	81	100	9	100	90	100

*Diferență statistică semnificativă la nivel de $p < 0,05$

2.3. Studiul interrelației parametrilor clinici și paraclinici în dependență de severitatea bolii

Analiza interrelației dintre tipul de transmitere familială și severitatea hemofiliei a evidențiat că transmiterea familială cunoscută a fost asociată predominant cu formele moderate ale bolii (45,5%; 15 cazuri), semnificativ mai frecvent decât în formele severe (15,9%; 7 cazuri) și absentă în formele ușoare. În schimb, în formele severe și ușoare a predominat situația în care tipul de transmitere nu a fost cunoscut, cu frecvențe de 54,5% (24 cazuri) și respectiv 76,9% (10 cazuri), comparativ cu doar 3,0% în formele moderate ($\chi^2=32,216$; $p < 0,001$). Transmiterea sporadică a fost, de asemenea, cel mai frecvent asociată cu severitatea moderată (51,5%; 17 cazuri), fiind mai puțin reprezentată în formele severe (29,5%) și ușoare (23,0%). Aceste rezultate evidențiază heterogenitatea tiparelor de transmitere în hemofilie și relația lor cu severitatea clinică a bolii (Tabelul 8).

Tabelul 8. Rezultatele interrelației tipului de transmitere și severitatea bolii

		Grad de severitate							
		Ușor		Moderat		Severă		Total	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Tip transmitere	Familial	0	0,0*	15	45,5*	7	15,9*	22	24,4
	Sporadic	3	23,0	17	51,5	13	29,5	33	36,7
	Nu se cunoaște	10	76,9*	1	3,0*	24	54,5*	35	38,9
	Total	13	100	33	100	44	100	90	100

*Diferență statistică semnificativă la nivel de $p < 0,05$

Interrelația severității bolii cu incidența hemartrozelor. Analiza interrelației dintre severitatea hemofiliei și incidența hemartrozelor a evidențiat că formele severe sunt caracterizate prin afectarea unui număr mai mare de articulații, frecvent ≥ 4 articulații implicate, în timp ce implicarea unei singure articulații este rară. Articulația cotului a fost afectată predominant în formele severe (54,5%), semnificativ mai frecvent decât în formele moderate și ușoare, unde afectarea a fost mai redusă și de obicei unilaterală ($\chi^2=11,81$; $p=0,019$). Genunchiul a reprezentat articulația cel mai frecvent afectată în toate formele bolii, cu implicare bilaterală dominantă în formele severe și moderate, comparativ cu formele ușoare ($\chi^2=10,07$; $p=0,039$). Afectarea gleznei a fost, de asemenea, mai frecventă în formele severe și moderate, în timp ce în formele ușoare a fost rar întâlnită ($\chi^2=7,00$; $p=0,030$). În ansamblu, severitatea bolii se corelează cu numărul articulațiilor afectate și cu caracterul bilateral al hemartrozelor, evidențiind necesitatea unei monitorizări și abordări terapeutice individualizate (Tabelul 9).

Tabelul 9. Rezultatele interrelației hemartrozelor și gradul de severitate a bolii

		Gradul de severitate							
		Ușor		Moderat		Sever		Total	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Nr. articulațiilor afectate	0	2	15,4	1	3,0	0	0,0	3	3,3
	1	5	38,5	0	0,0	2	4,6	7	7,8
	2	6	46,2	7	21,2	8	18,2	21	23,3
	3	0	0,0	8	24,2	8	18,2	16	17,8
	4	0	0,0	10	30,3	12	27,3	22	24,4
	5	0	0,0	3	9,0	8	18,2	11	12,2
	6	0	0,0	4	12,1	6	13,6	10	11,1
	Total	13	100	33	100	44	100	90	100
Cot	0	10	76,9	20	60,6	20	45,5	50	55,6
	1	3	23,1	1	3,0*	10	22,7*	14	15,6
	2	0	0,0	12	36,4	14	31,8	26	28,9
	Total	13	100	33	100	44	100	90	100
Genunchi	0	3	23,1	2	6,1	5	11,4	10	11,1
	1	5	38,5	3	9,1	7	15,9	15	16,7
	2	5	38,5*	28	84,9*	32	72,7	65	72,2
	Total	13	100,	33	100	44	100	90	100
Gleznă	0	12	92,3*	11	33,3*	12	27,3*	35	38,9
	1	1	7,7	11	33,3	13	29,6	25	27,8
	2	0	0,0	11	33,3	19	43,2	30	33,3
	Total	13	100	33	100	44	100	90	100

*Diferență statistică semnificativă la nivel de $p<0,05$

Interrelația severității bolii cu tipul mutației genetice. Am analizat tipurile de mutații genetice înregistrate cu severitatea bolii, astfel am descris asocierea genotip cu gradul de severitate a bolii. În formele ușoare de hemofilie cea mai frecventă mutație este Missens 7,7% (16 copii). Inv Intr-22 s-a înregistrat în 13,3% (12 copii) din cazuri și s-a întâlnit doar în formele moderată – 15,2% (5 copii) și severă 15,9% (7 copii). Un alt tip de mutație întâlnită a fost Frameshift – în 7,8% (7 copii) din cazuri, cu o rată de 12,1% (4 copii) în formele moderate și 6,8% (3 copii) în forma severă. Cea mai rar întâlnită mutație a fost Nonsens – 3,3% (3 copii), dintre care în forma severă 4,6% (2 copii) și 3,0% (1 copil) în forma moderată.

A fost identificată o diferență semnificativă sub aspect statistic la nivel de $p<0,05$ între

frecvența mutației Missens în formele moderate, care s-a întâlnit în 36,4% din cazuri (12 copii) și în formele severe, care s-au regăsit în 6,8% din cazuri (3 copii) ($\chi^2=24,015$, $gl=10$, $p=0.008$).

Aceste constatări subliniază diversitatea și complexitatea mutațiilor genetice implicate în etiologia hemofiliei și relevanța lor în determinarea severității afecțiunii (Tabelul 10).

Tabelul 10. Rezultatele interrelației fenotip-genotip

		Gradul de severitate							
		Ușor		Moderat		Sever		Total	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Mutație	Frameshift	0	0,0	4	12,1	3	6,8	7	7,8
	Inv Intr 22	0	0,0	5	15,2	7	15,9	12	13,3
	Missens	1	7,7	12	36,4*	3	6,8*	16	17,8
	Negativ	0	0,0	1	3,0	0	0,0	1	1,1
	Nonsens	0	0,0	1	3,0	2	4,6	3	3,3
	Nu a fost supus controlului	12	92,3*	10	30,3*	29	65,9*	51	56,7
	Total	13	100	33	100	44	100	90	100

*Diferență statistică semnificativă la nivel de $p<0,05$

Interrelația severității bolii cu titrul de inhibitori. Analiza interrelației severitatea hemofiliei – titrul inhibitorilor arată că 49 din 90 de pacienți (54,4%) nu au fost testați, majoritatea fiind din grupul cu hemofilie moderată (84,9%), urmați de cei cu forme severe (43,2%) și ușoare (15,4%). Inhibitorii au fost detectați exclusiv la pacienții cu hemofilie severă (16,0%) în ambele etape de evaluare, nefiind identificați la formele moderate sau ușoare. Majoritatea pacienților testați nu au prezentat inhibitori (90,2%), indicând o prevalență globală redusă în lot. Concordanța rezultatelor între cele două etape confirmă stabilitatea în timp a determinărilor și asocierea clară dintre severitatea bolii și riscul de dezvoltare a inhibitorilor. Proporția ridicată de pacienți netestați, în special în formele moderate, evidențiază necesitatea unui screening sistematic, având în vedere impactul major al inhibitorilor asupra eficacității terapiei substitutive ($p<0,05$). (Tabelul 11)

Tabelul 11. Rezultatele interrelației severității bolii cu titrul de inhibitori

	Severitate							
	Ușoară		Moderată		Severă		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Nu s-a efectuat	2	15,4	28	84,9	19	43,2	49	54,4
Determinarea titrului de inhibitori la etapa I								
Prezent	0	0,0*	0	0,0*	4	16,0*	4	9,8
Absent	11	100	5	100	21	84,0	37	90,2
Total	13	100	5	100	25	100	41	100
Determinarea titrului de inhibitori la etapa II								
Prezent	0	0,0*	0	0,0*	4	16,0*	4	9,8
Absent	11	100	5	100	21	84,0	37	90,2
Total	11	100	5	100	25	100	41	100

*Diferență statistică semnificativă la nivel de $p<0,05$

2.4. Analiza distribuției mutațiilor genetice și a severității clinice în funcție de statusul inhibitorilor anti-factor VIII

În cadrul studiului a fost analizată distribuția tipurilor de mutații și severitatea hemofiliei A la un lot de 90 de pacienți, în funcție de prezența inhibitorilor specifici anti-factor VIII, împărțiți în trei categorii: pacienți la care nu s-a efectuat testarea pentru inhibitori (n = 49), pacienți cu inhibitori prezenți (n = 4) și pacienți cu inhibitori absenți (n = 37), (Tabelul 12).

Tabelul 12. Analiza distribuției mutațiilor genetice și a severității clinice în funcție de statusul inhibitorilor anti-factor VIII

		Inhibitorii anti-factor VIII							
		Nu s-a efectuat		Prezent		Absent		Total	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Tipul mutației	Frameshift	6	12.2	0	0.0	1	2.7	7	7.8
	Inv Intr 22	12	24.5	0	0.0	0	0.0	12	13.3
	Missens	15	30.6	0	0.0	1	2.7	16	17.8
	Negativ	1	2.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1
	Nonsens	3	6.1	0	0.0	0	0.0	3	3.3
	Nu a fost supus controlului	12	24.5	4	100.0	35	94.6	51	56.7
	Total	49	100.0	4	100.0	37	100.0	90	100.0
Grad de severitate	Ușor	2	4.1	0	0.0	11	29.7	13	14.4
	Moderat	28	57.1	0	0.0	5	13.5	33	36.7
	Sever	19	38.8	4	100.0	21	56.8	44	48.9
	Total	49	100.0	4	100.0	37	100.0	90	100.0

Cea mai frecventă mutație identificată a fost Missens (17,8%), urmată de inversia intronului 22 (13,3%) și mutațiile Frameshift (7,8%), însă la peste jumătate dintre pacienți nu s-a efectuat testare genetică (56,7%), limitând analiza genotip–fenotip. În grupul netestat pentru inhibitori (n = 49), mutațiile Missens (30,6%), Inv Intron 22 (24,5%) și lipsa testării genetice (24,5%) au avut ponderi similare. În grupul cu inhibitori prezenți (n = 4), toți pacienții (100%) nu au fost evaluați genetic, iar în grupul fără inhibitori (n = 37) statusul genetic necunoscut a predominat (94,6%), mutațiile identificate fiind rare (câte 2,7%). Forma severă de hemofilie A a fost predominantă în lot (48,9%), urmată de forma moderată (36,7%) și ușoară (14,4%). În grupul netestat pentru inhibitori a predominat severitatea moderată (57,1%), în timp ce în grupul cu inhibitori prezenți toate cazurile au fost severe (100%). În absența inhibitorilor, forma severă a rămas frecventă (56,8%), urmată de forma ușoară (29,7%). Aceste rezultate sugerează o asociere între forma severă de hemofilie A și dezvoltarea inhibitorilor, precum și o coincidență frecventă între lipsa testării genetice și cea a inhibitorilor, evidențiind necesitatea extinderii diagnosticului molecular și imunologic în managementul pacienților, în special al celor cu forme severe.

2.5. Rezultatele studiului comparativ în dependență de tipul de tratament administrat

Caracteristica generală a loturilor. În cadrul studiului nostru, am selectat cu rigurozitate 32 de pacienți dintr-un grup inițial de 90, având un diagnostic de hemofilie, confirmat ulterior. Am divizat acești pacienți în două grupuri distincte: 16 au fost tratați cu crioprecipitat, în timp ce ceilalți 16 au primit FVIII recombinat. Detaliile medicale ale acestor pacienți au fost scrutate meticulos, începând de la prima lor internare, când diagnosticul a fost stabilit, și am analizat cu atenție evoluția clinică pe parcursul a trei ani. Am înregistrat cu precizie numărul de internări pe an și am documentat în detaliu manifestările clinice ale sindromului hemoragic. Această analiză

cuprinzătoare ne-a permis să evaluăm în mod exhaustiv eficacitatea și impactul tratamentului administrat asupra progresiei bolii și a stării de sănătate a pacienților noștri (Tabelul 13).

Tabelul 13. Caracteristici generale ale loturilor

		Tratament de substituție					
		Crioprecipitat		FVIII		Total	
		N	%	N	%	N	%
Tip	HA	15	93,8	15	93,8	30	93,8
	HB	1	6,2	1	6,2	2	6,2
	Total	16	100,00	16	100,00	32	100,00

Hemofilia, o afecțiune genetică cu impact semnificativ asupra calității vieții, se caracterizează prin debutul precoce al simptomelor, impunând necesitatea unei diagnosticări prompte și eficiente. În cadrul studiului nostru, am observat că copiii incluși au fost identificați cu această afecțiune în primii doi ani de viață. Constatăm că 68,8% din cazuri (22 de pacienți) au primit confirmarea diagnosticului în primul an de viață, în timp ce 31,2% din cazuri (10 pacienți) au fost diagnosticați în al doilea an de viață. Aceste date ilustrează clar impactul timpuriu al hemofiliei și subliniază necesitatea unei abordări practice în detectarea și gestionarea acestei afecțiuni, oferind perspective esențiale pentru îmbunătățirea calității vieții pacienților (

Tabelul 14).

Tabelul 14. Vârsta stabilirii diagnosticului primar

		Tratament de substituție					
		Crioprecipitat		Factorul VIII		Total	
		N	%	N	%	N	%
Vârsta stabilirii diagnosticului primar	1-12 luni	11	68,8	11	68,8	22	68,8
	12-48 luni	5	31,2	5	31,2	10	31,2
	Total	16	100	16	100	32	100

În primul an de supraveghere, majoritatea pacienților au necesitat cel puțin o internare pentru tratamentul substitutiv: 56,25% dintre cei tratați cu crioprecipitat (9 copii) și 31,25% dintre cei tratați cu factor VIII recombinant (5 copii). Internările repetate au fost raportate în ambele grupuri, cu 2–4 internări pe an la 18,75–25% dintre pacienți. Particular, în grupul tratat cu factor VIII s-au înregistrat cazuri cu până la 7 internări (12,5%, 2 copii), ceea ce indică o complexitate mai mare în gestionarea terapeutică a acestor pacienți. [Tabelul 15].

Tabelul 15. Evaluarea nr de spitalizări în primul an de la stabilirea diagnosticului de H.

		Tratament de substituție					
		Crioprecipitat		Factorul VIII		Total	
		N	%	N	%	N	%
Nr. internări în primul an de supraveghere	1	9	56,25	5	31,25	14	43,75
	2	3	18,75	4	25,0	7	21,89
	3	3	18,75	2	12,5	5	15,6
	4	1	6,25	3	18,75	4	12,5
	7	0	0,0	2	12,5	2	6,25
	Total	16	100	16	100	32	100

În al doilea an de supraveghere, doar 6,25% dintre pacienți (1 copil) nu au necesitat internare, în timp ce 25% (4 copii) au avut cel puțin o internare pentru tratament substitutiv, indiferent de tipul terapiei. Internările repetate au variat între 2 și 10 episoade anual, cu frecvențe comparabile între crioprecipitat și factor VIII. Totuși, cazuri extreme au fost raportate în ambele loturi, inclusiv până la 11 internări într-un an la un copil tratat cu crioprecipitat. Aceste rezultate reflectă complexitatea și variabilitatea necesarului terapeutic, subliniind importanța individualizării managementului clinic (Tabelul 16).

Tabelul 16. Evaluarea numărului de spitalizări în al II-lea an de la stabilirea diagnosticului de hemofilie

		Tratament de substituție					
		Crioprecipitat		Factorul VIII		Total	
		Nr	%	Nr	%	Nr	%
Nr. internări în al II-lea an de supraveghere	0	1	6,25	0	0,0	1	3,1
	1	4	25,0	4	25,0	8	25,0
	2	1	6,25	2	12,5	3	9,4
	3	3	18,75	4	25,0	7	21,9
	4	4	25,0	3	18,75	7	21,9
	5	0	0,0	1	6,25	1	3,1
	7	1	6,25	0	0,0	1	3,1
	9	0	0,0	1	6,25	1	3,1
	10	1	6,25	1	6,25	2	6,3
	11	1	6,25	0	0,0	1	3,1
	Total	16	100	16	100	32	100

*Diferență statistică semnificativă la nivel de $p < 0,05$

În al treilea an de supraveghere, 6,25% dintre pacienți (1 copil) nu au necesitat internare, iar 21,9% (7 copii) au avut cel puțin o internare, cu frecvențe apropiate între tratamentul cu FVIII (25,0%) și crioprecipitat (18,75%). Reinternările au variat între 2 și 10 episoade pe an, cu distribuții diferite între grupuri, iar cazuri extreme de până la 11 internări au fost înregistrate la pacienți tratați cu crioprecipitat (6,25%, 1 copil). Rezultatele evidențiază persistența unei nevoi terapeutice complexe și variabile, care impune adaptarea individualizată a managementului clinic (Tabelul 17).

Tabelul 17. Evaluarea numărului de spitalizări în al III-lea an de la stabilirea diagnosticului de hemofilie

		Tratament de substituție					
		Crioprecipitat		F VIII		Total	
		N	%	N	%	N	%
Nr. internări în al III-lea an de supraveghere	0	1	6,25	2	12,5	3	9,4
	1	3	18,75	4	25,0	7	21,9
	2	2	12,5	4	25,0	6	18,75
	3	3	18,75	1	6,25	4	12,5
	4	2	12,5	3	18,75	5	15,6
	5	2	12,5	0	0,0	2	6,25
	6	1	6,25	0	0,0	1	3,1
	7	1	6,25	0	0,0	1	3,1

	8	0	0,0	1	6,25	1	3,1
	10	0	0,0	1	6,25	1	3,1
	11	1	6,25	0	0,0	1	3,1
	Total	16	100	16	100	32	100

2.6. Rezultatele studiului comparativ dintre tratamentul cu crioprecipitat și factor recombinant privind controlul asupra recidivelor sindromului hemoragic

Analiza datelor din tabelul furnizat arată distribuția tratamentului de substituție cu crioprecipitat și factorul VIII (FVIII) pentru gestionarea hematoamelor, acesta fiind diagnosticul de internare. Datele sunt prezentate ca numărul de internări și procentajele corespunzătoare pentru diferite grade de severitate a hematoamelor pe parcursul tratamentului. Totodată, cifrele sugerează că, în ciuda preferințelor terapeutice echilibrate, există variații în eficacitatea tratamentelor în funcție de severitatea hematomului. Rezultatele arată că, pentru hematoamele de grad mai mare (2 și 3), tratamentul cu F VIII a fost predominant, reflectând posibil o eficacitate mai mare a acestui tratament în cazurile severe. Acest aspect este crucial, deoarece sugerează că F VIII ar putea fi mai eficient în managementul hematoamelor severe, în timp ce crioprecipitatul ar putea fi suficient pentru cazurile mai ușoare. Aceste informații sunt fundamentale pentru îmbunătățirea protocoalelor de tratament și pentru personalizarea terapiei în funcție de nevoile individuale ale pacienților, cu scopul final de a optimiza rezultatele clinice și de a reduce riscurile asociate tratamentelor (Tabelul 18).

Tabelul 18. Caracteristica comparativă a numărului de internări cu diagnosticul Hematom cu diferită localizare în dependență de tipul de tratament administrat (crioprecipitat sau factor recombinant)

		Tratament de substituție					
		Crioprecipitat		F VIII		Total	
		Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
Hematom	0	3	18,75	0	0,00	3	9,4
	1	4	25,0	0	0,0	4	12,5
	2	1	6,25	5	31,25	6	18,75
	3	2	12,5	5	31,25	7	21,9
	4	1	6,25	1	6,25	2	6,25
	5	1	6,25	1	6,25	2	6,25
	6	1	6,25	1	6,25	2	6,25
	7	1	6,25	0	0,0	1	3,1
	8	0	0,0	1	6,25	1	3,1
	10	1	6,25	0	0,0	1	3,1
	12	1	6,25	0	0,0	1	3,1
	15	0	0,0	1	6,25	1	3,1
	18	0	0,0	1	6,25	1	3,1
	Total	16	100	16	100	32	100

Analiza comparativă a tratamentului hemartrozelor a arătat că 28,1% dintre cazuri (9 copii) au prezentat afectare la 3 articulații, gestionată atât cu F VIII (25%, 4 cazuri), cât și cu crioprecipitat (31,25%, 5 cazuri). În lotul tratat cu crioprecipitat s-au înregistrat însă forme severe, cu până la 24 de articulații afectate (6,25%, 1 copil), în timp ce la pacienții tratați cu F VIII numărul

maxim de articulații afectate a fost de 5 (18,75%, 3 cazuri). Aceste rezultate sugerează o eficacitate superioară a tratamentului cu F VIII în limitarea severității hemartrozelor comparativ cu crioprecipitatul (Tabelul 19).

Tabelul 19. Caracteristica comparativă a numărului de internări cu diagnosticul Hemartroză cu diferită localizare în dependență de tipul de tratament administrat (crioprecipitat sau factor recombinant)

		Tratament de substituție					
		Crioprecipitat		F VIII		Total	
		N	%	N	%	N	%
Hemartroza	0	3	18,75	1	6,25	4	12,5
	1	2	12,5	2	12,5	4	12,5
	2	1	6,25	6	37,5	7	21,9
	3	5	31,25	4	25,0	9	28,1
	4	1	6,25	0	0,0	1	3,1
	5	0	0,0	3	18,75	3	9,4
	6	1	6,25	0	0,0	1	3,1
	8	1	6,25	0	0,0	1	3,1
	11	1	6,25	0	0,0	1	3,1
	24	1	6,25	0	0,0	1	3,1
	Total	16	100	16	100	32	100

Au fost analizate datele referitoare la distribuția tratamentului de substituție cu crioprecipitat și factorul VIII (F VIII) pentru gestionarea hemoragiilor masive, au fost înregistrate 2 hemoragii masive la 1 pacient gestionat cu crioprecipitat. Această observație este importantă, sugerând că eficacitatea tratamentului cu crioprecipitat în prevenirea sau controlul hemoragiilor masive ar putea fi mai redusă decât cea a tratamentului cu factorul VIII. În ansamblu, datele sugerează că, în cazul hemoragiilor masive, tratamentul cu factorul VIII poate fi mai eficient decât crioprecipitatul. Cu toate acestea, este important să se ia în considerare fiecare caz individual și să se evalueze beneficiile și riscurile în funcție de necesități și condiții [Tabelul 20].

Tabelul 20. Caracteristica comparativă a numărului de internări cu diagnosticul Hemoragii masive cu diferită localizare în dependență de tipul de tratament administrat (crioprecipitat sau factor recombinant)

		Tratament de substituție					
		Crioprecipitat		F VIII		Total	
		Nr	%	Nr	%	Nr	%
Hemoragii masive	0	15	93,8	16	100	31	96,9
	2	1	6,2	0	0,0	1	3,1
	Total	16	100	16	100	32	100

Analiza hemoragiilor minore a evidențiat o eficacitate superioară a tratamentului cu factor VIII comparativ cu crioprecipitatul. În lotul tratat cu F VIII, 43,75% dintre pacienți (7 copii) nu au prezentat hemoragii minore, față de doar 12,5% (2 copii) în grupul cu crioprecipitat. De asemenea, proporția pacienților cu peste 3 hemoragii minore a fost mai mare în lotul crioprecipitat (25%, 4 copii) comparativ cu lotul F VIII (12,5%, 2 copii). Aceste rezultate confirmă un control

mai bun al hemoragiilor minore la pacienții tratați cu F VIII, susținând utilizarea sa ca opțiune terapeutică mai eficientă (Tabelul 21).

Tabelul 21. Caracteristica comparativă a numărului de internări cu diagnosticul Hemoragii minore cu diferită localizare în dependență de tipul de tratament administrat (crioprecipitat sau factor recombinant)

		Tratament de substituție					
		Crioprecipitat		F VIII		Total	
		Nr	%	Nr	%	Nr	%
Hemoragii minore (sângerări)	0	2	12,5	7	43,75	9	28,1
	1	3	18,75	2	12,5	5	15,6
	2	4	25,0	5	31,25	9	28,13
	3	3	18,75	0	0,0	3	9,4
	4	4	25,0	1	6,25	5	15,6
	6	0	0,0	1	6,25	1	3,1
	Total	16	100	16	100	32	100

Analiza comparativă a numărului de internări planificate în funcție de tipul tratamentului substitutiv (Tabelul 22) evidențiază o diferență semnificativă între utilizarea crioprecipitatului și a factorului VIII recombinant (F VIII) în ceea ce privește organizarea tratamentului în regim planificat. Analiza comparativă a numărului de internări planificate a evidențiat diferențe semnificative între tratamentul cu crioprecipitat și cel cu factor VIII recombinant ($p < 0,05$). Pacienții tratați cu crioprecipitat nu au avut internări planificate (100% episoade doar în regim de urgență), reflectând imposibilitatea utilizării profilaxiei. În schimb, tratamentul cu factor VIII recombinant a permis organizarea profilactică, 68,75% dintre pacienți având una sau mai multe internări planificate, iar 31,25% fiind gestionați ambulatoriu. Aceste rezultate confirmă superioritatea profilaxiei cu F VIII în reducerea riscului de sângerări recurente și artropatie hemofilică, comparativ cu crioprecipitatul, utilizat exclusiv episodic.

Tabelul 22. Caracteristica comparativă a numărului de internări planice în dependență de tipul de tratament administrat (Crioprecipitat sau Factor recombinant)

		Tratament de substituție					
		Crioprecipitat		F VIII*		Total	
		Nr	%	Nr	%	Nr	%
Planic	0	16	100	5	31,25	21	65,6
	1	0	0,0	3	18,75	3	9,4
	2	0	0,0	3	18,75	3	9,4
	3	0	0,0	1	6,25	1	3,1
	6	0	0,0	3	18,75	3	9,4
	8	0	0,0	1	6,25	1	3,1
	Total	16	100	16	100	32	100

2.7. Elaborarea și implementarea bazei web pentru Registrul electronic al pacienților cu hemofilie în republica moldova

În urma cercetării a fost creat și implementat baza web pentru Registrul electronic de evidență al pacienților cu hemofilie, un instrument național dedicat monitorizării și gestionării integrate a acestei boli rare. Scopul principal al registrului este centralizarea datelor referitoare la tipul de hemofilie, gradul de severitate, istoricul internărilor și schemele de tratament aplicate, asigurând o supraveghere continuă și un flux informațional unitar între centrele pediatrice și cele pentru adulți.

Registrul respectă cerințele legale privind confidențialitatea datelor medicale și oferă acces strict controlat doar personalului autorizat. Structura sa interactivă permite introducerea și actualizarea permanentă a datelor, generarea de rapoarte și statistici clinice, precum și analiza longitudinală a pacienților. Sistemul este structurat pe două componente: una pentru pacienții pediatrici, gestionată la IMSP Institutul Mamei și Copilului, și una pentru pacienții adulți, gestionată la Institutul Oncologic, asigurând astfel continuitatea îngrijirii de la diagnostic la vârsta adultă.

Baza de date permite filtrarea și analiza informațiilor după criterii multiple (vârstă, tipul și severitatea hemofiliei, titrul de inhibitori, regimul terapeutic), oferind medicilor posibilitatea de a accesa atât date curente, cât și istorice. Interfața intuitivă facilitează utilizarea platformei fără pregătire tehnică avansată, iar rapoartele generate automat sprijină evaluarea eficienței tratamentelor și planificarea resurselor.

Dezvoltat începând cu anul 2018, baza-web constituie o resursă strategică pentru cercetarea națională, dar și un instrument de aliniere la standardele internaționale în managementul bolilor rare. Prin digitalizarea datelor, Republica Moldova își consolidează capacitatea de participare la studii multicentrice și își crește vizibilitatea științifică internațională. Totodată, registrul sprijină politicile de sănătate publică prin furnizarea de date relevante pentru deciziile de alocare a resurselor, extinderea accesului la terapii inovatoare și integrarea medicinei personalizate.

În concluzie, implementarea bazei web pentru Registrul electronic al pacienților cu hemofilie reprezintă un pas decisiv în modernizarea infrastructurii medicale, oferind o bază solidă pentru standardizarea îngrijirii, optimizarea prognosticului și creșterea calității vieții pacienților. Extinderea funcționalităților și actualizarea periodică a datelor vor consolida un model național de bune practici în gestionarea hemofiliei și a altor boli rare.

SINTEZA CAPITOLELOR

Cercetarea oferă o evaluare complexă a hemofiliei pediatrice în Republica Moldova, integrând date clinice, de laborator și genetice, cu implicații directe pentru stratificarea severității și personalizarea tratamentului [14–16]. Hemofilia, afecțiune monogenică X-linkată (deficit FVIII/FIX), se manifestă prin hemoragii spontane sau post-traumatice, hemartroza fiind complicația dominantă cu impact funcțional major [16].

Manifestări clinice și afectare articulară. Majoritatea pacienților prezintă 2–4 articulații afectate, genunchiul fiind cel mai frecvent ($\approx 72\%$ în A, 78% în B), urmat de gleznă și cot. Glezna este mai rar afectată în hemofilia B, cu predominanță unilaterală ($\chi^2=7,04$; $p=0,032$) [17–19]. Aceste tipare justifică monitorizarea țintită (ecografie/RMN) și profilaxia precoce în funcție de tipul bolii [8].

Transmitere genetică și consiliere. Distribuția cazurilor este variabilă: familiale, sporadice ($\approx 37\%$) și cu istoric necunoscut ($\approx 39\%$); frecvența mutațiilor *de novo* se aliniază literaturii (≈ 30 – 35%) și este mai mare în hemofilia A, explicată prin dimensiunea genei *F8* [16,20]. Nu s-au observat diferențe semnificative între formele A și B ($p=0,911$), subliniind importanța testării genetice și a identificării purtătoarelor [21,22].

Profil hematologic și biochimic. Hemoglobina și eritrocitele scad odată cu severitatea bolii (Hb: $F=10,21$; $p<0,001$; eritrocite: $F=5,13$; $p=0,008$), ceea ce reflectă pierderi cronice și risc de anemie feriprivă [23]. Parametrii hepatici pot varia (bilirubina totală mai mare în formele ușoare), iar proba cu timol este mai crescută în formele severe ($F=5,27$; $p=0,007$), sugerând necesitatea monitorizării hepatice la pacienții expuși la terapii repetate [23].

Coagulare și teste globale. TTPa este prelungit la toți pacienții (≈ 92 s), în timp ce TP, TT și timpul de sângerare rămân normale, confirmând afectarea căii intrinseci [24,25]. Timpul Lee-White >1 oră a fost observat la 50% dintre pacienții cu forme severe și 24% dintre cei cu forme moderate ($p<0,05$), corelând cu TTPa crescut; fibrinogenul s-a menținut, în general, în limite normale [26].

Asocierea genotip–fenotip. Testarea genetică a fost efectuată la 39 de pacienți (43%), evidențiind mutații *missense* ($17,8\%$), inversiunea intronului 22 ($14,8\%$, exclusiv A), *frameshift* ($7,8\%$) și *nonsense* ($3,7\%$). Inversiunea intronului 22 se asociază cu forme severe și risc crescut de inhibitori [25,27,28]. Global, mutațiile *missense* predomină în formele ușoare/moderate, iar *frameshift/nonsense* în formele moderate-severe [29,30].

Inhibitorii. Aceștia au fost detectați exclusiv în hemofilia A severă ($\approx 16\%$ dintre pacienții testați), confirmând necesitatea screeningului regulat (Bethesda), a stratificării pe risc (tip de mutație, expuneri cumulative) și a utilizării agenților de bypass sau a emicizumabului [30,31].

Terapie: evoluție și comparații. Secvența terapeutică a evoluat de la plasmă/crioprecipitat la factori liofilizați, recombinanți, EHL și terapii non-factor (emicizumab), iar terapiile genice definesc etapa actuală [31,32]. În cohorta comparativă ($n=32$, forme severe), rFVIII a redus internările și hemartrozele și a permis profilaxie planificată, în timp ce crioprecipitatul a fost utilizat preponderent în urgențe, cu variabilitate mai mare a controlului hemostatic [33].

Epidemiologie și subdiagnosticare. La nivel global, prevalența este $\approx 10,6/100.000$ locuitori (≈ 830.000 cazuri, ≈ 280.000 severe), dar doar ≈ 426.000 au fost identificați conform raportului WFH 2022, ceea ce subliniază subdiagnosticarea în țările cu resurse reduse [20]. Europa identifică peste 80% dintre cazuri, însă în est persistă decalaje [17]. Introducerea profilaxiei (2019) și a emicizumabului (2024) îmbunătățește controlul bolii [30,32].

A fost creat și implementat baza web pentru Registrul electronic al pacienților cu hemofilie,

aliniat standardelor internaționale de confidențialitate, cu module pediatrie/adulți și rapoarte analitice pentru planificare și cercetare; reprezintă un instrument strategic pentru standardizare, comparabilitate și politici de sănătate [31].

Studiul consolidează legăturile dintre severitate, profil hematologic, tipul de mutație și riscul de inhibitori, justificând testarea genetică, screeningul inhibitorilor și profilaxia personalizată. Integrarea acestor date în registrul național și extinderea accesului la terapii moderne, inclusiv non-factor, sunt esențiale pentru reducerea morbidității și armonizarea cu bunele practici internaționale [34].

CONCLUZII GENERALE

1. În hemofilia A și B, tabloul clinic a fost caracterizat predominant prin hemoragii de tip hematom, care au constituit forma inițială de manifestare a sindromului hemoragic, afectarea articulară reprezentând ulterior componenta clinică dominantă, identificată la peste 70% dintre pacienții cu forme severe, cu hemartroza genunchiului fiind cea mai frecventă localizare pentru ambele tipuri de hemofilie, urmată de articulațiile cotului și gleznei.
2. Aprecierea cantitativă a factorilor de coagulare a demonstrat relația directă dintre nivelurile scăzute ale factorilor VIII și IX și gradul de severitate al hemofiliei. În hemofilia A, nivelul mediu al FVIII a fost de 0,7 UI/dL în forma severă și 3,5 UI/dL în forma moderată, iar în hemofilia B nivelul mediu al FIX a fost de 0,9 UI/dL, respectiv 4,1 UI/dL, ceea ce confirmă valoarea acestor determinări în constatarea formei și monitorizarea eficienței terapiei substitutive.
3. Analiza genetică a evidențiat predominanța mutațiilor de tip Missense și Frameshift, asociate cu formele moderate și severe ale bolii. Inversia intronului 22 a fost identificată exclusiv în formele moderate și severe ale hemofiliei A (15,2% și 15,9%) confirmând rolul său patogenetic major și relevanța testării genetice pentru confirmarea diagnosticului etiologic, predicția riscului de inhibitori. Cele mai frecvente mutații au fost Missense (17,8%) și Inv. Intron 22 (14,8%).
4. Determinarea inhibitorilor a evidențiat o rată de apariție de 16,0%, observată exclusiv la pacienții cu forma severă de hemofilie. Această constatare determină importanța monitorizării periodice a inhibitorilor în această categorie de pacienți, pentru ajustarea tratamentului și prevenirea eșecurilor terapeutice prin hieperergia de răspuns la tratamentul substitutiv.
5. Analiza comparativă a strategiilor de tratament a demonstrat o eficiență superioară a preparatelor de factor VIII recombinant și liofilizat în controlul hemoragiilor severe și în prevenirea artropatiei hemofilice, comparativ cu crioprecipitatul, care s-a dovedit eficient în principal în formele ușoare ale bolii; aceste rezultate susțin necesitatea orientării terapiei către produse concentrate, standardizate și sigure din punct de vedere virologic, subliniind totodată importanța evitării transfuzării substratului cu potențial alergic și infecțios asociat preparatelor plasmatiche ($p < 0,05$).
6. Elaborarea și implementarea Bazei Web a Registrului Național electronic al pacienților cu hemofilie din Republica Moldova a permis centralizarea și standardizarea datelor clinico-paraclinice, facilitând monitorizarea continuă a pacienților, individualizarea tratamentului și evaluarea eficienței terapeutice, cu respectarea cerințelor de confidențialitate și securitate a datelor, contribuind totodată la optimizarea utilizării resurselor medicale și la susținerea activităților de cercetare și cooperare științifică.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Implementarea obligatorie a testării genetice pentru toți pacienții diagnosticați cu hemofilie și pentru potențialii purtători ai genelor mutante este esențială pentru diagnosticul precoce, identificarea purtătorilor asimptomatici și aplicarea măsurilor de profilaxie primară în familiile cu risc crescut.
2. Individualizarea tratamentului în funcție de genotipul pacientului trebuie să devină o componentă centrală a managementului hemofiliei, întrucât severitatea bolii și răspunsul terapeutic sunt strâns corelate cu tipul de mutație genetică identificată.
3. Supraveghere clinică și paraclinică riguroasă este necesară în cazul pacienților purtători ai mutației Inversia Intronului 22, dată fiind frecvența ridicată a acesteia în formele severe de hemofilie A și asocierea sa cu un risc crescut de dezvoltare a inhibitorilor. Ajustarea dinamică a tratamentului în funcție de evoluția clinică contribuie la prevenirea complicațiilor și la optimizarea prognosticului.
4. Elaborarea și implementarea unui algoritm complex de monitorizare a pacienților cu risc de dezvoltare a inhibitorilor, bazat pe integrarea markerilor genetici, clinici și paraclinici, ar permite o abordare proactivă a terapiei și introducerea timpurie a tratamentelor biologice moderne de substituție non-factorială, reducând riscul de complicații pe termen lung și îmbunătățind calitatea vieții pacienților.

BIBLIOGRAFIE

1. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the Management of Hemophilia. 3rd ed. Montreal: World Federation of Hemophilia; 2020.
2. Bolton-Maggs PHB. Hemophilia: 50 years of progress. *Br J Haematol*. 2006;133(6):593–604.
3. Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, et al. Global prevalence, survival, and causes of death in hemophilia: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2019;171(8):540–546.
4. World Federation of Hemophilia. Guidelines for the Management of Hemophilia. 3rd ed. Montreal: WFH; 2020.
5. Mahlangu J, Pipe SW, Chowdary P, et al. Phase 3 Trial of Gene Therapy for Hemophilia B (etranacogene dezaparvovec, Hemgenix). *N Engl J Med*. 2022;386(9):706–718.
6. Pasi KJ, Rangarajan S, Georgiev P, et al. Gene Therapy with Valoctocogene Roxaparvovec for Hemophilia A. *N Engl J Med*. 2023;389(1):54–65.
7. Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet*. 2016;388(10040):187–197.
8. Bolton-Maggs PHB. Factor IX gene mutations and hemophilia B. *Br J Haematol*. 2012;156(4):369–381.
9. Skinner MW. Widening gaps in global care: results from the WFH Global Survey. *Haemophilia*. 2012;18(Suppl 4):1–9.
10. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. Raport privind implementarea Programului Național de Boli Rare 2023. Chișinău; 2024.
11. Est Curier. Program nou pentru ajutorarea bolnavilor afectați de maladii rare. 6 martie 2024. Disponibil la: <https://estcurier.md/program-nou-pentru-ajutorarea-bolnavilor-afectati-de-maladii-rare/>.
12. Șirocova N, Vicol M, Barbacaru N, Țurea V. Utilizarea metodelor biochimice și molecular-genetice în diagnosticul hemofiliei în Moldova. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei*. 2010;3(1):228–230.
13. O'Mahony B, Dolan G, O'Malley K, et al. Survey of haemophilia care in Central and Eastern Europe: EHC 2018 findings. *Haemophilia*. 2018;24(6):e391–e398.
14. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia. 3rd ed. Montreal: WFH; 2020.
15. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: Communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12(11):1935–1939.
16. Oldenburg J, Pavlova A. Genetic risk factors for inhibitors to factor VIII and IX. *Haemophilia*. 2006;12(Suppl 6):15–22.
17. van Genderen FR, Westers P, Heijnen L, et al. Physical activity and joint status in hemophilia. *Haemophilia*. 2006;12(6):514–521.
18. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med*. 2007;357(6):535–544.
19. Williams K, Anderson R, Bell K, et al. Gene therapy in hemophilia: clinical outcomes and future perspectives. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2024;38(1):155–170.
20. World Federation of Hemophilia. Annual Global Survey 2022. Montreal: WFH; 2023.
21. Avdeeva ZI, Soldatov AA, Bondarev VP, Mosyagin VD, Merkulev VA. Factor VIII medications: current issues in development, clinical research, and use. *Biopreparations*. 2021;21(1):39–49.
22. DiMichele DM. Inhibitor development in haemophilia B: an orphan disease in need of

- attention. *Br J Haematol*. 2007;138(3):305–315.
23. Abła O, Elalfy M, Gad A, et al. Hematologic and hepatic profiles in pediatric hemophilia. *Haemophilia*. 2017;23(2):e114–e120.
 24. Thomas P, Walker E, Davis N, et al. Clinical management of pediatric hemophilia: current guidelines and future directions. *Hematology*. 2023;28(4):317–324.
 25. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Efficizumab prophylaxis in children with severe hemophilia A: results from the HAVEN 1 trial. *Blood*. 2022;140(6):626–636.
 26. Agachi D, Țurea V. The interrelationship of clinical and paraclinical parameters depending on disease severity in children with hemophilia. *Moldovan Journal of Health Sciences*. 2025;12(1):15–22.
 27. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, et al. A randomized trial of Factor VIII and neutralizing antibodies in hemophilia A. *N Engl J Med*. 2016;374(21):2054–2064.
 28. Pasi KJ, Rangarajan S, Georgiev P, et al. Valoctocogene Roxaparvovec Gene Therapy for Hemophilia A. *N Engl J Med*. 2023;389(1):54–65.
 29. Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet*. 2016;388(10040):187–197.
 30. Pereira A, López M, Fernández R, et al. Implementing Electronic Health Systems in Healthcare Institutions. *Health Technol Lett*. 2018;19(3):214–220.
 31. Garcia L, Thompson R, Wilson M, et al. The role of pharmacokinetic modeling in hemophilia treatment optimization for children. *Clin Pharmacokinet*. 2024;63(1):21–31.
 32. Agachi D, Țurea V. Comparative study between cryoprecipitate and recombinant Factor VIII in pediatric hemophilia. *Moldovan Journal of Health Sciences*. 2025;12(2):33–41.
 33. World Federation of Hemophilia. *WFH Guidelines for the Management of Hemophilia*. 3rd ed. Montreal: WFH; 2020.
 34. Skinner MW. Widening gaps in global care: results from the WFH Global Survey. *Haemophilia*. 2012;18(Suppl 4):1–9.

LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI PARTICIPĂRILOR LA FORUMURI ȘTIINȚIFICE

a dnei Dorina Agachi, absolventa doctoratului, Departamentul de Pediatrie,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu*
din Republica Moldova

publicate la tema de doctor în științe medicale

Diagnosticul biochimic, genetic și programe terapeutice ale hemofiliei la copii,

specialitatea 322.01 - Pediatrie și neonatologie

Lucrări științifice

- **Contribuții în monografie:**

1. Agachi D. Hemofilia: problemă medico-socială, pp. 307-323. În: Mazur-Nicorici Lucia, Diaconu Camelia Cristina, Compendiu de Boli Rare. Chișinău: Tipografia Impressum; 2020, 506 p. ISBN 978-9975-3426-6-7.

- **Articole în reviste științifice peste hotare:**

✓ **articole în reviste ISI, SCOPUS și alte baze de date internaționale**

2. Agachi D., Țurea V., Esanu G. The comparative study between treatment with Cryoprecipitate and recombinant Factor VIII in Hemophilia in children. World Journal of Biology Pharmacy and Health Sciences. 2024; 20(01): 483–493. eISSN: 2582-5542, doi: 10.30574/wjbphs.2024.20.1.0793.
3. Agachi D., Țurea V., Esanu G. Vaccination in Hemophilic Children: Challenges, Innovations, and Future Directions. World Journal of Biology Pharmacy and Health Sciences. 2024; 20(02), 162-170. eISSN: 2582-5542, doi: 10.30574/wjbphs.2024.20.2.0863.

- **Articole în reviste științifice naționale acreditate:**

✓ **articole în reviste de categoria B**

4. Agachi D., Turea V., Mihalachi-Anghel M. Hemofilia la pacient de sex feminin – prezentare de caz. Buletin de Perinatologie. 2019; 2(83): 108-111. ISSN 1810-5289.
5. Agachi D., Turea V., Esanu G. Inhibitory hemophilia: contemporary treatment with emicizumab. Considerations for pediatric practice. Revista de Științe ale Sănătății din Moldova. 2024;11(2): 43-51. ISSN 2345-1467.
6. Agachi D., Turea V., Esanu G. The Interrelationship of Clinical and Paraclinical Parameters Depending on Disease Severity in Children with Hemophilia. Revista de Științe ale Sănătății din Moldova. 2025; 12(1): 3-8. ISSN 2345-1467.

- **Articole în lucrările conferințelor științifice:**

✓ **Rezumate/teze în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale**

7. Agachi D., Sirocov N., Țurea V., Ușurelu N., Esanu G., Mihalachi-Anghel M. Profilul genetic al hemofiliei la copii în Republica Moldova. În: Volumul de Rezumate al

- Conferinței Naționale de Pediatrie: Ghiduri și Protocoale în Pediatrie. București; 2020, p. 55. ISSN1454-0398/ e-ISSN 2069-6175/ ISSN-L 1454-0398 CNCSIS/CNCS Code 767.
8. Agachi D., Turea V., Mihalachi-Anghel M., Eșanu G. Models of Treatment to children with Hemofily. In: Proceodings Book volume-1 Middle East Conference on Contemporary Scientific Studies-V. Ankara; 2021, pp. 418-419, ISBN-978-625-7898-38-6.
 9. Agachi D., Turea V., Mihalachi-Anghel M., Eșanu G. Kinetoterapeutic treatment of children with Hemofily. In: Proceodings Book volume-1 Middle East Conference on Contemporary Scientific Studies-V. Ankara; 2021, pp. 420-421, ISBN-978-625-7898-38-6.
- **Brevete de invenții, patente, certificate de înregistrare, materiale la saloanele de invenții:**
 10. Agachi D., Turea V., Eșanu G., Malai O. Evidența pacienților spitalizați cu hemofilie din instituțiile medico-sanitare publice spitalicești în Republica Moldova. Baza de date pe platforma site-ului „Registrul electronic al pacienților cu hemofilie în Republica Moldova”. Certificat de inovator nr. 6065, 2023.05.30.
 11. Agachi D., Turea V., Eșanu G., Malai O. Algoritmul de diagnostic al formei de hemofilie inhibitorie la copii în Republica Moldova. Certificat de inovator nr. 6065, 2023.05.30.

Lucrări științifico-metodice și didactice

✓ Protocoale clinice:

12. Turea V., Eșanu G., Popovici E., Balanuța A., Agachi D. Protocolul clinic național-108, „Hemofilia la copii”. Chișinău, 2022. 38 pp.

• Participări cu comunicări la forumuri științifice:

✓ Internaționale

13. Agachi D., Sirocov N., Turea V., Ușurelu N., Esanu G., Mihalachi M. Profilul genetic al hemofiliei la copii în Republica Moldova. Al 2-lea Workshop Româno-Moldovean de Hematologie Clinică și Medicină Transfuzională. Tulcea, România, 8-10 iunie 2018.
14. Agachi D., Sirocov N., Turea V., Ușurelu N., Esanu G., Mihalachi-Anghel M. Modificările genetice în hemofilie. Conferința Națională de Pediatrie „Ghiduri și Protocoale în Pediatrie”. București, România, 7-10 octombrie 2020.
15. Agachi D., Turea V., Mihalachi-Anghel M., Eșanu G. Models of Treatment to children with Hemofily. Middle East Conference on Contemporary Scientific Studies-V. Ankara, Turcia, 27-28 martie 2021.
16. Agachi D., Turea V., Mihalachi-Anghel M., Eșanu G. Kinetoterapeutic treatment of children with Hemofily. Middle East Conference on Contemporary Scientific Studies-V. Ankara, Turcia, 27-28 martie 2021.

✓ Naționale cu participare internațională

17. Turea V., Agachi D. Starea serviciului hematologic în asistența medicală a copiilor cu hemofilie. Conferința Științifico-Practică „Hemofilia – de la studii clinice la practică clinică”. Chișinău, 16 mai 2019.
18. Turea V., Agachi D. Hemofilia la copii – actualități și provocări în forma inhibitorie. Conferința „Actualități în Hematologie”. Chișinău, 3 octombrie 2023.

✓ Naționale

19. Agachi D., Turea V. Criterii de eficiență în tratamentul hemofiliei. Conferința națională „Ziua Bolilor Rare”. Chișinău, 28 februarie 2017.

20. Agachi D. Hemofilia – istoricul bolii prin prisma anilor. Conferința „Ziua internațională a hemofiliei”. Chișinău, 17 aprilie 2019.
 21. Agachi D., Sirocov N., Țurea V., Ușurelu N., Esanu G., Mihalachi M. Rolul genetic al hemofiliei la copii în Republica Moldova. Conferința științifică anuală Zilele USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 16-18 octombrie 2019.
- **Participări cu postere la foruri științifice:**
 - ✓ **Naționale cu participare internațională**
 - 22. Agachi D., Turea V., Mihalachi-Anghel M. Hemofilia la pacient de sex feminin. Conferința națională cu participare internațională Bienala Chișinău-Sibiu, ediția a III-a, „Interdisciplinaritate în bolile infecțioase pediatrie”. Chișinău, 16-18 mai 2019.
 - ✓ **Internaționale**
 - 23. Agachi D., Turea V., Mihalachi-Anghel M., Eșanu G. Modele de kinetoterapie a copiilor cu hemofilie. Conferința Națională Zilele Pediatriei Ieșene „N.N. Trifan”, Ediția a XXXIII-a. Iași, România, 13-15 mai 2021.
 - 24. Agachi D., Turea V., Mihalachi-Anghel M., Eșanu G. Modele de tratament la copiii cu hemofilie. Conferința Națională Zilele Pediatriei Ieșene „N.N. Trifan”, Ediția a XXXIII-a. Iași, România, 13-15 mai 2021.
 - 25. Agachi D., Turea V., Eșanu G. Hemofilia inhibitorie. Tratamentul contemporan cu Emcizumab. Particularități pentru practica pediatrică. Conferința Națională de Pediatrie „Ghiduri și Protocoale în Pediatrie”. București, România, 3-7 aprilie 2024.

ADNOTARE

Dorina Agachi, „Diagnosticul biochimic, genetic și programe terapeutice ale hemofiliei la copii”, teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2026.

Structura tezei: Teza include 146 de pagini și constă din introducere, 6 capitole, discuții, concluzii generale, recomandări, bibliografie care citează 139 de titluri. Materialul iconografic conține: 37 de tabele, 15 de figuri, 4 anexe. Rezultatele științifice obținute au fost reflectate în 25 de lucrări științifice.

Cuvinte-cheie: hemofilie, coagulare, factorul VIII, factorul IX, hemoragie, hemartroză, inhibitori, mutație molecular-genetică, TTPA, factor de substituție recombinat și liofilizat.

Domeniul de studiu: pediatrie și neonatologie – 322.01.

Scopul lucrării: Analiza manifestărilor clinice, a parametrilor biochimici și genetici în diagnosticul hemofiliei A și B la copii, cu scopul optimizării diagnosticului paraclinic și al ajustării unui model terapeutic individualizat, adaptat formei și severității bolii.

Obiectivele lucrării: Analiza manifestărilor clinice ale sindromului de hipocoagulare la copiii cu hemofilie; Determinarea nivelurilor cantitative și calitative ale factorilor de coagulare în hemofilia A și B la copii; Analiza relației dintre manifestările clinice (fenotip) și modificările genetice (genotip) în hemofilie la copii pentru aplicarea utilității diagnosticului genetic; Evaluarea prezenței inhibitorilor factorilor de coagulare VIII și IX la pacienții cu hemofilie și determinarea titrului acestora în contextul managementului terapeutic; Analiza comparativă a eficienței și siguranței terapiei de substituție cu factori VIII/IX liofilizat/recombinat și crioprecipitat în tratamentul hemofiliei pentru optimizarea abordării terapeutice a deficitului de factori de coagulare; Elaborarea Bazei de date pe platforma website-ului „Registrul electronic al pacienților cu hemofilie în Republica Moldova”.

Noutatea științifică a lucrării. Pentru prima dată în Republica Moldova a fost realizat un studiu amplu al pacienților pediatrici cu hemofilie, autorul concentrându-se pe evaluarea particularităților clinico-paraclinice, pe identificarea modificărilor genetice specifice; a fost efectuată analiza severității hemofiliei (evaluată prin date clinice și nivelurile factorilor VIII și IX), asociată cu mutațiile genetice identificate; s-a făcut titrarea inhibitorilor factorilor de coagulare VIII și IX la copiii cu hemofilie; a fost elaborată baza web pentru Registrul Național de Monitorizare a Pacienților cu Hemofilie din Republica Moldova.

Semnificația teoretică a lucrării. În premieră națională au fost analizate particularitățile clinico-paraclinice ale hemofiliei la copii în Republica Moldova, cu identificarea manifestărilor specifice în funcție de severitatea bolii; au fost identificate și clasificate mutațiile genetice asociate hemofiliei A și B, cu evidențierea frecvenței acestora în raport cu forma clinică (severă, moderată, ușoară); pentru prima dată a fost determinat titrul inhibitorilor factorilor de coagulare VIII și IX la copiii cu hemofilie; au fost analizate relațiile dintre datele genetice, titrul de inhibitori și severitatea manifestărilor clinice, oferind o bază teoretică pentru înțelegerea variabilității fenotipice a hemofiliei; propuse direcții moderne ale diagnosticului și ale managementului terapeutic al hemofiliei, bazate pe integrarea datelor clinice, genetice și imunologice; a fost elaborată baza web pentru Registrul Național de Monitorizare a Pacienților cu Hemofilie, care are scopul de a contribui la sistematizarea și uniformizarea datelor privind această patologie rară.

Valoarea aplicativă a lucrării. A fost fundamentată necesitatea testării genetice al hemofiliei A și B, cu scopul de a facilita identificarea timpurie a formelor severe. Rezultatele permit orientarea terapeutică personalizată, adaptată profilului genetic și imunologic al pacientului cu hemofilie. Determinarea titrului inhibitorilor factorilor de coagulare VIII și IX oferă suport esențial în prevenirea și managementul complicațiilor tratamentului de substituție, inclusiv în alegerea unor alternative terapeutice precum utilizarea emicizumab, un anticorp monoclonal bispecific care permite bypassarea factorului VIII și asigură un control eficient al hemoragiilor la pacienții cu inhibitori. Rezultatele obținute contribuie la optimizarea protocoalelor terapeutice și a strategiilor profilactice în hemofilia pediatrică. Elaborarea bazei web pentru Registrul Național de Monitorizare a Pacienților cu Hemofilie reprezintă un instrument aplicativ util pentru supravegherea continuă, evaluarea epidemiologică și planificarea tratamentului la pacientul cu hemofilie. Lucrarea oferă un suport științific valoros pentru elaborarea politicilor de sănătate publică privind bolile rare în Republica Moldova.

Implementarea rezultatelor. Rezultatele cercetării sunt integrate în practica secției de Hemopatii benigne din cadrul IMSP Institutul Mamei și Copilului și în practica clinicilor specializate ale IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova; în procesul didactic al USMF „Nicolae Testemițanu”, contribuind la pregătirea teoretică și practică a specialiștilor din domeniu.

ANNOTATION

Dorina Agachi, “Biochemical, genetic diagnosis and therapeutic programs in hemophilia in children”, doctoral thesis in medical sciences, Chişinău, 2026. The thesis comprises 146 pages and includes an introduction, 6 chapters, discussions, general conclusions, recommendations, a bibliography of 139 titles, and four appendices. The thesis is illustrated with 37 tables and 15 figures. The results obtained were published in 25 scientific papers.

Keywords: hemophilia, coagulation, factor VIII, factor IX, hemorrhage, hemarthrosis, inhibitors, molecular genetic mutation, APTT, recombinant and lyophilized substitution factor.

Field of study: pediatrics and neonatology – 322.01.

Aim of the study: To analyze the clinical manifestations, biochemical and genetic parameters in the diagnosis of hemophilia A and B in children, with the goal of optimizing paraclinical diagnosis and developing an individualized therapeutic model tailored to the form and severity of the disease.

Objectives of the study: To analyze the clinical manifestations of hypocoagulation syndrome in children with hemophilia; to determine the quantitative and qualitative levels of coagulation factors in hemophilia A and B in children; to analyze the relationship between clinical manifestations (phenotype) and genetic changes (genotype) in pediatric hemophilia to strengthen the utility of genetic diagnosis; to evaluate the presence of inhibitors to coagulation factors VIII and IX and to determine their titers in the context of therapeutic management; to conduct a comparative analysis of the efficacy and safety of substitution therapy using lyophilized/recombinant factor VIII/IX and cryoprecipitate in the treatment of hemophilia for optimizing the therapeutic approach to coagulation factor deficiency; to develop a database on the web platform “Electronic Registry of Patients with Hemophilia in the Republic of Moldova”.

Scientific novelty of the study. For the first time in the Republic of Moldova, a comprehensive study of pediatric patients with hemophilia was conducted, focusing on the evaluation of clinical and paraclinical features and the identification of specific genetic changes; the severity of hemophilia (assessed through clinical data and factor VIII and IX levels) was analyzed in association with the identified genetic mutations; titration of inhibitors to coagulation factors VIII and IX was performed in children with hemophilia; the database on the web platform „National Monitoring Registry of Patients with Hemophilia in the Republic of Moldova” was developed.

Theoretical significance of the study. For the first time at the national level, the clinical and paraclinical characteristics of hemophilia in children in the Republic of Moldova were analyzed, with the identification of specific manifestations according to disease severity; genetic mutations associated with hemophilia A and B were identified and classified, highlighting their frequency in relation to the clinical form (severe, moderate, mild); the titration of inhibitors to coagulation factors VIII and IX in children with hemophilia was performed for the first time; the relationships between genetic data, inhibitor titers, and the severity of clinical manifestations were analyzed, providing a theoretical foundation for understanding the phenotypic variability of hemophilia; modern directions in diagnosis and therapeutic management of hemophilia were proposed, based on the integration of clinical, genetic, and immunological data; the database on the web platform „National Monitoring Registry of Patients with Hemophilia” was developed, contributing to the systematization and standardization of data on this rare pathology.

Practical value of the study. The need for genetic testing in hemophilia A and B was substantiated, facilitating early identification of severe forms; the results allow for a personalized therapeutic orientation, adapted to the genetic and immunologic profile of the patient with hemophilia; the determination of inhibitor titers to coagulation factors VIII and IX provides essential support in preventing and managing complications of substitution therapy, including the selection of therapeutic alternatives such as the use of emicizumab, a bispecific monoclonal antibody that bypasses factor VIII and ensures effective control of bleeding in patients with inhibitors; the obtained results contribute to the optimization of therapeutic protocols and prophylactic strategies in pediatric hemophilia; the development database on the web platform of the „National Monitoring Registry of Patients with Hemophilia” represents a useful practical tool for continuous monitoring, epidemiological evaluation, and treatment planning for patients with hemophilia; the thesis offers a valuable scientific resource for the development of public health policies concerning rare diseases in the Republic of Moldova.

Implementation of results. The research results have been integrated into the practice of the Benign Hemopathies Department of the Mother and Child Institute and the specialized clinics of the Oncological Institute in the Republic of Moldova, as well as in the educational process at the “Nicolae Testemiţanu” State University of Medicine and Pharmacy, contributing to the theoretical and practical training of specialists in the field.