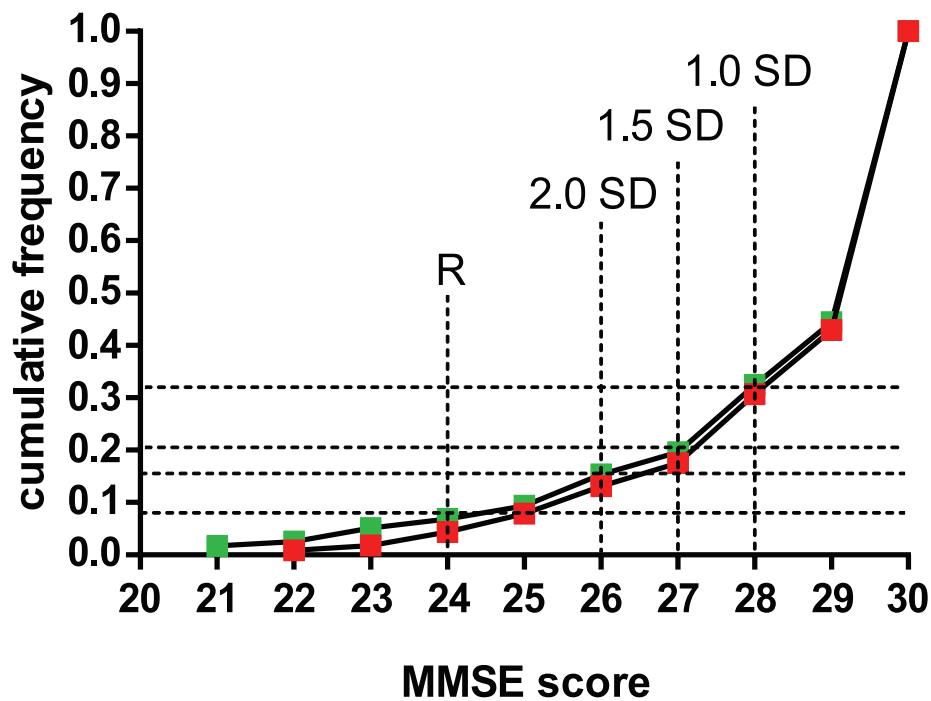
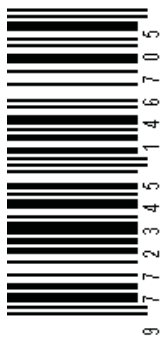
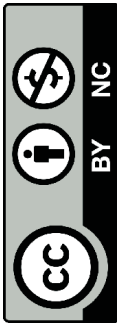


## CONTENT HIGHLIGHTS:

**Ghenadie Severin *et al.***

Determination of diagnostic criteria of postoperative neurocognitive dysfunction: analytical, prospective, cohort study



- MMSE preoperative
- MMSE postoperative

# Quamatel

famotidină

## Secretul stomacului sănătos!

- ✓ **Tratamentul ulcerului gastric**
- ✓ **Tratamentul ulcerului duodenal**
- ✓ **Profilaxia și tratamentul refluxului gastroesofagian**



**DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI:** Quamatel 20 mg, comprimate filmate; Quamatel 40 mg, comprimate filmate; Quamatel 20 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă. **COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ:** Fiecare comprimat filmat conține famotidină 20 mg sau 40 mg; Fiecare flacon cu pulbere conține famotidină 20 mg. **INDICAȚII TERAPEUTICE:** Ulcer duodenal; ulcer gastric benign; boala de reflux gastro-esofagian; alte afecțiuni însoțite de hipersecreția sucului gastric (de ex., sindromul Zollinger-Ellison); profilaxia recidivelor ulcerose; profilaxia sindromului de aspirație în anestezia generală (sindrom Mendelson). **DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE:** Pentru tratamentul ulcerului duodenal acut doza recomandată este de 40 mg famotidină o dată pe zi, seara la culcare sau câte 20 mg de 2 ori pe zi (seara și dimineața) timp de 4-8 săptămâni. La majoritatea pacienților care urmează această schemă de administrare, remisiunea se produce în decurs de 4 săptămâni. În cazul pacienților la care ulcerul nu s-a vindecat complet după 4 săptămâni de tratament, se recomandă continuarea acestuia pe perioada următoarelor 4 săptămâni. În ulcerul gastric benign, doza recomandată este de 40 mg famotidină o dată pe zi, seara la culcare, timp de 4-8 săptămâni. Profilaxia recidivelor ulcerose: doza recomandată este de 20 mg famotidină o dată pe zi, seara la culcare. În boala de reflux gastro-esofagian doza recomandată este de 20 mg famotidină de 2 ori pe zi (seara și dimineața) timp de 6-12 săptămâni. Când refluxul gastro-esofagian este asociat cu prezența de inflamații esofagiene, se recomandă 20-40 mg famotidină, timp de 12 săptămâni. Sindromul Zollinger-Ellison La pacienții care nu au fost tratați anterior cu preparate antisecretoorii, doza inițială uzuală este de 20 mg famotidină fiecare 6 ore. Apoi dozajul trebuie corejat în funcție de starea clinică a pacientului. La pacienții tratați anterior cu alți antagoniști H<sub>2</sub>, Quamatel se poate administra în locul acestora, în doză mai mare decât doza inițială recomandată de 20 mg famotidină fiecare 6 ore. Tratamentul va continua până la ameliorarea simptomelor clinice. În anestezia generală, pentru a preveni sindromul de aspirație Se recomandă 40 mg famotidină, seara înainte de operație sau dimineața, în ziua operației. Quamatel soluție injectabilă se va administra numai intravenos!

Quamatel soluție injectabilă se va administra numai în condiții de staționar la pacienții, care administrarea pe cale orală a preparatelor este imposibilă. Imediat, cum va fi posibil se va trece la administrarea pe cale orală a preparatelor. Doza uzuală constituie câte 20 mg de 2 ori pe zi (fiecare 12 ore), intravenos. **CONTRAINDICAȚII:** Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct 6.1. A fost observată o sensibilitate încrucișată în această clasă de compuși. Prin urmare, Quamatel nu trebuie administrat la pacienții cu antecedente de hipersensibilitate la alți antagoniști ai receptorilor H<sub>2</sub>. **REAȚII ADVERSE:** Famotidina a fost dovedită a fi în general, bine tolerată. Următoarele reacții adverse au fost raportate foarte rar sau rar, după punerea pe piața de comercializare. În multe cazuri, totuși, nu a fost stabilită o relație de cauzalitate în terapia cu famotidină. **EFACTE ASUPRA CAPACITĂȚII DE A CONDUCE VEHICULE ȘI DE A FOLOSI UTILAJE:** Unii pacienți au prezentat reacții adverse, cum ar fi amețeli și dureri de cap în timp ce luau famotidina. Pacienții trebuie să fie informați că acestea ar trebui să evite conducerea vehiculelor sau mașinilor de operare sau de a face activități care necesită vigilență prompt în cazul în care prezintă aceste simptome. **PRECAUȚII SPECIALE:** Fără cerințe speciale. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. Acest medicament se eliberează pe bază de prescripție medicală. **DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE:** Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19-21. 1103 Budapest Ungaria. **DATA REVIZIURII TEXTULUI Martie 2018**

CertIFICATE Nr. 24413; 24414; 24415 din 26.03.2018.

„Acest material publicitar este destinat persoanelor calificate să prescrie, să distribuie și/sau să elibereze medicamente”.  
Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției <http://nomenclator.amed.md/>

## SUMAR

## CONTENT

<p>EDITORIAL <b>Gabriel M. Gurman</b> Viata noastra cea de toate zilele – am putea face ceva bun pentru ea?</p>	4	<p>EDITORIAL <b>Gabriel M. Gurman</b> Our everyday life – could we do something good for her?</p>
<p>ARTICOL ORIGINAL <b>Ghenadie Severin, Constantin Bodolea, Adrian Belîi</b> Determinarea criteriilor de diagnostic ale disfuncției neurocognitive postoperatorii: studiu de cohortă, prospectiv, analitic</p>	8	<p>ORIGINAL ARTICLE <b>Ghenadie Severin, Constantin Bodolea, Adrian Belîi</b> Determination of diagnostic criteria of postoperative neurocognitive dysfunction: analytical, prospective, cohort study</p>
<p>ARTICOLE DE CERCETARE <b>Olexandr Druzhyna</b> Eficiența utilizării intraoperatorii de salvage de sânge autolog la pacienți în etate și geriatrici în timpul operațiilor de by-pass coronarian cu circulație extracorporală</p>	21	<p>RESEARCH ARTICLE <b>Olexandr Druzhyna</b> Efficiency of the use of intraoperative autologous blood salvage in aged and geriatric patients during coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass</p>
<p><b>Lilia Bacalîm</b> Rolul subtipurilor luminale A și B în evoluția cancerului glandei mamare: studiu prospectiv, de cohortă</p>	28	<p><b>Lilia Bacalîm</b> Role of luminal subtypes A and B in mammary gland cancer progression: prospective, cohort study</p>
<p><b>Natalia Boșcăneanu</b> Factorii de risc pentru dezvoltarea suferinței sistemului nervos fetal și neonatal la gravida cu preeclampsie: studiu prospectiv, descriptiv</p>	35	<p><b>Natalia Boscaneanu</b> Risk factors for the development of foetal and neonatal nervous system injury in case of a pregnant with preeclampsia: prospective, descriptive study</p>
<p><b>Elena Bivol, Livi Grib</b> Prevalența și impactul obezității în insuficiența cardiacă: riscuri și monitorizare timp de șase luni</p>	42	<p><b>Elena Bivol, Livi Grib</b> Prevalence and impact of obesity in heart failure: risks and six months follow up</p>
<p><b>Irina Rusu, Tiberiu Holban</b> Eficacitatea preparatelor antivirale cu acțiune directă în tratamentul pacienților cu hepatită virală C cronică: studiu prospectiv, randomizat</p>	51	<p><b>Irina Rusu, Tiberiu Holban</b> Efficacy of direct acting antiviral drugs in chronic hepatitis C treatment: prospective, randomized study</p>
<p><b>Anișoara Cimil</b> Impactul reabilitării medicale asupra calității vieții în afecțiunile degenerative și posttraumatice ale articulației humerale: studiu retrospectiv, descriptiv</p>	60	<p><b>Anisoara Cimil</b> Impact of medical rehabilitation on quality of life in degenerative and posttraumatic conditions of the humeral joint: retrospective, descriptive study</p>
<p>ARTICOL DE SINTEZĂ <b>Lucia Gîrbu</b> Monitorizarea minim invazivă a hemodinamicii la pacienții cu șoc cardiogen: sinteză narativă de literatură</p>	67	<p>NARRATIVE REVIEW <b>Lucia Gîrbu</b> Minimum invasive monitoring of hemodynamics in patients with cardiogenic shock: narrative review</p>

	ESEU		ESSAY
Aspecte situaționale privind fenomenul de medicalizare	<b>Elena Sargu</b>	77	<b>Elena Sargu</b> Situational aspects of the medicalization phenomenon
	PREZENTĂRI DE CAZ		CASE REPORTS
Sarcină abdominală asimptomatică, la termen, cu rezultat satisfăcător matern și fetal: caz clinic	<b>Surguci, Luminița Mihalcean, Petru Nedelciuc, Hristiana Caproș</b>	84	<b>Surguci, Luminița Mihalcean, Petru Nedelciuc, Hristiana Caproș</b> Asymptomatic abdominal pregnancy at term with good maternal and fetal outcome: case report
Chistadenom seros paraovarian borderline la adolescență: prezentare de caz	<b>Ana Mișina, Patricia Harea, Diana Madan, Liliana Fuior-Bulhac, Virgil Petrovici</b>	90	<b>Ana Mishina, Patricia Harea, Diana Madan, Liliana Fuior-Bulhac, Virgil Petrovici</b> Borderline paraovarian serous cystadenoma at a teenager: case presentation
	IMAGINI DIN PRACTICA CLINICĂ		IMAGES FROM CLINICAL PRACTICE
Constelații de leziuni nodulare	<b>Victor Botnaru</b>	98	<b>Victor Botnaru</b> Constellations of nodular lesions
	Ghidul autorului	101	Guidelines for authors
	Scrisoare de însoțire	110	Cover letter
	Declarația autorilor	111	Authorship statement

# Revista de Științe ale Sănătății din Moldova

## Moldovan Journal of Health Sciences

Ediție bilingvă: română, engleză

### Fondator:

Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

### Redactor-șef:

Adrian Belii, dr. hab. șt. med., profesor universitar

Colectivul redacției:

Liviu Belii, redactor stilist de limbă română

Viorica Cazac, redactor stilist de limbă engleză

Tatiana Jechiu, redactor stilist de limbă engleză, netitular  
Iana Burmistr, redactor stilist de limbă engleză, netitular

Adresa redacției:  
biroul 407, blocul Administrativ, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

Bilingual edition: Romanian, English

### Founder:

Public Institution Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy from Republic of Moldova

### Editor-in-chief:

Adrian Belii, PhD, university professor

Editorial staff:

Viorica Cazac, English redactor

Liviu Belii, Romanian redactor

Tatiana Jechiu, English redactor, freelancer

Iana Burmistr, English redactor, freelancer

Address of Editorial Office:

office 407; Administrative building, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republic of Moldova, MD-2004

Editat: Tipografia „Sirius”

Tiraj: 300 ex.

Înregistrat la Ministerul Justiției cu nr. 250 din 01 august 2014

Categoria B (hotărârea comună a CSSDT/CNAA nr. 169 din 21.12.2017)

Înregistrat IBN/IDSI la 16.11.2015



## Editorial board

### HONORARY MEMBERS

Ababii Ion, PhD, university professor, academician of ASM (Republic of Moldova)

Ghidirim Gheorghe, PhD, university professor, academician of ASM (Republic of Moldova)

Gudumac Eva, PhD, university professor, academician of ASM (Republic of Moldova)

### LOCAL EDITORIAL BOARD (NICOLAE TESTEMITANU STATE UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY OF REPUBLIC OF MOLDOVA)

Balica Ion, PhD, associate professor

Bendelic Eugen, PhD, university professor

Bețiu Mircea, PhD, associate professor

Botnaru Victor, PhD, university professor

Catereniuc Iliia, PhD, university professor

Cernețchi Olga, PhD, university professor

Ciobanu Gheorghe, PhD, university professor

Ciocanu Mihai, PhD, university professor

Ciubotaru Anatol, PhD, university professor

Corcimar Ion, PhD, university professor, correspondent member of ASM

Croitor Gheorghe, PhD, university professor

Curocichin Ghenadie, PhD, university professor

Gavriliuc Mihai, PhD, university professor

Ghicavăi Victor, PhD, university professor, correspondent member of ASM

Gamma Rodica, PhD, MPH, associate professor

Groppa Liliana, PhD, university professor

Groppa Stanislav, PhD, university professor, academician of ASM

Gudumac Valentin, PhD, university professor

Guțu Eugen, PhD, university professor

Holban Tiberiu, PhD, university professor

Hotineanu Vladimir, PhD, university professor, academician of ASM

Lozan Oleg, PhD, MPH, university professor

Matcovschi Sergiu, PhD, university professor

Mereuță Ion, PhD, university professor

Nacu Anatolie, PhD, university professor

Opopol Nicolae, PhD, university professor, correspondent member of ASM

Popescu Irinel, PhD, university professor

Popovici Mihai, PhD, university professor, academician of ASM

Prisacari Viorel, PhD, university professor, academician of ASM

Revenco Valerian, PhD, university professor

Rojnoveanu Gheorghe, PhD, university professor

Rudic Valeriu, PhD, university professor, academician of ASM

Safta Vladimir, PhD, university professor

Știuca Svetlana, PhD, university professor

Țăbărnă Gheorghe, PhD, university professor, academician of ASM

Tagadiuc Olga, PhD, university professor

Tănase Adrian, PhD, university professor

Topalo Valentin, PhD, university professor

Țurcan Svetlana, PhD, associate professor

Valica Vladimir, PhD, university professor

Vorojbit Valentina, PhD, associate professor

Vovc Victor, PhD, university professor

Zota Ieremia, PhD, university professor, correspondent member of ASM

### INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Acalovschi Iurie, PhD, university professor (Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania)

Beuran Mircea, PhD, university professor (Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania)

Beydon Laurent, PhD, university professor (Faculty of Medicine, Angers University, Angers, France)

Bruhl Sorin, PhD, university professor (Mayo Clinic, Jacksonville, Florida, USA)

Cebotari Serghei, PhD, researcher (Hanover Medical School, Hanover, Germany)

Dmytriiev Dmytro, PhD, associate professor (N. I. Pirogov, National Medical University, Vinnitsa, Ukraine)

Kostin Sawa, PhD, university professor (Max Planck Institute for Heart and Lung Research, Giessen, Germany)

Grigoraș Ioana, PhD, university professor (Grigore T. Popa University of Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania)

Gurman Gabriel, PhD, professor emeritus (Ben Gurion University of the Negev, Beer Sheva, Israel)

Lebedinsky Konstantin, PhD, university professor (Medical Academy of Postgraduate Studies, Sankt Petersburg, Russia)

Popa Florian, PhD, university professor (Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania)

Raica Marius, PhD, university professor (Victor Babes University of Medicine and Pharmacy, Timisoara, Romania)

Săndesc Dorel, PhD, university professor (Victor Babes University of Medicine and Pharmacy, Timisoara, Romania)

Tărcoveanu Eugen, PhD, university professor (Grigore T. Popa University of Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania)

Tinică Grigore, PhD, university professor (Grigore T. Popa University of Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania)

Todiraș Mihail, PhD, scientist (Max Delbrück Center for Molecular Medicine, Berlin, Germany)

Toma Vasilovski Ian, PhD, university professor (George Washington University Medical Center, Washington, USA)

Zaporozhan Valery, PhD, university professor, academician (Odessa National University of Medicine, Odessa, Ukraine)

EDITORIAL

## Viața noastră cea de toate zilele – am putea face ceva bun pentru ea?

*Medicina e parte integrantă din viața noastră și nu invers. De aceea, e nevoie de a lua în serios sfaturile ei: ai grijă de starea sănătății tale din punct de vedere fizic, emoțional și spiritual. Observă-ți îndeaproape dieta și asigură-te de un somn liniștitor, include activitatea fizică în programul tău zilnic, ingerează doar cantități moderate de alcool, nu fuma și nu deveni dependent de droguri. Nu te prefacă a fi sănătos, du-te la doctor ori de câte ori nu te simți bine.*

Samuel Shem

În țara mea, ori de câte ori o exprimare e suficient de succintă, dar și comprehensivă, se spune că ai declamat Biblia în timp ce te sprijineai doar pe un singur picior! Cu alte cuvinte, ai reușit să extragi esențialul din poveste într-un timp extrem de scurt.

Aceasta e senzația pe care mi-a oferit-o citirea pasajului de mai sus, semnat de un medic american care a încercat în volumul *Casa Domnului* (l. engl. *House of God*), cunoscut în toată lumea, să satirizeze într-o formă cinică, împinsă la extrem, sistemul medical american din ultimele decenii ale secolului trecut.

Sarcasmul scriitorului e prezent aproape în fiecare pagină, lipsa de etică și goana după bani sunt două din cele mai atacate subiecte. Cu greu găsești în acest volum elemente pozitive ce ar fi trebuit amintite, deși, medicina americană, atunci ca și acum, poate reprezenta pentru mulți un model demn de copiat.

Dar mulți ani după apariția cărții, într-unul din interviurile oferite presei, Shem (pe numele său adevărat Stephen Bergman), cinicul medic și scriitor, reușește să-și inhibe tendința de a lua totul în răs și de a căuta pete în soarele propriei sale meserii, iar produsul acestui efort e, printre altele, paragraful alăturat.

Am stat mult la îndoială dacă e cazul să mă ocup de subiectul tratat de Shem-Bergman, nu pentru că aș îndrăzni a-i pune la îndoială importanța, ci pentru că am mai avut ocazia, în acești ultimi ani, să tratez aproape fiecare din preceptele expuse mai sus și să ofer de fiecare dată cititorului, în câteva pagini, chintesența acestor sfaturi, pe cât de elementare, pe tot atât de vitale pentru sănătatea individului.

Ceea ce m-a convins să mă reîntorc într-o bună măsură la unele din subiectele deja tratate e faptul că ultimele cifre și articole apărute în presa medicală nu prezintă nimic încurajator sau optimist: societatea modernă suferă din ce în ce mai mult

EDITORIAL

## Our everyday life – could we do something good for her?

*Medicine is an integral part of our lives and not the other way round. That's why you need to take her advice seriously: take care of your physical, emotional, and spiritual health. Watch your diet closely and get a soothing sleep, include physical activity in your daily schedule, ingest only moderate amounts of alcohol, do not smoke or become addicted to drugs. Do not pretend to be healthy, go to the doctor whenever you do not feel good.*

Samuel Shem

In my country, whenever an expression is sufficiently succinct, but also comprehensive, it is said that you have declared the Bible as you only supported one foot! In other words, you managed to extract the essence from the story in a very short time.

This is the sensation given to me by the reading of the above passage, signed by an American doctor who tried, in the volume of the *House of God*, known all over the world, to ridicule in a cynical form, pushed to the extreme American medical system of the last decades of the last century.

The sarcasm of the writer is present on almost every page, the lack of ethics and the rush of money are two of the most attacked topics. You can hardly find in this volume positive elements that should have been mentioned, although American medicine, then as it is now, can represent for many a model worthy of copying.

But many years after the book's release, in one of the interviews with the press, Shem (his true name Stephen Bergman) the cynical physician and writer, manages to inhibit his tendency to laugh and look for spots in the sun of his own profession, and the product of this effort is, among others, the next paragraph.

I have a lot of doubt about the matter being dealt with by Shem-Bergman, not because I dare to question the importance, but because I have had the opportunity in these last years to treat almost all of the precepts outlined above and give it every time to the reader, on a few pages, the quintessence of these tips as elementary as vital to the individual's health. What persuaded me to return to some extent on some of the issues already dealt with, is the fact that the latest figures and articles in the medical press, show nothing encouraging or optimistic: modern society is suffering more and more from non-observance of precepts related to maintaining a normal state of health, as if today and the pleasures that the indi-

de pe urma nerespectării preceptelor legate de menținerea unei stări de sănătate normală, de parcă ziua de azi și plăcerile pe care individul și le poate oferi pe loc estompează complet grija zilei de mâine. Cunoscutul poet latin Horațiu exprimase această pseudocultură a existenței vremelnice: *carpe diem*, adică bucură-te de ziua de azi. De la sine înțeles, realitatea contemporană e complet alta. Individul mileniului al treilea nu se comportă în viața de toate zilele de parcă ziua de mâine e pusă sub semnul întrebării. El întocmește proiecte pe timp îndelungat și acționează într-o manieră care să ofere cele mai multe șanse succesului propriilor sale planuri.

De aceea, pare surprinzător faptul că cetățeanul lumii civilizate de azi investește o activitate mintală remarcabilă pentru, să zicem, asigurarea materială a zilei de mâine, conform proverbului care cere să strângi bani albi pentru zile negre, dar ignoră, uneori cu desăvârșire, acele aspecte ale existenței sale care îi pot asigura o șansă clară de a continua să trăiască, evitând surprizele neplăcute ale soartei.

Ca de obicei, mă pregătesc să primesc riposta de rigoare. Cinicii vor reacționa aducând dublul argument care ar putea anula ideea de mai sus. Primul se referă la moștenirea genetică de care nu ne putem atinge și pe care n-o putem modifica (deși, în ultimii ani se vorbește și se lucrează intens, în legătură cu tehnologia genetică care are drept scop tocmai schimbarea bagajului pe care l-am primit de la strămoși). Iar partea a doua a argumentului va aduce în discuție rolul șansei și a întâmplării în viața fiecăruia dintre noi, așa cum spune celebra zicală populară: „fă-mă, mamă, cu noroc și aruncă-mă în foc”.

Răspunsul pare a veni de la sine. Ce nu se poate corecta, trebuie pus deoparte. Ceea ce nu depinde de noi, nu prezintă mare importanță. Dar restul, toate cele amintite de Shem-Bergman în paragraful alăturat trebuie luate în mod serios în considerație.

De parte de mine gândul de a face filozofie de doi bani. Dar întrebarea care-mi vine în minte va avea, poate, darul să convingă pe cei neconvinși de importanța tratării cu seriozitate a celor propuse de cunoscutul autor și medic. De exemplu, chiar când felul cum conduci la volan e perfect și executat cu toată grija necesară, accidentul poate veni din cauza indolenței și/sau neglijenței unui alt șofer. Dar neșansa de a fi implicat într-un serios accident rutier se triplează sau se cuadruplează în cazul în care tu însuși conduci sub influența alcoolului.

Dar să ne reîntoarcem la datele din literatură, deloc încurajatoare.

Iată câteva. Aproximativ 50% din cetățenii adulți ai Stateelor Unite sunt obezi și mai bine de jumătate din ei suferă de diabet zaharat. Cel puțin un sfert din populația adultă a globului suferă de ceea ce noi numim sindrom metabolic (obezitate, hipertensiune, hiperglicemie, hipertrigliceridemie și partea de HDL a colesterolului deasupra limitei normale sanguine). În Statele Unite această cifră se ridică la 34%. Nouă din 10 bolnavi de neoplasm pulmonar sunt sau au fost fumători inveterați. În ciuda a ceea ce se crede, trabucul sau pipa nu schimbă cu nimic situația. Și bineînțeles noi, medicii, nu putem face abstracție de celelalte efecte, extrem de nocive, ale tabagismului: insuficiența respiratorie obstructivă cronică, insuficiența coronariană, arterita etc.

Individul can offer on the spot completely diminish the care of tomorrow. The well-known Latin poet Horace expressed this pseudo culture of temporal existence: *carpe diem* that is, enjoy today. Of course, contemporary reality is completely different. The third millennium individual does not behave in everyday life as if tomorrow is questioned. He draws up projects for a long time and acts in a manner that offers the most chances to the success of his own plans.

It is therefore surprising, that the citizen of the civilized world of today invests a remarkable mental activity for, saying, the material assurance of tomorrow, according to the proverb who asks to gather white money for black days, but ignores, sometimes completely, those aspects of existence which can provide a clear chance of continuing to live, avoiding the unpleasant surprises of fate.

As usual, I'm getting ready to receive the rigor replica. Cynics will react by bringing the double argument that could overturn the idea above. The first is the genetic legacy, that we cannot touch and which we cannot change (although in recent years, there is talk and work intensely about genetic technology that aims precisely to change the luggage we have received to ancestors). And the second part of the argument will discuss the role of chance and a random occurrence in everyday life of each of us, as the famous popular saying says: "*Make me mother with luck and throw me into the fire*".

The answer seems to come from itself. What cannot be corrected, must be set aside. What does not depend on us is not very important. But the rest, all those mentioned by Shem-Bergman in the next paragraph, must be taken seriously into consideration.

Far from me, the thought of making a two-pronged philosophy. But the question that comes to my mind will perhaps have the gift to persuade those unconvinced of the importance of seriously treating of that proposed by the well-known author and physician. For example, even when driving the car is perfect and done with all due care, the accident can come from the indolence and / or the negligence of another driver. But the chance to be involved in a serious road accident triple or quadruple if you are driving under the influence of alcohol.

But let's return to the data in the literature, not at all encouraging. Here are some. Approximately 50% of the USA adult citizens are obese, and more than half of them suffer from diabetes. At least one quarter of the adult population of the globe suffers from, what we call, metabolic syndrome (obesity, hypertension, hyperglycaemia, hypertriglyceridemia, and the HDL cholesterol above the normal blood limit). In the United States, this figure is 34%.

Nine out of 10 lung cancer patients are or have been smokers. Despite what is believed, the cigar or pipe does not change the situation. And, of course, we, the doctors, cannot ignore the other harmful effects of smoking: chronic obstructive airway failure, coronary insufficiency, arteritis etc.

In Israel, it appears that the proportion of smokers among the young population is steadily rising, with the military service providing a supportive environment to dedicate yourself to this vice, which adds to the daily stress caused by the military situation on the border of the country.

În Israel, se pare că procentul fumătorilor în rândurile populației tinere e în permanentă creștere, serviciul militar oferind un mediu propice pentru a te dedica acestui viciu, la care se adaugă stresul de fiecare zi, provocat de situația militară de la granițele țării.

Dezvoltarea incredibilă a tehnologiei computerizate din ultimele decenii a dus la semnificativa creștere a procentului populației sedentare. Ore în șir petrecute în fața calculatorului, urmate de cele în care individul „se destinde”, urmărind un program de televiziune, au ca urmare reducerea la minimum nu numai a importanței activității fizice în orarul zilnic, dar și reducerea perioadei de somn.

Absența din programul zilnic al activității fizice are consecințe dintre cele mai grave. Studiile epidemiologice indică legătura semnificativă dintre viața sedentară și procentul mortalității în rândul populației adulte. Din contră, o activitate fizică regulată și controlată are un efect pozitiv dovedit. Iată o cifră interesantă. Adaosul constant al unui efort fizic de 1 MET (echivalent metabolic, egal cu 1 calorie/kg/oră), duce la scăderea mortalității generale cu 13%. Iar cei care obișnuiesc în mod constant să „ardă” cel puțin de trei-patru ori pe săptămână 7 MET, adică 500 de calorii într-o oră pentru individul cântărind 70 kg, mortalitatea generală pe termen lung scade cu cel puțin 50%, în comparație cu cei care consumă în același ritm săptămânal doar mai puțin de 5 MET.

Nu mă voi întoarce la datele publicate de organizațiile internaționale privitor la influența nefastă a consumului exagerat de băuturi alcoolice. Aș dori doar să aduc anumite cifre legate de consumul de alcool și accidentele de circulație. Pericolul fatal e prezent, mai ales, în ceea ce privește populația tânără, până la vârsta de 20 de ani. În această grupă de vârstă, aproximativ o treime din decesele provocate de accidentele de circulație au ca explicație conducerea vehicolului sub influența alcoolului, chiar la o concentrație sanguină de 100 mg/l. În anul 2010, în Statele Unite, aproximativ 10.000 de persoane au fost ucise în accidente de circulație provocate de alcool.

Mă voi referi în doar câteva fraze la problema alimentației și influența ei asupra stării de sănătate a individului. Nu voi insista asupra acestui aspect, prea bine cunoscut nouă, medicilor. Aș dori doar să menționez faptul că o alimentație prea bogată în glucide și lipide, chiar dacă nu provoacă obezitate (semn evident de alimentație eronată), poate duce la apariția afecțiunilor cardiovasculare. Semnificația acestui efect negativ rezidă în faptul că axioma după care individul slab e ferit de patologii cardiovasculare e inexactă.

Spațiul restrâns nu-mi permite să discut alte două serioase tare ale vieții contemporanilor mei și, anume, dependența de droguri și influența negativă a stresului, în special, cel profesional, un domeniu de care m-am ocupat în mod special în ultimii ani, înainte de retragerea la pensie.

Dar nu voi încheia aceste rânduri fără a încerca a prezenta, foarte pe scurt, sugestiile oferite de literatură pentru asigurarea unei vieți mai lungi și mai sănătoase.

Sunt convins că aspectele cu care mă întâlnesc deseori se aseamănă foarte mult cu ceea ce oricine poate observa în instituțiile medicale și în congrese organizate pe tot mapamondul: un procent crescând de medici obezi, mari fumători

The incredible development of computerized technology, in recent decades, has led to a significant increase in the percentage of sedentary population. Hours spent in front of the computer, followed by those in which the individual is “enjoying” watching a television program, result in minimizing not only the importance of physical activity in the daily schedule, but also reducing the sleeping time.

Absence of at the daily physical activity program, has the most serious consequences. Epidemiological studies indicate the significant link between sedentary life and the mortality rate among the adult population. On the contrary, a regular and controlled physical activity has a proven positive effect. Here’s an interesting figure. The constant additions of a physical effort of 1 MET (metabolic equivalent, equal to 1 calorie/kg/hr) leads to a general mortality decrease of 13%. And those who are constantly accustomed to “burning” at least three-five times a week 7 MET, that is, 500 calories per hour for the individual weighing 70 kg, the overall long-term mortality decreases by at least 50%, compared with those who consume at the same weekly pace just under 5 MET.

I will not go back to the data published by international organizations about the unfortunate influence of excessive consumption of alcoholic beverages. I would just like to bring some figures on alcohol consumption and traffic accidents. The fatal danger is present especially with regard to the young population, up to the age of 20. In this age group, about one-third of deaths, due to traffic accidents, explain the driving of the vehicle under the influence of alcohol, even at a blood concentration of 100 mg/l. In 2010, in the United States, about 10,000 people were killed in alcohol-related traffic accidents.

I will refer in just a few phrases to the nutrition problem and its influence on the individual’s state of health. I will not insist on this aspect, too well known to the doctors. I would just like to mention, that a diet too rich in carbohydrates and lipids, even if it does not cause obesity (an obvious sign of erroneous nutrition) can lead to cardiovascular disease. The significance of this negative effect, lies in the fact, that the axiom behind which the skinny individual is free from cardiovascular pathology is inaccurate.

Restricted space does not allow me to discuss two more serious things in my contemporaries, namely drug addiction and the negative influence of stress, especially the professional one, a field that I have been particularly concerned about in recent years before the withdrawal retired.

But I will not end these lines without trying to briefly present the suggestions offered by literature to ensure a longer and healthier life.

I am convinced that the issues I meet, often closely resemble what anyone can see in medical institutions and in congresses all over the world: an increasing percentage of obese, large smokers, and distant light-years of the habit of sustained physical activity.

Do what the priest says and not what the priest does! This dictum is alive in my mind, and he refers, among other things, to the doctor who advises his patient to stop smoking, that in the first pause, our fellow man should leave the cabinet and, on a terrace hidden by everyone’s eyes, to light one cigarette.



și distanțați ani-lumină de obiceiul unei activități fizice susținute.

Să faci ce zice popa și nu ce face popa! Acest dicton mi-e viu în minte și el se referă, printre altele, la medicul care-și sfătuiește pacientul să înceteze a fuma, ca în prima pauză confratele nostru să iasă din cabinet și, pe o terasă ascunsă de privirile tuturor, să aprindă o țigară.

La tarele obiceiurilor noastre, a medicilor, de al cărui efect negativ suntem cu toții conștienți, se referea în urmă cu ani Mark Roizen, unul din cei mai cunoscuți medici americani, cel care a condus comitetul științific al FDA-ului, specialist în anestezie și medicină internă și fondatorul cunoscutului site *RealAge.com*, o organizație care are ca scop încurajarea populației de a maximaliza starea de sănătate prin acțiuni de prevenire a celor mai cunoscute maladii.

Îmi voi permite a enumera aici cele zece „porunci”, inițiate de Dr. Roizen în urmă cu mai bine de un sfert de secol, fiecare din ele concentrând în numai câteva cuvinte esența măsurilor ce trebuie luate pentru a evita riscul unor afecțiuni, de cele mai multe ori, fatale.

Iată-le:

- 1) alimentație bogată în vitamine;
- 2) regim dietetic conținând lipide nesaturate, calorii calculate și fără gustări între mese, păstrând IMC (indexul masei corporale) sub 25;
- 3) doar una până la două băuturi alcoolice pe zi și nimic mai mult!
- 4) evitarea atmosferei poluate, pe cât se poate;
- 5) atenție sporită la volan și obligativitatea folosirii centurii de siguranță;
- 6) asigurarea somnului nocturn de cel puțin 6 ore (dar nu mai mult de 9!);
- 7) o viață socială activă, cerc de prieteni, voie bună și permanentă predispoziție pentru un răs sănătos;
- 8) interzicerea completă a fumatului;
- 9) o permanentă grijă de a reduce stresul zilnic;
- 10) o viață condusă, din punct de vedere financiar, sub nivelul venitului lunar.

La cele zece recomandări de mai sus aș adăoga încă una, având originea în studiile de care aminteam mai sus și în sfaturile oferite de zeci de ani de către Prof. George Litarczek, fondatorul specialității ATI în România. E vorba de activitatea fizică. Experții indică efectul pozitiv de necontestat al unei plimbări de 30 minute, cinci zile pe săptămână, sau a 20 de minute de fugă (jogging), trei zile pe săptămână. Pentru o asemenea activitate, nu e nevoie nici de talent și nici de echipament special.

Oare câți „adversari” mi-am creat, amintind colegilor mei o sumedenie de amănunte pe care le cunoșteau demult și pe care încearcă să le ignore? Dar, personal, sunt mai interesat în acei cititori pe care rândurile mele îi vor pune pe gânduri. Și nu am niciun dubiu că vor fi și din aceștia!

Prof. Dr. Gabriel M. Gurman  
Omer, Israel

At the turn of our habits, doctors, whose negative effect we are all aware of, were Mark Roizen, one of America's most famous physicians, who led the FDA Scientific Committee, an anaesthesiology specialist, and internal medicine and founder of the well-known *RealAge.com* site, an organization that aims to encourage people to maximize health through action to prevent the most well-known diseases.

I will allow myself to list here the ten “commands” initiated by Dr. Roizen more than a quarter of a century ago, each of them focusing in only a few words on the essence of the measures to be taken to avoid the risk of affliction most often fatal.

Here it is:

- 1) nutrition rich in vitamins;
- 2) dietary regimen containing unsaturated lipids, calculated calories and no snacks between meals, maintaining BMI (body mass index) below 25;
- 3) just one to two alcoholic drinks a day, and nothing more!
- 4) avoiding the atmospheric pollution as much as possible;
- 5) increased driving attention and the obligation to use the seat belt
- 6) nocturnal sleeping for at least 6 hours (but not more than 9!)
- 7) an active social life, a circle of friends, good will and permanent predisposition for a healthy laughter;
- 8) full smoking cessation;
- 9) a constant care to reduce daily stress;
- 10) a financially managed life below the monthly income.

To the ten recommendations above, I would add another one, originated in the studies mentioned above and in the advice given by Prof George Litarczek, the founder of the Anaesthesiology and Intensive Care specialty in Romania, for decades.

It's about physical activity. Experts point to the undeniable positive effect of a 30-minute walk five days a week, or 20 minutes of jogging three days a week.

No talent or special equipment is needed for such an activity.

How many “adversaries” have I created by reminding my colleagues a lot of details they have long known and that they are trying to ignore? But I'm personally more interested in those readers that my ranks will think of. And I have no doubt that they will be one of them!

Prof. Dr. Gabriel M. Gurman  
Omer, Israel

ARTICOL ORIGINAL

## Determinarea criteriilor de diagnostic ale disfuncției neurocognitive postoperatorii: studiu de cohortă, prospectiv, analitic

Ghenadie Severin<sup>1\*</sup>, Constantin Bodolea<sup>2</sup>, Adrian Belii<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Clinica Universitară de Anestezie și Terapie Intensivă, Spitalul Clinic Municipal nr. 1, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>2</sup>Clinica Universitară de Anestezie și Terapie Intensivă, Spitalul Clinic Municipal, Cluj-Napoca, România;

<sup>3</sup>Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 1 „Valeriu Ghereg”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>4</sup>Departamentul Clinic de Anestezie și Terapie Intensivă, Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 07.09.2018

Data acceptării spre publicare: 14.12.2018

### Autor corespondent:

Ghenadie Severin, medic-specialist ATI

Clinica Universitară de Anestezie și Terapie Intensivă

Spitalul Clinic Municipal nr. 1

str. Melestiu, nr. 20, Chișinău, Republica Moldova, MD-2001

e-mail: ghenadie.severin@gmail.com

ORIGINAL ARTICLE

## Determination of diagnostic criteria of postoperative neurocognitive dysfunction: analytical, prospective, cohort study

Ghenadie Severin<sup>1\*</sup>, Constantin Bodolea<sup>2</sup>, Adrian Belii<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>University Clinic of Anesthesia and Intensive Care, Municipal Clinical Hospital no. 1, Chisinau, Republic of Moldova;

<sup>2</sup>University Clinic of Anesthesia and Intensive Care, Clinical Municipal Hospital, Cluj-Napoca, Romania;

<sup>3</sup>Chair of anesthesiology and reanimatology no. 1 “Valeriu Ghereg”, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

<sup>4</sup>Clinical Department of Anesthesia and Intensive Care, Institute of Emergency Medicine, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 07.09.2018

Accepted for publication: 14.12.2018

### Corresponding author:

Ghenadie Severin, anesthesiology and intensive care specialist

University Clinic of Anesthesiology and Intensive Care

Municipal Clinical Hospital no. 1

20, Melestiu str., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2001

e-mail: ghenadie.severin@gmail.com

### Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Nu este cunoscută magnitudinea devierii valorilor parametrilor, precum și numărul testelor neurocognitive anormale, în baza cărora să poată fi stabilit cu certitudine diagnosticul de disfuncție neurocognitivă postoperatorie (DCPO) la persoanele de vârstă tânără după intervenții pe abdomen.

#### Ipoteza de cercetare

Există o valoare-prag de deviere a testului neurocognitiv, precum și un număr minim de teste cu rezultate deviate, care poate argumenta stabilirea diagnosticului de DCPO.

#### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

A fost demonstrat faptul că DCPO se poate induce și la pacienții tineri, chiar și după intervenții chirurgicale minim invazive. Prevalența DCPO la persoanele de vârstă tânără este de 3,4%-6,0%. Pentru stabilirea diagnosticului de DCPO este necesară utilizarea unei baterii de 5 teste, dintre care, cel puțin 2 dintre acestea trebuie să prezinte devieri de peste 1,5 devieri standard de la medie față de valorile inițiale, preoperatorii (de referință).

### What is not known yet, about the topic

The magnitude of deviation of parameters' values is not known, as well as the number of abnormal neurocognitive tests required in order to establish the diagnosis of postoperative neurocognitive dysfunction (POCD) in young patients that underwent abdominal surgery.

#### Research hypothesis

There is a threshold value of neurocognitive test deviation, as well as a minimal number of tests with deviated results, that may argue the POCD diagnosis.

#### Article's added novelty on this scientific topic

It has been demonstrated that POCD may be induced in young patients, even after minimally invasive surgeries. Prevalence of POCD in young patients is 3.4%-6.0%. In order to establish, POCD diagnosis it is necessary to use a battery of 5 tests, 2 of which must show more than 1.5 standard deviation from mean values comparing to initial, preoperative values (reference values).

## Rezumat

**Introducere.** Disfuncția neurocognitivă postoperatorie (DCPO) este o entitate demult observată și descrisă, însă puțin studiată. Nu există, deocamdată, o definiție clară și criteriile exacte de diagnostic pentru ea. Scopul studiului a fost de a încerca stabilirea unor criterii diagnostice pentru DCPO în baza rezultatelor date de 5 teste neurocognitive standardizate, validate, aplicate pre- și postoperator.

**Material și metode.** Studiu de cohortă prospectiv, analitic. Aviz pozitiv al CEC. Înrolați după un acord informat semnat și analizate 176 de dosare complete. Pacienți tineri (18-60 de ani), fără comorbidități (ASA I-II), care au beneficiat de intervenției chirurgicale de amploare mică și medie pe abdomen, au trecut preoperator și în ziua a 7-ea postoperator 5 teste neurocognitive (Statutul Mini-Mental, Testul de Conectare a Numerelor, Testul de Substituire a Simbolurilor, Testul Wechsler și Testul Redley de Interferență a Culoarelor). Comparate rezultatele pre- și postoperatorii ale testării. Au fost identificați și analizați subiecții cu devieri pre- și postoperatorii de 1, 1,5, 2 SD de la medie în unul până la toate cele 5 teste neurocognitive aplicate. Argumentate criteriile de diagnostic al DCPO în baza rezultatelor și analizei efectuate. Rezultatele sunt prezentate drept medie și [95%CI] sau mediană și [extreme].

**Rezultate.** Statutul Mini-Mental, 30 [21 – 30] vs. 30 [22 – 30] puncte,  $p=0,5622$ ; Testul de Conectare a Numerelor, 34,2 [14,5 – 122,0] vs. 30,0 [14,0 – 101,0] sec.,  $p<0,0001$ ; Testul de Substituire a Simbolurilor, 37,5 (35,2-39,7) vs. 40,0 (37,6-42,3) puncte,  $p<0,0001$ ; Testul Wechsler (înainte), 6,0 [4,0-9,0] vs. 6,0 [4,0-9,0] puncte,  $p=0,738$ ; Testul Wechsler (înapoi), 4,0 (3,8-4,2) vs. 4,1 (3,9-4,3) puncte,  $p=0,448$ ; Testul Wechsler (total), 9,9 (9,5-10,4) vs. 10,0 (9,6-10,5) puncte,  $p=0,547$ ; Testul Wechsler (diferențe înainte-înapoi), 2,0 [0,0 – 6,0] vs. 2,0 [1,0 – 5,0] puncte,  $p=0,806$ ; Testul Redley de Interferență a Culoarelor (culori și denumire identice), 9,9 [4,3 – 67,6] vs. 9,3 [5,0 – 61,6] msec.,  $p=0,014$ ; Testul Redley de Interferență a Culoarelor (culori și denumire diferite), 27,8 [15,8 – 116,0] vs. 25,4 [13,8 – 98,8] msec.,  $p<0,0001$ ; Testul Redley de Interferență a Culoarelor (mărimea interferenței), 17,7 [2,5 – 48,8] vs. 16,0 [0,6 – 68,3] msec.,  $p=0,002$  (toate comparațiile: preoperator vs. postoperator). Diminuarea proporției de pacienți cu valori alterate ale testelor neurocognitive mai mult de 1 SD, 1,5 SD sau 2 SD de la medie este exponențială. Proporția pacienților cu 2 și mai multe teste alterate cu 1 SD de la medie, a fost de 23% în preoperator și de 15,4% în postoperator; cu 1,5 SD de la medie – 8,6% și 6,0%, iar cu 2 SD de la medie – 2,6% și 3,4%, respectiv, preoperator și postoperator.

**Concluzii.** Prevalența DCPO la pacienții tineri, operați pe cavitatea abdominală, este cuprinsă, în limitele de 3,4%-6,0%. Diagnosticul de DCPO trebuie stabilit în baza devierii de cel puțin 1,5 SD de la medie a valorii postoperatorii față de valoarea preoperatorie în cel puțin 2 teste neurocognitive dintr-o baterie de 5 teste diferite aplicate.

**Cuvinte cheie:** teste neurocognitive, disfuncție neurocognitivă postoperatorie, criterii de diagnostic.

## Abstract

**Introduction.** Postoperative neurocognitive dysfunction (POCD) is an entity observed and described long time ago, but less studied. No clear definition exists, neither exact diagnostic criteria. The aim of the study was to try to establish diagnostic criteria for POCD based on the results of 5 neurocognitive standard tests, validated, and used pre- and postoperatively.

**Material and methods.** Analytical, prospective, cohort study. Approval from Ethical Research Committee. Informed consent was signed and 176 complete files were analyzed. Young patients, aged 18-60 y.o., no comorbidities (ASA I-II), that underwent minor and medium abdominal surgeries, took 5 neurocognitive tests on the day before surgery and on day 7 after the surgery (Mini-Mental State Examination, Digit Connection Test, Digit Symbol Substitution Test, Wechsler Test and Ridley Colour Stroop Test). Pre- and postoperative results were compared. Patients with 1, 1.5, and 2 Standard Deviations in 1 to all 5 tests used in pre and postoperative testing were identified and analyzed. Diagnostic criteria were settled for POCD based on the results and analysis. Results are presented as mean values and 95%CI or median and [extreme values].

**Results.** Mini-Mental Status, 30 [21 – 30] vs. 30 [22 – 30] points,  $p=0.5622$ ; Digit Connection Test, 34.2 [14.5 – 122.0] vs. 30.0 [14.0 – 101.0] seconds,  $p<0.0001$ ; Symbol Substitution Test, 37.5 (35.2-39.7) vs. 40.0 (37.6-42.3) points,  $p<0.0001$ ; Wechsler Test Forwards, 6.0 [4.0 – 9.0] vs. 6.0 [4.0 – 9.0] points,  $p=0.738$ ; Wechsler Test Backwards, 4.0 (3.8-4.3) vs. 4.1 (3.9-4.3) points,  $p=0.448$ ; Wechsler Test Total, 9.9 (9.5-10.4) vs. 10.0 (9.6-10.5) points,  $p=0.547$ ; Wechsler Test (difference between forwards and backwards), 2.0 [0.0 – 6.0] vs. 2.0 [1.0 – 5.0] points,  $p=0.806$ ; Ridley Test of Colors (stroop color test) (interference magnitude), 17.7 [2.5 – 48.8] vs. 16.0 [0.6 – 68.3] msec.,  $p=0.002$  (all comparison: pre vs postoperative). The proportion of patients with altered values more than 1 SD, 1.5 SD or 2 SD from mean values has diminished exponentially. The proportion of patients with 2 or more altered tests by 1 SD from mean value was 23% preoperative and 15.4% postoperative; by 1.5 SD from mean value was 8.5% and 6.0%, and altered tests by 2 SD from mean values were found in 2.6% and 3.4% pre- and postoperatively respectively.

**Conclusions.** Prevalence of POCD in young patients, that underwent abdominal surgery, varies between 3.4% and 6.0%. POCD diagnosis should be established based on 1.5SD from mean postoperative value in a number of 2 out of 5 different tests applied.

**Key words:** neurocognitive tests, postoperative neurocognitive dysfunction, diagnostic criteria.

## Introducere

Dintre numeroasele condiții patologice, cu care se confruntă specialiștii în anestezie și terapie intensivă în perioada perioperatorie, fac parte și tulburările neurocognitive. Acestea includ delirul, sindroamele de disfuncții neurocognitive majore și minore, fiecare incluzând o serie de subtipuri etiologice (menționate detaliat în DSM-5) [1].

Cu toate că manifestarea *de novo* a unor tulburări cognitive după intervenția chirurgicală și anestezie a fost observată și descrisă acum mai bine de o sută de ani, cercetări extensive în acest domeniu au început să fie realizate abia în anii 90 ai sec. XX. Primul studiu relevant, multicentric (13 spitale), internațional (8 state), care a abordat tulburările cognitive postoperatorii, a fost Studiul Internațional al Disfuncției Cognitive Postoperatorii - 1 (ISPOCD-1), urmat, curând, de cel de-al doilea (ISPOCD-2) [2, 3]. O simplă căutare în „PubMed” (Biblioteca Medicală Națională a Statelor Unite, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) arată că numărul studiilor care au abordat tulburările cognitive postoperatorii a crescut exponențial de-a lungul anilor. Au fost investigate diferite categorii de vârstă, tipuri de intervenții chirurgicale, mecanisme fundamentale, factori de risc etc. Dar, în mod paradoxal, o definiție clară a DCPO nu a fost formulată până în prezent, cu toate că termenul dat este utilizat pe larg în literatura de specialitate [4]. Primele criterii de diagnostic pentru DCPO s-au cristalizat abia în anul curent (2018), însă și ele lasă loc de suficiente interpretări și discuții [5].

Așadar, DCPO reprezintă diminuare a funcției cognitive, obiectiv măsurabilă la intervale variabile, de până la 3 luni sau chiar până la 7,5 ani după intervenția chirurgicală și anestezie [5, 6, 7]. Persoana trebuie să prezinte deficite noi în cel puțin 2 arii (domenii) ale cogniției, care să dureze cel puțin 2 săptămâni [8], iar aceste deficiențe cognitive trebuie să fie cuantificate prin testare neurocognitivă specifică, cu o deviere mai mare de 1 SD de la medie în unul dintre testele aplicate [9].

Deci, nu există, deocamdată, criterii univoce de diagnostic pentru disfuncția neurocognitivă postoperatorie, iar cele utilizate fac, de fapt, imposibilă constatarea exactă a entității clinice respective, cel puțin, pe durata spitalizării curente. Reieșind de aici, ne-am propus să determinăm criterii de diagnostic pentru DCPO în baza testării neurocognitive efectuate pre- și postoperator, care ar permite identificarea condiției respective pe durata spitalizării curente a pacientului.

## Material și metode

Studiu de cohortă, prospectiv, analitic, realizat în colaborare dintre Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 1 „Valeriu Ghereg”, USMF „Nicolae Testemițanu” (baza clinică a Institutului de Medicină Urgentă din Chișinău) (18.01.2011 – 15.12.2014) și Departamentul de anestezie și terapie intensivă nr. 2, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, România (10.02.2014 – 10.09.2014).

Protocolul de cercetare a fost aprobat de către Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (procesul verbal nr. 03-100 din 20.12.2010, președinte CEC – Prof. Mihail Gavriliuc).

## Introduction

Neurocognitive dysfunction is of one of the numerous pathological conditions that anesthesiologists face during perioperative period. Among them: delirium, major and minor neurocognitive dysfunctions, each of them with etiological subtypes (extensively mentioned in DSM-5) [1].

Albeit *de novo* manifestations of cognitive dysfunction following surgery and anesthesia have been described more than one hundred years ago, extensive research on this matter started only in the 90'. The first relevant study, multi-centric (13 hospitals), international (8 countries) that approached postoperative cognitive dysfunction was International Study of POCD (ISPOCD-1), followed shortly by the second study of this type (ISPOCD-2) [2, 3]. A simple search in PubMed data base (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) shows that the number of studies on this matter has grown exponentially during time. Different age, types of surgeries, fundamental mechanisms, risk factors were investigated. But, paradoxically, a clear definition of POCD has not been established until present times, even though the entity is commonly used in specialty literature [4]. First diagnostic criteria for POCD have made their appearance this very year, but even these criteria may vary in interpretation and discussion (2018) [5].

Therefore, POCD represents a diminished cognitive function, objectively measurable in variable time intervals, up to 3 months after the surgery or even 7.5 years after the surgery and anesthesia [5, 6, 7]. The patient must show new deficits in at least 2 areas of cognition, which last for minimum of 2 weeks [8], and these cognitive deficiencies must be measured using specific neurocognitive testing, with a deviation greater than 1 SD from mean values in one of the applied tests [9].

Therefore, there are no unequivocally accepted diagnostic criteria for postoperative cognitive dysfunction, and the ones currently in use make it impossible to ascertain the clinical entity, at least during the current hospitalization. This is why we aimed to determine diagnostic criteria for POCD based on pre- and postoperative neurocognitive assessment, which would allow us to identify POCD during the current hospitalization of the patient.

## Material and methods

Analytic, prospective, cohort study, done in collaboration with Chair of Anesthesiology and Reanimatology no. 1 “Valeriu Ghereg”, Nicolae Testemitanu SUMPh (Clinical base at Institute of Emergency Medicine, Chisinau) (18.01.2011 – 15.12.2014) and Department of Anesthesia and Intensive Care no. 2, Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy from Cluj-Napoca, Romania (10.02.2014 – 10.09.2014).

The research protocol was approved by the Ethics Research Committee of Nicolae Testemitanu SUMPh, from the Republic of Moldova (verbal process no. 03-100 from 20.12.2010, signed by the president of the committee – Professor Gavriliuc Mihail).

Patients were selected and enrolled from the weekly surgical schedule, which included elective abdominal surgery.

Pacienții au fost selectați și înrolați consecutiv, din programul operator al săptămânii, care se referea la chirurgia abdominală elective. Consultația preoperatorie a pacienților, din punct de vedere anestezic, a constat în interviul standardizat preoperator, examenul medical general obiectiv, verificarea rezultatelor testelor de laborator și celor paraclinice, evaluarea căilor aeriene, rezervei biologice a sistemelor de organe, stratificarea și gestionarea riscurilor, conform practicii profesionale curente.

Partea experimentală a constat în efectuarea a 5 teste neurocognitive diferite, 24 de ore preoperator și la ziua 7 postoperator, care a inclus:

1) *Digit Span Test* (DST) – evaluează capacitatea de a repeta, din memorie, numere formate din 2 și mai multe cifre, înainte și înapoi. Se înregistrează numărul de cifre memorizat și pronunțat în sens anterograd și retrograd. Durata testului – 7-10 min.

2) *Digit Symbol Substitution Test* (DSST) – evaluează capacitatea de a codifica cifrele în simboluri simple. Se înregistrează numărul de simboluri codificate în cifre timp de 90 de secunde. Durata totală estimată a testării – 4 min.

3) *Digit Connection Test* (DCT) – capacitatea de a uni printr-o linie continuă un șir de cifre în sens ascendent, contra cronometru. Durata estimată a testului: 8 min.

4) *Minimental Status Examination* (MMSE) – o estimare globală a capacității cognitive a persoanei. Durata: 10 minute.

5) *Reedley Colour Stroop Test* (RCST) – întârzierea la pronunțarea culorii scrise în raport cu culoarea de fond reală de pe foaie (situațiile când culorile scrise coincid și când nu coincid cu cele de fond). Durata testării – 2 min.

Pentru testele MMSE și RCST, s-a utilizat versiunea de limbă română. Testarea neurocognitivă pre- și postoperatorie a fost efectuată de una și aceeași persoană, în biroul investigatorului, într-o ambianță confortabilă și fără distractori din exterior.

Mărimea eșantionului necesar pentru testarea ipotezei a fost precizat după acumularea unui număr inițial de pacienți, care a permis identificarea prevalenței disfuncției cognitive postoperatorii la tineri (18-60 de ani), care nu era raportată la data respectivă în literatură. Aceasta a fost estimată a fi între 10-12%. Mărimea eșantionului necesar a fost calculată, utilizând formula propusă de Hulley S. *et al.* (2013) [10]:

$$N = 4 \times Z\alpha^2 \times P \times (1 - P) / (W^2), \quad (1)$$

unde:

$$\alpha = (1 - CL) / 2$$

P – proporția (prevalența presupusă, așteptată) (P = 0,12);

CL – nivelul de încredere selectat (CL = 95%);

W – lărgimea intervalului de încredere (W = 0,1).

Astfel,  $\alpha = (1 - 0,95) / 2 = 0,025$ , iar derivata normală standard pentru  $\alpha$ ,  $Z\alpha = 1,96$ .

Înlocuind,  $N = 4 \times 1,96^2 \times 0,12 \times (1 - 0,12) / 0,1^2 = 162$  de pacienți; respectiv, numărul de pacienți cu DCPO în eșantionul calculat de 162 de persoane de înrolat ar trebui să fie cuprins între 19 și 21.

Anesthesiological preoperative consult was done as part of the standard preoperative consult, general medical examination, laboratory test evaluation, and airway assessment, evaluation of biological status of all organ systems, stratification and management of risks according to current professional practice.

The experimental part consisted of 5 different neurocognitive tests, done 24h before surgery and 7 days after the surgery, and it included:

1) *Digit Span Test* (DST) – evaluated the capacity of repeating, memorizing numbers that consist of 2 or more digits, forward and backwards. The number of memorized and pronounced digits, forward and backwards was registered. Duration 7-10 min.

2) *Digit Symbol Substitution Test* (DSST) – evaluates the capacity of numbers codification into simple symbols. The number of codified during 90 seconds symbols is registered. Estimated time for testing – 4 minutes.

3) *Digit Connection Test* (DCT) – evaluates the capacity to draw a continuous line between numbers, in an ascending way in a certain time. Estimated time for testing – 8 minutes.

4) *Mini Mental State Examination* (MMSE) – a global estimation of cognitive capacity. Duration – 10 minutes.

5) *Ridley Colour Stroop Test* (RCST) – delay in pronunciation of the written name of colour printed with a different colour (situations when the name of the colour and the real colour are the same and not the same). Duration – 2 minutes.

MMSE and RCST were used in Romanian language. Pre- and postoperative testing was performed by the same person, in the examiner's office, in a comfortable ambiance without external distractions.

The size of the study group necessary for hypothesis testing was calculated after gathering an initial number of patients, which allowed to identify prevalence of postoperative neurocognitive dysfunction in young patients (18-60 years). Prevalence which wasn't yet reported in literature. This was estimated to be 10-12%. The required size of the study group was calculated using the formula proposed by Hulley S. *et al.* (2013) [10]:

$$N = 4 \times Z\alpha^2 \times P \times (1 - P) / (W^2), \quad (1)$$

where:

$$\alpha = (1 - CL) / 2$$

P – proportion (supposed, expected prevalence) (P = 0.12);

CL – selected confidence level (CL = 95%);

W – widening of confidence interval (W = 0.1).

In such way,  $\alpha = (1 - 0.95) / 2 = 0.025$ , and normal standard derivation for  $\alpha$ ,  $Z\alpha = 1.96$ .

After substitution,  $N = 4 \times 1.96^2 \times 0.12 \times (1 - 0.12) / 0.1^2 = 162$  patients; respectively, the number of patients with POCD in the study group of 162 patients should be between 19 and 21.

Inclusion criteria were:

- Adult young patients aged 18-60 y.o.;
- Patients that signed the informed consent;
- Planned surgery, minimal or medium abdominal surgery;

Criteriile de includere în studiu au fost:

- Pacienți adulți, de vârstă tânără (18-60 de ani);
- Care au dat un acord informat în scris pentru a fi incluși în studiu;

- Intervenție chirurgicală programată, de amploare medie sau mare în cavitatea abdominală;
- Pacientul a fost în stare să înțeleagă și să răspundă la întrebările puse, să completeze chestionarele și testele remise.

Criterii de nonincludere în studiu au fost:

- Pacient cu bronhopneumopatie obstructivă cronică, cu hipoxemie ( $\text{PaO}_2$  sub 100 mmHg) sau hipercapnie ( $\text{PaCO}_2$  peste 45 mmHg);
- Pacient cu insuficiență cardiacă congestivă NYHA III-IV;
- Pacient cu hipertensiune intracraniană depistată anterior;
- Complicații sau condiții perioperatorii, capabile să interfereze capacitatea cognitivă a pacienților (sepsis, hemoragie peste 500 ml, necesitatea de reintervenție etc.);
- Maladii, condiții sau tratamente ce interferează capacitatea cognitivă (tulburări cognitive preexistente, depresie, insuficiență hepatică sau renală, tratament cu antidepressive etc.).

Criterii de excludere din studiu au fost:

- Dorința pacientului de a ieși din studiu, manifestată la orice etapă a cercetării;
- Survenirea unei complicații postoperatorii, care poate afecta starea generală, motivația sau capacitatea de colaborare;
- Date neconcludente sau incomplete din chestionar.

Datele primare au fost numerizate în tabele Excel, după care au fost importate în softul de analiză statistică GraphPad Prism, versiunea 6 (*GraphPad Software*, San Diego, CA, SUA).

Utilizând comenzile corespunzătoare din soft, au fost construite curbele de distribuție a valorilor parametrilor testelor neurocognitive, realizate preoperator și postoperator. Pe aceste curbe au fost identificate și marcate valorile parametrilor aflate la distanța de 1, 1,5 și 2 devieri standard față de medie, valori, care au fost utilizate pentru departajarea condiției de rezultat „normal” față de rezultat „anormal”. Ulterior, în baza de date au fost identificați pacienții care au prezentat rezultate considerate a fi anormale (valorile testelor de la 1, 1,5 și 2 SD distanță de la medie) ale testelor neurocognitive, precum și combinațiile de rezultate anormale din 1, 2 și mai multe teste. Ulterior, în baza rezultatelor individuale, s-a argumentat stabilirea diagnosticului de disfuncție neurocognitivă postoperatorie și s-a apreciat prevalența reală a condiției patologice respective la pacienții tineri (18-60 de ani), operați pe abdomen.

Tipul de distribuție a seriilor de date analizate a fost verificată cu testul D'Agostino-Pearson; respectiv, pentru analiza parametrilor de tip continuu cu distribuție non-gaussiană a fost aplicat testul Wilcoxon al rangurilor pereche (l. engl. *Wilcoxon matched-pair signed rank test*), iar pentru cei cu distribuție normală – testul t-Student pereche bicaudal.

Datele de tip categorie sunt prezentate drept valori absolute și relative sau, după caz, drept mediană și valori extreme. Datele de tip continuu sunt prezentate sub formă de medie,

- Patient was able to understand and answer questions, to fulfill a questionnaire and submitted tests;

Non-inclusion criteria were:

- Patients with COPD, with hypoxemia ( $\text{PaO}_2$  less than 100 mmHg) or hypercapnia ( $\text{PaCO}_2$  over 45 mmHg);
- Patients with congestive heart failure NYHA III-IV;
- Patients with known elevated intracranial pressure;
- Complications or perioperative conditions that might interfere with cognitive capacity (sepsis, blood loss over 500 ml, need for re-intervention etc.);
- Diseases, conditions or treatments that interfere with cognitive capacity (pre-existent cognitive dysfunction, depression, renal or liver failure, intake of antidepressants etc.).

Exclusion criteria were:

- Patients will to terminate participation, at any stage of the study;
- Postoperative complication that may affect general state, motivation or cooperation;
- Non-concluding data or incomplete data from the questionnaire.

Primary data was imported into Excel tables, then imported into statistical analysis soft GraphPad Prism, version 6 (*GraphPad Software*, San Diego, CA, USA).

Using soft commands, distribution curves of parameters values from neurocognitive testing were built, both pre- and postoperatively. On these curves, parameters values situated between 1, 1.5, and 2 standard deviations were marked. These values were used for delimiting “normal” from “abnormal” results. Afterwards, patients that had considerable abnormal results at neurocognitive tests (test values from 1, 1.5 and 2 SD from mean value), as well as combinations of abnormal results in 1, 2 or more tests, were identified. Based on individual results, the diagnosis of POCD was set and real prevalence was appreciated among young patients (18-60 y.o.), that underwent abdominal surgery.

Distribution type of data series was verified using D'Agostino-Pearson test; respectively, for analysis of continuous type parameters with non-gaussian distribution – Wilcoxon matched-pair signed rank test was applied, and two-tailed t-Student test was applied for parameters with normal distribution.

Category type data are presented as absolute and relative values, or, occasionally as mean value and extreme values. Continuous data are presented as mean values, confidence interval 95% of the mean value (95%CI) and extreme values.

## Results

During the study, 414 eligible surgeries were registered, out of which 313 patients were visited and informed by the investigator. Thirty five patients refused participation. Informed consent was signed by 278 patients, 92 of them refused further participation after surgery was performed. Other 10 cases had incomplete data (one or more pre/postoperative scores was missing from 5 neurocognitive tests applied). Finally, 176 complete cases were analyzed.

interval de încredere de 95% al mediei (95%CI) și valori extreme.

## Rezultate

Pe durata studiului, au fost înregistrate 414 intervenții eligibile, dintre care, au fost vizitați și informați de către investigator 313 pacienți. Au refuzat din start participarea în studiu 35 de pacienți. Au semnat acordul informat 278 de pacienți, dintre care 92 de persoane și-au retras participarea în studiu după ce au beneficiat de intervenția chirurgicală, etapa I (preoperatorie) a cercetării fiind, la ei, deja realizată. Alte 10 dosare au avut date incomplete (lipsea unul sau mai multe scoruri preoperatorii și/sau postoperatorii în unul sau mai multe teste neurocognitive din cele 5 aplicate). În final, dosare cu date complete, analizate – 176.

Repartizarea pe sexe (bărbați versus femei) a pacienților studiați a fost de 62 (35,2%) vs. 114 (64,8%). Caracterizarea generală a lotului de cercetare este prezentată în Tabelul 1.

Spectrul intervențiilor chirurgicale, de care au beneficiat pacienții înrolați în studiu, sunt prezentate în Tabelul 2.

Rezultatele generale ale testării neurocognitive preoperatorii și postoperatorii sunt prezentate în Tabelul 3.

Diferențe statistic semnificative între valorile preoperatorii versus postoperatorii s-au constatat pentru testele NCT, DSST și toate cele trei componente ale testului Redley de interferență a culorilor; nu au fost atestate diferențe pentru testele MMSE, testul Wechsler. Totuși, o serie de pacienți au avut modificări individuale semnificative în postoperatoriu, de cel puțin 1 SD de la medie față de valoarea preoperatorie a testului.

Distribuirea frecvențelor valorilor testelor (preoperatoriu și postoperatoriu), cu indicarea valorii corespunzătoare distanței de 1 SD, 1,5 SD și 2 SD de la medie, sunt prezentate în Figurile 1-5. Orientarea frecvențelor de distribuție este dată

Gender repartition (male vs. female) of patients enrolled into the study was 62 (35.2%) vs. 114 (64.8%). General characteristics of the study group is presented in Table 1.

The spectrum of surgical interventions that benefited patients enrolled in the study is shown in Table 2.

The overall results of preoperative and postoperative neurocognitive testing are shown in Table 3.

Significant statistical differences between pre- vs postoperative values were noted for NCT, DSST and all 3 parts of the Ridley Color Stroop Test; no differences were noted for MMSE, Wechsler tests. Nevertheless, a series of patients had significant individual modifications at postoperative tests of minimum 1 SD from mean value of the preoperative test.

Distribution of test value frequency (pre- and postoperative), with marking of corresponding distance of 1 SD, 1.5 SD and 2 SD from mean value, is presented in Figures 1-5. Orientation of distribution frequency is set by the direction of evolution to pathology of the score (lowering values for MMSE, DSST and increasing score values for DCT, Wechsler, RCST).

Table 3 shows absolute values of neurocognitive tests applied, accordingly to distance of 1 SD, 1.5 SD and 2 SD from mean value, and, if required, of cut-off values (normal-pathological), reported in literature. Cut-off values were tested afterwards for being relevant as diagnostic criteria for POCD.

Classification principle for individual values obtained after pre- and postoperative neurocognitive testing is presented in Figure 6. Therefore, during retrospective verification of individual values of preoperative neurocognitive testing, patients with at least 1 SD from mean preoperative value were identified. After the surgery, this insignificant proportion of patients, had either normal values (improvement of test results), or maintained results equal to their preoperative levels

**Tabelul 1.** Caracterizarea generală a lotului de cercetare (n=176).

**Table 1.** General characteristics of the study group (n=176).

Parametri // parameters	media // mean	95%CI	extreme // extremes
Masa corporală, kg // body weight, kg	78,5	75,0-82,0	42,0-115,0
Înălțimea, cm // body height, kg	167,7	166,0-170,0	150,0-190,0
BMI, kg/m <sup>2</sup>	28,0	26,7-29,3	17,5-42,8
Durata intervenției chirurgicale, min // length of surgery, min	76,0	64,8-87,0	15,0-325,0
Durata anesteziei, min // length of anesthesia, min	115,0	103,0-127,0	35,0-380,0
Vârsta, ani // age, years	45,7	43,6-47,9	18-60

**Tabelul 2.** Spectrul intervențiilor chirurgicale, realizate la pacienții studiați (n=176).

**Table 2.** The spectrum of surgeries, performed in enrolled patients (n=176).

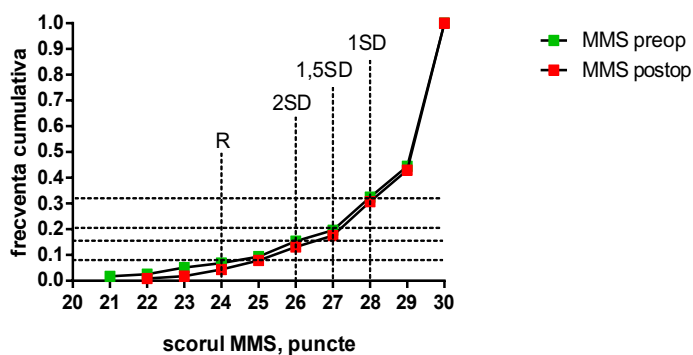
Tipul intervenției chirurgicale // Type of surgery	n (%)
Colecistectomie laparoscopică // laparoscopic cholecystectomy	79 (44,9%)
Herniotomie, hernioplastie ventrală // herniotomy, ventral hernia repair	37 (21,0%)
Herniotomie, hernioplastie inghinală // herniotomy, inguinal hernia repair	26 (14,8%)
Rezecție gastrică // gastric resection	9 (5,1%)
Alte intervenții programate, pe abdomen // other abdominal scheduled surgery	25 (14,2%)

**Tabelul 3.** Rezultatele generale (populaționale) ale testării neurocognitive preoperatorii și postoperatorii (n=176).  
**Table 3.** General results (populational) of pre- and postoperative neurocognitive testing n=176).

Denumirea testului Test name	Preoperatoriu Preoperative	Postoperatoriu Postoperative	p
Statutul Mini-Mental, puncte Minimental Status Examination, points	30 [21 – 30]	30 [22 – 30]	0,5622*
Testul de Conectare a Numerelor, sec Digit Connexion Test, sec	34,2 [14,5 – 122,0]	30,0 [14,0 – 101,0]	<0,0001*
Testul de Substituire a Simbolurilor, puncte Digit Symbol Substitution Test, puncte	37,5 (35,2-39,7)	40,0 (37,6-42,3)	<0,0001†
Testul Wechsler (înainte), puncte Wechsler Test (forward), points	6,0 [4,0 – 9,0]	6,0 [4,0 – 9,0]	0,738*
Testul Wechsler (înapoi), puncte Wechsler Test (backward), points	4,0 (3,8-4,2)	4,1 (3,9-4,3)	0,448†
Testul Wechsler (total), puncte Wechsler Test (total), points	9,9 (9,5-10,4)	10,0 (9,6-10,5)	0,547†
Testul Wechsler (diferențe înainte-înapoi), puncte Wechsler Test (difference forward-backward), points	2,0 [0,0 – 6,0]	2,0 [1,0 – 5,0]	0,806*
Testul Redley de Interferență a Culoilor (culori și denumire identice), msec Redley Color Stroop Test (identical colors and labels), msec	9,9 [4,3 – 67,6]	9,3 [5,0 – 61,6]	0,014*
Testul Redley de Interferență a Culoilor (culori și denumire diferite), msec Redley Color Stroop Test (different colors and labels), msec	27,8 [15,8 – 116,0]	25,4 [13,8 – 98,8]	<0,0001*
Testul Redley de Interferență a Culoilor (mărimea interferenței), msec Redley Color Stroop Test (interference magnitude), msec	17,7 [2,5 – 48,8]	16,0 [0,6 – 68,3]	0,002*

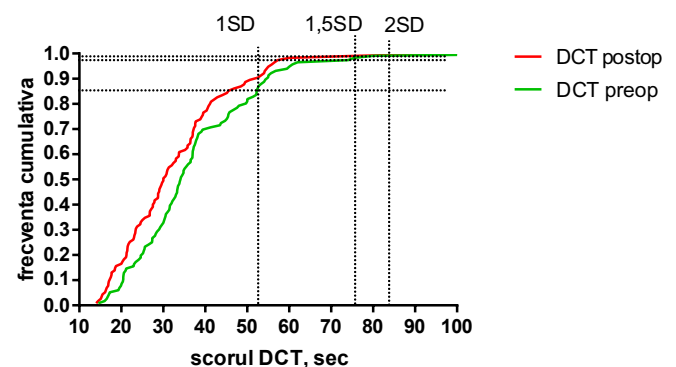
Notă: Distribuția valorilor seriilor de date verificată cu testul D'Agostino-Pearson. Pentru parametrii cu distribuție non-gaussiană, aplicat testul Wilcoxon matched-pair signed rank test (\*), iar pentru cei cu distribuție normală – testul t-Student pereche bicaudal (†). Datele prezentate sub formă de mediană [minim-maxim] sau sub formă de medie (95CImin-95CImax).

Notă: Distribution of data series values verified using D'Agostino-Pearson test. Wilcoxon matched-pair signed rank test was used for non-gaussian distribution parameters, Two-tailed t-Student test was used for normal distribution parameters (†). Data are presented as median [minimum-maximum] or mean values (95CImin-95CImax).



**Fig. 1** Identificarea valorilor de departajare (engl. „cut-off values”) a scorului MMS, utilizate pentru testarea relevanței lor în calitate de criteriu de diagnostic pentru disfuncția cognitivă postoperatorie.  
 Notă: MMS – statutul mini-mintal; SD – deviere standard; R – valoare raportată în literatură. Drept referință sunt luate doar valorile testării preoperatorii.

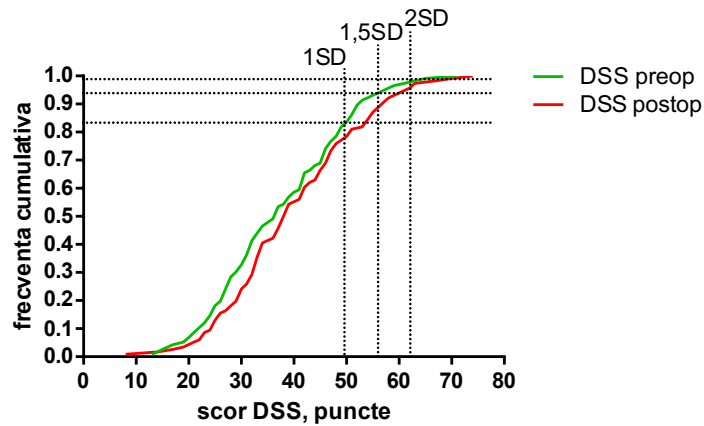
**Fig. 1** Identification of cut-off values of MMS score, used in order to test their relevance as a diagnostic criteria for POCD.  
 Note: MMS – minimental state; SD – standard deviation; R – value reported in literature. For reference, only preoperative testing were taken.



**Fig. 2** Identificarea valorilor de departajare (engl. „cut-off values”) a scorului DCT, utilizate pentru testarea relevanței lor în calitate de criteriu de diagnostic pentru disfuncția cognitivă postoperatorie.  
 Notă: DCT – testul de conexiune a cifrelor; SD – deviere standard. Drept referință sunt luate doar valorile testării preoperatorii.

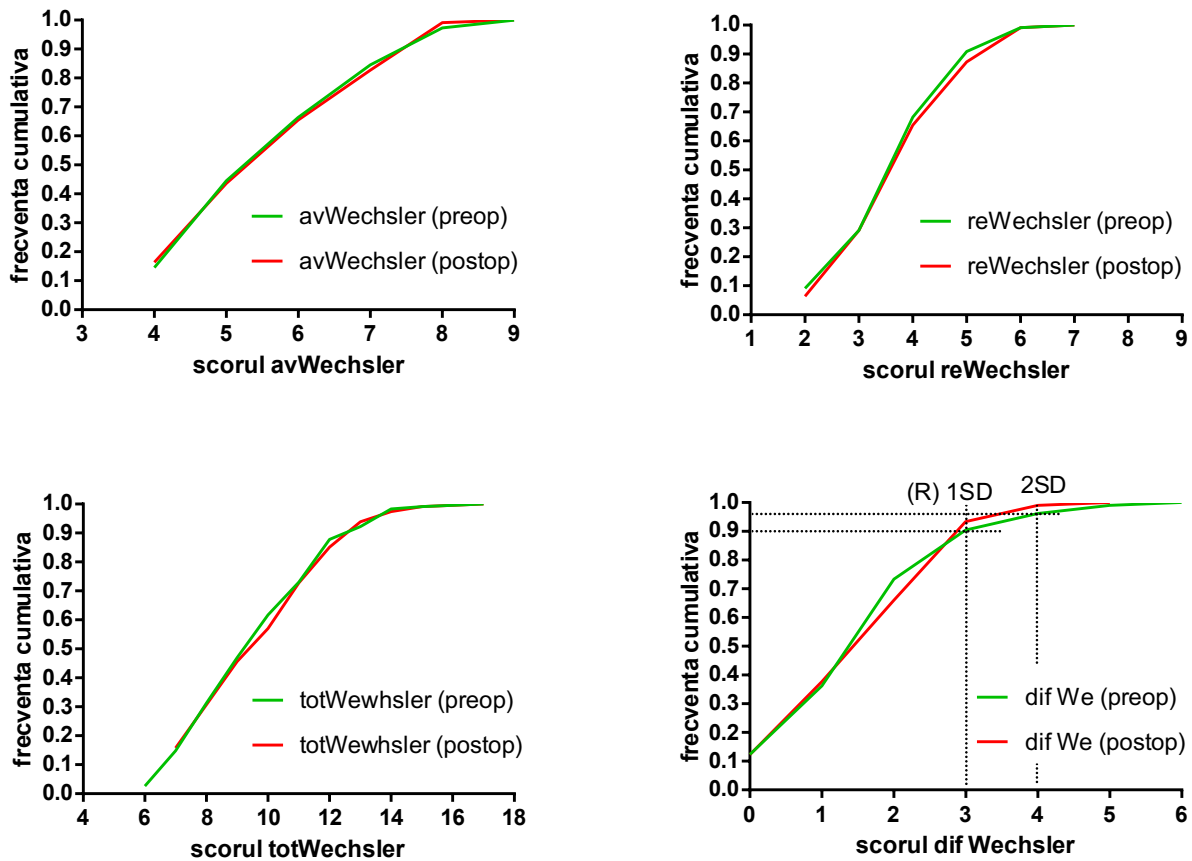
**Fig. 2** Identification of cut-off values of DCT score, used in order to test their relevance as a diagnostic criteria for POCD.  
 Note: DCT – Digit connection test; SD – standard deviation. For reference, only preoperative testing were taken.





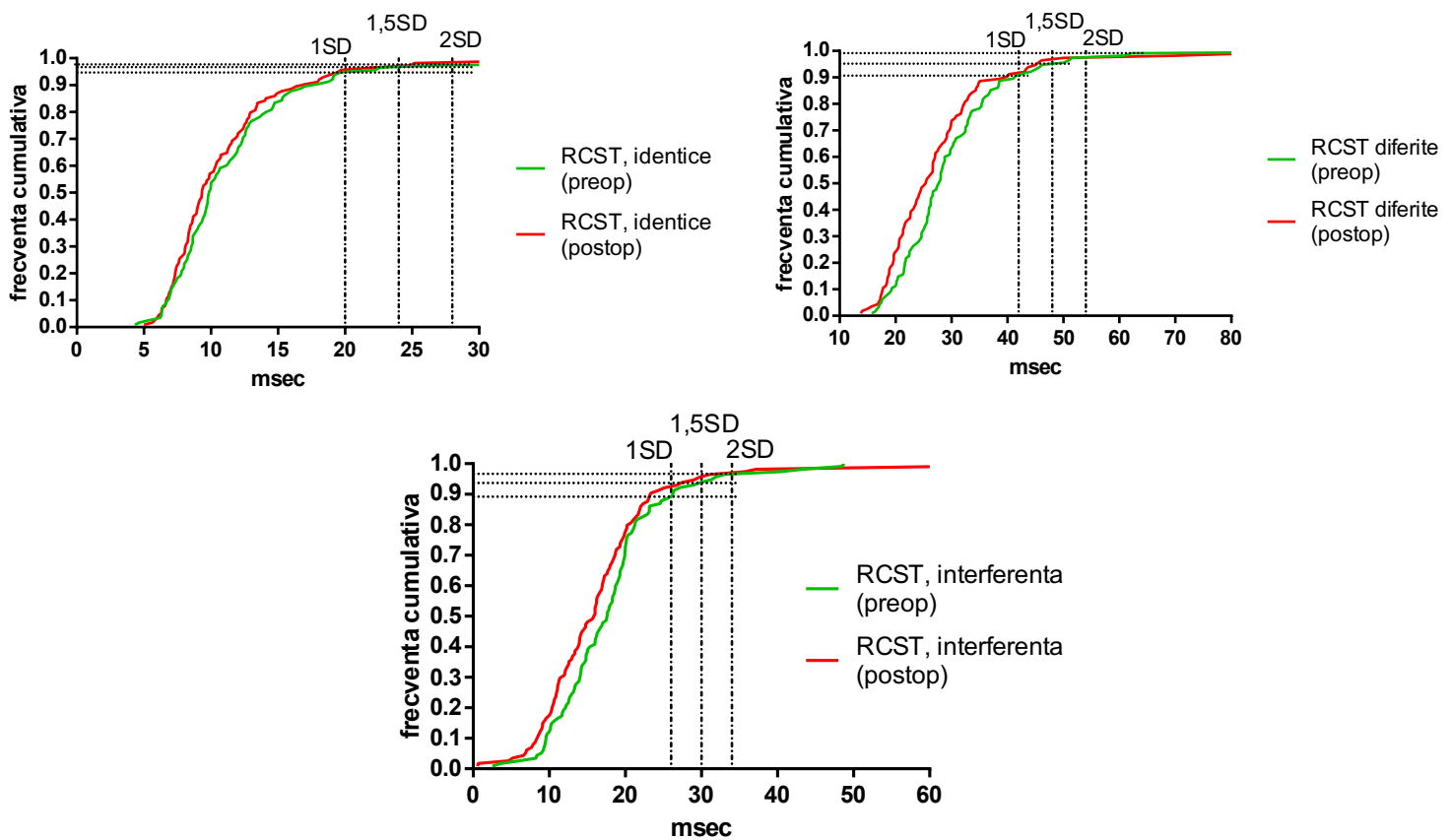
**Fig. 3** Identificarea valorilor de departajare (engl. „cut-off values”) a scorului DSS, utilizate pentru testarea relevanței lor în calitate de criteriu de diagnostic pentru disfuncția cognitivă postoperatorie.  
 Notă: DSS – testul de substituie a cifrelor cu simboluri; SD – deviere standard. Drept referință sunt luate doar valorile testării preoperatorii.

**Fig. 3** Identification of cutt-off values of DSS score, used in order to test their relevance as a diagnostic criteria for POCD.  
 Note: DSS – Digit symbol substitution; SD – standard deviation. For reference, only preoperative testing were taken.



**Fig. 4** Identificarea valorilor de departajare (engl. „cut-off values”) a scorului Wechsler, utilizate pentru testarea relevanței lor în calitate de criteriu de diagnostic pentru disfuncția cognitivă postoperatorie.  
 Notă: SD – deviere standard. Drept referință sunt luate doar valorile testării preoperatorii.

**Fig. 4** Identification of cutt-off values of Wechsler score, used in order to test their relevance as a diagnostic criteria for POCD.  
 Note: SD – standard deviation. For reference, only preoperative testing were taken.



**Fig. 5** Identificarea valorilor de departajare (engl. „cut-off values”) pentru testul Redley de interferență a culorilor (engl. Redley Colour Stroop Test, RCST), separat pentru componentele cu culori identice, culori diferite și efectul propriu-zis de interferență), utilizate pentru testarea relevanței lor în calitate de criteriu de diagnostic pentru DCPO.

Notă: SD – deviere standard. Drept referință sunt luate doar valorile testării preoperatorii.

**Fig. 5** Identification of cut-off values of Ridley Colour Stroop Test (RCST), separated for identical colors, different colors and interference effect; used in order to test their relevance as a diagnostic criteria for POCD.

Note: SD – standard deviation. For reference, only preoperative testing were taken.

de direcția evoluției spre patologie a scorului (scăderea valorii scorului pentru MMSE, DSST și creșterea valorii scorului – pentru DCT, Wechsler, RCST).

În Tabelul 3 sunt transcrise valorile absolute ale testelor neurocognitive aplicate, corespunzătoare distanței de 1 SD, 1,5 SD și 2 SD de la medie și, după caz, a valorilor cut-off (normal-patologic), raportate în literatură. Valorile cut-off respective au fost testate, apoi, prin prisma relevanței lor drept criteriu diagnostic pentru disfuncția neurocognitivă postoperatorie.

Principiul de clasificare al valorilor individuale ale pacienților în urma testării neurocognitive preoperatorii și postoperatorii este prezentată în Figura 6. Așadar, la verificarea retrospectivă a valorilor preoperatorii individuale ale testelor neurocognitive aplicate, s-au identificat persoane cu devieri de cel puțin 1 SD de la media preoperatorie. Postoperatoriu, această proporție nesemnificativă de pacienți a avut fie valori normale (adică, ameliorarea rezultatelor testării), fie și-au păstrat nivelul preoperator (fără o „agravare” suplimentară postoperatorie). Pacienții care au prezentat valori preoperatorii, încadrate în limita de până la 1 SD de la medie, postop-

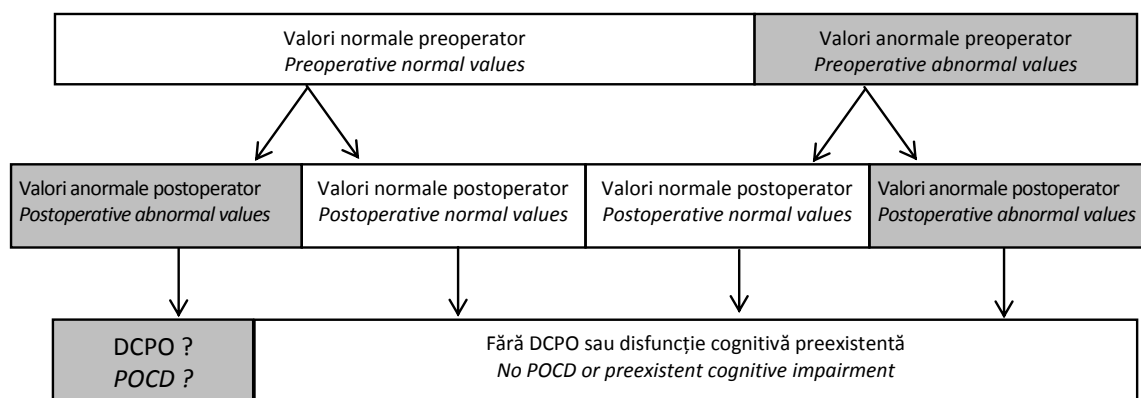
(without additional postoperative “worsening”). Patients who showed preoperative values less than 1 SD from mean values, either maintained their cognitive functions or had a postoperative decline. This being said, patients suspected to suffer from true POCD were considered only patients that had at least 1 SD worsening of postoperative neurocognitive results, comparing to normal preoperative values.

The proportion of patients that had a deviation of at least 1 SD from mean value in one, two, three, four and five neurocognitive tests is presented in Figure 7. In a similar matter, proportions’ distribution of patients with deviations of 1.5 SD and 2 SD from mean values in one, two, three, four or 5 neurocognitive tests is presented in Figures 8 and 9, respectively.

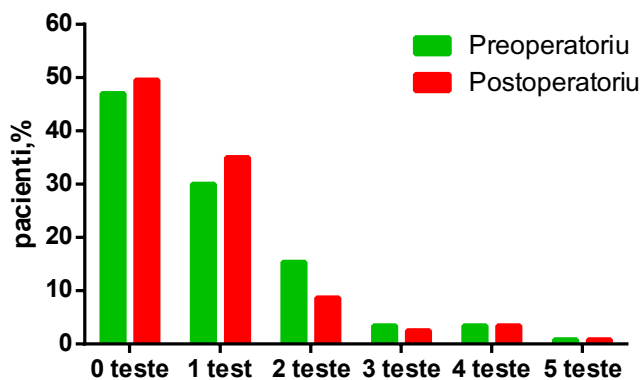
As figures 7, 8 and 9 show, diminution of proportion of patients with altered neurocognitive tests more than 1 SD, 1.5 SD or 2 SD from mean value is exponential. The proportion of patients that have 2 or more altered tests with 1 SD from mean value was 23% preoperatively and 15.4% postoperatively; with 1.5 SD from mean value – 8.6% and 6.5% respectively; with 2 SD from mean value – 2.6% and 3.4% respectively.

**Tabelul 3.** Valorile absolute ale testelor neurocognitive, aflate la distanță de 1, 1,5 și 2 SD de la medie.  
**Table 3.** Absolute values of neurocognitive tests, at 1, 1,5 și 2 SD distance from mean value.

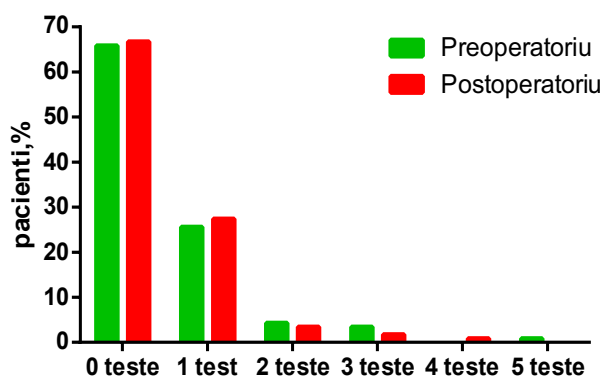
Testul neurocognitiv <i>Neurocognitive test</i>	Din literatură <i>Reported in literature</i>	1 SD	1,5 SD	2 SD
MMSE, puncte	24	28	27	26
DCT, sec	neraportat // <i>unreported</i>	52,6	75,4	83,6
DSST, puncte	neraportat // <i>unreported</i>	50	56	62
RCST (culori identice // <i>same colors</i> ), msec	neraportat // <i>unreported</i>	20	24	28
RCST (culori diferite // <i>different colors</i> ), msec	neraportat // <i>unreported</i>	42	48	54
RCST (interferența // <i>stroop</i> ), msec	neraportat // <i>unreported</i>	26	30	34
Wechsler (diferența înainte-înapoi // <i>difference forward-backward</i> )	3	3	-	4



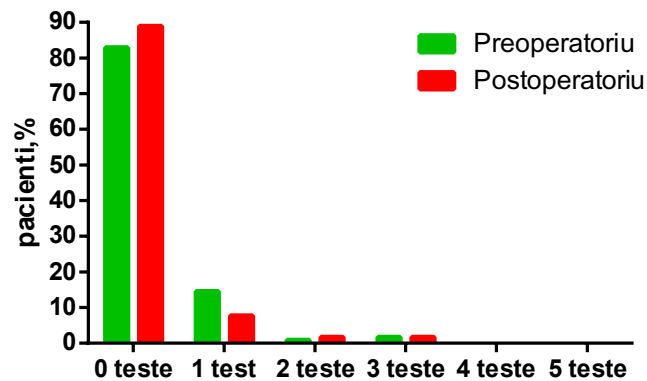
**Fig. 6** Modalitatea de calcul a procentului de teste neurocognitive alterate postoperatoriu.  
**Fig. 6** Modality of calculation of the percentage of altered postoperative neurocognitive tests.



**Fig. 7** Procentul de pacienți cu teste neurocognitive alterate (>1 SD).  
**Fig. 7** Percentage of patients with altered neurocognitive tests (>1 SD).



**Fig. 8** Procentul de pacienți cu teste neurocognitive alterate (>1,5 SD).  
**Fig. 8** Percentage of patients with altered neurocognitive tests (>1,5 SD).



**Fig. 9** Procentul de pacienți cu teste neurocognitive alterate (>2 SD).  
**Fig. 9** Percentage of patients with altered neurocognitive tests (>2 SD).

operatoriu fie și-au păstrat performanțele cognitive, fie și le-au redus. În această ordine de idei, suspecți de a face o DCPO veridică au fost considerați doar pacienții care și-au înrăutățit cu cel puțin 1 SD performanțele neurocognitive postoperatorii, pornind de la valori normale preoperatorii.

Proporția pacienților care au avut o deviere de cel puțin 1 SD de la medie în unul, două, trei, patru și cinci teste neurocognitive este prezentată în Figura 7. În mod similar, distribuția proporțiilor de pacienți cu devieri de 1,5 SD și de 2 SD de la medie în unul, două, trei, patru și cinci teste neurocognitive este prezentată în Figurile 8 și 9, respectiv.

Din câte se observă din Figurile 7, 8 și 9 diminuarea proporției de pacienți care au alterate valorile testelor neurocognitive mai mult de 1 SD, 1,5 SD sau 2 SD de la medie este exponențială. Proporția pacienților care au 2 și mai multe teste alterate cu 1 SD de la medie, a fost de 23% în preoperator și de 15,4% în postoperator; cu 1,5 SD de la medie – 8,6% și 6,0%, respectiv; cu 2 SD de la medie – 2,6% și 3,4%, respectiv, preoperator și postoperator.

## Discuții

Tendința ultimilor decenii ale medicinei perioperatorii este acordarea asistenței medicale unei populații tot mai vârstnice, cu mai multe tare, iar intervențiile chirurgicale devin din ce în ce mai complexe. Anestezia și terapia intensivă aplică extensiv diverse metode de suport vital înalt tehnologizat, care pot menține în viață organisme deosebit de fragile. Pe de altă parte, cerințele față de calitatea asistenței medicale, rata redusă a complicațiilor perioperatorii și la distanță, calitatea vieții și revenirea la capacitatea, cel puțin anterioară, de activitate, sunt din ce în ce mai severe.

În aria responsabilității specialistului în anestezie-terapie intensivă intră o serie de stări patologice noi, generate în perioada perioperatorie, dar care pot avea un impact negativ semnificativ după externarea la domiciliu. Este vorba, în special, de durerea postoperatorie persistentă [11], disfuncția neurocognitivă postoperatorie [5], riscul de recurență oncologică [12, 13], de mortalitate sporită la un an distanță [14] – complicații, până nu demult, neluate în considerație. Toate ele par să aibă o serie de mecanisme comune – disfuncția răspunsului neuro-imuno-inflamator după intervenția chirurgicală, schimbările neuroplastice maladaptive, condiționarea negativă, dar și contribuția unor factori potențial gestionabili ai perioadei perioperatorii.

Definiția DCPO nu este exactă. Criteriile de diagnostic nu sunt consensuale. Impactul real al DCPO asupra evoluției, morbidității și pronosticului postoperatoriu precoce și tardiv nu este, deocamdată, cunoscut. DCPO, în opinia noastră, reprezintă o suferință tranzitorie de organ (în cazul dat – a creierului), manifestată prin tulburarea ușoară sau medie a funcțiilor cognitive (memoria, atenția, concentrarea, viteza de procesare a informației), indusă de stresul operator și, posibil, de anestezie, cu contribuția unor factori de risc de origine perioperatorie (hipotermia, anemia, hipoxemia, șarja embolică cerebrală, hipotensiunea arterială etc.). Nu trebuie de ignorat, în această

## Discussion

For the last decades, perioperative medicine tends to offer medical assistance to aging populations, with more comorbidities, and surgeries become more and more complex. Anesthesiology and intensive care applies expensively diverse methods of complex technologies for vital support that can maintain alive even fragile patients. On the other hand, the patients' requirements that the medical system faces are very high and increasing: reduced rate of perioperative and long term complications, quality of life and recovery to previous activity capacities.

The anesthesiologist and intensive care specialists is now responsible for a series of new pathologies, generated during the perioperative period, that might have a negative impact after discharge. Of special interest are: persistent postoperative pain [11], postoperative neurocognitive dysfunction [5], risk of oncological reoccurrence [12, 13], one year mortality [14] – complications that were not considered until now. All of them seem to have a series of common mechanisms – dysfunction of the neuro-immune-inflammatory response after the surgery, maladaptive neuroplastic changes, negative conditioning, and contribution of potentially manageable factors of the perioperative period as well.

Definition of POCD is not precise. Diagnostic criteria are not consensual. The real impact of POCD on evolution, morbidity and postoperative short term and long term prognosis is not known yet. In our opinion, POCD, is a transitory organ suffering, expressed by mild or medium decline of cognitive functions (memory, attention, concentration, speed of information processing), induced by the surgical stress and possibly, by anesthesia, with contribution from preoperative risk factors (hypothermia, anemia, hypoxemia, cerebral embolism, hypotension etc.). The role of acute or worsening of chronic illness that demanded surgery should not be ignored as well.

POCD is more of a subclinical entity that needs to be identified with special tests. Complex neurocognitive testing, that implies several areas of cognition at the same time, using validated and standard scores, is indispensable in detection of changes and establishment of POCD diagnosis [15].

Thus, the present study, some tests (NCT, DSST, RCST) showed some pre- vs. postoperative differences on a population level, other tests (MMSE, Wechsler) – did not. Values of some tests have normal distribution (Gaussian) among population, others – don't. However, when the number of the lot is big enough, or approaches the statistical total, these differences become statistically insignificant from the point of view of discrimination capacity of the test. It is still unclear when individual differences between tests (pre- vs postoperative) are considered "pathological".

Rudolph J. *et al.* (2010), after analyzing 62 articles out of 1311, studied diagnostic criteria for POCD reported in literature [16]. Most frequent were: > 1SD in 2 tests, factorial analysis, Z scores, individual values dynamics, different to zero, expert consensus. We used analysis of pre- and postoperative results of frequency distribution. According to our study, the

situație, rolul maladiei acute sau celei cronice, în acutizare, care a impus efectuarea intervenției chirurgicale.

DCPO este, mai curând, o entitate subclinică, care necesită a fi identificată prin teste speciale. Testarea neurocognitivă complexă, care să implice mai multe dimensiuni ale cogniției concomitent, utilizând, în acest scop, instrumente specifice standardizate și validate, este indispensabilă pentru detectarea schimbărilor și, eventual, încadrarea lor în diagnosticul de disfuncție neurocognitivă postoperatorie [15].

Astfel, în cercetarea de față, unele teste (NCT, DSST, RCST) au manifestat, în plan populațional, pentru unele diferențe postoperatorii vs. preoperatorii, altele (MMSE, Wechsler) – nu. Valorile unor teste au o distribuție normală (gaussiană) în populație, altele – nu. Totuși, când volumul eșantionului este suficient de mare, sau tinde către totalitatea statistică, aceste diferențe dintre distribuția normală vs. cea asimetrică devin ne semnificative din punctul de vedere al capacității de discriminare a testelor statistice aplicate. Rămâne de văzut diferențele individuale dintre teste (postoperatorii vs. preoperatorii), și din ce moment anume acestea pot fi considerate „patologice”.

Rudolph J. *et al.* (2010), în urma unei analize detaliate a 62 de articole din 1311 trecute în revistă, a studiat criteriile de diagnostic ale DCPO, raportate în literatură [16]. Cele mai frecvente au fost:  $\geq 1$  SD în 2 teste, analiza factorială, scorurile Z, dinamica valorilor individuale, diferența față de 0, consensul experților. Noi am utilizat analiza distribuirii frecvențelor rezultatelor preoperatorii versus postoperatorii. Criteriile cele mai rezonabile pentru stabilirea diagnosticului de DCPO, în urma propriilor cercetări, le considerăm devierea de cel puțin 1,5 SD de la medie în cel puțin 2 teste dintr-o baterie de 5, care să implice diferite arii cerebrale.

Factorii potențial de bias al prezentului studiu ar fi: anxietatea și durerea preoperatorie (performanțe mai rele), efectul de învățare a testului (rezultate postoperatorii mai bune), teste prea ușoare sau prea dificile (nu permit detectarea diferenței), efectul medicamentelor (anestezice, sedative, analgezice), eroarea de tip I (creșterea probabilității unui rezultat fals-positiv din cauza numărului mare de parametri). Problemele metodologice ale testării funcției neurocognitive postoperatorii sunt discutate extensiv în lucrarea lui Funder K. *et al.* (2010) [15] și ale analizei statistice – în lucrarea lui Lewis M. *et al.* (2014) [17].

## Concluzii

1) Disfuncția neurocognitivă postoperatorie este o entitate clinică distinctă, generată de intervenția chirurgicală și de anestezie, cu concursul foarte probabil al unor factori de risc, condiții și evenimente perioperatorii specifice, dar și comorbidități, care se încadrează în clasa tulburărilor cognitive ușoare, tranzitorii. Cu toate acestea, posibilitatea influențării rezultatelor la distanță ale tratamentului, calității vieții sau pronosticului de către DCPO nu trebuie ignorată, în special, în rândul populației geriatrice, care beneficiază de intervenții majore. Aspectele respective necesită cercetări prospective țintite, multicentrice, cu metodologie, expertiză și analiză riguroasă.

most reasonable criteria for POCD diagnostics is at least 1.5 SD from mean value of 2 tests out of a total of 5 tests used that imply different cerebral areas.

Potential bias factors of this study might be: anxiety and postoperative pain (lower performance), effect of “learning the test” (better postoperative results), effect of medication (anesthetics, sedatives, analgesics), type 1 error (increased probability of a false-positive result because of a large number of parameters). Methodological problems of postoperative neurocognitive testing are extensively discussed in the paperwork of Funder K. *et al.* (2010) [15], and problems of statistical analysis – in the paperwork written by Lewis M. *et al.* (2014) [17].

## Conclusions

1) Postoperative neurocognitive dysfunction is a distinct clinical entity, generated by the surgical intervention and anesthesia, probably enhanced by a number of risk factors, specific perioperative conditions and events, as well as enhanced by comorbidities that classify as mild transitory cognitive dysfunction. However, the possibility of its influence on long term results, quality of life or prognosis should not be ignored, especially in geriatric patients that undergo major surgeries. These aspects need goal-directed prospective, multi-centric studies with rigorous methodology, expertise and analysis.

2) There is a high probability that POCD might appear in young adults, without major comorbidities (ASA I-II), after minor and medium abdominal surgeries. Estimated prevalence of POCD in this category of patient's ranges somewhere between 3.4%-6.0%. Although this fact was assumed in our study, the obtained results require additional external validation.

3) POCD diagnosis should be established based on at least 1.5 SD from mean postoperative value vs preoperative value in at least 2 neurocognitive tests, out of a total of 5 different tests. A different combination of tests, other than that used in the present study, might show more specific and sensible results, but this fact needs additional research.

## Declaration of conflict of interest

Authors declare lack of any financial or non-financial conflict.

## Authors' contribution

AB elaborated the hypothesis and design of the study, performed the statistical analysis. GS gathered primary material, numerized data, wrote the draft of the study, CB had a significant intellectual contribution in data interpretation and discussion of the results. All authors have read and approved the final version of the manuscript.

## Acknowledgment

The present study with international cooperation was possible due to a grant offered by the World Federation of Societies of Anesthesiologists “WFSA Research Grants – program of research scholarships”, 2013.

2) Există o probabilitate înaltă ca disfuncția neurocognitivă postoperatorie să se manifeste și la pacienții tineri, fără comorbidități deosebite (ASA I-II), după intervenții chirurgicale de amploare mică și medie pe cavitatea abdominală. Prevalența estimată a DCPO la această categorie de pacienți este cuprinsă, cel mai probabil, în limitele de 3,4%-6,0%. Cu toate că acest fapt a fost probat de cercetarea noastră, rezultatele obținute necesită o validizare suplimentară, externă.

3) Diagnosticul de DCPO ar trebui de stabilit în baza devierii de cel puțin 1,5 SD de la medie a valorii postoperatorii față de valoarea preoperatorie în cel puțin 2 teste neurocognitive dintr-o baterie de 5 teste diferite aplicate. O combinație de teste, alta decât cea utilizată în prezentul studiu, ar putea, avea, probabil, rezultate mai specifice și mai sensibile, însă și acest aspect necesită cercetări suplimentare.

### Declarația de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictului de natură financiară sau nonfinanciară, în legătură cu cercetarea sau publicația în cauză.

### Contribuția autorilor

AB a elaborat ipoteza și designul studiului și a realizat analiza statistică a datelor. GS a acumulat materialul primar, a numerizat datele, a scris draftul lucrării. CB a avut o contribuție intelectuală semnificativă în interpretarea datelor și discutarea rezultatelor. Toți autorii au citit și aprobat versiunea finală a manuscrisului.

### Mulțumiri

Prezenta cercetare în cooperare internațională a fost posibilă datorită grantului oferit de Federația Mondială a Societăților de Anestezie „WFSA Research Grants – programme of research scholarships”, 2013.

### Referințe / references

1. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. 2013, American Psychiatric Association. Washington, DC, p. 602. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>.
2. Moller J., Cluitmans P., Rasmussen L. *et al.* ISPOCD1 investigators. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly. *The Lancet*, 1998; 351: 857-861. <http://anesthesiasideeffects.com/wp-content/uploads/2017/07/ASE-2-Lancet-ISPOCD1-study.pdf>.
3. Rasmussen L., Johnson T., Kuipers H. *et al.* ISPOCD2 investigators. Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 2003; 47 (3): 260-266. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1034/j.1399-6576.2003.00057.x>
4. Needham M., Webb C., Bryden D. Postoperative cognitive dysfunction and dementia: what we need to know and do. *British Journal of Anaesthesia*, 2017; 119 (S1): i115-i125. doi: 10.1093/bja/aex354
5. Evered L., Silbert B., Knopman D. *et al.* The nomenclature consensus working group. recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery-2018. *Anesthesiology*, 2018; 129: 872-879. doi: 10.1097/ALN.0000000000002334.
6. Lewis M., Maruff P., Silbert B., Evered L., Scott D. Detection of postoperative cognitive decline after coronary artery bypass graft surgery is affected by the number of neuropsychological tests in the assessment battery. *Ann. Thorac. Surg.*, 2006; 81: 2097-2104. doi:10.1093/bja/aem221.
7. Evered L., Silbert B., Scott D., Maruff P., Ames D. Prevalence of dementia 7.5 years after coronary artery bypass graft surgery. *Anesthesiology*, 2016; 125:62-71. doi: 10.1097/ALN.0000000000001143.
8. Monk T., Price C. Postoperative cognitive disorders. *Curr. Opin. Crit. Care*, 2011; 17 (4): 376-381. doi: 10.1097/MCC.0b013e328348bece
9. Murkin J., Newman S., Stump D., Blumenthal J. Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. *Ann. Thorac. Surg.*, 1995; 59: 1289-95. [https://www.analsthoracicsurgery.org/article/0003-4975\(95\)00106-U/pdf](https://www.analsthoracicsurgery.org/article/0003-4975(95)00106-U/pdf).
10. Hulley S., Cummings S., Browner W., Grady D., Newman T. Designing clinical research: an epidemiologic approach. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. Appendix 6E, page 81. <http://www.sample-size.net/sample-size-conf-interval-proportion/>.
11. Richebé P., Capdevila X., Rivat C. Persistent postsurgical pain: pathophysiology and preventative pharmacologic considerations. *Anesthesiology*, 2018; 129 (3): 590-607. doi: 10.1097/ALN.0000000000002238.
12. Buggy D., Freeman J., Johnson M. *et al.* StEP-COMPAC Group. Systematic review and consensus definitions for standardised endpoints in perioperative medicine: postoperative cancer outcomes. *Br. J. Anaesth.*, 2018; 121 (1): 38-44. doi: 10.1016/j.bja.2018.03.020.
13. Soltanizadeh S., Degett T., Gögenur I. Outcomes of cancer surgery after inhalational and intravenous anesthesia: a systematic review. *J. Clin. Anesth.*, 2017; 42: 19-25. doi: 10.1016/j.jclinane.2017.08.001.
14. Zorrilla-Vaca A., Healy R., Wu C., Grant M. Relation between bispectral index measurements of anesthetic depth and postoperative mortality: a meta-analysis of observational studies. *Can. J. Anaesth.*, 2017; 64 (6): 597-607. doi: 10.1007/s12630-017-0872-6.
15. Funder K., Steinmetz J., Rasmussen L. Methodological issues of postoperative cognitive dysfunction research. *Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 2010; 14 (2): 119-22. doi: 10.1177/1089253210371520.
16. Rudolph J., Schreiber K., Culley D. *et al.* Measurement of postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery: a systematic review. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 2010; 54 (6): 663-677. doi: 10.1111/j.1399-6576.2010.02236.x
17. Lewis M., Maruff P., Silbert B. Statistical and conceptual issues in defining post-operative cognitive dysfunction. *Neuroscience and Behavioral Reviews*, 2004; 28 (4): 433-440. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.05.002>.



ARTICOL ORIGINAL

## Eficiența utilizării intra-operatorii de salvage de sânge autolog la pacienți în etate și geriatrici în timpul operațiilor de by-pass coronarian cu circulație extracorporală

Olexandr Druzhyna<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Departamentul de anesteziologie și terapie intensivă, Academia Medicală Națională de Educație Postuniversitară Shupyk, Kiev, Ucraina;

<sup>2</sup>Institutul Inimii al Ministerului Sănătății al Ucrainei, Kiev, Ucraina.

Data primirii manuscrisului: 10.10.2018

Data acceptării spre publicare: 04.12.2018

### Corresponding author:

Olexandr Druzhyna, dr. șt. med., conf. univ.

Institutul Inimii al Ministerului Sănătății al Ucrainei

str. Bratislavskă 5A, Kiev, Ucraina

e-mail: druzhyna@gmail.com

ORIGINAL ARTICLE

## Efficiency of the use of intra-operative autologous blood salvage in aged and geriatric patients during coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass

Olexandr Druzhyna<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of anesthesiology and intensive care, Shupyk National Medical Academy of Postgraduated Education, Kyiv, Ukraine;

<sup>2</sup>Institute of Heart of Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Manuscript received on: 10.10.2018

Accepted for publication on: 04.12.2018

### Corresponding author:

Olexandr Druzhyna, PhD, assoc. prof.

Institute of Heart of Ministry of Health of Ukraine

5A, str. Bratislavskă, Kyiv, Ukraine

e-mail: druzhyna@gmail.com

### Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Eficiența utilizării de salvage intraoperator de sânge autolog la pacienți în etate și geriatrici în timpul operației de by-pass coronarian cu circulație extracorporală.

#### Ipoteza de cercetare

Eficiența utilizării de salvage intraoperator de sânge autolog la pacienți în etate și geriatrici în timpul operației de by-pass coronarian cu circulație extracorporală va reduce necesarul de produse sanguine de la donator.

#### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

There were found consequences of intraoperative autologous blood salvage in aged and geriatric patients during coronary artery bypass grafting and distant effects of the use of donor blood products in patients of this age group.

### What is not known yet, about the topic

Efficiency of the use of intraoperative autologous blood salvage in aged and geriatric patients during coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass.

#### Research hypothesis

Efficiency of the use of intraoperative autologous blood salvage in aged and geriatric patients during coronary artery bypass grafting will reduce the need for donor blood products.

#### Article's added novelty on this scientific topic

There were found consequences of intraoperative autologous blood salvage in aged and geriatric patients during coronary artery bypass grafting and distant effects of the use of donor blood products in patients of this age group.

### Rezumat

**Introducere.** Efectuarea intervențiilor cardiocirugicale la acest grup de pacienți poate fi însoțită de pierderi sangvine semnificative. Varianta optimală de corecție a acestei stări este transfuzia de produse sanguine. În același timp, transfuzia de componente sanguine de la donator este acompaniată de unele riscuri: transmiterea infecțiilor, alosensibilizarea și anafilaxia. Scopul studiului nostru este de a evalua eficiența utilizării

### Abstract

**Introduction.** Conduction of cardiosurgical interventions in this group of patients can be accompanied by a significant level of blood loss. The optimal variant of correction of this condition is transfusion of blood product. At the same time, transfusion of donor blood components carries certain risks related with transmission of diseases, alosensibilization and anaphylaxis. Purpose of our study was to evaluate the

intraoperatorii de salvage de sânge autolog la pacienți în etate și geriatrici, în timpul operațiilor de by-pass coronarian.

**Material și metode.** Acest studiu a inclus 320 de pacienți cu cardiopatie ischemică și a fost efectuat în cadrul Institutului Inimii al Ministerului Sănătății al Ucrainei. S-au efectuat operații de by-pass coronarian, cu aplicarea a 2-3 anastomoze cu grefe venoase, în condiții de circulație extracorporală (CEC). Toți pacienții au fost divizați în 2 grupuri: Grupul 1 (48 de pacienți), care a beneficiat de salvage intraoperator de sânge autolog, Grupul 2 (272 de pacienți), la care nu s-a efectuat salvage sangvin.

**Rezultate.** La pacienții din Grupul 1, cantitatea de sânge salvat a variat între 52 și 820 mL, cu o cantitate medie de  $319,89 \pm 172,43$  mL. Necesarul de componente sangvine a fost semnificativ mai mare la pacienții din Grupul 2, fiind de 52,94% ( $p=0,042$ ). Acești pacienți au necesitat transfuzie de concentrat eritrocitar (CE) de la donator. Șase pacienți (12,50%) din Grupul 1 și 8 pacienți (4,41%) din Grupul 2 nu au necesitat intraoperator transfuzie de concentrat eritrocitar ( $p=0,042$ ) și plasmă proaspăt congelată (PPC). Rata de supraviețuire la 5 ani a fost mai mică semnificativ la pacienții, care au fost transfuzați cu 2 sau mai multe doze de sânge homolog, comparativ cu pacienții care au primit doar 1 doză sau nu au fost transfuzați deloc (81,63% vs. 89,6%,  $p<0,017$ ).

**Concluzii.** În urma efectuării studiului privind utilizarea de salvage intraoperator de sânge autolog la pacienții în etate și geriatrici în timpul operației de by-pass coronarian cu circulație extracorporală, s-a stabilit că, folosirea concentratului eritrocitar a fost asociată cu rate mai mici de supraviețuire la 5 ani.

**Cuvinte cheie:** by-pass coronarian cu grefă, salvage intraoperator de sânge autolog, circulație extracorporală.

## Introducere

Numărul de pacienți în etate care sunt supuși unei intervenții chirurgicale pentru cardiopatie ischemică (CPI) este în creștere constantă. Efectuarea intervenției chirurgicale la acești pacienți contribuie la ameliorarea condiției de sănătate, stării funcționale, mărește și îmbunătățește calitatea vieții [1]. În același timp, pacienții cu vârsta mai mare de 65 de ani au o incidență mai mare de patologii concomitente și mortalitate mai mare din cauza comorbidităților (diabet zaharat, patologii vasculare periferică, disfuncție renală). Spre diferență de pacienții tineri, pacienții în etate au mai multe complicații postoperatorii și o durată mai mare de recuperare după efectuarea intervențiilor [2].

Mai mult decât atât, intervențiile cardiocirurgicale pot fiacompaniate de pierderi semnificative de sânge. Trebuie menționat faptul că, hemodiluția din timpul circulației extracorporale, hematocritul și hemoglobina sunt compromise din start și sunt sub valorile permissive. Aceste procese compromit livrarea de oxigen, care, eventual, poate conduce spre acidoză lactică și hipoxie [3]. Varianta optimală de corecție a acestei condiții este transfuzia de produse sangvine [4].

În același timp, transfuzia de produse sangvine este însoțită de riscul de transmitere a bolilor infecțioase, alosensibilizare și anafilaxie [5].

efficiency of the use of intraoperative autologous blood salvage in aged and geriatric patients during coronary artery bypass grafting.

**Material and methods.** This study included 320 patients with ischemic heart disease, was conducted on basis of Institute of Heart of Ministry of Health of Ukraine. It was used coronary artery bypass grafting with applying 2-3 coronary venous anastomoses under conditions of cardiopulmonary bypass. All patients were divided into two groups: Group 1 (48 patients) had intraoperative autologous blood salvage; Group 2 (272 patients) did not have it.

**Results.** In patients of Group 1, amount of salvaged blood varied from 52 mL to 820 mL, therefore mean value was  $319.89 \pm 172.43$  mL. Intraoperative need for blood components is significantly higher in 52.94% ( $p=0.042$ ) in patients of Group 2. They required the use of donor packed red blood cells. In addition, six (12.50%) patients of Group 1 and 8 (4.41%) patients of Group 2 did not receive intraoperative packed red blood cells ( $p=0.048$ ) and fresh frozen plasma. The five-year survival rate was significantly lower in patients, who had the transfusion of two or more doses of homologous blood in comparison with patients, who did not receive or received only one dose (81.63% vs. 89.6%,  $p<0.017$ ).

**Conclusions.** Conduction of intraoperative autologous blood salvage in aged and geriatric patients during coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass circulation to a decrease in the need for the use of donor blood products, whereby, it was established that the use of donor packed red blood cells was associated with lower level of five-year survival.

**Key words:** coronary artery bypass grafting, intraoperative autologous blood salvage, cardiopulmonary bypass.

## Introduction

Number of aged patients, who undergo surgical intervention due to ischemic heart disease (IHD), is increasingly growing. In these patients, conduction of surgical intervention contributes to amelioration of health condition and functional condition, extends duration and improves life quality [1]. At the same time, patients older than 65 years have an increased risk of incidence of disease and mortality due to comorbid conditions, such as diabetes mellitus, peripheral vascular disease and renal dysfunction. In comparison with younger patients, aged patients have more postoperative complications and longer-term period of recovery after conduction of surgical interventions [2].

In addition, conduction of cardiosurgical interventions in this group of patients can be accompanied by a significant level of blood loss. It should also be noted that because of hemodilution during cardiopulmonary bypass, the baseline hematocrit and hemoglobin levels are already compromised and below the permissible values. Due to these processes, adequate supply of oxygen to the patient is broken. It can lead to the development of lactate acidosis and hypoxia [3]. The optimal variant of correction of this condition is transfusion of blood products [4].



Pe lângă reducerea necesarului de componente sangvine, încă un avantaj al procedurii de salvage intraoperator de sânge autolog din timpul CEC-ului este și un nivel mai mic de răspuns inflamator. În urma spălării plasmei din sângele provenit din aspirația plăgii, factorii proinflamatori sunt eliminați, iar eritrocitele spălate sunt returnate pacientului [6].

Astfel, scopul studiului nostru a fost de a evalua eficiența utilizării tehnicii de salvage intraoperator de sânge autolog la pacienți în etate și geriatrici în timpul operației de by-pass coronarian cu circulație extracorporală.

## Material și metode

Studiul a inclus 320 de pacienți cu cardiopatie ischemică (CPI), a fost efectuat în cadrul Institutului Inimii al Ministerului Sănătății al Ucrainei. S-au efectuat operații de by-pass coronarian, cu aplicarea a 2-3 anastomoze cu grefe venoase, în condiții de circulație extracorporală (CEC). Vârsta medie a pacienților a fost de 68,1±2,9 ani, raportul bărbați : femeii a fost de 72,5% : 27,5%.

În funcție de utilizarea tehnicii de salvage intraoperator de sânge autolog, toți pacienții au fost repartizați în 2 grupuri:

- Grupul 1 (48 de pacienți) – a fost folosită tehnica de salvage;
- Grupul 2 (272 de pacienți) – tehnica de salvage sangvin nu a fost folosită.

Datele din Tabelul 1 arată că grupurile studiului au fost omogene. Toate intervențiile chirurgicale au fost programate, fapt ce a permis ca nivelul de hemoglobină preoperator să fie mai mare de 110 g/L.

Pentru efectuarea salvage-ului, a fost folosit Sorenson Receptal Auto Transfusion System (ATS) (Abbott Laboratories, North Chicago, IL). Sângele colectat a fost spălat cu soluție salină și concentrat până la un hematocrit de 70% cu ajutorul dispozitivului-procesor Cobe 2991 (Cobe Laboratories, Lakewood, CO). Sângele autolog a fost adăugat în circuitul extracorporal doar la valori a hemoglobinei sub 70 g/L.

At the same time, transfusion of donor blood component carries certain risks related with transmission of diseases, alosensibilization and anaphylaxis [5].

Besides a decrease in the need for blood components, one more advantage of intraoperative autologous blood salvage during cardiopulmonary bypass can be a decrease in the level of inflammatory response. As a result of the washing of activated plasma from the whole blood coming from the cardiotomy suction, all inflammatory factors are eliminated from it, and only the washed erythrocytes are returned to the patient [6].

Therefore, purpose of our study was to evaluate efficiency of the use of intraoperative autologous blood salvage in aged and geriatric patients during coronary artery bypass grafting.

## Material and methods

The study included 320 patients with ischemic heart disease (IHD), was conducted on basis of Institute of Heart of the MHC of Ukraine and used coronary artery bypass grafting with applying 2-3 coronary venous anastomoses with cardiopulmonary bypass. Mean age of the patients was 68.1±2.9 years. Proportions of male patients was 72.5% and female patients – 27.5%.

Depending on conduction of intraoperative autologous blood salvage, all patients were divided into two groups:

- Group 1 (48 patients) – intraoperative autologous blood salvage was used.
- Group 2 (272 patients) – intraoperative autologous blood salvage was not used.

Table 1 demonstrates that study groups are relatively homogeneous. All surgical interventions were conducted according to schedule. Therefore, baseline hemoglobin level due to preparation of patients for surgery was not less than 110 g/L.

The Sorenson Receptal Auto Transfusion System (ATS) (Abbott Laboratories, North Chicago, IL) was used for all patients of salvaging group. The collected blood was saline washed and concentrated to an average hematocrit (Hct) of 70% using a

**Table 1.** Characterisation of study groups.

**Tabelul 1.** Caracteristica grupurilor de studiu.

Parameters <i>Parametri</i>	Group 1 (n=48) <i>Grup 1 (n=48)</i>	Group 2 (n=272) <i>Grup 2 (n=272)</i>	P-value <i>Valoarea p</i>
Age, years <i>Vârsta, ani</i>	68.82±7.02	66.31±6.49	0.15
Total body area, m <sup>2</sup> <i>Suprafața totală a corpului, m<sup>2</sup></i>	1.88±0.37	1.93±0.25	0.09
Hemoglobin, g/L <i>Hemoglobina, g/L</i>	132.05±15.76	131.18±23.69	0.21
Hematocrit, % <i>Hematocrit, %</i>	38,41±4.61	39.04±4.01	0.08
Platelets, mm <sup>3</sup> <i>Trombocite, mm<sup>3</sup></i>	261.25±24.12	254.08±31.62	0.19
Prothrombin index, % <i>Indexul protrombinei, %</i>	87.23±6.07	90.42±4.51	0.06
Fibrinogen, g/L <i>Fibrinogen, g/L</i>	3.89±0.41	4.02±0.28	0.23
Activated clotting time, s <i>Timpul de coagulare activat, s</i>	109.06±12.80	114.28±10.47	0.058

Toți pacienții au fost operați sub protecția anesteziei generale cu Sevofluran (MAC 1,5-2,0). Inducția în anestezie a fost efectuată cu Propofol (2,0-2,5 mg/kg) și Fentanil (2 μg/kg). Miorelaxarea a fost asigurată cu Pipecuroni (Arduan) în doză de 0,1 mg/kg. Analgezia ulterioară a fost menținută cu Fentanil în doză medie de 21,5±3,4 μg/kg pe toată perioada intervenției.

În grupul de studiu, ventilația pulmonară a fost asigurată cu amestec de aer-oxigen cu FiO<sub>2</sub> 50%, în condiții de normoventilare, sub controlul gazimetriei (PaCO<sub>2</sub> = 35,5±4,2 mm Hg).

Circulația extracorporală a fost efectuată cu System 1 Apparatus (Terumo, SUA) și Affinity Disposable Membrane Oxygenators (Medtronic, SUA), în condiții de hipotermie ușoară (32°C). Conectarea aparatului de circulație extracorporală și perfuzia până la fibrilație artificială a fost efectuată sub flux non-pulsatil, cu tranziție ulterioară spre flux pulsatil al aparatului de CEC (indexul cardiac a fost menținut la 2,4-2,5 L/min/m<sup>2</sup>). În timpul CEC a fost folosită hemodiluția normovolemă, cu un nivel mediu al hematocritului de 26,5±3,2% și al hemoglobinei de 87,5±5,2 g/L. Anticoagularea a fost evaluată cu ajutorul timpului de coagulare activat (din engl. *activated clotting time, ACT*), care a fost menținut la valorile de 500-600 s.

Intraoperator, toți pacienții au fost evaluați în vederea profunzimii anesteziei, determinate cu ajutorul monitorului VISTA (Aspect Medical System Inc, SUA). Electroencefalograma a fost înregistrată în segmentele frontale, conform schemei recomandate de producător, cu calcularea indexului bispectral (BIS).

Rezultatele primite au fost evaluate statistic cu ajutorul testului t. Datele sunt prezentate prin medii aritmetice (M) ± devierea standard (m). Diferențe statistic semnificative au fost considerate acelea cu o valoare p<0,05 (95,5%). Analiza statistică a rezultatelor obținute a fost realizată cu ajutorul softului Statistica-6.

## Rezultate

Conform datelor studiului, cantitatea de sânge obținut prin salvage în grupul 1 a variat între 52 mL și 820 mL, media a fost 319,89±172,43 mL.

Durata medie a intervenției chirurgicale, la fel ca și durata anesteziei, CEC și durata de clampare a aortei nu a variat în ambele grupuri. Totuși, trebuie de menționat că duratele respective au fost în funcție de numărul de anastomoze efectuate. Mai mult decât atât, grupul 1 a avut mai multe cazuri de 3 grefe venoase efectuate, comparativ cu grupul 2 (Tabelul 2).

Pacienții din grupul 2 care au necesitat transfuzie de concentrat eritrocitar au constituit 52,94% (p=0,042), Tabelul 2. Adicional, 6 (12,5%) și 8 (4,41%) pacienți din grupul 1 și 2, respectiv, nu au primit concentrat eritrocitar sau plasmă proaspăt congelată.

În același timp, s-a constatat că 10,49% (p=0,06) de pacienți din grupul 1 au avut necesitate mai mare în transfuzie de PPC, deși diferențe statistice nu au fost observate (Tabelul 2).

Trebuie de menționat că, la sfârșitul intervenției, nivelul de hemoglobină nu a fost statistic diferit în ambele grupuri (Tabelul 2).

Cobe 2991 (Cobe Laboratories, Lakewood, CO) blood cell processor. Homologous blood was added to extracorporeal circuit only at the hemoglobin level less than 70 g/L.

All patients were operated under conditions of general anesthesia on basis of Sevoflurane (1.5-2.0 MAC). Induction of anesthesia was performed with Propofol (2.0-2.5 mg/kg) and Fentanyl (2.0 μg/kg). Muscle relaxation was provided by Pipecuronium (Arduan) which was calculated as 0.1 mg/kg. Thereafter, analgesia was maintained by Fentanyl with medium dose of 21.5±3.4 μg/kg throughout the duration of the operation.

In study patients, mechanical lung ventilation was conducted of air-oxygen mixture with FiO<sub>2</sub> 50% in normoventilation under control of blood gas (PaCO<sub>2</sub> = 35.5±4.2 mm Hg).

Cardiopulmonary bypass was conducted using System 1 Apparatus (Terumo, USA) and Affinity Disposable Membrane Oxygenators (Medtronic, USA) under conditions of moderate hypothermia (32°C). Connection of cardiopulmonary bypass apparatus and perfusion prior to artificial fibrillation was performed under non-pulsatile flow with the further transition to pulsatile flow of cardiopulmonary bypass (cardiac index was maintained at the level of 2.4-2.5 L/min/m<sup>2</sup>). During cardiopulmonary bypass, it was used normovolemic hemodilution at the medium levels of hematocrit 26.5±3.2% and hemoglobin 87.5±5.2 g/L. Blood clotting was evaluated by time of activated clotting, maintaining it within 500-600 s.

All patients had intraoperative evaluation of depth of anesthesia, which was determined by VISTA monitor (Aspect Medical System Inc, USA). In this case, the electroencephalogram was recorded in the frontal segments according to the scheme recommended by the developer, with the further calculation of bispectral index (BIS).

Received results were statistically evaluated by t-test. Data presented in the form of arithmetic mean (M) ± standard deviation (m). Significant differences were considered at p<0.05 (95.5%). Statistical analysis of received results was conducted by Statistica-6 Software.

## Results

According to study data, amount of salvaged blood in patients of Group 1 varied from 52 mL to 820 mL, along with this mean value was 319.89±172.43 mL.

Total duration of surgical intervention and anesthesia, as well as duration of cardiopulmonary bypass and aortic compression did not statistically differ in both groups. However, it should be noticed that they have depended on the number of integrated anastomoses. Moreover, patients of Group 1 more often underwent surgical intervention with the use of three cases of venous anastomosis in comparison with Group 2 (Table 2).

Considering the intraoperative need for blood components, patients of Group 2 significantly, more in 52.94% (p=0.042), needed the use of donor packed red blood cells (Table 2). In addition, six (12.50%) patients of Group 1 and 8 (4.41%) patients of Group 2 did not receive intraoperative packed red blood cells (p=0.048) and also fresh frozen plasma.

**Table 2.** Comparison of perioperative results between study groups.  
**Tableul 2.** Compararea rezultatelor între grupurile de studiu.

Parameters <i>Parametri</i>	Group 1 <i>Grup 1</i> (n=48)	Group 2 <i>Grup 2</i> (n=272)	P-value <i>Valoarea p</i>
Duration of operation, min <i>Durata intervenției, min</i>	295.68±18.76	281.15±22.11	0.07
Duration of anesthesia, min <i>Durata anesteziei, min</i>	319.41±23.47	305.04±28.17	0.13
Number of venous anastomoses <i>Numărul de anastomoze venoase</i>	2.51±0.24	2.05±0.32	0.58
Duration of cardiopulmonary bypass, min <i>Durata bypass-ului cardiopulmonar, min</i>	95.51±5.91	86.07±7.45	0.11
Duration of aortic compression, min <i>Durata clampării aortei, min</i>	26.49±3.31	22.61±2.56	0.08
Intraoperative transfusion <i>Transfuzii intraoperatorii</i>			
▪ PRBC, dose / CE, nr. punji	0.68±0.03	1.04±0.08	0.042
▪ FFP, dose / PPC, doze	1.43±0.25	1.28±0.47	0.06
Hemoglobin level at the end of operation, g/L <i>Nivelul de hemoglobină la sfârșitul intervenției, g/L</i>	121.48±10.48	117.81±11.80	0.08
Transfusion in intensive care <i>Transfuzii în terapie intensivă</i>			
▪ PRBC, dose / CE, nr. punji	1.85±0.23	2.67±0.39	0.038
▪ FFP, dose / PPC, nr. punji	1.2±0.13	0.94±0.08	0.055

Note: PRBC – packed red blood cells, FFP – fresh frozen plasma.

Notă: CE – concentrat eritrocitar, PPC – plasmă proaspăt congelată.

Ulterior, în Departamentul de terapie intensivă, necesarul de transfuzie de CE la pacienții din grupul 2 a rămas 30,71% ( $p=0,038$ ), ceea ce este statistic mai mult decât în grupul 1 (Tableul 2). În același timp, 13 (27,08%) pacienți din grupul 1 și 43 (15,8%) pacienți din grupul 2 nu au necesitat componente sangvine suplimentare (CE, PPC, trombocite sau crioprecipitat) ( $p=0,025$ ).

Analiza necesarului de PPC în perioada sejurului în terapie intensivă nu a scos în evidență careva diferențe statistice între grupuri (Tableul 2).

În studiul nostru, a fost analizată și incidența mortalității în spital și la o perioadă de 5 ani, în funcție de necesarul de transfuzie de sânge de la donator. Astfel, mortalitatea intraspitalicească la cei 147 de pacienți, care au fost transfuzați cu 2 sau mai multe doze de CE, a fost semnificativ mai mare decât la cei 173 de pacienți, care au fost transfuzați cu doar 1 doză de CE sau nu au fost transfuzați deloc (2,72% vs. 0,58%,  $p=0,015$ ).

Analizând rata de supraviețuire Kaplan-Meier, observăm că aceasta a fost semnificativ mai mică la pacienții care au fost transfuzați cu 2 sau mai multe doze de CE, comparativ cu pacienții care nu au fost transfuzați deloc, sau au primit doar o doză de CE (81,63% vs. 89,6%,  $p<0,017$ ) (Figura 1).

## Discuții

Scopul acestui studiu a fost de a evalua eficiența tehnicii de salvage intraoperatoriu de sânge autolog la pacienți în

At the same time, the need for fresh frozen plasma was in 10.49% ( $p=0.06$ ) higher in patients of Group 1, although, no statistical significance observed (Table 2).

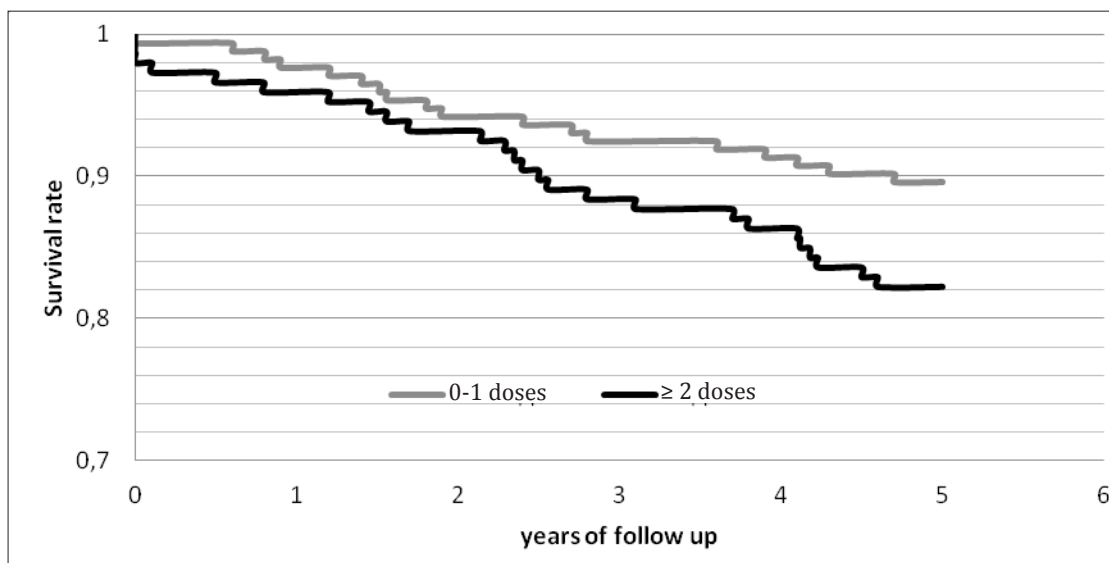
It should also be noticed that at the end of operation, hemoglobin level between two study groups did not statistically differ (Table 2).

Later, in Department of Intensive Care, the need for donor packed red blood cells in patients of Group 2 remained at 30.71% ( $p=0.038$ ), statistically higher than in Group 1 (Table 2). At the same time, 13 (27.08%) patients of Group 1 and 43 (15.8%) patients of Group 2 did not require additional blood components (fresh frozen plasma, packed red blood cells, thrombocytes or cryoprecipitate) ( $p=0.025$ ).

Analysis of the need for fresh frozen plasma during the period of stay in Department of Intensive Care did not reveal a significant difference between the study groups (Table 2).

In our study, we also analyzed the incidence of hospital and five-year mortality in patients depending on the need for donor blood. Thus, hospital mortality in 147 patients who had two or more doses of packed red blood cells was significantly higher than in 173 patients who did not have transfusion or who needed only one dose of homologous blood (2.72% vs. 0.58%,  $p=0.015$ ).

When analyzing the five-year Kaplan-Meier survival rate, the five-year survival rate was significantly lower in patients who had the transfusion of two or more doses of homologous red blood cells in comparison with patients who did not



**Fig. 1** Comparison of curves of the five-year Kaplan-Meier survival rate between patients, who received two and more doses of homologous red blood cells, and between patients, who did not receive it or receive one dose.

**Fig. 1** Compararea curbilor Kaplan-Meier ale ratei de supraviețuire la 5 ani la pacienții care au fost transfuzați cu 2 sau mai multe doze de CE de la donator comparativ cu pacienții care au primit 0-1 doze de CE.

etate și geriatrici în timpul operației de by-pass coronarian cu circulație extracorporală.

Printre pacienții incluși în studiu, au prevalat pacienții de sex masculin. Acest fapt poate fi explicat prin incidența mai mare de cardiopatie ischemică la bărbați.

Pe parcursul studiului, s-a observat că pacienții în etate și pacienții geriatrici, care au beneficiat de salvage sangvin, au avut de 1,5 ori mai puțin nevoie de CE de la donator în timpul operației de by-pass coronarian. Rezultate similare au fost obținute și de către Giordano *et al.* [7].

În mod particular, în acest studiu a fost comparată eficiența utilizării de rutină și celei selective a tehnicii de salvage sangvin la pacienții cu risc de hemoragie. Acest studiu a stabilit că utilizarea de rutină a tehnicii de salvage sangvin a fost cu mult mai eficientă decât utilizarea lui selectivă. Cantitatea de sânge salvat a variat între 52 și 820 mL, cu o cantitate medie de  $319,89 \pm 172,43$  mL, date ce coincid cu datele studiilor similare. Așadar, conform Cosgrove *et al.*, cantitatea medie de sânge autolog colectat prin tehnica salvage, la pacienți supuși intervenției de by-pass coronarian cu 1 grefă, a fost 259 mL, variind de la 0 la 724 mL [8]. În același timp, Ikeda *et al.*, oferă date de sânge autolog salvat prin tehnica salvage în cantitate de 36-2795 mL, fapt ce poate fi explicat prin diferite tipuri de intervenții chirurgicale cardiace [9].

Trebuie menționat că, pacienții care au fost transfuzați cu sânge autolog, au avut necesitate mai mare de transfuzie de PPC, din cauza fenomenului de spălare a sângelui autolog în procesul de conservare.

Analiza Kaplan-Meier a ratei de supraviețuire la 5 ani, arată că aceasta a fost semnificativ mai mică la pacienții care au fost transfuzați cu 2 sau mai multe doze de CE de la donator, comparativ cu pacienții care nu au fost transfuzați deloc sau au primit doar 1 doză de CE. Rezultate similare au fost obținute

receive or received only one dose (81.63% vs. 89.6%,  $p < 0.017$ ) (Figure 1).

## Discussion

Purpose of this study was to evaluate the efficiency of intraoperative autologous blood salvage in aged and geriatric patients during coronary artery bypass grafting under conditions of cardiopulmonary bypass.

Among patients included in this study, male patients predominate. It can be explained by more frequent cases of ischemic heart disease in male patients.

In the course of the study, it was detected that aged and geriatric patients, who had intraoperative autologous blood salvage, were significantly less than 1.5 times required to use donor packed red blood cells during aortic coronary artery bypass grafting. Similar results were also obtained in the study conducted by Giordano *et al.* [7].

In particular, in this study, efficiency of routine use of intraoperative autologous blood salvage against its selective application in patients at risk of bleeding was compared. It is worth noting that as a result of the study, they found that the routine use of intraoperative autologous blood salvage was much more effective than selective.

Amount of salvage blood in patients varied from 52 mL to 820 mL, with mean value of  $319.89 \pm 172.43$  mL, which coincides with the results of similar studies. So, according to Cosgrove *et al.*, the average level of salvage autologous blood in patients with isolated coronary artery bypass grafting was 259 mL, ranging from 0 to 724 mL [8]. At the same time, Ikeda *et al.* explored volume of the salvaged autologous blood varied from 36 to 2795 mL, which can be explained by the difference in kind of cardiac surgery [9].

de Shaw *et al.* [10]: pacienții care nu au fost transfuzați în timpul intervențiilor cardiocirurgicale, au avut o rată de supraviețuire la 5 ani semnificativ mai mare, comparativ cu pacienții care au necesitat transfuzie de CE (79,6% vs. 88,0%;  $p < 0,0001$ ).

### Concluzii

Așadar, utilizarea tehnicii de salvage intraoperator de sânge autolog la pacienți în etate și geriatrici în timpul operației de by-pass coronarian cu circulație extracorporală a contribuit la micșorarea necesității de transfuzie de componente sangvine, și ulterior, a fost stabilit că, utilizarea CE de la donator este asociată cu rate mai mici de supraviețuire la 5 ani.

### Declarația de conflict de interese

Autorul declară lipsa conflictului de interese, financiare sau nonfinanciare, asociate cu această lucrare.

It is also worth noting that patients with intraoperative autologous blood salvage revealed higher need for fresh frozen plasma, which is primarily due to its washed out during conservation.

In our five-year Kaplan-Meier survival rate analysis, our five-year survival rate was significantly lower in patients who had transfusion of two or more doses of homologous blood compared to patients who did not receive it or received only one dose. Similar results were also obtained by Shaw *et al.* [10]. In particular, among patients, who did not have transfusion of packed red blood cells during cardiocirculatory interventions, the five-year survival rate was significantly higher, compared to patients, who needed donor packed red blood cells (79.6% vs. 88.0%;  $p < 0.0001$ ).

### Conclusions

So, conduction of intraoperative autologous blood salvage in aged and geriatric patients during coronary artery bypass grafting under conditions of cardiopulmonary bypass contributed to a decrease in the need for the use of donor blood products, whereby, it was established that the use of donor packed red blood cells was associated with lower level of five-year survival.

### Declaration of conflicting interests

The author declare lack of any conflict of interests, financial, or nonfinancial, associated with this study.

### Referințe / references

1. Sündermann S., Dademasch A., Praetorius J., Kempfert J., Dewey T., Falk V., Mohr FW., Walther T. Comprehensive assessment of frailty for elderly high-risk patients undergoing cardiac surgery. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 2011; 39: 33-37.
2. Afilalo J., Mottillo S., Eisenberg M., Alexander K., Noiseux N., Perrault L., Morin J., Langlois Y., Ohayon S., Monette J., Boivin J., Shahian D., Bergman H. Addition of frailty and disability to cardiac surgery risk scores identifies elderly patients at high risk of mortality or major morbidity. *Cardiovascular Quality and Outcomes*, 2012; 5: 222-228.
3. Ranucci M., Conti D., Castelvechio S., Menicanti L., Frigiola A., Ballotta A., Pelissero G. Hematocrit on cardiopulmonary bypass and outcome after coronary surgery in non-transfused patients. *Ann. Thorac. Surg.*, 2010; 89: 11-17.
4. Yap C., Lau L., Krishnaswamy M., Gaskell M., Yip M. Age of transfused red cells and early outcomes after cardiac surgery. *Ann. Thorac. Surg.*, 2008; 86: 554-559.
5. Ferraris V., Brown J., Despotis G. *et al.* 2011 Update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Blood Conservation Clinical Practice Guidelines. *Ann. Thorac. Surg.*, 2011; 91: 944-982.
6. Gabel J., Westerberg M., Bengtsson A., Jeppsson A. Cell salvage of cardiomyotomy suction blood improves the balance between pro- and antiinflammatory cytokines after cardiac surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2013; 44: 506-11.
7. Giordano G., Goldman D., Mammana R. *et al.* Intraoperative autotransfusion in cardiac operations. *Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1988; 96: 382-6.
8. Cosgrove D., Thurer R., Lytle B., Gill C., Peter M., Loop F. Blood conservation during myocardial revascularization. *Ann. Thorac. Surg.*, 1979; 28: 184-9.
9. Ikeda S., Johnston M., Yagi K., Gillespie K., Schweiss J., Homan S. Intraoperative autologous blood salvage with cardiac surgery: an analysis of five years' experience in more than 3,000 patients. *Journal of Clinical Anesthesia*, 1992; 4 (5): 359-366.
10. Shaw R., Johnson C., Ferrari G., Brizzio M., Sayles K., Rioux N., Grau J. Blood transfusion in cardiac surgery does increase the risk of 5-year mortality: results from a contemporary series of 1714 propensity-matched patients. *Transfusion*, 2013; 54 (4): 1106-1113.

ARTICOL DE CERCETARE

## Rolul subtipurilor luminale A și B în evoluția cancerului glandei mamare: studiu prospectiv, de cohortă

Lilia Bacalim<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Catedra de oncologie și radioterapie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 20.06.2018

Data acceptării spre publicare: 10.12.2018

**Autor corespondent:**

Lilia Bacalim, doctorand, asist. univ.

Catedra de oncologie și radioterapie

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

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

e-mail: lilia.bacalim@usmf.md

RESEARCH ARTICLE

## Role of luminal subtypes A and B in mammary gland cancer progression: prospective, cohort study

Lilia Bacalim<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Chair of oncology and radiotherapy, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 20.06.2018

Accepted for publication on: 10.12.2018

**Corresponding author:**

Lilia Bacalim, PhD fellow, assoc. prof.

Chair of oncology and radiotherapy

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Ștefan cel Mare si Sfânt blvd., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: lilia.bacalim@usmf.md

**Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat**

Actualele cercetări au drept scop elucidarea aprofundată a unor proprietăți de evoluție, tratament și prognostic al cancerului glandei mamare în funcție de subtipurile LUM A și LUM B.

**Ipoteza de cercetare**

Studierea particularităților rolului subtipurilor LUM A și B în evoluția și prognosticul pacientelor cu cancer al glandei mamare, care ar putea fi luate în considerație în alegerea unei tactici corecte de tratament.

**Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu**

Au fost identificate diferențe semnificative referitoare la manifestările evolutive ale tumorilor glandei mamare în funcție de subtipurile luminale. Rezultatele obținute pot avea o valoare aplicativă în selectarea corectă a tacticii de tratament și de evaluare a prognosticului maladiei.

**What is not known yet, about the topic**

Current researches have some aims as: to elucidate the evolution, treatment and prognosis properties of mammary gland cancer according to subtypes LUM A and LUM B.

**Research hypothesis**

Studying the particularities of the role of LUM A and B subtypes in the progression and prognosis of breast cancer patients which could be considered in choosing a correct treatment approach.

**Article's added novelty on this scientific topic**

Significant differences have been identified regarding the evolutionary manifestations of mammary gland tumors according to luminal subtypes. The obtained results can have an applicative value in selecting correctly treatment approach and assessing the prognosis of the disease.

**Rezumat**

**Introducere.** Incidența înaltă a tumorilor luminale atât în perioada reproductivă cât și în menopauză necesită o informație mai amplă privind evoluția maladiei, a metodelor de tratament mai eficiente, precum și a indicatorilor de prognostic. Din aceste considerente, a fost realizat un studiu de analiză mai detaliată a rolului tumorilor LUM A și LUM B în evoluția cancerului glandei mamare (CGM).

**Material și metode.** În studiu au fost înrolate 139 de paciente cu CGM care s-au tratat în Laboratorul de mamologie,

**Abstract**

**Introduction.** The incidence of luminal tumors in both reproductive and menopausal periods requires more extensive information on disease progression, more efficient treatment methods, and prognostic indicators. For these reasons, a more detailed analysis of the role of LUM A and LUM B tumors in the development of mammary gland cancer (MGC) has been performed.

**Material and methods.** In the study were enrolled 139 patients with MGC who were treated in the Mammology La-

Secțiunile de chimioterapie și radioterapie ale Institutului Oncologic din Republica Moldova. Participantele înrolate au fost divizate în loturi, în funcție de subtipul luminal, determinat preoperator prin trepanobiopsia tumorii. Astfel, 68 (48,9%) de paciente au fost LUM A iar 71 (51,0%) – LUM B. Parametri înregistrați: stadiul la momentul diagnosticului, forma histologică, gradul de diferențiere, afectarea limfo-ganglionară regională, riscul de progresare regională și sistemică, precum și rata de supraviețuire și mortalitatea. Autoevaluarea proprietăților de evoluție și a riscului de recidivare a fost determinat în baza examinării clinice, aprecierii postoperatorii a nivelului de estrogen (estradiol) și progesteron în sângele periferic, a markerilor tumorali CA 125, precum și în baza examinării instrumentale (mamografia contralaterală, USG organelor interne, radiografia organelor cutiei toracice, TC, RMN, scintigrafia scheletului în regim „corp integru” ș.a.). Datele obținute sunt prezentate sub formă de valori absolute și relative, medie și deviere standard. Teste statistice aplicate: t-Student, U Mann-Whitney, ANOVA.

**Rezultate.** Tumorile LUM A au prezentat rezultate mult mai favorabile referitoare la evoluția, rezultatele tratamentului complex, precum și la prognosticul bolii, comparativ cu cele LUM B. Cu toate acestea, peste o perioadă de aproximativ 2 ani ( $20 \pm 3$  luni), progresarea maladiei s-a constatat în cazul LUM A în 26,4% vs. 36,6% – în cazul LUM B ( $p < 0,05$ ). Rata de supraviețuire generală  $< 2$  ani a pacientelor cu subtipul LUM A a constituit 54 (79,4%) de cazuri vs. LUM B – 49 (72,0%) de cazuri ( $p < 0,05$ ). Supraviețuirea  $> 2$  ani în LUM A a constituit 76,4% vs. 66,1%, LUM B ( $p < 0,05$ ).

**Concluzii.** Subtipurile luminale determină semnificativ evoluția și prognosticul CGM. Adaptarea tratamentului anti-tumoral complex, în funcție de subtipul luminal al tumorii, ar putea spori rata de supraviețuire a pacientelor.

**Cuvinte cheie:** cancer al glandei mamare, receptor de estrogen, receptor de progesteron.

## Introducere

Cancerul glandei mamare (CGM) reprezintă o boală heterogenă, în evoluția sa incluzând o serie de caracteristici biologice și clinice distincte. Potrivit unui raport al OMS din 2013, CGM este considerat a fi cel mai frecvent cancer la femei la nivel global, cu o pondere de 16,0% (1,67 milioane de cazuri noi diagnosticate și 522.000 de decese asociate numai în 2012) [1].

Conform datelor Cancer Registrului Național, în Republica Moldova ponderea CGM prezintă aproximativ 10,7% din toate cazurile de cancer la populația feminină, anual înregistrându-se o creștere continuă a incidenței cu câte 837-1013 cazuri noi, morbiditatea în anul 2017 constituind 1118 paciente [2, 3].

CGM este o maladie evolutivă. Astfel, celulele canceroase trebuie să depășească o serie de bariere înainte de a avea posibilitatea de multiplicare și răspândire în organism [4]. Este puțin probabil ca o mutație genetică unică să permită unei celule să depășească toate aceste bariere. Respectiv, este necesară o succesiune de mutații care să permită evoluția celulelor până la momentul apariției tumorii propriu-zise [5, 6].

laboratory, Chemotherapy and Radiotherapy Departments of the Oncological Institute of the Republic of Moldova. Enrolled participants were divided into lots according to the luminal subtype, determined preoperatively by trepanobiopsia of the tumor. Thus, 68 (48.9%) of patients were LUMA and 71 (51.0%) – LUM B. Registered parameters: stage at diagnosis, histological form, degree of differentiation, regional lymphangiologic involvement, regional and systemic risk of progression, survival rate and mortality. Self-evaluation of evolutionary properties and risk of recurrence was determined based on clinical examination, postoperative assessment of estrogen (estradiol) and progesterone levels in peripheral blood, CA 125 tumor markers, and instrumental examination (contralateral mammography, USG organs internal chest X-ray, TC, MRI, scintigraphy of the skeleton in „integral body” etc.). The data obtained are presented as absolute and relative values, average and standard deviation. Applied statistical tests: t-Student, U Mann-Whitney, ANOVA.

**Results.** LUM A tumors showed much more favorable results on the evolution, complex treatment outcomes and disease prognosis compared with LUM B. However, over a period of approximately 2 years ( $20 \pm 3$  months), the progression of the disease found in LUMA in 26.4% vs. 36.6% – for LUM B ( $p < 0.05$ ). The overall survival rate  $< 2$  years of patients with the LUM A subtype was 54 (79.4%) of cases vs. LUM B – 49 (72.0%) of cases ( $p < 0.05$ ). Survival  $> 2$  years in LUM A was 76.4% vs. 66.1%, LUM B ( $p = 0.05$ ).

**Conclusions.** Luminal subtypes determine significantly the evolution and prognosis of MGC. Adaptation of complex antitumour treatment, depending on the luminal subtype of the tumor, could increase the survival rate of patients.

**Key words:** mammary gland cancer, estrogen receptor, progesterone receptor.

## Introduction

Cancer of the mammary gland (MGC) is a heterogeneous disease and its evolution includes a number of distinct biological and clinical features. According to a WHO report in 2013, MGC is considered to be the most common cancer in women worldwide, with a weight of 16.0% (1.67 million new cases diagnosed and 522.000 associated deaths only in 2012) [1].

According to the National Cancer Registry data, the MGC weight in the Republic of Moldova accounts for about 10.7% of all cancers in the female population, with a continuous incidence increase of 837-1013 cases each year, the morbidity in 2017 constituting 1118 patients [2, 3].

MGC is an evolutionary disease. Thus, cancer cells have to overcome a series of barriers before they can multiply and spread in the body [4]. It is unlikely that a single genetic mutation will allow a cell to overcome all these barriers. Respectively, a succession of mutations is needed to allow for the evolution of cells until the tumor actually appears [5, 6]. About two decades ago, French researchers Perou C. and Sorlie T. (2000) proposed the principles of molecular classification of MGC [7]. Simultaneous determination of the human genome

Cu circa 2 decenii în urmă, savanți francezi Perou C. și Sorlie T. (2000) au propus principiile de clasificare moleculară a CGM [7]. Determinarea simultană a genomului uman în ceea ce privește multitudinea relativă a speciilor de ARN (adică, profilul transcripțional), combinată cu abordări bioinformatiche noi, a condus la dezvoltarea unei noi clasificări moleculare, bazată pe intervale de expresie continuă a mii de gene, divizate, ulterior, în cinci subtipuri intrinseci, având drept referință un clasificator de expresie a 50 de gene (PAM50), ce include: tipul bazal, tipul triplu negativ, două subtipuri luminale (LUM A și LUM B) și tipul normal-like [7]. Aceste subtipuri moleculare distincte sunt diferite prin prisma evoluției bolii, gradului de metastazare, prognosticului clinic și răspunsului la tratament. În consecință, ele joacă un rol important în selectarea pacienților, planificarea tratamentului și managementul clinic al afecțiunii [8]. Mai târziu, în anul 2015, în baza clasificării *St. Gallen International Expert Consensus*, au fost definite drept tumori LUM A cele cu ER+, PR  $\geq 20\%$ , HER-2/neu- și Ki67  $< 14\%$ , iar tumorile LUM B au fost divizate în două subgrupe: *HER-2/neu-* – cele cu ER+, HER-2/neu-, Ki67  $\geq 20\%$  și PR- sau  $< 20\%$ ; *HER-2/neu+* – cele cu ER+, HER-2/neu+, orice Ki67 și orice PR [9-11]. Denumirea „luminal” derivă din similaritatea în expresie a acestor tumori cu cea a epiteliului luminal mamar. Ele sunt cele mai comune subtipuri, reprezentând majoritatea tumorilor mamare. Astfel, tumorile LUM A și LUM B reprezintă aproximativ 70% din cazurile de CGM la femeile în perioada reproductivă și aproximativ 80% în rândul femeilor aflate în postmenopauză [12]. Din punct de vedere al evoluției maladiei, comparativ cu tumorile LUM A, cele LUM B au tendința unui prognostic mai nefavorabil [13]. Semnificația biologică și clinică moleculară a PR în subtipurile moleculare și în CGM HER-2/neu- rămâne controversată. Cercetările lui Prat A. și colab. (2015) au demonstrat că pacientele LUM A au o rată de supraviețuire mai înaltă față de LUM B cu peste 20% [11]. Din contră, în cadrul celei de-a 14-a ediție a Conferinței privind CGM de la St Gallen, au fost comunicate rezultate similare ale supraviețuirii în cazul ER+ și RP+ [14]. Cele menționate denotă că nu sunt date certe referitoare la rolul subtipurilor luminale A și B în evoluția CGM – fapt, de care s-a ținut cont în actuala cercetare. Respectiv, scopul studiului a fost de a elucida aspectele evolutive, de tratament și prognostic în funcție de subtipurile luminale A și B la pacientelor cu CGM.

## Material și metode

### *Design-ul și parametrii generali ai studiului*

Tipul studiului realizat este de tip clinic, descriptiv, prospectiv, axat pe evoluția, tratamentul și prognosticul pacientelor cu CGM în funcție de subtipurile lui luminale. Au fost studiate cartelele de ambulator și fișele de observație clinică a 139 de paciente tratate de CGM în perioada 2014-2018. Studiul a fost efectuat în conformitate cu principiile etice ale Declarației de la Helsinki și, în fiecare caz, a fost obținut consimțământul informat. Protocolul studiului a fost avizat favorabil de către Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” (procesul verbal nr. 23 din 05.05.2014, președinte CEC – Mi-

in terms of the relative multitude of RNA species (i.e., the transcriptional profile) combined with novel bioinformatic approaches has led to the development of a new molecular classification based on continuous expression intervals of thousands of divided genes, (PAM50), which includes: basal type, triple negative type, two luminal subtypes (LUM A and LUM B) and the normal-like type [7]. These distinct molecular subtypes are different in terms of disease progression, metastasis degree, clinical prognosis, and response to treatment. Consequently, they play an important role in patient selection, treatment planning and clinical management of the disease [8]. Later, in 2015, based on the classification of *St. Gallen International Expert Consensus* were defined as LUMA tumors with ER+, PR  $\geq 20\%$ , HER-2 / neu- and Ki67  $< 14\%$ , and LUM B tumors were divided into two subgroups: HER-2 / neu- – those with ER+, HER-2 / neu-, Ki67  $\geq 20\%$  and PR- or  $< 20\%$ ; HER-2 / neu+ – those with ER+, HER-2 / neu+, any Ki67 and any PR [9-11]. The name „luminal” derives from the similarity in expression of these tumors with that of the breast luminal epithelium. They are the most common subtypes, representing the majority of mammary tumors. Thus, LUM A and LUM B tumors represent about 70% of cases of MGC in women in the reproductive period and about 80% in postmenopausal women [12]. From the point of view of the evolution of the disease, compared to LUM A tumors, LUM B tends to have a worse prognosis [13]. The molecular biological and molecular significance of PR in molecular subtypes and in HER-2 / neu MGC remains controversial. Researches by Prat A. *et al.* (2015) have shown that LUM A patients have a higher survival rate than LUM B over 20% [11]. On the contrary, similar results of survival in ER+ and RP+ [14] were reported in the 14th edition of the GGM Conference at St. Gallen. The foregoing suggests that there are no clear data on the role of A and B subtypes in MGC evolution – a fact that has been taken into account in current research. Respectively, the aim of the study was to elucidate evolutionary, treatment and prognostic aspects of A and B subtypes in MGC patients.

## Material and methods

### *Design and general parameters of the study*

The type of study was clinical, descriptive, prospective, focused on the evolution, treatment and prognosis of MGC patients according to their luminal subtypes. Ambulatory cards and clinical observation sheets of 139 patients treated by MGC during the 2014-2018 period were studied. The study was conducted in accordance with the ethical principles of the Helsinki Declaration and, in each case, informed consent was obtained. The study protocol was endorsed by the Research Ethics Committee of *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova (minutes no. 23 from 05.05.2014, chairperson of EC – Professor Mihail Gavriluc, PhD). As inclusion criteria for enrolment served:

- MGC patients in stages I-IIIb;
- patients who are in the reproductive or perimenopausal period;
- with ER+ and / or PR+;



hail Gavriiliuc, dr. hab. șt. med., prof. univ.). Drept criterii de includere al participantelor în cercetare, au servit:

- paciente cu CGM în stadiile I-IIIb;
- paciente ce se află în perioada reproductivă sau perimenopauză;
- cu ER+ și/sau PR+;
- fără contraindicații către ovariectomia chimică sau chirurgicală;
- acordul pacientei pentru înrolare.

Criteriile de excludere din studiu au fost:

- paciente cu CGM stadiul IV;
- perioada de menopauză (vârsta peste 60 de ani);
- cu ER- și PR-;
- pacientele cu contraindicații către metodele de tratament folosite în cercetare;
- refuzul pacientelor de a participa în studiu.

După aplicarea acestor criterii, au fost înrolate 139 de paciente, care s-au tratat în Laboratorul de mamologie, Secțiile de chimioterapie și radioterapie ale Institutului Oncologic din Republica Moldova. Pacientele au fost atribuite în loturi, în funcție de subtipul luminal. În primul lot au fost incluse paciente cu subtipul LUM A (n=68; 48,9%), iar în cel de-al doilea – pacientele cu subtipul LUM B (n=71; 51,1%).

Toate examinările, testele de laborator, investigațiile paraclinice și tratamentele au fost efectuate în Institutul Oncologic din Republica Moldova.

#### *Determinarea profilului imunohistochimic al tumorilor maligne*

Pentru aprecierea profilului imunohistochimic, preoperator, a fost colectat țesut din tumoră prin intermediul trepanobiopsiei. Toate etapele imunohistochimice au fost efectuate automat, prin utilizarea autostainer-ului *Leica bond-Max (Leica biosystems, Newcastle Upon Tyne, UK)*, fiind utilizați anticorpii monoclonali *anti-Human Estrogen Receptor clona 1D5*, anticorpii monoclonali *anti-PR clona PR 1A6*, produși de firma *Dako Cytomation, Danemarca*.

#### *Parametrii înregistrați*

Au fost documentate date din anamnezic, fișele medicale ale bolnavelor internate în staționar și ale celor de ambulatoriu. Au fost studiate protocoalele intervențiilor chirurgicale, rezultatele histologice și imunohistochimice, datele mamografiilor, examenului ultrasonor, radiogramelor, scintigrafiilor osoase, TC și a altor surse portabile de informație.

Testele specifice de laborator, efectuate postoperatoriu, au dozat nivelului de estrogen (estradiol) și progesteron în sânge, markerii tumorali CA 125.

Ulterior, pentru evaluarea profilului de evoluție și a riscului de recidivare, pacientele au fost examinate în primul an la fiecare 3 luni, în cel de-al 2-lea an – la fiecare 6 luni și câte o dată pe an – în cel de-al 3-lea și al 4-lea an de la stabilirea diagnosticului.

#### *Evaluarea statistică*

Datele primare au fost codificate, numerizate și importate pentru analiză statistică în softul *Statistical Package for the*

- without contraindications to chemical or surgical ovariectomy;
- patient consent for enrollment.

Exclusion criteria from the study were:

- patients with stage IV MGC;
- menopause (over 60 years of age);
- with ER- and PR-;
- patients with contraindications to treatment methods used in research;
- patient refusal to participate in the study.

After application of these criteria, 139 patients were enrolled, who were treated in the Mammology Laboratory, Chemotherapy and Radiotherapy Departments of the Oncological Institute. Patients were assigned in batches, depending on the luminal subtype. In the first batch, patients with LUMA subtype (n=68; 48.9%) were included, and in the second – patients with LUM B subtype (n=71; 51.1%). All examinations, laboratory tests, paraclinical investigations and treatments were performed at the Oncological Institute of the Republic of Moldova.

#### *Determination of immunohistochemical profile of malignant tumors*

To assess the immunohistochemical profile, preoperatively, tumor tissue was collected via trepanobiopsia. All immunohistochemical steps were performed automatically using the *Leica bond-Max autosensor (Leica biosystems, Newcastle Upon Tyne, UK)*, using the anti-human Estrogen Receptor clone 1D5 antibody, the PR1A6 monoclonal anti-PR clone antibody produced by *Dako Cytomation, Denmark*.

#### *Registered parameters*

Anamnestic data, medical records of patients hospitalized in stationary and outpatient clinics have been documented. Surgery protocols, histological and immunohistochemical results, mammography, ultrasound, radiographs, bone scintigraphy, TC and other portable information sources have been studied.

Specific laboratory tests, performed post-operatively, dosed estrogen (estradiol) and progesterone levels in blood, CA 125 tumor markers.

Subsequently, for the evaluation of the evolution profile and the risk of relapse, the patients were examined in the first year every 3 months, in the 2nd year – every 6 months and once a year – the 3rd and 4th years after the diagnosis was established.

#### *Statistical evaluation*

Primary data was encoded, numbered, and imported for statistical analysis in the Statistical Package for Social Science, version 21.0 for MS Windows (License No. 20130626-3) (SPSS Inc., Chicago, IL, 2012). Average values, deviations and standard errors were calculated, t-Student, U Mann-Whitney tests were applied, depending on the type of data distribution.

*Social Science*, versiunea 21.0 pentru MS Windows (Licența nr. 20130626-3) (SPSS Inc., Chicago, IL, 2012). Au fost calculate valorile medii, deviațiile și erorile standard, au fost aplicate testele t-Student, U Mann-Whitney, în funcție de tipul de distribuție al datelor. Drept prag de semnificație statistică a fost considerat un  $p < 0,05$ .

## Rezultate

Vârsta medie a pacientelor a fost de  $46,1 \pm 1,3$  (95% CI: 43,3 – 49,7) ani, cu extreme între 26 și 50 de ani. Caracteristicile subtipurilor luminale A și B la pacientele cu cancer al glandei mamare sunt prezentate în Tabelul 1.

Pacientele din ambele loturi au beneficiat de diferite combinații de tratament antitumoral. Acesta a constat din chimioterapie și/sau radioterapie preoperatorie, urmat de intervenție chirurgicală. Postoperatoriu, pacientele au urmat chimioterapie și/sau radioterapie cu hormonoterapie, la necesitate.

În 44 (31,6%) de cazuri s-a înregistrat progresarea maladiei după intervenția chirurgicală după aproximativ 2 ani ( $20 \pm 3$

## Results

The mean age of patients was  $46.1 \pm 1.3$  (95%CI: 43.3 to 49.7) years, with extremes between 26 and 50 years. The characteristics of luminal subtypes A and B in breast cancer patients are presented in Table 1.

Patients in both groups received different combinations of anti-tumor treatment. This consisted of chemotherapy and/or preoperative radiotherapy, followed by surgery. Postoperatively, the patients followed chemotherapy and/or radiotherapy with hormone therapy, if necessary.

In 44 (31.6%) cases the disease progressed after surgery after approximately 2 years ( $20 \pm 3$  months), of which 18 (26.4%) patients were from LUM A and 26 (36.6%) – from LUM B (Table 2).

Of the 44 patients progressing with the disease, 37 (84.0%) died after 6-24 months. Among cases of death, patients with LUMA were 14/37. In the 24-38 months period, death occurred in 2 other patients with the LUM A subtype vs. 4 patients LUM B.

**Tabelul 1.** Caracteristicile subtipurilor luminale A și B la pacientele cu cancer al glandei mamare.

**Table 1.** Characteristics of luminal subtype A and B in patients with breast cancer.

Parametri / Parameters	LUM A (n=68)	LUM B (n=71)	p
Grupul de vârstă / Age groups			
▪ 21-30 ani / y.o.	11,7%	23,3%	<0,05
▪ 31-40 ani / y.o.	48,5%	45,5%	<0,01
▪ 41-50 ani / y.o.	39,7%	22,0%	<0,05
Stadiul bolii / Disease stage			
▪ I	20,5%	12,6%	<0,05
▪ IIA	33,8%	22,5%	<0,05
▪ IIB	27,9%	30,9%	<0,01
▪ IIIA	10,2%	18,3%	<0,01
▪ IIIB	7,3%	15,4%	<0,01
Forma histologică / Hystological form			
▪ carcinom ductal invaziv / ductal invasive carcinoma	50,0%	50,0%	<0,01
▪ carcinom lobular invaziv / lobular invasive carcinoma	42,2%	57,7%	<0,05
Gradul de diferențiere / Degree of differentiation			
▪ G1	10,2%	9,8%	<0,01
▪ G2	50,0%	40,8%	<0,01
▪ G3	38,2%	45,0%	<0,05
▪ G4	1,4%	4,2%	<0,01
▪ invazie limfo-ganglionară (la prima vizită) / lympho-ganglionar invasion (first visit)	52,9%	78,8%	<0,05

Notă: test statistic aplicat: Fisher exact.

Note: applied statistical test: Fisher's exact.

**Tabelul 2.** Frecvența și localizarea metastazelor la pacientele cu cancer al glandei mamare.

**Table 2.**

Localizarea metastazelor / metastases site	n (%)
Oase / bone	29 (65,9)
Plămâni / lungs	3 (6,8)
Ovare / ovarian	10 (22,7)
Locale / local	2 (4,5)
Total	44 (100,0)

luni), dintre care, 18 (26,4%) paciente au fost din lotul LUM A și 26 (36,6%) – din lotul LUM B (Tabelul 2).

Din cele 44 de paciente cu progresare a maladiei, 37 (84,0%) au decedat după 6-24 de luni. Dintre cazurile de deces, paciente cu LUM A au fost 14/37. În intervalul de 24-38 de luni, au mai decedat 2 paciente cu subtipul LUM A și 4 paciente LUM B.

O supraviețuire de peste 2 ani a fost constatată la 36,3% de paciente LUM A și la 63,6% de paciente LUM B.

## Discuții

Din cauza heterogenității cancerului de glandă mamară, tactica de tratament este ghidată de expresia markerilor IHC (ER, PR, HER-2/neu și Ki67), cu luarea în considerație a vârstei pacientei, dimensiunilor tumorii și stadiului maladiei, implicarea ganglionilor limfatici. Aceeași parametri determină și speranța de supraviețuire [15].

Femeile tinere, de vârstă reproductivă, comparativ cu cele aflate în postmenopauză, tind să aibă o biologie mai agresivă și un prognostic mai nefavorabil; ele prezintă o incidență mai mare a formelor slab diferențiate și nediferențiate. De asemenea, adeseori maladia le este depistată în stadii mai avansate. Tumorile se caracterizează printr-o fracție în fază S înaltă, o expresie anormală a P53, sunt RH- (ER/PR-), au o supraexprimare HER2/neu și prezența invaziei limfovaskulare [15-16]. Totuși, nu se poate afirma cu certitudine faptul că vârsta tânără reprezintă un factor de prognostic nefavorabil.

Conform Froyd H. (2011), carcinomul ductal invaziv se determină la 75,0% dintre pacientele LUM A, urmat de forma lobular-invazivă, cu o incidență de 10,0%; la restul formelor histologice (medular, tubular, papilar, mucinos) revenindu-le câte 2-3% [17]. Datele respective sunt similare cu cele prezentate în studiul nostru, unde forma de carcinom ductal invaziv a fost înregistrată la 50,0% de paciente LUM A, față de carcinomul lobular invaziv în LUM B (57,5%) [17].

Formele înalt diferențiate (G1 și G2) s-au înregistrat în 60,2% de cazuri în subtipul LUM A, date similare cu cele ale lui Froyd H. (2011) – 70%. Există dovezi care arată că pacientele cu tumori LUM B au un risc mai mare pentru metastazare în ganglionii limfatici regionali, risc corelat cu dimensiunea tumorii primare [18]. În studiul nostru, 56 (78,8%) din 71 de paciente LUM B, la adresarea primară, au prezentat semne de invazie limfo-ganglionară.

Schema tratamentului complex a fost selectată individual, pentru fiecare pacientă luându-se în considerație beneficiile potențiale, efectele secundare posibile, precum și preferințele pacientei. Discuțiile în comisii multidisciplinare, formate din chirurg mamolog, chimioterapeut, radioterapeut și anatomopatolog au drept scop constituirea unei strategii terapeutice corecte, care să integreze tratamentul local și cel sistemic al CGM și să le stabilească secvența optimă. Aproximativ 30% dintre pacientele depistate în stadiu incipient al CGM vor avea o progresare loco-regională a procesului neoplazic, în pofida tratamentului [19]. Rezultate similare am obținut și în studiul nostru, unde, în pofida tratamentului complex efectuat, în 26,1% din cazuri a fost înregistrată progresarea maladiei. Cu

A survival over 2 years was found in 36.3% of LUM A patients and 63.6% of LUM B patients.

## Discussion

Because of the heterogeneity of mammary gland cancer, treatment tactics are guided by the expression of IHC markers (ER, PR, HER-2 / neu and Ki67), taking into account the age of the patient, tumor size and stage of disease, involvement of lymph nodes. The same parameters determine the hope of survival [15].

Young women of reproductive age compared to post-menopausal women tend to have a more aggressive biology and a worse prognosis; they have a greater incidence of poorly differentiated and undifferentiated forms. Also, the disease is diagnosed often in a more advanced stage. Tumors are characterized by a high S phase fraction, an abnormal expression of P53, are RH- (ER / PR-), HER2 / neu overexpression, and the presence of lymphovascular invasion [15-16]. However, it can not be said with certainty that young age is a poor prognostic factor.

According to Froyd H., invasive ductal carcinoma is determined in 75.0% of LUM A patients, followed by lobular-invasive form, with an incidence of 10.0%, in the rest of the histologic (medullary, tubular, papillary, mucinous) 2-3% [17]. These data are similar to those presented in our study, where invasive ductal carcinoma was recorded in 50.0% of LUM A patients compared to invasive lobular carcinoma in LUM B (57.5%) [17].

High forms of differentiation (G1 and G2) were recorded in about 60.2% of cases in the LUM A subtype, similar to the results presented by Froyd H. (2011) – 70%. There is evidence that patients with LUM B tumors have a higher risk for metastasis in regional lymph nodes, a risk associated with the primary tumor size [18]. In our study, 56 (78.8%) of 71 LUM B patients at baseline had signs of lymphangiological invasion.

The complex treatment schedule was individually selected for each patient taking into account potential benefits, possible side effects as well as patient preferences. Discussions in multidisciplinary committees, consisting of a mammologist, chemotherapist, radiotherapist and anatomopathologist, aim at establishing a correct therapeutic strategy that integrates the MGC's systemic and local treatment and sets them the optimal sequence. Approximately 30% of the MGC-infected patients will have locally-regional progress in the neoplastic process despite treatment [19]. Similar results have been obtained in our study, where, despite the complex treatment performed, 26.1% of the cases recorded the progression of the disease. Although at the 14th edition of the GGM Conference at St. Gallen, similar survival rates were reported for LUM A and LUM B subtypes, our study shows some differences (LUM A – 76.4% vs. 66.1%, LUM B), but at the limit of statistical significance.

Even in the cases of successful treatment, remote monitoring is always recommended, as the risk of progression does

toate că la cea de a 14-ea ediție a Conferinței privind CGM de la St Gallen s-a comunicat despre rate similare de supraviețuire în cazul subtipurilor LUM A și LUM B, studiul nostru atestă anumite diferențe (LUM A – 76,4% vs. 66,1%, LUM B), însă la limita semnificației statistice.

Chiar și în cazurile de reușită a tratamentului, o monitorizare la distanță este recomandată întotdeauna, deoarece riscul de progresare nu dispare, în pofida celor mai costisitoare și moderne metode de tratament.

### Concluzii

Tumorile LUM B prezintă o evoluție mult mai agresivă, comparativ cu tumorile LUM A, indiferent dacă sunt privite prin prisma stadiului la momentul diagnosticului, formei histologice, gradului de diferențiere, afectării limfo-ganglionare regionale, riscului de progresare regională și sistemică sau a indicatorilor de mortalitate. Este necesară elaborarea unor noi scheme de tratament și monitorizare pentru pacientele cu cancer al glandei mamare tip LUM B, în scopul ameliorării prognosticului și ratei de supraviețuire.

### Declarația conflictului de interese

Nimic de declarat.

### Referințe / references

- Dunn J., Gotay C. Adherence rates and correlates in long-term hormonal therapy. *Vitamins and hormones*, 2013; 93: 353-354.
- Biroul Național de Statistică. Ocrotirea sănătății, morbiditatea populației la 100.000 locuitori pe raioane/regiuni. Clase de boli, ani și indicatori. Actualizat în decembrie, 2017
- Cancer Registrul Național. Institutul Oncologic din Republica Moldova. Accesat 21.11.2017.
- Fenlon D., Townsend K. Endocrine treatment for breast cancer. *Breast Cancer Nursing Care and Management* (Second Edition), 2011; p. 191-192.
- Sørli T., Tibshirani R., Parker J. *et al.* Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003; 100 (14): 8418-23.
- Joensuu K., Leidenius M., Kero M. *et al.* ER, PR, Her2, Ki-67 and CK5 in early and late relapsing breast cancer – reduced cK5 expression in metastases. *Breast Cancer: Basic and Clinical Research*, 2013; 7: 23-34.
- Perou C., Sorlie T., Eisen M. *et al.* Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 2000; 406: 747-752.
- Weigelt B., Peterse J., van't Veer L. Breast cancer metastasis: markers and models. *Nat. Rev. Cancer*, 2005; 5: 591-602.
- Prat A., Perou C. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Mol. Oncol.*, 2011; 5 (1): 5-23.
- Parker J., Mullins M., Cheang M. *et al.* Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J. Clin. Onco.*, 2009; 27 (8): 1160-1167.
- Prat A., Pineda E., Adamo B. *et al.* Clinical implication soft the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast*, 2015; 24 (suppl. 2): S26-S35.
- Sledge G., Mamounas E., Hortobagyi G., Burstein H., Goodwin P., Wolff A. Past, present, and future challenges in breast cancer treatment. *J. Clin. Oncol.*, 2014; 32: 1979-1986.
- Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 2012; 490: 61-70.
- Anderson W., Chatterjee N., Ershler W. *et al.* Estrogen receptor breast cancer phenotypes in the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2002; 76: 27-36.
- Froyd H., Harmer V. The histopathology of breast cancer. *Breast Cancer Nursing Care and Management* (Second Edition), 2011; p. 28-29.
- Ademuyiwa F., Cyr A., Ivanovich J., Thomas M. Managing breast cancer in younger women: challenges and solutions. *Breast Cancer: Targets and Therapy*, 2016; 8: 1-12.
- Froyd H., Harmer V. The histopathology of breast cancer. *Breast Cancer Nursing Care and Management* (Second Edition), 2011; p. 19-25.
- Pourzand A., Bassir M., Fakhree A. *et al.* Hormone receptor status in breast cancer and its relation to age and other prognostic factors. *Breast Cancer: Basic and Clinical Research*, 2011; 5: 87-92.
- Chiang A., Massague J. Molecular basis of metastasis. *N. Engl. J. Med.*, 2008; 359: 2814-23.

not disappear, despite the most costly and modern methods of treatment.

### Conclusions

LUM B tumors show a much more aggressive evolution compared to LUM A tumors, regardless of whether they are viewed through the stage of diagnosis, histological form, differentiation degree, regional limb-ganglion involvement, regional and systemic risk, or indicators of mortality. New treatment and monitoring regimens for LUM B breast cancer patients need to be developed to improve prognosis and survival rates.

### Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.



ARTICOL DE CERCETARE

## Factorii de risc pentru dezvoltarea suferinței sistemului nervos fetal și neonatal la gravida cu preeclampsie: studiu prospectiv, descriptiv

Natalia Boșcăneanu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamentul de obstetrică nr. 1, Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 10.08.2018

Data acceptării spre publicare: 04.12.2018

### Autor corespondent:

Natalia Boșcăneanu, medic-specialist

Departamentul de obstetrică nr. 1

Institutul Mamei și Copilului

str. Burebista nr. 93, Chișinău, Republica Moldova, MD-2062

e-mail: nataliaboscaneanu2017@gmail.com

RESEARCH ARTICLE

## Risk factors for the development of foetal and neonatal nervous system injury in case of a pregnant with preeclampsia: prospective, descriptive study

Natalia Boscaneanu<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of obstetrics no. 1, Mother and Child Institute, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 10.08.2018

Accepted for publication on: 04.12.2018

### Corresponding author:

Natalia Boscaneanu, specialist in obstetrics

Department of obstetrics no. 1

Mother and Child Institute

93, Burebista str., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2062

e-mail: nataliaboscaneanu2017@gmail.com

### Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Variabilitatea nictimerală și dinamica valorilor presiunii arteriale sistolice și diastolice la gravidele cu preeclampsie în trimestrul trei de sarcină și influența lor asupra fătului.

#### Ipooteza de cercetare

Variabilitatea nictimerală sporită și de durată a presiunii arteriale influențează negativ starea gravidei cu preeclampsie și cea a sistemului nervos al fătului.

#### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Variabilitatea nictimerală cu peste 30 mmHg a presiunii arteriale sistolice, cu o durată mai mare de 3 săptămâni, precum și asocierea la mai mult de 2 comorbidități materne reprezintă factori de risc sporit pentru suferința cerebrală fetală și, ulterior, neonatală.

### Rezumat

**Introducere.** Preeclampsia are o incidență de 3-7% și determină mortalitate și morbiditate materno-fetală sporită. Rezistența vasculară accentuată, endoteliul reactiv și agregarea sporită a trombocitelor sunt responsabile de manifestările clinico-paraclinice. Presiunea arterială sistolică mai mare de 180/110 mmHg este periculoasă pentru gravidă din motivele riscului sporit de complicații vasculare. Pe de altă parte, hiper-

### What is not known yet, about the topic

Nycthemeral variability and dynamics of systolic and diastolic blood pressure values in third trimester of pregnancy complicated by preeclampsia and their influence on the foetus.

#### Research hypothesis

Increased and long-lasting nycthemeral blood pressure negatively affects pregnancy with preeclampsia and the nervous system of the foetus.

#### Article's added novelty on this scientific topic

Nycthemeral variability of more than 30 mmHg of systolic blood pressure lasting over 3 weeks and association to more than 2 maternal comorbidities are high risk factors for foetal brain injury and subsequently for neonatal one.

### Abstract

**Introduction.** Preeclampsia has an incidence of 4-8% and causes increased mortality and maternal-foetal morbidity. Increased vascular resistance, reactive endothelium and increased platelet aggregation are responsible for clinical and paraclinical manifestations. Systolic blood pressure greater than 180/110 mmHg is dangerous for pregnant woman due to the increased risk of vascular complications. On the other

tensiunea respectivă tinde să amelioreze compensator aportul sangvin spre placenta vicioasă. Astfel, variabilitatea sporită a presiunii arteriale la gravidă poate influența negativ aportul sangvin spre făt. Scopul lucrării a fost determinarea rolului variabilității presiunii arteriale, de rând cu alți factori de risc, asupra evoluției sarcinii cu preeclampsie și influenței ei asupra fătului.

**Material și metode.** Studiu prospectiv, descriptiv, realizat în Institutul Mamei și Copilului din Chișinău. Eșantionul de cercetare a fost reprezentat de 105 gravide cu termenul de sarcină de 27-41 s.a., diagnosticate cu preeclampsie moderată sau severă pe parcursul anului 2014. Criteriile de excludere au fost: hipertensiune preexistentă sarcinii, sarcină multiplă, factor Rh (negativ) cu semne de izosenzibilizare, diabet zaharat, malformații congenitale ale fătului. A fost testată calitatea de factor de risc pentru suferința cerebrală fetală pentru o serie de comorbidități și factori, înregistrați pe durata sarcinii. Statistică descriptivă. Rezultate prezentate sub formă de medie și deviere standard sau medie și interval de încredere de 95%. Prelucrarea statistică a fost efectuată în baza softul Epi Info, versiunea 7 (*Center for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, SUA*).

**Rezultate.** Factorii identificați a fi de risc pentru suferința ischemico-hipoxică a nou-născutului la femeile cu preeclampsie au fost: puseu hipertensiv la termen >28 s.a. (RR=4,3; 95CI=2,7 – 6,6; p<0,0001); durata peste 3 săptămâni a hipertensiunii arteriale (RR=5,3; 95CI=3,3 – 8,5; <0,0001); spitalizarea la un termen mai mic de 32 s.a. (RR=6,3; 95CI=3,9 – 10,5; p<0,0001); puseele hipertensive peste 180 mmHg (RR= 1,7; 95CI=1,5 – 1,9; p<0,0001); fluctuațiile tensionale nictimerale peste 30 mmHg (RR=2,1; 95CI=1,2 – 3,6; p<0,007), tendințe stabile de creștere a presiunii arteriale (RR=3,7; 95CI=2,0 – 7,1; p<0,005).

**Concluzii.** Debutul valorilor sporite ale presiunii arteriale la termenul de până la 28 de săptămâni de sarcină pentru o perioadă mai mare de 3 săptămâni, variabilitatea nictimerală a tensiunii arteriale cu mai mult de 30 mmHg, precum și depășirea valorii de 180 mmHg a presiunii arteriale sistolice au fost asociate cu un risc semnificativ sporit de complicații hipoxico-ischemice fetale și rezultate compromise neonatale în preeclampsie.

**Cuvinte cheie:** preeclampsie, hipoxie cronică fetală, variabilitatea presiunii arteriale.

## Introducere

Preeclampsia este o afecțiune heterogenă, cu o incidență de 4-8% pe întregul glob, care se manifestă prin hipertensiune arterială primar apărută după 20 s.a., asociată sau nu cu proteinurie și cu afectarea unuia sau mai multor organe, inclusiv, placenta.

Încă din 1965, Pritchard J. a demonstrat că termenul mic de sarcină este asociat cu modificări majore în sistemul cardiovascular al femeiei, apărute în scurt timp după concepție, care se manifestă prin sporirea volumului de sânge circulant și scăderea rezistenței vasculare [1]. Se presupune că debitul cardiac sporit, hemodiluția și dilatarea vasculară au efect pro-

hand, this hypertension tends to compensate the blood supply to the impaired placenta. Thus, the increased variability of blood pressure in pregnant woman can negatively influence the blood supply to the foetus. The purpose of this research was to determine the role of variability of blood pressure, along with other risk factors, on pregnancy progression with preeclampsia and its influence on the foetus.

**Material and methods.** Prospective, descriptive study conducted at the Mother and Child Institute in Chisinau. The research sample was 105 pregnant women with 27 to 41 weeks of pregnancy, diagnosed with moderate or severe preeclampsia during the year 2014. Exclusion criteria were: pre-existing hypertension, multiple pregnancies, Rh (negative) with signs of isoimmunization, diabetes mellitus, and congenital malformations of the foetus. The risk factor for foetal brain injury was tested for a series of co-morbidities and factors recorded over the duration of pregnancy. Descriptive statistics. Results presented as average and standard or average deviation and 95% confidence interval. Statistical processing was performed using the Epi Info software, version 7 (*Center for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA*).

**Results.** The factors identified as risk ones for the newborn's ischemic-hypoxic injury in case of women with preeclampsia were the following: hypertensive spurt values >28 gestational weeks. (RR=4.3; 95CI=2.7 to 6.6; p<0.0001); high blood pressure over 3 weeks (RR=5.3; 95CI=3.3 to 8.5; p<0.0001); hospitalization at terms smaller than 32 gestational weeks. (RR=6.3; 95CI=3.9 to 10.5; p<0.0001); hypertension spurt over 180 mmHg (RR=1.7; 95CI=1.5 to 1.9; p<0.0001); nycthemeral tension fluctuations above 30 mmHg (RR=2.1; 95CI=1.2 to 3.6; p<0.007), stable blood pressure growth trends (RR=3.7; 95CI=2.0 to 7.1; p<0.005).

**Conclusions.** The onset of elevated blood pressure up to 28 weeks of pregnancy for a period longer than 3 weeks, the nycthemeral blood pressure variability by more than 30 mmHg, as well as the excess of 180 mmHg of systolic blood pressure were associated with a significantly increased risk of foetal hypoxic-ischemic complications and neonatal compromised results in preeclampsia.

**Key words:** preeclampsia, chronic foetal hypoxia, variability of blood pressure.

## Introduction

Preeclampsia is a heterogeneous disease with an incidence of 4-8% worldwide, manifested through primary arterial hypertension occurring after 20 gestational weeks, either associated or not with the proteinuria and affecting one or more organs, including placenta.

Since 1965, Pritchard J. has demonstrated that the small term of pregnancy is associated with major changes in the cardiovascular system of a woman, arising shortly after conception, which is manifested by increased circulating blood volume and decreased vascular resistance [1]. It is assumed that increased cardiac output, hemodilution and vascular dila-

tektor față de posibilele complicații tromboembolice și asigură perfuzia placentară într-o sarcină fiziologică.

Din motivele unei etiologii încă nu pe deplin elucidate, preeclampsia prezintă interes pentru studiu, iar teoria patogenică, acceptată de majoritatea savanților, este cea vasculară. Conform datelor redată de către Styliani Goulopoulou (2018), s-a stabilit că rezistența vasculară sporită este cauzată de activizarea endoteliului vascular, fiind rezultatul dezechilibrului factorilor vasoconstrictori și celor cu efect de vasodilatare. Cei mai importanți printre ultimii, sunt considerați a fi prostaciclina ( $\text{PGI}_2$ ), cu o sinteză mai scăzută la pacientele cu sarcina complicată cu preeclampsie și oxidul nitric (NO).

Dimpotrivă, vasoconstrictorii precum tromboxanul  $\text{A}_2$ , derivat al acidului arahidonic, este sintetizat în exces de către celulele endoteliale vasculare și trombocite, fiind cauza agregării plachetare în exces și vasoconstricției. Alți mediatori cu efect pronunțat vasoconstrictor sunt endotelina I, sintetizată în surplus și angiotensina II, sintetizată în concentrații fiziologice, dar care acționează pe receptori sensibiliți [2]. Drept rezultat, hipertensiunea arterială este simptomul obligatoriu al preeclampsiei. Variația presiunii arteriale poate ajunge la cifre mult peste cele considerate a fi critice pentru survenirea complicațiilor hipertensive, precum AVC, tromboembolia, delcolarea de retină etc.

Conform recomandărilor Asociației Americane a Inimii (2010), limita superioară de siguranță a presiunii arteriale sistolice este considerată a fi de 180 mmHg [3]. Din alt punct de vedere, în standardele internaționale nu s-a ajuns la un consens al valorilor presiunii arteriale, la atingerea cărora este recomandată inițierea terapiei antihipertensive la gravidele, sarcina cărora s-a complicat prin preeclampsie. Spre exemplu, ghidurile Institutului național de Excelență Clinică din Marea Britanie, recomandă inițierea tratamentului antihipertensiv de la valorile presiunii arteriale sistolice de peste 150 mmHg și 100 mmHg a presiunii arteriale diastolice [4]. În schimb, această limită este de 160 mmHg și/sau de 110 mmHg, respectiv, conform recomandărilor Colegiul American de Obstetrică și Ginecologie [5]. Iar Societatea de Obstetrică și Ginecologie a Canadei nu specifică indicarea antihipertensivelor în preeclampsie; recomandă, însă, scăderea presiunii arteriale, odată atinse valorile de 160/100 mmHg în toate stările hipertensive asociate sarcinii [6].

În ultimii ani, cercetările științifice în domeniu, precum cele efectuate de către Espinoza J. și autorii în 2010, citate și de McLaughlin K. și autorii în 2018, au ajuns la concluzia că manifestările hipertensive în preeclampsie reprezintă un mecanism compensator față de necesitățile metabolice în creștere ale fătului, în prezența capacității depășite a placentei vicioase [7]. Aceste date au fost susținute și de către revizuirile din baza de date Cochrane, în baza cărora s-a determinat că inițierea terapiei antihipertensive în cazurile ușoare și moderate de preeclampsie preîntâmpină evoluția ei în forme severe, dar nu scade rata decesului intrauterin al fătului și a restricției de creștere intrauterine a fătului [8].

La nivel de sistem uter-placentă-făt, hemodinamica este vicioasă, fiind urmată de dereglarea schimbului de gaze, inclusiv, la nivel de sistem nervos central fetal. Survine hipoxia,

care are efect protector împotriva complicațiilor tromboembolice și asigură perfuzia placentară în o sarcină fiziologică.

Pentru motivele unei etiologii încă nu pe deplin elucidate, preeclampsia este de interes pentru cercetare, iar teoria patogenică, acceptată de majoritatea savanților, este cea vasculară. Conform datelor redată de către Styliani Goulopoulou (2018), a fost stabilit că rezistența vasculară sporită este cauzată de activarea endoteliului vascular, fiind rezultatul dezechilibrului factorilor vasoconstrictori și celor cu efect de vasodilatare. Cel mai important dintre ultimii este considerat prostaciclina ( $\text{PGI}_2$ ), cu o sinteză mai scăzută la pacientele cu sarcina complicată cu preeclampsie și oxidul nitric (NO).

În schimb, vasoconstrictorii precum tromboxanul  $\text{A}_2$ , un derivat al acidului arahidonic, este sintetizat în exces de către celulele endoteliale vasculare și trombocite, fiind cauza agregării plachetare în exces și vasoconstricției. Alți mediatori cu efect pronunțat vasoconstrictor sunt endotelina I, sintetizată în surplus, și angiotensina II, sintetizată în concentrații fiziologice, dar care acționează pe receptori sensibiliți [2]. Drept rezultat, hipertensiunea arterială este simptomul obligatoriu al preeclampsiei. Variația presiunii arteriale poate ajunge la cifre mult peste cele considerate critice pentru survenirea complicațiilor hipertensive, precum AVC, tromboembolia, delcolarea de retină etc.

Conform recomandărilor Asociației Americane a Inimii (2010), limita superioară de siguranță a presiunii arteriale sistolice este considerată a fi de 180 mmHg [3]. Din alt punct de vedere, în standardele internaționale nu s-a ajuns la un consens al valorilor presiunii arteriale, la atingerea cărora este recomandată inițierea terapiei antihipertensive la gravidele, sarcina cărora s-a complicat prin preeclampsie. Spre exemplu, ghidurile Institutului național de Excelență Clinică din Marea Britanie, recomandă inițierea tratamentului antihipertensiv de la valorile presiunii arteriale sistolice de peste 150 mmHg și 100 mmHg a presiunii arteriale diastolice [4]. În schimb, această limită este de 160 mmHg și/sau de 110 mmHg, respectiv, conform recomandărilor Colegiul American de Obstetrică și Ginecologie [5]. Iar Societatea de Obstetrică și Ginecologie a Canadei nu specifică indicarea antihipertensivelor în preeclampsie; recomandă, însă, scăderea presiunii arteriale, odată atinse valorile de 160/100 mmHg în toate stările hipertensive asociate sarcinii [6].

În ultimii ani, cercetările științifice în domeniu, precum cele efectuate de către Espinoza J. și autorii în 2010, citate și de McLaughlin K. și autorii în 2018, au ajuns la concluzia că manifestările hipertensive în preeclampsie reprezintă un mecanism compensator față de necesitățile metabolice în creștere ale fătului, în prezența capacității depășite a placentei vicioase [7]. Aceste date au fost susținute și de către revizuirile din baza de date Cochrane, în baza cărora s-a determinat că inițierea terapiei antihipertensive în cazurile ușoare și moderate de preeclampsie preîntâmpină evoluția ei în forme severe, dar nu scade rata decesului intrauterin al fătului și a restricției de creștere intrauterine a fătului [8].

La nivel de sistem uter-placentă-foetal, hemodinamica este vicioasă, fiind urmată de dereglarea schimbului de gaze, inclusiv, la nivel de sistem nervos central fetal. Survine hipoxia,

urmată de ischemie, care este cauza deficienței în autoreglarea circulației cerebrale. Cerințele metabolice la nivel de creier fetal sunt sporite din motivele continuei și intensei dezvoltări ale acestuia. Cele mai sensibile populații de celule se consideră a fi neuronii și oligodendrocitele imature. Cele mai sensibile zone ale creierului fetal la hipoxie-ischemie sunt considerate acele, unde cel mai intens sunt percepute fluctuațiile sangvine, respectiv, acolo, unde se încheie rețeaua capilară sangvină. Deci, ca răspuns la procesele enumerate, survine vasoconstricția, cu agravarea hipoxiei-ischemiei și activarea endotelială, precum și sporirea permeabilității barierei hemato-encefalice. În rezultat, survin dereglări de diferențiere, migrare și angiogeneză [9].

În sumarul celor spuse, putem concluziona prezența a două momente cheie contradictorii. Primul, hipertensiunea maternă reprezintă un mecanism compensator; în scopul ameliorării aportului sangvin fetoplacentar dar, valorile critice ale cărei sporește morbiditatea gravidelor. Al doilea, utilizarea antihypertensivelor ameliorează starea gravidelor cu preeclampsie, scade riscul complicațiilor, dar agravează, în schimb, starea intrauterină fetală, în special – suferința cerebrală.

Astfel, a fost considerat oportun studiul influenței variabilității valorilor presiunii arteriale asupra gravidei cu preeclampsie, asupra fătului și, respectiv, nou-născutului.

### Material și metode

Design-ul studiului este unul de tip prospectiv, descriptiv, realizat în Institutul Mamei și Copilului din Chișinău. Eșantionul de cercetare a fost reprezentat de 105 gravide cu termenul de sarcină de 27-41 s.a., diagnosticate cu preeclampsie moderată sau severă.

Criteriile de excludere au fost: hipertensiune preexistentă sarcinii, sarcină multiplă, factor Rh (negativ) cu semne de izosenzibilizare, diabet zaharat, malformații congenitale ale fătului.

Au fost cercetate particularitățile anamnezei genitale, extragenitale, evoluției sarcinii actuale, descrierea debutului, evoluției și clinicii hipertensiunii arteriale până la internare, pe parcursul aflării în staționar, până la naștere. Examenul ecografic a vizat starea intrauterină a fătului, în special – gradul restricției creșterii intrauterine și anomaliile de lichid amniotic. Au fost măsurați indicatorii dopplerografici pe arterele uterine, cu gradarea eventualei suferințe fetale.

Datele primare obținute au fost numerizate în tabele excel. Rezultatele sunt prezentate sub formă de date absolute și relative, sau medie și eroare standard. Statistică descriptivă. Prelucrarea statistică a fost efectuată în baza softului EpiInfo, versiunea 7 (*Center for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, SUA*). Pragul de semnificație statistică:  $p > 0,05$ .

### Rezultate

Vârsta gravidelor incluse în cercetare a fost de  $26,6 \pm 5,7$  ani (extreme: 18-43 de ani). La 35 dintre nou-născuții celor 105 de gravide cu preeclampsie înrolate, a fost constatată o afecție postnatală a sistemului nervos central.

Rezultatele testării unei serii de parametri pentru calitatea de factor de risc pentru preeclampsie este redată în Tabelul 1.

central foetal nervous system level. Hypoxia occurs, followed by ischemia, which is the cause of the deficiency in autoregulation of cerebral circulation. The metabolic requirements at the foetal brain level are increased due to its continuous and intense development. The most sensitive cell populations are considered to be immature neurons and oligodendrocytes. The most sensitive areas of the foetal brain to hypoxia-ischemia are considered those where the most intense blood fluctuations are perceived, and therefore, where the blood capillary network ends. Thus, in response to the listed processes, the vasoconstriction occurs, worsening hypoxia-ischemia and endothelial activation, as well as increasing permeability of the blood-brain barrier. As a result, differentiation distortions occur, as well as migration and angiogenesis [9].

To sum up the above said, we can conclude the presence of two contradictory key moments. First, maternal hypertension represents a compensatory mechanism for the improvement of foetal-placental blood supply, the critical values of which increase the morbidity of pregnant women. Secondly, the use of antihypertensive drugs improves the condition of pregnant ones with preeclampsia, reduces the risk of complications, but, in turn, it worsens foetal intrauterine condition, especially the brain injury.

Thus, it was considered appropriate to study the influence of blood pressure values variability on pregnant one with preeclampsia, on foetus and on new-born, respectively.

### Material and methods

The design of the study is of a prospective, descriptive type, conducted at the Mother and Child Institute in Chisinau. The research sample was 105 pregnant women with a 27-41 gestational weeks, diagnosed with moderate or severe preeclampsia.

Exclusion criteria were: pre-existing hypertension, multiple pregnancy, Rh (negative) with signs of isoimmunization, diabetes mellitus, congenital malformations of the foetus.

The following were subjected to investigation: particularities of genital, extragenital anamnesis, evolution of current pregnancy, description of the onset, evolution and clinic of hypertension until hospitalization, during the hospitalised treatment until birth. The ultrasound examination focused on the intrauterine condition of the foetus, particularly the degree of intrauterine growth restriction and amniotic fluid abnormalities. Dopplerographic indicators on uterine arteries were measured, with grading the possible foetal injury.

The primary data obtained were numbered in excel tables. The results are presented as absolute and relative data, or average and standard error. Descriptive statistics. Statistical processing was performed by using the Epi Info software, version 7 (*Center for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA*). Statistical significance threshold:  $p > 0,05$ .

### Results

The age of pregnant women subjected to the research was  $26.6 \pm 5.7$  years old (extremes: 18-43 years). In case of 35 new-borns from 105 pregnant women with enrolled preeclampsia, a postnatal affection of the central nervous system was found.



**Tabelul 1.** Factorii de risc pentru preeclampsie.**Table 1.** Risk factors for preeclampsia.

Parametru / parameter	Media / average	95% CI	p
Vârsta >18 ani sau >35 de ani // age >18 y.o. or >35 y.o.	1.6	1.1 to 2.5	<0.05
Primiparitatea / first pregnancy	1.7	1.2 to 2.4	<0.001
Multiparitatea / multiparity	1.7	1.1 to 2.7	<0.01
Avorturi spontane în antecedente / past spontaneous abortions	3.7	2.6 to 5.4	<0.0001
Teren proinflamator / pro-inflammatory ground	36.5	17.4 to 76.6	<0.05

**Tabelul 2.** Factorii de risc pentru suferința ischemico-hipoxică a nou-născutului la femeile cu preeclampsie.**Table 2.** Risk factors for the newborn's ischemic-hypoxic injury in women with preeclampsia.

Parametru / parameter	Media / average	95% CI	p
Puseu hipertensiv la termen >28 s.a. Hypertensive spurt on term >28 g.w.	4.3	2.7 to 6.6	<0.0001
Durata peste 3 săptămâni a hipertensiunii arteriale Over 3 weeks of high blood pressure	5.3	3.3 to 8.5	<0.0001
Spitalizare la un termen mai mic de 32 s.a. Hospitalization on less than 32 g.w.	6.4	3.9 to 10.5	<0.0001
Pusee hipertensive peste 180 mmHg Hypertension over 180 mmHg	1.7	1.5 to 1.9	<0.0001
Fluctuații tensionale nictimerale peste 30 mmHg Nycthemeral tension fluctuations above 30 mmHg	2.1	1.2 to 3.6	<0.007
Tendințe stabile de creștere a presiunii arteriale Sustainable trends in blood pressure increase	3.7	2.0 to 7.1	<0.005

Rezultatele testării unei serii de parametri pentru calitatea de factor de risc pentru suferința ischemico-hipoxică a nou-născutului este redată în Tabelul 2.

Terenul proinflamator (obezitatea, maladiile inflamatorii genito-urinare) a fost asociat puternic cu preeclampsia ( $\chi^2=287,3$ ). Tripla asociere dintre obezitate, afecțiunea inflamatorie genito-urinară, afecțiunea cardiovasculară sau cea a tiroidei poate induce suferință cerebrală de natură ischemică la fătul gravidei cu preeclampsie ( $\chi^2=5,9$ ;  $p>0,05$ ).

Prezența oligoamniosului (RR=8,7; 95CI=4,9 – 15,3;  $p<0,0001$ ) și restricția de creștere intrauterină a fătului (RDIUF) mai mare de 2 săptămâni (RR=3,3; 95CI=2,1 – 5,5;  $p<0,0001$ ) reflectă un risc sporit pentru suferința fetală cronică în preeclampsie. Prezența RDIUF până la un termen de sarcină de 32 s.a. alterează dezvoltarea optimală a SNC fetal și predispune spre rezultate neonatale cu complicații neurologice (RR=16,8; 95CI=10,4 – 26,9;  $p<0,0001$ ).

În cazul sarcinilor cu preeclampsie și rezultat neonatal compromis, termenul de sarcină, la care s-a înregistrat primul puseu de hipertensiune arterială peste valorile fiziologice (140/90 mmHg), a fost de până la 28 s.a. Debutul precoce al hipertensiunii arteriale a fost asociat cu afectarea hipoxico-ischemică a sistemului nervos central fetal, respectiv, a nou-născutului ( $\chi^2=32,9$ ;  $p<0,01$ ). Ulterior, s-a constatat că o perioadă mai mare de 3 săptămâni de la primul puseu hipertensiv reprezintă un risc relativ semnificativ pentru rezultate neonatale compromise.

The results of testing a series of parameters for the risk factor for preeclampsia are shown in Table 1.

The results of testing a series of parameters for the quality of a risk factor for the ischemic-hypoxic injury of the newborn are shown in Table 2.

Pro-inflammatory ground (obesity, genitourinary inflammatory diseases) was strongly associated with preeclampsia ( $\chi^2=287.3$ ). The triple association between obesity, genitourinary inflammation, cardiovascular or thyroid disease can induce ischemic brain injury in the foetus of a pregnant one with preeclampsia ( $\chi^2=5.9$ ;  $p=0.05$ ).

The presence of oligoamnios (RR=8.7; 95CI=4.9 to 15.3;  $p<0.0001$ ) and intrauterine foetal growth restriction (IFGR) larger than 2 weeks (RR=3.3; 95CI=2.1 to 5.5;  $p<0.0001$ ) reflects an increased risk for chronic foetal injury in preeclampsia. The presence of Intrauterine foetal growth restriction up to a 32 gestational weeks will alter the optimal development of foetal CNS and is prone to neonatal outcomes with neurological complications (RR= 16.8, 95CI=10.4 to 26.9,  $p<0.0001$ ).

In the case of pregnancy with preeclampsia and compromised neonatal outcome, the pregnancy term, in which the first hypertension was recorded above the physiological values (140/90 mmHg), was up to 28 gestational weeks. The early onset of hypertension has been associated with hypoxic-ischemic damage of the foetal central nervous system, namely, the newborn ( $\chi^2=32.9$ ;  $p<0.01$ ). Subsequently, it was found that a period longer than 3 weeks after the first hypertensive

## Discuții

Datele din anamnezic, cele referitoare la evoluția sarcinii, precum și variabilitatea presiunii arteriale sistolice reprezintă primul și cel mai important criteriu de diagnostic al preeclampsiei. Creierul fetal, cu o intensă și continuă dezvoltare pe toată perioada intrauterină, este deosebit de sensibil la hipoxie, ischemie și fluctuațiile presiunii arteriale.

Faptul că 93,3% dintre gravidele cu preeclampsie au avut comorbidități independente de sarcină (obezitate, maladii inflamatorii ale tractului genito-urinar, afecțiuni ale tiroidei, afecțiuni cardiovasculare), care și-au confirmat calitatea de factor de risc pentru preeclampsie, este raportată și de Duckitt K. (2005) [10] și de Lisoncova S. (2013) [11]. Totodată, aceste condiții medicale, independente de sarcină, prezente în preeclampsie, demonstrează că hipoxia cronică, inflamația și sechelele prematurității, sunt modelele principale implicate, cu potențial de afectare a sistemului nervos central fetal. Patogenia afectării creierului fetal în preeclampsie a fost descrisă în publicațiile lui Kliegman S. și coaut. (2012), Sunshine P. (2016) [12, 13]. Și rezultatele studiului nostru au demonstrat că acești factori de risc declanșează mecanisme generale patogenetice, dar nu sunt direct responsabili de afectarea hipoxico-ischemică a creierului fetal.

O singură comorbiditate nu poate fi responsabilă de declanșarea leziunilor cerebrale ischemice la făt. Fiecare a doua gravidă cu preeclampsie a avut cel puțin două comorbidități. Cea mai frecventă comorbiditate a fost patologia inflamator-infecțioasă a sistemului uro-genital, însă nu s-au găsit publicații științifice, care să confirme rolul patologiei respective în declanșarea suferinței cerebrale fetale.

Asocierea de trei comorbidități la gravida cu preeclampsie dublează numărul pacienților cu suferință cerebrală ischemico-hipoxică. Steer Ph. și coaut. (2004), în baza unui studiu prospectiv, care a inclus 210.814 cazuri, a demonstrat că mortalitatea și morbiditatea fetală depinde de termenul de gestație și variabilitatea presiunii arteriale. Aceste date au fost completate de Van den Broeck C., care a demonstrat că severitatea și tipul afectării creierului fetal depinde de maturitatea fătului, respectiv, de termenul de gestație.

Până la 32 s.a., rețeaua capilară a sistemului nervos central fetal este fragilă, iar capilarele terminale sunt formate incomplet, acestea fiind foarte sensibile la variația presiunii sanguine. O durată de doar 3 săptămâni de preeclampsie este suficientă pentru inducerea modificărilor vasculare fetopla-centare și cerebrale. Acestea determină o serie de complicații materno-fetale, care impun spitalizarea gravidei. Un debut precoce al primelor manifestări de preeclampsie presupune un risc sporit de naștere prematură, care, la rândul ei, este un risc de afectare nongenetică a creierului nou-născutului prematur [14, 15].

Cercetările curente subliniază faptul că preeclampsia antrenează în procesul patogenetic și sistemul utero-placentar. Consecința constă în implantarea superficială a oului fetal, atunci când arterele spiralate nu capătă proprietățile specifice sarcinii. Implantarea superficială a oului fetal, la rândul lui, determină placentăție vicioasă, cu zone de perfuzie alterată, ce

spurt was a relatively significant risk for compromised neonatal outcomes.

## Discussion

Anamnestic data, those concerning the pregnancy evolution, as well as the variability of systolic blood pressure represent the first and most important diagnostic criterion for preeclampsia. Foetal brain, with an intense and continuous development throughout intrauterine period, is particularly sensitive to hypoxia, ischemia and blood pressure fluctuations.

The fact that 93.3% of pregnant women with preeclampsia had pregnancy independent comorbidities (obesity, genitourinary tract inflammatory diseases, thyroid abnormalities, cardiovascular disorders), which confirmed their quality as risk factors for preeclampsia, is also reported by Duckitt K. (2005) [10] and by Lisoncova S. (2013) [11]. At the same time, these pregnancy-independent medical conditions present in preeclampsia demonstrate that chronic hypoxia, inflammation and sequelae of prematurity are the main patterns involved, with a potential for damaging the central foetal nervous system. The pathogenesis of foetal brain disorder in preeclampsia has been described in publications by Kliegman S. and co-authors (2012), Sunshine P. (2016) [12, 13]. And the results of our study have shown that these risk factors trigger general pathogenic mechanisms, but are not directly responsible for the hypoxic-ischemic impairment of the foetal brain.

A single co-morbidity cannot be responsible for triggering the ischemic brain injury in the foetus. Every second pregnant woman with preeclampsia had at least two comorbidities. The most common co-morbidity was the inflammatory-infectious pathology of the urogenital system, but no scientific publications were found to confirm the role of that pathology in triggering foetal brain injury.

The association of three comorbidities in case of a pregnant woman with preeclampsia doubles the number of patients with ischemic-hypoxic cerebral injury. Steer Ph. and co-authors (2004), based on a prospective study, which included 210,814 cases, showed that foetal mortality and morbidity depended on the term gestation and the variability of arterial pressure. These data were supplemented by Van den Broeck C., who demonstrated that the severity and the type of foetal brain disorder depends on the maturity of the foetus and therefore, on the term of gestation.

Until 32 gestational weeks, the capillary network of the central foetal nervous system is fragile, and the terminal capillaries are incomplete, which are very sensitive to blood pressure variation. The duration of just 3 weeks of preeclampsia is sufficient to induce fetopla-cental and cerebral vascular changes. These cause a series of maternal-foetal complications that require the hospitalization of the pregnant woman. An early onset of preeclampsia' first manifestations means an elevated risk of premature birth, which in turn is a risk of non-genetic damage to premature newborn' brain [14, 15].

These researches highlight the fact that preeclampsia does engage in the pathogenesis process and the utero-placentar system. The consequence consists in superficial implantation of the foetal egg when the spiral arteries do not acquire the

induc modificări hipoxico-ischemice locale și sistemice, inclusiv, retard de dezvoltare intrauterină a fătului și oligoamnios. Severitatea implicării fetale este proporțională cu severitatea afectării utero-placentare. Practic, sistemul utero-placentar defect în preeclampsie este momentul cheie în declanșarea suferinței fetale. Respectiv, cu cât mai precoce pe parcursul sarcinii se stabilește diagnosticul de retard de dezvoltare al fătului și/sau de oligoamnios, riscul de afectare fetală este mai mare [16, 17]. Modalitatea recomandată a nașterii la un termen mai mic de 32 de săptămâni de sarcină complicată prin preeclampsie este operația cezariană, care reduce din riscul complicațiilor hipoxico-ischemice la nou-născut. După acest termen, modalitatea nașterii nu influențează semnificativ rezultatele neonatale.

### Concluzii

Debutul valorilor sporite ale presiunii arteriale la termenul de până la 28 de săptămâni de sarcină pentru o perioadă mai mare de 3 săptămâni, variabilitatea nictimerală a tensiunii arteriale cu mai mult de 30 mmHg, precum și depășirea valorii de 180 mmHg a presiunii arteriale sistolice au fost asociate cu un risc semnificativ sporit de complicații hipoxico-ischemice fetale și rezultate compromise neonatale în preeclampsie.

### Declarația de conflict de interese

Autorul declară lipsa conflictului de interese.

### Referințe / references

- Myatt L., Webster P. Vascular biology of preeclampsia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2008; 7: 375-384.
- Goulopoulou S. Maternal vascular physiology in preeclampsia. *Hypertension*, 2017, 70: 1066-1073.
- Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation and Management of High Blood Pressure in Adults, 2017. *American College of Cardiology*. Disponibil la adresa: [<http://professional.heart.org/hypertension>]. Accesat în septembrie 2018.
- Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. *Clinical guideline*, 2010. *National Institute for Health and Care Excellence*. Disponibil la adresa: [<http://nice.org.uk/guidance/cg107>]. Accesat în august 2018.
- Hypertension in pregnancy. *American College of Obstetricians and Gynecologists*, 2013. Disponibil la adresa: [<https://www.acog.org/Clinical-Guidance-and-Publications/Task-Force-and-Work-Group-Reports/Hypertension-in-Pregnancy>]. Accesat în septembrie 2018.
- Magee L. et al. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. Executive summary. *Journal of Obstetrics and Gynecology of Canada*, 2014; 36 (5): 416-438.
- Espinoza J. Pre-eclampsia: a maternal manifestation of a fetal adaptive response? *Ultrasound Obstetrics and Gynecology*, 2011; 38: 367-370.
- Brown C., Garovic V. Drug treatment of hypertension in pregnancy. *Drugs*, 2014; 74 (3): 283-296.
- Biran V., Verney C., Ferriero D. Perinatal cerebellar injury in human and animal models. *Neurology Research International*, 2012. Article ID 858929. Disponibil la adresa: [<http://doi.org/10.1155/2012/858929>]. Accesat în august 2018.
- Duckitt K., Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *British Medical Journal*, 2005; 330 (7491): 565.
- Lisoncova S., Joseph K. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *American Journal of Gynecology and Obstetrics*, 2013; 209 (6): 544-546.
- Sunshine Ph., Stevenson D., Benitz W., Hintz S., Druzin M. Epidemiology, pathophysiology and pathogenesis of fetal and neonatal brain injury. Neonatal encephalopathy: epidemiology and overview. *Fetal and neonatal brain injury*, 4<sup>th</sup> ed. 2016. Cambridge University Press, p. 2-7.
- Hankins D., Speer M. Defining the pathogenesis and pathophysiology of neonatal encephalopathy and cerebral palsy. *Obstetrics and Gynecology*, 2003; 18 (102): 628-636.
- Broeck V., Himpens E., Vanhaesebrouck P., Calders P., Ostra A. Influence of gestational age on the type of brain injury and neuromotor outcome in high-risk neonates. *European Journal of Pediatrics*, 2007; 169 (10): 1213-9.
- Steer P., Little M., Kold-Jensen T., Chapple J., Elliott P. Maternal blood pressure in pregnancy, birth weight, and perinatal mortality in first births: prospective study. *Best medical practice*, 2004; 329 (7478): 1312.
- Souza Rugolo L., Maria Bentlin M., Trindade C. Preeclampsia: effect on the fetus and newborn. *Neo Reviews*, 2011; 12 (4): 201-204.
- Hladunewich M., Karumanchi A., Lafayette R. Pathophysiology of the clinical manifestations of preeclampsia. *Clinical Journal of American Society of Nephrology*, 2007; 2 (3): 543-546.
- Adu-Bonsaffoh K., Ansong Antwi D., Gyan B., Amenyi Obed S. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of pre-eclampsia in Ghanaian women. *Best MC Physiology*, 2017; 17 (2): 1-7.

specific properties of the pregnancy. Superficial implantation of the foetal egg, in turn, causes vicious placentation with altered perfusion areas that induce local and systemic hypoxic-ischemic changes, including intrauterine foetal development retardation and oligoamnios. The severity of foetal involvement is proportional to the severity of utero-placental impairment. Practically, the defectuous utero-placental system in preeclampsia is the key moment in causing foetal injury. Therefore, the sooner during the pregnancy the foetus developmental delay and/or the oligoamnios is determined, the higher is the risk of foetal disorder [16, 17]. Recommended way of delivery in a period of less than 32 weeks of pregnancy complicated by preeclampsia is the caesarean section, which reduces the risk of hypoxic-ischemic complications in the newborn one. After this term, the way of delivery does not significantly affect neonatal outcomes.

### Conclusions

The onset of elevated blood pressure up to 28 weeks of pregnancy for a period longer than 3 weeks, the nycthemeral blood pressure variability by more than 30 mmHg and the excess over 180 mmHg of systolic blood pressure were associated with a significantly increased risk of foetal hypoxic-ischemic complications and neonatal compromised results in preeclampsia.

### Declaration of conflicting interests

The author declares lack of a conflict of interest.

ARTICOL DE CERCETARE

## Prevalența și impactul obezității în insuficiența cardiacă: riscuri și monitorizare timp de șase luni

Elena Bivol<sup>1\*</sup>, Livi Grib<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Disciplina cardiologie, Departamentul de medicină internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 26.08.2018  
Data acceptării spre publicare: 20.11.2018

**Autorul corespondent:**

Elena Bivol, doctorand  
Departamentul de medicină internă  
Disciplina cardiologie  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”  
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004  
e-mail: bivol.e@gmail.com

RESEARCH ARTICLE

## Prevalence and impact of obesity in heart failure: risks and six months follow up

Elena Bivol<sup>1\*</sup>, Livi Grib<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Discipline of cardiology, Department of internal medicine, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 26.08.2018  
Accepted for publication on: 20.11.2018

**Corresponding author:**

Elena Bivol, PhD fellow  
Department of internal medicine  
Discipline of cardiology  
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy  
165, Ștefan cel Mare si Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004  
e-mail: bivol.e@gmail.com

**Ce nu este, deocamdată, cunoscut la subiectul abordat**

În pofida efectelor adverse ale obezității asupra funcției cardiace, numeroase studii au raportat un prognostic mai bun la pacienții obezi cu insuficiență cardiacă. Cercetătorii sugerează că unii factori de confuzie ar putea avea un impact asupra prognosticului, deși „paradoxul” obezității a fost confirmat în majoritatea studiilor cardiovasculare.

**Ipoteza de cercetare**

De a determina prevalența, impactul prognostic și riscurile obezității la pacienții spitalizați cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție intermediară sau redusă.

**Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu**

Diabetul și sindromul cardiorenal sunt asociate cu un prognostic rezervat la pacienții cu insuficiență cardiacă. Ambele comorbidități se întâlnesc mai frecvent la pacienții obezi; totuși, prognosticul la șase luni a fost mai favorabil pentru persoanele supraponderale și obeze.

**What is not known yet, about the topic**

Despite the adverse effects of obesity on heart function, numerous studies reported better prognosis in obese heart failure patients. Investigators suggest that confounding factors may have an impact on prognosis, although the obesity paradox was consistent in most cardiovascular studies.

**Research hypothesis**

To determine the prevalence, risks and prognostic impact of obesity in hospitalized patients with mid-range or reduced ejection fraction heart failure.

**Article's added novelty on the scientific topic**

Diabetes and cardiovascular syndrome are associated with poor prognosis in patients with heart failure. Both comorbidities occur more frequently in obese patients; however, the prognosis at six months was more favorable for overweight and obese people.

**Rezumat**

**Introducere.** Insuficiența cardiacă este o problemă majoră de sănătate care duce la creșterea morbidității și mortalității. Prin urmare, identificarea și gestionarea factorilor de risc și a diagnosticului precoce al bolii ar trebui să fie o prioritate. În acest context, scopul studiului a fost determinarea preva-

**Abstract**

**Introduction.** Heart failure is a major health problem that leads to increased morbidity and mortality. Therefore, identification and management of risk factors and preclinical phases of the disease should be a priority. In this context the aim of the study was to determine the prevalence, risks

lenței, impactului prognostic și riscurilor obezității la pacienții spitalizați cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție intermediară sau redusă.

**Material și metode.** Au fost înrolați prospectiv 149 de pacienți. Insuficiența cardiacă a fost definită utilizând criteriile ghidului Societății Europene de Cardiologie din 2016. Au fost recrutați doar pacienți cu fracție de ejecție intermediară (40-49%) sau redusă (<40%).

**Rezultate.** Indicele masei corporale (IMC) crescut a fost un factor de risc pentru diabet și sindromul cardiorenal de tip 2. Comparativ cu persoanele cu greutate normală sau supraponderale (IMC de la 18,5 până la 29,9 kg/m<sup>2</sup>), pacienții obezi (IMC ≥30 kg/m<sup>2</sup>) au avut un risc relativ pentru diabet de 1,58 (95%CI 1,10 – 2,27, p<0,05). Riscul relativ pentru sindromul cardiorenal de tip 2 a fost de 1,28 (95%CI 0,94 – 1,74, p=0,12) în cazul pacienților obezi. La pacienții normoponderali, mortalitatea la șase luni a fost de 31,25%, comparativ cu 6,82%, la subiecții supraponderali și de 20,22% – la obezi; riscul relativ a fost de 1,42 (95%CI 0,69 – 2,93, p=0,34). Indicele crescut al masei corporale a fost un factor de risc pentru apariția accidentelor cardiovasculare: RR=2,02 (95%CI 0,85 – 4,79, p=0,1). Rata de re-spitalizare a fost de 66,29% la obezi, comparativ cu 43,75% la pacienții care nu sufereau de obezitate.

**Concluzii.** Obezitatea este prevalentă la pacienții cu insuficiență cardiacă. Deși acești pacienți au mai multe comorbidități, au rata mortalității și a re-spitalizării mai reduse decât subiecții normoponderali.

**Cuvinte cheie:** obezitate, insuficiență cardiacă, prognostic.

## Introducere

Insuficiența cardiacă (IC) este o problemă majoră de sănătate care este asociată cu creșterea morbidității și mortalității. De aceea, diagnosticul precoce al bolii, identificarea și managementul factorilor de risc ar trebui să fie o prioritate.

În 2016, peste 650 de milioane de adulți (cu vârsta de 18 ani și peste) din întreaga lume erau obezi. Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății din 2016, 39% dintre adulți (39% dintre bărbați și 40% femei) cu vârsta mai mare de 18 ani erau supraponderali, iar 13% (11% bărbați și 15% femei) aveau obezitate. În mare parte, această pandemie pare a fi declanșată de factori sociali și de mediu [1, 2]. Factorii primordiali pentru supraponderabilitate și obezitate includ sedentarismul și aportul caloric în exces.

Obezitatea este asociată cu prevalența crescută (până la 50%) a sindromului metabolic; prevalența lui crește treptat, odată cu creșterea indicelui masei corporale (IMC) [3]. De asemenea, obezitatea este cea mai frecventă cauză de insulinorezistență (IR), care este asociată cu dislipidemie, complicații cardiovasculare pe termen lung, inclusiv hipertensiune, alterarea toleranței la glucoză, steatoză hepatică și diabet zaharat tip 2 [4, 5].

Obezitatea și patologii asociate, cum ar fi boala cronică renală (BCR), sunt mai frecvente în cazul adulților defavorizați din punct de vedere socio-economic [6]. Aceste diferențe au

and prognostic impact of obesity in hospitalized patients with mid-range or reduced ejection fraction heart failure.

**Material and methods.** We prospectively enrolled 149 patients. Heart failure was defined using the European Society of Cardiology criteria, but only patients with mid-range (40-49%) or reduced ejection fraction (<40%) on echocardiography were recruited.

**Results.** Higher body mass index was a risk factor for diabetes and type 2 cardio-renal syndrome. Compared with persons who had normal weight or overweight (BMI, 18.5 to 29.9 kg/m<sup>2</sup>), the relative risk for diabetes was 1.58 (95%CI 1.10 to 2.27, p<0.05) for obese (BMI≥30 kg/m<sup>2</sup>). The relative risk for type 2 cardio-renal syndrome was 1.28 (95%CI 0.94 to 1.74, p=0.12) for obese patients. Six months mortality of lean heart failure patients was increased (31.25% vs. 6.82% and 20.22%) in overweight and obese subjects; the relative risk was 1.42 (95%CI 0.69 to 2.93, p=0.34). Higher body mass index was a risk factor for cardiovascular events occurrence: RR=2.02 (95%CI 0.85 to 4.79, p=0.1). The rehospitalization rate was 66.29% in obese vs. 43.75% in non-obese patients.

**Conclusions.** Obesity is common for heart failure patients. Such patients have more comorbidities but lower mortality and re-hospitalization rate comparative to lean subjects.

**Key words:** obesity, heart failure, prognosis

## Introduction

Heart failure is a major health problem that leads to increased morbidity and mortality. Therefore, identification and management of risk factors and preclinical phases of the disease should be a priority.

In 2016, over 650 million adults (18 years and older) worldwide were obese. According to WHO (World Health Organization) data, 39% of adults (39% of men and 40% of women) aged 18 years and over were overweight in 2016, and 13% (11% of men and 15% of women) were obese. This emerging pandemic is largely thought to be triggered by sociologic and environmental factors [1, 2]. The driving forces for overweight and obesity include increasing sedentary lifestyles with physical inactivity and excess compact caloric consumption.

Obesity is associated with an increased prevalence (up to 50%) of the metabolic syndrome; the prevalence is increased on a graded scale based on increasing body mass index (BMI) [3]. Obesity is also the most common cause of insulin resistance (IR), which is associated with dyslipidemia, long-term cardiovascular complications, including hypertension, prediabetes (impaired glucose tolerance), fatty liver disease, and overt type 2 diabetes mellitus [4, 5].

Obesity and associated medical problems such as chronic kidney disease (CKD) are more prevalent in socioeconomically deprived adults [6]. These disparities are also evidenced

fost observate și în prevalența crescută a diabetului și a hipertensiunii [7].

Toți factorii menționați contribuie la relația mai evidentă dintre obezitate și dezvoltarea precoce a bolii renale și a diabetului [3, 8, 9] și subliniază necesitatea intervenției pentru prevenirea acestor complicații [1, 2, 10].

În acest context, a fost investigată relația obezității cu prognosticul insuficienței cardiace în comunitate. Scopul studiului a fost de a determina prevalența, impactul prognostic și riscurile obezității la pacienții spitalizați cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție intermediară și redusă.

### Material și metode

A fost evaluată eligibilitatea a 176 de pacienți cu insuficiență cardiacă. Ulterior, 27 dintre ei au fost excluși din studiu (7 au avut patologie renală primară, 9 au refuzat participarea în studiu, iar în 11 cazuri algoritmul de examinare a fost incomplet). În consecință, 149 de pacienți cu insuficiență cardiacă, spitalizați în secțiile de Cardiologie a Spitalului Municipal „Sfânta Treime” au fost înrolați prospectiv în perioada 1 decembrie 2015 – 31 mai 2018.

Insuficiența cardiacă a fost definită în baza criteriilor Ghidului Societății Europene de Cardiologie din 2016, însă, au fost recrutați doar pacienții cu fracție de ejeție intermediară (40-49%) sau redusă (<40%). Obezitatea a fost definită conform criteriilor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), pentru IMC mai mare sau egal cu 30 kg/m<sup>2</sup>. Concomitent, a fost măsurată circumferința abdominală (CA) și grosimea pliului cutanat în regiunea crestei iliace anterioare. Frația de ejeție a ventriculului stâng a fost apreciată prin metoda Teilholz.

De asemenea, a fost evaluat nivelul peptidului natriuretic cerebral (NT pro BNP) și insulina serică prin metoda imunochimică cu detecție prin electrochemiluminiscență ECLIA; glucoza – prin metoda spectrofotometrică; creatinina serică – prin metoda cinetică Jaffe, fără deproteinizare; cistatina C – prin metoda nefelometrică (kit standard *Roche Diagnostics*, Elveția), cu ajutorul analizatorului Cobas 6000 Hitachi (*Roche Diagnostics*, Elveția) la laboratorul Synevo. HOMA-IR (rezistența la insulină) a fost calculată în baza glicemiei și insulinei *à jeun*, după formula (1):

$$\text{HOMA-IR} = \text{insulină } (\mu\text{U/ml}) \times \text{glucoză } (\text{mg/dL}) / 405 \quad (1)$$

Rata de filtrare glomerulară a fost calculată, utilizând ecuația CKD-EPI creatinină-cistatină C (2012).

Sindromul cardio-renal (CRS) a fost considerat la o GFR <60 ml/min/m<sup>2</sup>, în conformitate cu recomandările conferinței de consens ADQI (*Acute Dialysis Quality Initiative*) [11].

Criterii de includere:

- FEVS ≤49%;
- lipsa afectării renale (BCR) sau debutul documentat al insuficienței cardiace precede debutului afectării renale;
- acordul informat al pacientului;
- vârsta de peste 18 ani.

Criteriile de excludere:

- prezența patologiei renale primare (afecțiuni renale con-

in the increased prevalence of diabetes and hypertension in these populations [7].

These factors all contribute to the increasingly recognized relationship between obesity and the early development of kidney disease and diabetes [3, 8, 9], and underscore the importance of emerging interventions to prevent the development of these chronic diseases [1, 2, 10].

In this context, the relation of obesity with the heart failure prognosis in a community-based sample was investigated. The aim of the study was to determine the prevalence, risks and prognostic impact of obesity in hospitalized patients with mid-range or reduced ejection fraction heart failure.

### Material and methods

Were assessed for eligibility 176 heart failure subjects; 27 of them were excluded (7 had primary renal disease, 9 subjects declined to participate and in 11 patients the examination algorithm was incomplete). Consequently, 149 patients hospitalized for heart failure (HF) at the Cardiology Departments of “Sfanta Treime” Municipal Hospital were prospectively enrolled from December 1, 2015 to May 31, 2018.

HF was defined using the European Society of Cardiology criteria, but only patients with mid-range (40-49%) or reduced ejection fraction (<40%) on echocardiography were recruited. Obesity was defined according to World Health Organization (WHO) criteria, when BMI was greater than or equal to 30 kg/m<sup>2</sup>. We measured also abdominal circumference (AC) and plicometry in the region of *cristae iliaca anterior*. Left ventricle ejection fraction was measured by Teilholz method.

We assessed brain natriuretic peptide level (NT pro BNP) by electrochemiluminescence detection (ECLIA) immunochemical method, insulin – by electrochemiluminescence detection, cystatine C – by nephelometric method; creatinine – by Jaffe kinetic method without deproteinization, glucose – by spectrophotometric method (standard kit *Roche Diagnostics*, Switzerland), with the use of analyzer Cobas 6000 Hitachi (*Roche Diagnostics*, Switzerland) at Synevo Laboratory.

HOMA-IR (insulin resistance) was calculated using the fasting glucose and insulin levels according to the formula (1):

$$\text{HOMA-IR} = \text{insulin } (\mu\text{U/mL}) \times \text{glucose } (\text{mg/dL}) / 405 \quad (1)$$

Glomerular filtration rate eGFR was estimated using CKD-EPI creatinine-cystatine C (2012) equation.

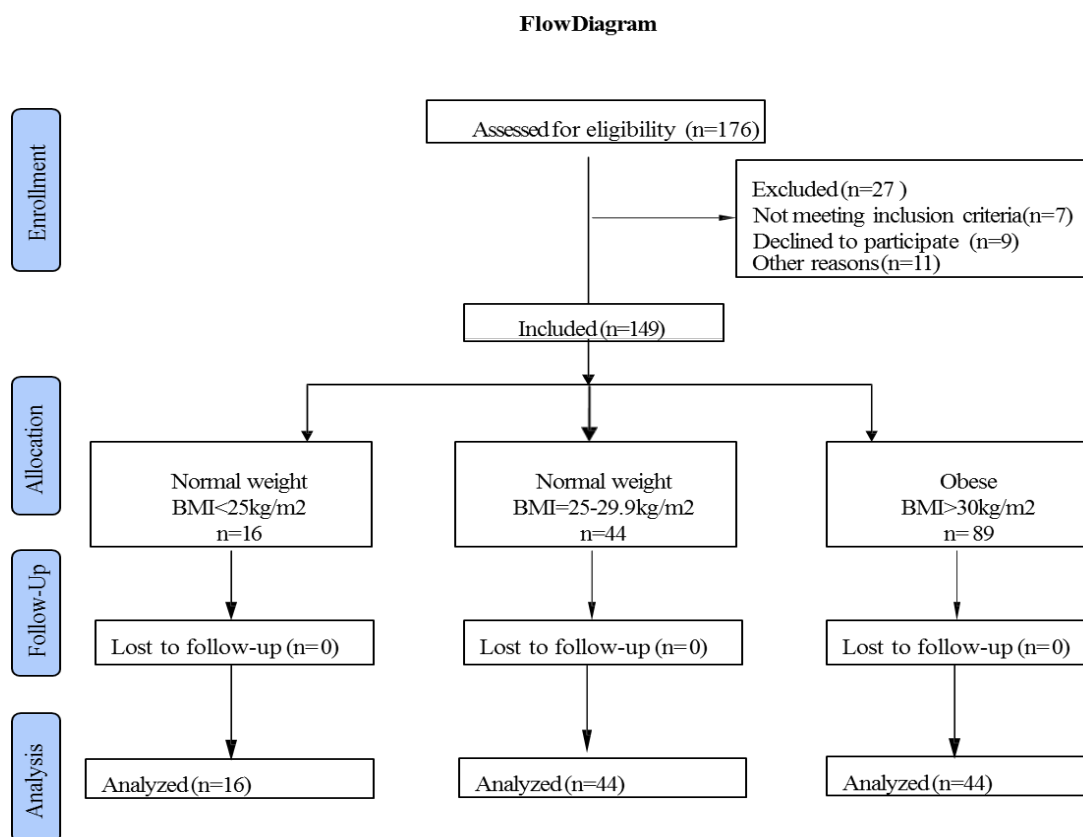
Cardio-renal syndrome (CRS) was considered at GFR <60 ml/min/m<sup>2</sup>, according to the Acute Dialysis Quality Initiative consensus conference recommendations [11].

Inclusion criteria were:

- LV EF ≤49%;
- lack of renal impairment or documented onset of heart failure precedes the onset of renal impairment;
- patient informed consent;
- age over 18 years.

Exclusion criteria were:

- presence of primary kidney pathology (congenital kidney disease or kidney disorder beginning before cardiac pathology);



**Fig. 1** Diagrama de flux a studiului.

**Fig. 1** Study chart flow.

genitale sau afecțiuni renale, care au debutat înaintea patologiei cardiace);

- patologie renală inflamatorie, traumatică (care nu poate fi explicată prin prezența ICC);
- tumori maligne;
- tratament cu steroizi;
- pacienți cu evenimente cardio- sau cerebrovasculare acute;
- afecțiuni psihiatrice sau demență;
- refuzul pacientului.

Subiecții au fost monitorizați timp de 6 luni (rata mortalității, rata de re-spitalizare, durata spitalizării și rata accidentelor CV la 6 luni).

Protocolul cercetării a fost aprobat de Comitetul de Etică a Cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (procesul verbal nr. 11 din 09.12.2015). Toți participanții au fost informați și a fost obținut consimțământul lor în scris, în conformitate cu Declarația de la Helsinki.

Prelucrarea statistică a datelor a fost efectuată utilizând softul SPSS 20. A fost calculată media aritmetică ± eroarea standard. Pentru a testa diferența semnificativă a parametrilor studiați, a fost aplicat testul t-Student bicaudal. Pragul de semnificație:  $p < 0,05$ .

## Rezultate

Diagrama CONSORT a studiului este redată în Figura 1. Valorile parametrilor studiați, în funcție de loturi, sunt prezentate în Tabelul 1.

- inflammatory, traumatic kidney disease (which cannot be explained by the presence of HF);
- malignant tumors;
- steroid treatment;
- patients with acute cardiac and/or cerebrovascular events;
- psychiatric and/or dementia disorders;
- patient's refusal.

The groups were monitored for 6 months (mortality rate; rehospitalization rate, hospital length of stay and 6 months CV events).

All experimental protocols were approved by the Research Ethics Committee of the *Nicolae Testemițanu* State University of Medicine and Pharmacy (minutes no. 11 from 09.12.2015). All the participants were fully informed about the study and gave their written consent in agreement with the Declaration of Helsinki.

Statistical processing was done using the SPSS 20 software. Arithmetic mean ± standard error was calculated. To test the significant difference between the studied indices of the compared groups, two tailed unpaired t-Student statistical test was applied. Significance threshold of  $p < 0.05$  were used.

## Results

The CONSORT chart flow of the study is presented in Figure 1. The sample characteristics and comparison between patients with and without obesity are summarized in Table 1.

Participanții studiului au fost preponderent bărbații (51,15%), supraponderali (29,53%) sau obezi (59,73%), care au avut clasa funcțională NYHA II-IV (100%). Vârsta medie a eșantionului a fost de 65 de ani, cu un interval de la 34 până la 85 de ani. Nu au existat diferențe semnificative de vârstă între grupuri (64,88±2,59 ani la normoponderali vs. 64,60±1,52 ani la supraponderali vs. 65,18±1,04 ani la obezi, p>0,05).

Două treimi dintre bărbați și jumătate dintre femeile implicate în studiu au fost obezi. Prevalența obezității a fost mai mare la bărbați (57,3% față de 42,7%). O greutate normală (IMC <25 kg/m<sup>2</sup>) a fost apreciată în 16 (10,73%) cazuri, supraponderabilitatea (IMC de 25-29,9 kg/m<sup>2</sup>) a fost apreciată în 44 (29,53%) de cazuri, iar 89 (59,73%) dintre participanții stu-

Overall, the study participants were mainly male (51.15%), overweight (29.53%) or obese (59.73%), and had NYHA functional class of II-IV (100%). The mean age of the total sample was 65 years with a range of 34 to 85 years. There were no significance age differences between groups (64.88±2.59 y.o. vs. 64.60±1.52 y.o. vs. 65.18±1.04 y.o, p>0.05).

Two thirds of the men and half the women in our sample were obese. The prevalence of obesity was higher in men (57.3% vs. 42.7%). We evaluated the body weight according to WHO classification: normal weight (BMI <25 kg/m<sup>2</sup>) was appreciated in 16 (10.73%) cases, overweight (BMI of 25-29.9 kg/m<sup>2</sup>) was appreciated in 44 (29.53%) cases and 89 (59.73%) of the study participants were obese. The majori-

**Table 1.** Compararea pe loturi a parametrilor studiați.

**Table 1.** Characteristics of parameters according to study groups.

Study parameters <i>Parametri studiați</i>	BMI<25 kg/m <sup>2</sup> <i>IMC&lt;25 kg/m<sup>2</sup></i>	BMI 25-30 kg/m <sup>2</sup> <i>IMC 25-30 kg/m<sup>2</sup></i>	BMI≥30 kg/m <sup>2</sup> <i>IMC≥30 kg/m<sup>2</sup></i>	P
Patients, n (%) <i>Pacienți, n (%)</i>	16 (10,73)	44 (29,53)	89 (59,73)	NA
Age, years <i>Vârsta, ani</i>	64,88±2,59	64,60±1,52	65,18±1,04	>0,05
Male, n (%) <i>Bărbați, n (%)</i>	7 (43,75)	31 (70,45)	51 (57,3)	NA
BMI, kg/m <sup>2</sup> <i>IMC, kg/m<sup>2</sup></i>	22,94±0,45	27,88±0,235	35,93±0,53	<0,001
Abdominal circumference, cm <i>Circumferința abdominală, cm</i>	83,76±2,67	98,07±1,79	116,21±1,71	<0,001
Plicometry, mm <i>Plicometrie, mm</i>	26,41±2,73	32,53±1,60	48,67±1,44	<0,001
Diabetes mellitus <i>Diabet zaharat</i>	5 (31,25)	18 (40,91)	54 (60,67)	<0,01
Insuline, μU/mL <i>Insulina, μU/mL</i>	16,55±3,01	17,12±2,56	21,22±2,10	>0,05
HOMA-IR	6,92±2,53	5,94±1,04	8,47±1,30	>0,05
NT pro-BNP, pg/mL	2650,39±650,71	4039,07±802,25	4761,97±689,44	>0,05
LVEF, % <i>FEVS, %</i>	40,53±1,51	39,93±1,14	40,53±0,79	>0,05
Cystatine C, mg/dl <i>Cistatina C, mg/dl</i>	1,47±0,12	1,35±0,06	1,59±0,064	<0,01
Creatinine, mg/dl <i>Creatinina, mg/dl</i>	1,06±0,20	1,08±0,07	1,15±0,06	NA
eGFR, ml/min/m <sup>2</sup> <i>RFGe, ml/min/m<sup>2</sup></i>	61,65±5,77	63,49±2,95	55,64±2,19	<0,05
Cardiorenal syndrome, n (%) <i>Sindrom cardiorenal, n (%)</i>	7 (43,75)	21 (47,73)	55 (61,79)	>0,05
6 mo mortality, n (%) <i>Mortalitatea la 6 luni, n (%)</i>	5 (31,25)	3 (6,82)	18 (20,22)	>0,05
6 mo rehospitalization, n (%) <i>Rata de re-spitalizare la 6 luni, n (%)</i>	7 (43,75)	13 (29,55)	36 (40,44)	<0,01
Hospital length of stay, days <i>Durata spitalizării, zile</i>	15,35±4,65	9,43±1,69	10,80±1,22	>0,05
6 mo CV events, n (%) <i>Accidente vasculare la 6 luni, n (%)</i>	2 (12,5)	4 (9,1)	18 (20,22)	>0,05

Note: continuous data are presented as mean ± standard error. NA – statistical test not applied.

Notă: datele de tip continuu sunt prezentate drept medie ± eroare standard. NA – test statistic neaplicat.



diului au fost obezi. Majoritatea pacienților obezi, 51 (34,2%), au avut un IMC de 30,0-34,9 kg/m<sup>2</sup>. În 20 (13,4%) de cazuri, IMC a fost de 35,0-39,9 kg/m<sup>2</sup>, în timp ce obezitatea morbidă (IMC >40 kg/m<sup>2</sup>) a fost prezentă la 18 (12,08%) subiecți. Valoarea medie a IMC a fost de 22,94±0,45 kg/m<sup>2</sup> în lotul cu greutate normală, de 27,88±0,23 kg/m<sup>2</sup> – în grupul cu supraponderabilitate și de 35,93±0,53 kg/m<sup>2</sup> – la subiecții obezi.

Pacienții din studiu au fost chestionați în privința modificărilor ponderale din ultimul an, unde 42 (28,18%) dintre pacienții obezi vs. 24 (16,1%) dintre cei fără obezitate nu au raportat modificări ale greutății; 35 (23,49%) dintre pacienții obezi vs. 34 (22,81%) dintre pacienții fără obezitate au raportat o scădere ponderală și doar 14 (9,38%) față de 2 (1,34%) subiecți au raportat o creștere în greutate. Media modificărilor ponderale neintenționate a fost de 7,29 kg la pacienții obezi, comparativ cu 6,04 kg la cei fără obezitate.

Circumferința taliei a fost majorată în ambele grupuri de studiu, dar mai semnificativ la pacienții obezi (116,21±1,71 cm față de 94,02±1,69 cm, p<0,001). Pliul cutanat din regiunea crestei iliace anterioare a fost de 48,67±1,44 mm la cei obezi și de 30,80±1,42 mm la subiecții fără obezitate.

Din totalul de 149 de pacienți, 87 (58,4%) au avut concomitent și diabet. Prevalența diabetului zaharat a crescut odată cu creșterea indicelui de masă corporală: 54 (60,67%) – în grupul de pacienți obezi, comparativ cu 18 (40,91%) – la pacienții supraponderali și 5 (31,25%) – la pacienții cu greutate normală. Valoarea crescută a IMC a fost un factor de risc pentru diabetul zaharat la pacienții cu IC, comparativ cu persoanele cu greutate normală sau supraponderală (IMC de la 18,5 până la 29,9 kg/m<sup>2</sup>), riscul relativ pentru diabet la persoanele obeze (IMC ≥30 kg/m<sup>2</sup>) a fost de 1,58 (95%CI 1,10 – 2,27, p<0,05).

Cum era de așteptat, parametrii metabolici, de asemenea, au avut valori crescute în lotul cu obezitate. Nivelul insulinei a fost de 16,55±3,01 μU/ml în grupul cu greutate normală, de 17,12±2,56 μU/ml – în supraponderabilitate, comparativ cu 21,22±2,10 μU/ml – la subiecții obezi (p>0,05). HOMA-IR a fost de 6,92±2,53 la normoponderali, comparativ cu 5,94±1,04 și 8,47±1,30, respectiv, în restul cazurilor (p>0,05).

Trebuie să remarcăm că, în pofida greutății normale sau a supraponderabilității, pacienții cu insuficiență cardiacă implicați în studiu nu au fost sănătoși din punct de vedere metabolic. Circumferința abdominală a fost de 83,76±2,67 cm pentru un IMC mai mic de 25 kg/m<sup>2</sup> și de 98,07±1,79 cm, pentru un IMC între 25 și 30 kg/m<sup>2</sup> (p<0,001). Diabetul a fost observat la 5 (29,41%) pacienți cu greutate normală și la 18 (41,86%) pacienți supraponderali. Rezistența la insulină, de asemenea, a fost frecventă la pacienții cu insuficiență cardiacă fără obezitate; HOMA-IR a avut valori de 6,92±2,53 la normoponderali și de 5,94±1,04 la pacienții supraponderali.

Toți participanții studiului au avut anamnezic de patologie cardiovasculară. Vârsta de debut a patologiei CV a fost de 49,04 ani în obezitate și de 50,16 ani la pacienții non-obezi, cu o durată medie a bolii de 16,13 vs 14,76 ani. Prevalența hipertensiunii a fost de 75 (82,3%) cazuri în rândul pacienților obezi și de 42 (70%) – la cei fără obezitate.

Analizând parametrii insuficienței cardiace, s-a constatat că subiecții normo- și supraponderali au fost stratificați, pre-

ty of the obese patients 51 (34.2%) had a BMI of 30-34.9 kg/m<sup>2</sup>, in 20 (13.4%) cases the BMI was 35-39.9 kg/m<sup>2</sup>, while morbid obesity (BMI >40 kg/m<sup>2</sup>) was present in 18 (12.08%) subjects. The mean BMI was about 22.94±0.45 kg/m<sup>2</sup> in normal weight group; 27.88±0.23 kg/m<sup>2</sup> in overweight group and 35.93±0.53 kg/m<sup>2</sup> in obese subjects. We questioned the study patients about the weight changes during the last year, 42 (28.18%) of the obese patients vs. 24 (16.1%) of the non-obese reported no weight changes, 35 (23.49%) of the obese patients vs. 34 (22.81%) of the non-obese reported weight loss, and only 14 (9.38%) vs. 2 (1.34%) subjects reported weight gain. The average of the non-intentional weight changes was of 7.29 kg in obese vs. 6.04 kg in non-obese.

The abdominal circumference was high in both groups, but more significant in obese patients (116.21±1.71 cm vs. 94.02±1.69 cm, p<0.001). The skin fold in the iliac anterior region was 48.67±1.44 mm in obese and 30.80±1.42 mm in non-obese subjects.

Of a total of 149 patients, 87 (58.4%) concomitantly had diabetes. The prevalence of diabetes mellitus increased with increasing body-mass index, 54 (60.67%) in obese group, 18 (40.91%) in overweight patients and 5 (31.25%) in normal weight patients. Higher BMI was a risk factor for diabetes in HF patients, compared with persons who had normal weight or overweight (BMI, 18.5 to 29.9 kg/m<sup>2</sup>), the relative risk for diabetes was 1.58 (95%CI 1.10 to 2.27, p<0.05) for obese (BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup>).

As expected, other metabolic parameters were also higher in the obese group, insulin level was 16.55±3.01 μU/mL in normal weight group, 17.12±2.56 μU/mL in overweight vs. 21.22±2.10 μU/mL in obese subjects (p>0.05) and HOMA-IR was 6.92±2.53 in normal weight vs. 5.94±1.04 and 8.47±1.30 in the rest (p>0.05).

We have to notice that despite to normal or over-weight the heart failure patients involved in the study were no metabolically healthy, the abdominal circumference was 83.76±2.67 cm for a BMI of less than 25 kg/m<sup>2</sup> and 98.07±1.79 cm for a BMI between 25 and 30 kg/m<sup>2</sup> (p<0.001). Diabetes was observed in 5 (29.41%) normal weight and 18 (41.86%) overweight patients. Insulin resistance was also very common in non-obese heart failure patients; HOMA-IR was 6.92±2.53 in normal-weight and 5.94±1.04 in over weight patients.

All of the involved subjects had previous cardiovascular disease. The age of CVD onset was 49.04 y.o. in obese and 50.16 y.o. in non-obese group, with mean disease duration of 16.13 vs. 14.76 years. The hypertension prevalence was 75 (82.3%) among obese patients and 42 (70%) in non-obese.

Investigating heart failure parameters we observed that normal-weight an overweight patients were more likely to be classified as NYHA II/III while obese patients were classified mainly as NYHA III/IV. There was no difference in left ventricle ejection fraction between groups 40.53±1.51% vs. 39.93±1.14% and 40.53±0.79% respectively (p>0.05). NT pro-BNP level was higher in obese group 4761.97±689.44 pg/mL vs. 2650.39±650.71 pg/mL in normal weight and 4039.07±802.25 pg/mL, respectively (p<0.05).

ponderent, conform clasei funcționale NYHA II/III, în timp ce pacienții obezi au fost clasificați, preponderent, NYHA III/IV. Nu au existat diferențe a fracției de ejeție a ventriculului stâng între grupuri:  $40,53 \pm 1,51\%$ , comparativ cu  $39,93 \pm 1,14\%$  și, respectiv,  $40,53 \pm 0,79\%$  ( $p > 0,05$ ). Nivelul NT pro-BNP a fost mai mare în grupul cu obezitate ( $4761,97 \pm 689,44$  pg/ml), comparativ cu pacienții normoponderali ( $2650,39 \pm 650,71$  pg/ml) și ( $4039,07 \pm 802,25$  pg/ml) la supraponderali ( $p < 0,05$ ).

Prevalența comorbidităților cardiace și renale a fost în continuă creștere. Afectarea renală a fost una dintre cele mai frecvente patologii în IC. Pe de altă parte, mortalitatea cardiovasculară (CV) la pacienții cu boală cronică renală (BCR) poate atinge 40% [11]. Afectarea cardiorenală (disfuncția concomitentă, cardiacă și renală), în orice context, este asociată cu creșterea mortalității și morbidității. Sindromul cardiorenal (CRS), în absența unei definiții general acceptate, a fost, anterior, considerat drept disfuncție renală, secundară disfuncției cardiace cronice (de exemplu, IC). Această definiție nu a explicat multitudinea de situații, în care disfuncțiile cardiace și renale coexistă. În 2008, Ronco *et al.*, a propus divizarea sindromului în cinci tipuri, clasificare recomandată în raportul Conferinței de Consens ADQI (*Acute Dialysis Quality Initiative*) (2009) [11], pentru a sublinia diferența mecanismelor patogenice ale SCR și pentru a defini disfuncția de organ primară sau secundară.

A fost evaluată funcția renală pentru a determina prevalența sindromului cardiorenal de tip 2 la pacienții cu insuficiență cardiacă. Nivelul mediu al cistatinei C a fost de  $1,59 \pm 0,064$  mg/l la obezi și de  $1,38 \pm 0,05$  mg/l la subiecții fără obezitate. Nivelul creatininei a fost de  $1,15 \pm 0,06$  mg/dl vs.  $1,08 \pm 0,07$  mg/dL ( $p < 0,01$ ).

Rata filtrării glomerulare, estimată prin ecuația CKD-EPI, în baza creatininei serice și cistatinei C (2012), a fost mai mică în grupul cu obezitate ( $55,64 \pm 2,19$  ml/min/m<sup>2</sup>), comparativ cu ( $62,97 \pm 2,65$  ml/min/m<sup>2</sup>) restul eșantionului ( $p < 0,05$ ). Valoarea crescută a IMC a fost un factor de risc pentru sindromul cardiorenal de tip 2. Sindromul cardiorenal a fost mai prevalent la obezi (55; 61,79%), comparativ cu 21 (47,73%), la supraponderali și cu 7 (43,75%) cazuri – în lotul cu IMC mai mic de 25 kg/m<sup>2</sup>. Riscul relativ pentru sindromul cardiorenal de tip 2 a fost de 1,28 (95%CI 0,94 – 1,74,  $p = 0,12$ ) pentru pacienții obezi.

Pacienții au fost monitorizați timp de 6 luni. Pe parcursul monitorizării, au survenit 26 de decese (cauză cardiovasculară – 26 de cazuri, cauză non-cardiovasculară – 0). Dintre acestea, 18 decese au survenit la pacienții obezi, 3 – la pacienții supraponderali și 5 – la pacienții cu greutate normală. Rata mortalității la șase luni a pacienților cu IC a fost de 5 (31,25%) pentru IMC < 25 kg/m<sup>2</sup> față de 18 (20,22%), pentru IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>. Cea mai mică rată a mortalității, de 3 (6,82%) cazuri, a fost observată la subiecții supraponderali, riscul relativ fiind de 1,42 (95%CI 0,69 – 2,93,  $p = 0,34$ ). Valoarea crescută a IMC a fost un factor de risc pentru apariția accidentelor CV; 2 (12,5%) pacienți cu greutate normală față de 4 (9,1%) pacienți supraponderali și 18 (20,22%), respectiv, au suportat accidente CV până la 6 luni, RR=2,02 (95%CI 0,85 – 4,79,  $p = 0,1$ ). Rata de re-spitalizare a fost de 40,44% în cazul pacienților obezi,

The prevalence of cardiac and renal comorbidity is steadily increasing. Renal impairment is one of the most common comorbidity in HF. On the other hand, cardiovascular mortality (CV) in patients with chronic kidney disease (CKD) reaches 40% [11]. In any context, cardio-renal impairment (combined heart and renal dysfunction) has high mortality and morbidity. Cardio-renal syndrome (CRS), in the absence of a generally accepted definition, was previously seen as renal dysfunction secondary to chronic cardiac dysfunction (e.g., HF). This definition failed to explain the multitude of situations where cardiac and renal dysfunctions coexist. In 2008, Ronco *et al.* proposed dividing the syndrome into five types, classification recommended in the report of the 2009 Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Consensus Conference [11], in order to emphasize the different pathogenic pathways of CRS and to define primary or secondary organic dysfunction.

We assessed renal function in order to determine the prevalence of type 2 cardio-renal syndrome in heart failure patients. The mean cystatine C level was  $1.59 \pm 0.64$  mg/l in obese and  $1.38 \pm 0.05$  mg/l in non-obese group, the creatinine level was  $1.15 \pm 0.06$  mg/dl vs.  $1.08 \pm 0.07$  mg/dl ( $p < 0.01$ ).

The glomerular filtration rate estimated using CKD-EPI creatinine-cystatin C (2012) equation was lower in obese group  $55.64 \pm 2.19$  ml/min/m<sup>2</sup> vs.  $62.97 \pm 2.65$  ml/min/m<sup>2</sup> ( $p < 0.05$ ). Higher BMI was a risk factor for type 2 cardio-renal syndrome. The cardio-renal syndrome was more prevalent 55 (61.79%) in obese vs. 21 (47.73%) in overweight and 7 (43.75%) for a BMI less than 25 kg/m<sup>2</sup>. The relative risk for type 2 cardio-renal syndrome was 1.28 (95%CI 0.94 to 1.74,  $p = 0.12$ ) for obese patients.

We monitored our patients for 6 months. A total of 26 deaths occurred during the mean follow-up (cardiac death – 26 cases, noncardiac – 0 cases); 18 deaths occurred in obese patients, 3 – in overweight and 5 – in normal weight patients. Six months mortality of HF patients was increased 5 (31.25%) for BMI < 25 kg/m<sup>2</sup> vs. 18 (20.22%) for BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>. The lowest mortality rate 3 (6.82%) was noticed for overweight subjects, the relative risk was 1.42 (95%CI 0.69 to 2.93,  $p = 0.34$ ). Higher BMI was a risk factor for CV events occurrence RR=2.02 (95%CI 0.85 to 4.79,  $p = 0.1$ ). Two (12.5%) normal weight patients vs. 4 (9.1%) overweight patients and 18 (20.22%) patients, respectively, had an acute CV event at 6 months. The re-hospitalization rate was 40.44% in obese vs. 43.75% in normal and 29.55% in overweight patients. As well, the length of stay was shorter for overweight  $9.43 \pm 1.69$  days and obese group  $10.80 \pm 1.22$  days, comparative to  $15.35 \pm 4.65$  days in normal weight subjects ( $p > 0.05$ ).

## Discussion

A gradual decline in mortality from heart failure over the last decades is largely attributable to screening programs, early diagnosis and individualized approach.

In our study, the obesity prevalence was quite high (59.73%). Obesity was a predictor of better survival in patients with midrange or reduced ejection fraction heart failure.

față de 43,75% – în cazul pacienților normoponderali și de 29,55% – la cei supraponderali. De asemenea, durata medie a spitalizării a fost mai mică în cazul subiecților supraponderali ( $9,43 \pm 1,69$  zile), comparativ cu  $10,80 \pm 1,22$  zile în grupul cu obezitate și cu  $15,35 \pm 4,65$  zile – la subiecții cu greutate normală ( $p > 0,05$ ).

### Discuții

În ultimele decenii, se observă o scădere graduală a mortalității în insuficiența cardiacă, fapt ce se datorează, în mare parte, programelor de screening, diagnostic precoce și management individualizat.

În studiul nostru, prevalența obezității a fost destul de ridicată (59,73%). Obezitatea a fost un predictor favorabil pentru supraviețuirea pacienților cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție intermediară sau redusă.

Studiile epidemiologice au arătat o relație strânsă între obezitate și prevalența insuficienței cardiace. Rezultatele studiului *Framingham Heart* (5881 de participanți) au demonstrat că, pentru fiecare creștere a indicelui masei corporale cu  $1 \text{ kg/m}^2$ , riscul de IC a crescut cu 5% la bărbați și cu 7% la femei pe parcursul a 14 ani de monitorizare [12]. În pofida efectelor negative ale obezității asupra funcției cardiace, numeroase studii au observat că pacienții obezi cu IC, au un prognostic mai bun decât pacienții normoponderali [13].

Rezultatele studiului nostru au fost similare celor obținute de Horwich, care a descris, pentru prima dată, „paradoxul obezității” în insuficiența cardiacă [14]. El a demonstrat că pacienții cu IC și deficit ponderal au avut cel mai rezervat prognostic, urmat, îndeaproape, de pacienții cu IMC normal, în timp ce la pacienții supraponderali a fost înregistrat cel mai favorabil prognostic, urmat de pacienții obezi. Într-un studiu pe 209 de subiecți cu IC avansată, Lavie a demonstrat că, pentru fiecare creștere a masei grase corporale cu 1%, rata accidentelor CV a scăzut cu 13% [15, 16]. Un studiu recent a demonstrat că atât creșterea IMC, cât și a circumferinței taliei la pacienți cu IC, au fost asociate cu supraviețuirea mai bună, lipsită de accidente CV [16].

Cercetătorii sugerează că ar putea exista unii factori de confuzie, cu un impact asupra prognosticului, deși „paradoxul” obezității a fost prezent în majoritatea studiilor CV. În studiul nostru, vârsta mai înaintată, sexul feminin, clasa funcțională NYHA III/IV (comparativ cu clasa II), nivelele mai ridicate ale NT proBNP și cistatina C, precum și prezența sindromului cardiorenal, au fost asociate cu creșterea mortalității la 6 luni. A fost analizată influența a două dintre cele mai importante comorbidități, asociate cu prognostic nefavorabil la pacienții cardiaci: diabetul zaharat și sindromul cardiorenal. Deși ambele patologii au fost mai rar întâlnite la subiecții slabi (31,25% față de 60,67% pentru diabet și 43,75% față de 61,79% pentru sindromul cardiorenal), prognosticul a fost mai rezervat în acest grup, ceea ce confirmă, încă o dată, rolul protector al supraponderabilității și obezității.

### Concluzii

Obezitatea și supraponderabilitatea sunt foarte răspândite la pacienții cu insuficiență cardiacă. Supraponderabilitatea

Overall epidemiological studies showed a strong relationship between obesity and heart failure prevalence, the results of the Framingham Heart Study (5,881 participants) demonstrated that for every  $1 \text{ kg/m}^2$  increase in BMI, the risk of HF during a 14-year follow-up increased by 5% in men and 7% in women [12]. Despite the well-established adverse effects of obesity on heart function, numerous studies have suggested that obese patients with HF have a better prognosis than normal BMI patients [13].

The results of our study were similar to those obtained by Horwich, who described for the first time the “obesity paradox” in heart failure [14]. He demonstrated that the worst prognosis occurred in underweight HF patients, followed closely by patients with “normal” BMI, while the best HF prognosis occurred in overweight patients, followed by obese patients. In a study of 209 advanced HF subjects, Lavie demonstrated that for every 1% increase in body fat, there was a 13% independent reduction in major CV events [15, 16]. A recent study demonstrated that both higher BMI and higher waist circumference were associated with better event-free survival in HF [16].

Investigators suggest that confounding factors may have an impact on prognosis, although the obesity paradox was consistent in most CV studies. In our study older age, female gender, NYHA functional class III/IV (vs. class II), higher NT proBNP and cystatine C levels, and the presence of the cardio-renal syndrome were associated with an increase in risk for 6 months mortality. We analyzed the influence of the two most important comorbidities that are associated with poor outcome in CV patients: diabetes and cardio-renal syndrome. Both were less prevalent in lean subjects (31.25% vs. 60.67% for diabetes and 43.75% vs. 61.79% for cardio-renal syndrome), this confirms once again the protective role of overweight and obesity.

### Conclusions

Obesity and overweight were very prevalent in heart failure patients. Overweight is associated with better outcome, lower 6 months mortality, lower 6 months re-hospitalization rate and lower 6 months CV events rate, followed by obese patients. The poorest outcome was observed in lean patients. The majority of the heart failure patients, even those with normal BMI, have metabolic disorders. Despite of the higher prevalence of all investigated comorbidities (hypertension, diabetes and cardio-renal syndrome) in obese patients, the best HF prognosis occurred in overweight patients, followed by obese patients, and the worst prognosis occurred in patients with “normal” BMI.

### Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

### Authors' contribution

The concept and design of the study: EB, LG; data acquisition: EB, LG; analysis and data interpretation: EB, LG; manuscript elaboration: EB; significant review of the manuscript, with important intellectual involvement: EB, LG. All authors have read and approved the final version of the manuscript.

este asociată cu un prognostic mai bun, mortalitate scăzută la 6 luni, scăderea ratei de re-spitalizare la 6 luni și scăderea ratei de accidente CV timp de 6 luni. Efectul benefic este prezent și la obezi, însă mai puțin evident. Pacienții normoponderali au avut un prognostic mai rezervat. Majoritatea pacienților cu insuficiență cardiacă, inclusiv cei cu un IMC normal, au avut parametri metabolici modificați. În pofida prevalenței crescute a comorbidităților studiate (hipertensiune, diabet zaharat și sindrom cardio-renal) la pacienții obezi, cel mai bun prognostic a fost înregistrat la pacienții supraponderali, urmat de pacienții obezi, iar cel mai nefavorabil prognostic l-au avut pacienții normoponderali.

### Declarația de conflict de interese

Nimic de declarat.

### Contribuția autorilor

Conceptul și designul studiului: EB, LG; achiziția de date: EB, LG; analiza și interpretarea datelor: EB, LG; elaborarea manuscrisului: EB; revizuirea semnificativă a manuscrisului, cu implicare intelectuală importantă: EB, LG. Toți autori au citit și au aprobat versiunea finală a manuscrisului.

### Referințe / references

1. Csaba P., Kovesdy C., Furth S, Zoccali C. Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic. *Kidney International*, 2017; 91 (2): 260-262.
2. Dagenais G., Yi Q., Mann J., Bosch J., Pogue J., Yusuf S. Prognostic impact of body weight and abdominal obesity in women and men with cardiovascular disease. *Am. Heart J.*, 2005; 149: 54-60.
3. Bakris G., Vassalotti J., Ritz E. *et al.* CKD Consensus Working Group. National Kidney Foundation consensus conference on cardiovascular and kidney diseases and diabetes risk. *Kidney Int.*, 2010; 78: 726-736.
4. Fabbrini E., deHaseh D., Deivanayagam S., Mohammed B., Vitola B., Klein S. Alterations in fatty acid kinetics în obese adolescents with increased intrahepatic triglyceride content. *Obesity*, 2008; 17: 25-29.
5. Coppen A., Risser J., Vash P. Metabolic syndrome resolution în children and adolescents after 10 weeks of weight loss. *J. Cardio-metab. Syndr.*, 2008; 3: 205-210.
6. Cruz M., Weigensberg M., Huang T., Ball G., Shaibi G., Goran M. The metabolic syndrome în overweight Hispanic youth and the role of insulin sensitivity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004; 89: 108-113.
7. Cossrow N., Falkner B. Race/ethnic issues in obesity and obesity-related comorbidities. *Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004; 89: 2590-2594.
8. Ghandehari H., Le V., Kamal-Bahl S., Bassin S., Wong N. Abdominal obesity and the spectrum of global cardiometabolic risks în US adults. *Int. J. Obes. (Lond.)*, 2009; 239-248.
9. Sowers J. Obesity as a cardiovascular risk factor. *Am. J. Med.*, 2003; 115 (suppl 8A): 37S-41S.
10. Coresh J., Selvin E., Stevens L. *et al.* Prevalence of chronic kidney disease în the United States. *JAMA*, 2007; 298: 2038-2047.
11. Ronco C. *et al.* Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *European Heart Journal*, 2010; 31: 703-711.
12. Kenchaiah S., Evans J., Levy D. *et al.* Obesity and the risk of heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 2002; 347: 305-313.
13. Lavie C., Milani R., Ventura H. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2009; 53: 1925-1932.
14. Horwich T., Fonarow G., Hamilton M. *et al.* The relationship between obesity and mortality în patients with heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001; 38: 789-795.
15. Lavie C., Osman A., Milani R., Mehra M. Body composition and prognosis în chronic systolic heart failure: the obesity paradox. *Am. J. Cardiol.*, 2003; 91: 891-894.
16. Lavie C., Alpert M., Arena R., Mehra M., Milani R. Impact of obesity and the obesity paradox on prevalence and prognosis in heart failure. *JACC: Heart Failure*, 2013; 1 (2): 93-102.



ARTICOL DE CERCETARE

## Eficacitatea preparatelor antivirale cu acțiune directă în tratamentul pacienților cu hepatită virală C cronică: studiu prospectiv, randomizat

Irina Rusu\*<sup>1</sup>, Tiberiu Holban<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Catedra de boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.*

Data primirii manuscrisului: 04.07.2018

Data acceptării spre publicare: 08.11.2018

**Autor corespondent:**

Irina Rusu, asistent universitar

Catedra de boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu

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

e-mail: irina.rusu@usmf.md

RESEARCH ARTICLE

## Efficacy of direct acting antiviral drugs in chronic hepatitis C treatment: prospective, randomized study

Irina Rusu<sup>1\*</sup>, Tiberiu Holban<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Chair of infectious, tropical diseases and medical parasitology, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.*

Manuscript received on: 04.07.2018

Accepted for publication: 08.11.2018

**Corresponding author:**

Irina Rusu, university assistant

Chair of infectious, tropical diseases and medical parasitology

Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy

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

e-mail: irina.rusu@usmf.md

**Ce nu este, deocamdată, cunoscut la subiectul abordat**

Cu toate că se cunosc caracteristicile principale ale virusului hepatitei C, legitățile procesului epidemic al infecției, există teste specifice pentru diagnosticul ei, însă, rămâne o infecție nedirijabilă.

**Ipoteza de cercetare**

Utilizarea în combinație a preparatelor antivirale cu acțiune directă pentru tratamentul pacienților cu hepatită virală C cronică asigură un răspuns virusologic susținut superior tuturor celorlalte tratamente, utilizate anterior.

**Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu**

Combinarea preparatelor antivirale cu acțiune directă din diferite grupuri în tratamentul HVC cronice manifestă efecte sinergice și demonstrează un răspuns virusologic susținut în 90-95% de cazuri, atât la pacienții naivi, cât și la cei care au urmat, anterior, fără succes, terapia cu interferoni și ribavirină.

**What is not known yet, about the topic**

Even though main characteristics and laws of the epidemic process of hepatitis C virus are well-known and specific diagnostic tests exist, it still remains an un-controllable infection.

**Research hypothesis**

Using a combination of direct acting antiviral drugs for treatment of patients with chronic hepatitis C offers a sustained virologic result, superior to all previously used treatments.

**Article's added novelty on this scientific topic**

Combination of direct acting antiviral drugs from different classes in treatment of patients with chronic hepatitis C virus (HCV) shows synergic effects and a sustained virologic response in 90-95%, both in naïve patients and also in patients that had followed previous treatment with interferon and ribavirine.

**Rezumat**

**Introducere.** Infecția cu virus hepatic C este o maladie cu răspândire mondială. Numărul persoanelor nou-infectate este de 1,75 milioane/an. Riscul de cronicizare cu VHC este foarte înalt, 75% dintre pacienți rămân ARN-VHC pozitivi după hepatita acută C, cu posibilitatea de evoluție în ciroză hepatică și hepatocarcinom. Tratamentul cu preparate antivirale cu ac-

**Abstract**

**Introduction.** Hepatitis C infection is a world wide spread infection. Each year, there are 1.75 million people infected. Risk of chronicization of HCV is very high, 75% of patients remain HCV-RNA positive after acute hepatitis C, with possible evolution of liver cirrhosis and liver carcinoma. Treatment with direct acting antivirals contributes to sustained virologic

țiune directă contribuie la obținerea răspunsului virusologic susținut (RVS) în 90-95% de cazuri, ARN VHC fiind negativ 4-5 ani după finalizarea tratamentului, cu absența semnelor de hepatită.

**Material și metode.** Studiul a fost realizat pe un lot de 130 de pacienți cu hepatită virală C cronică. Subiecții au fost repartizați în două grupe a câte 65 de pacienți. Pacienții din I lot au urmat tratament antiviral cu Sofosbuvir 400 mg + Ledipasvir 80 mg, cei din lotul II – Sofosbuvir 400 mg + Daclatasvir 60 mg peroral, 1 dată pe zi, timp de 12 săptămâni. A fost evaluat nivelul viremiei ARN VHC, genotipul virusului C, gradul de fibroză hepatică prin Fibroscan, USG organelor abdomenului, indicatorii biochimici relevanți și hemoleucograma la inițiere, la 1 lună de tratament, la finalizarea tratamentului și peste 6 luni de la finalizarea tratamentului antiviral.

**Rezultate.** Studiul nostru a demonstrat că schemele de tratament cu Sofosbuvir + Ledipasvir și Sofosbuvir + Daclatasvir timp de 12 săptămâni la pacienții cu HVC cronică au avut o eficacitate înaltă, înregistrând, la finele tratamentului, un răspuns virusologic la 88,5% din pacienți, iar la 24 de săptămâni de la finalizarea tratamentului, 90% dintre subiecți au înregistrat un răspuns virusologic susținut. Mai eficientă s-a dovedit a fi schema cu Sofosbuvir + Ledipasvir, cu RVS 95,4% versus 84,6%, la cei tratați cu Sofosbuvir + Daclatasvir. Tratamentul a fost eficient atât la pacienții naivi, cât și la cei care au urmat, anterior, tratamentul cu PEG/INF și RBV fără succes. Pe parcursul tratamentului antiviral, s-au înregistrat reacții adverse minore: prurit cutanat, astenie, cefalee, dereglarea somnului, grețuri, care nu au necesitat stoparea tratamentului.

**Concluzii.** Studiul nostru a demonstrat că tratamentul cu preparate antivirale cu acțiune directă timp de 12 săptămâni a atins un răspuns virusologic susținut înalt atât la pacienții cu HVC cronică naivi, cât și la cei pretratați cu PEG-INF și Ribavirină.

**Cuvinte cheie:** hepatită virală C cronică, tratament, sofosbuvir, ledipasvir, daclatasvir.

## Introducere

Hepatita virală C (HVC) este o maladie cu un impact semnificativ la nivel mondial. În conformitate cu Organizația Mondială a Sănătății, pe glob se estimează la 71 de milioane de oameni infectați cu virusul hepatitei C. Numărul persoanelor nou-infectate este de 1,75 milioane pe an [1, 2]. În țările din Europa de Vest, aproximativ 5 milioane de oameni sunt infectați cu VHC, 40% dintre ei fiind în stadiul de ciroză hepatică și 30% fiind candidați la transplant hepatic. În Republica Moldova, la sfârșitul anului 2016, au fost înregistrate 15.400 de persoane infectate cu VHC. Prevalența infecției cu VHC în populația generală a fost estimată la 4,5%, genotipul 1b – 98%. Riscul de cronicizare cu VHC este unul foarte înalt. Circa 75% dintre pacienți rămân ARN-VHC pozitivi după hepatita acută C [2, 3]. Majoritatea vor avea valori crescute ale enzimelor hepatice în continuare. Infecția cronică odată instalată, există o rată foarte scăzută a vindecării spontane [4].

response (SVR) in 90-95% of cases, HCV RNA being negative 4-5 years after the treatment, without any hepatitis signs.

**Material and methods.** The study included 130 patients with chronic hepatitis C. Subjects were divided into two groups, 65 patients each. Patients from the first study group received treatment with Sofosbuvir 400 mg + Ledipasvir 80 mg. Patients from study group II received Sofosbuvir 400 mg + Daclatasvir 60 mg PO, once a day for 12 weeks. The following tests were performed: levels of viremia, genotype of the virus, level of fibrosis (Fibroscan), abdominal ultrasound, relevant biochemical tests, general blood test (at the beginning, 1 month after the beginning of the treatment, and 6 months after the end of the treatment).

**Results.** Our study demonstrated that treatment with Sofosbuvir + Ledipasvir and Sofosbuvir + Daclatasvir for 12 weeks had high efficacy in patients with hepatitis C, with a virologic response in 85.5% of patients, and after 24 weeks after the end of the treatment, 90% of patients had a sustained virologic response. Sofosbuvir + Ledipasvir proved to be more efficacious, with a SVR of 95.4% vs. 84.6% in patients treated with Sofosbuvir + Daclatasvir. Treatment was efficacious in both naïve patients and patients which had been previously treated with PEG/INF and RBV without any success. During the treatment, minor side effects were recorded: pruritus, asthenia, headache, sleep disturbance, nausea, which did not necessitate stopping the treatment.

**Conclusions.** Our study demonstrated that treatment with direct acting antiviral drugs for a period of 12 weeks offered a sustained virologic response both in patients naïve patients with chronic hepatitis C, and in patients previously treated with PEG/INF and Ribavirin.

**Key words:** chronic viral hepatitis C, treatment, sofosbuvir, ledipasvir, daclatasvir.

## Introduction

Viral hepatitis C (VHC) is a disease with a significant impact on the worldwide level. According to WHO, there are 71 million people infected with hepatitis C virus (HCV). Annually, 1.75 million people become infected [1, 2]. In countries from Western Europe, almost 5 million people are infected with HCV, 40% of them having cirrhosis and 30% being candidates for liver transplant. In the Republic of Moldova, by the end of 2016, 15.400 of patients were registered with HCV. Prevalence of VHC in general population is 4.5%, genotype 1b – 98%. Risk of chronicization is very high. Around 75% of patients remain chronically HCV-RNA positive after an acute hepatitis [2, 3]. The majority of them will have raised values of liver enzymes. There are little chances of spontaneous cure [4].

Most of the patients with chronic VHC have no symptoms, or have mild, non-specific symptoms as long as they are not cirrhotic [5, 6, 7]. As consequence, VHC is often accidentally di-

Majoritatea pacienților cu HVC cronică sunt asimptomatici sau au doar simptome ușoare, nespecifice, atât timp cât nu este prezentă ciroza [5, 6, 7]. În consecință, HVC este, adesea, diagnosticată accidental sau rămâne sub-diagnosticată. Se estimează că numai 30-50% din persoanele infectate cu VHC sunt conștiente de boala lor. Hepatita C netratată avansează într-o formă cronică de până la 80% din oameni, fapt ce conduce spre ciroză hepatică la 20-40% din cazuri, cu un risc sporit de decompensare hepatică, carcinom hepatocelular și deces [8].

După posibilitatea de identificare a VHC, ulterior, a devenit accesibilă și evaluarea succesului terapeutic, dozând cantitatea de ARN HCV și RVS. În timp, rata RVS a sporit de la 5-20% în monoterapia cu interferoni la 40-50% – în combinația de IFN + Ribavirină (RBV). Actualmente, rata RVS atinge 95-100% în cazul tratamentului cu preparate antivirale cu acțiune directă.

Oportunitatea administrării preparatelor antivirale cu acțiune directă – inhibitori de NS3/4A proteaze, NS5B polimeraze și NS5A complex de replicare pentru VHC – este un avantaj substanțial în tratamentul HVC cronice. Aceste remedii oferă posibilitatea administrării perorale, duratei scurte de tratament, unui RVS înalt și au reacții adverse minime. Combinarea preparatelor antivirale cu acțiune directă din diferite grupe manifestă un efect sinergic.

Scopul tratamentului antiviral este eliminarea definitivă a virusului și negativarea ARN-VHC la un interval de 6 luni după finalizarea tratamentului, prin obținerea răspunsului virologic susținut (RVS). Evidențele confirmă că peste 99% din pacienții care au avut RVS, rămân ARN VHC negativi 4-5 ani după finalizarea tratamentului, fără semne de hepatită. Beneficiul pe termen lung a răspunsului virologic susținut constă în reducerea cu 75% în următorii 15 ani a cazurilor de carcinom hepatocelular, de ciroză decompensată și compensată și de deces [4]. Recent, a fost demonstrat că pacienții cu RVS au calitatea vieții similară cu populația generală [5], iar la cei cu ciroză subcompensată și decompensată, RVS reduce necesitatea în transplant hepatic [7, 8].

### Material și metode

Studiul a fost realizat în Spitalului Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă” pe parcursul anilor 2017-2018. Au fost înrolați 130 de pacienți adulți, cu hepatită virală C cronică, care au inițiat tratamentul cu preparate antivirale cu acțiune directă la bază. De la toți pacienții a fost primit consimțământul informat în formă scrisă. Protocolul studiului a fost avizat pozitiv de către Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” (procesul verbal nr. 75 din 26.04.2017).

Criteriile de includere în studiu au fost: pacienți cu vârsta  $\geq 18$  ani, cu HVC cronică confirmată prin anti HCV sum, anti HCV IgM, ARN-VHC  $>25$  UI/ml, cu gradul de fibroză F0-F3 toate genotipurile, pacienți naivi sau tratați anterior cu preparate antivirale cu eșec terapeutic.

Criterii de excludere au fost: sarcina și perioada de alăptare, coinfectia cu HIV sau HVB și HVD, ciroza hepatică, gradul de fibroză F4, carcinomul hepatocelular și alte patologii maligne, utilizatorii de preparate imunosupresive.

agnosed, or remains sub-diagnosed. It is estimated that only 30-50% of patients are aware of their disease. Untreated hepatitis C evolves into its chronic form in 80% of cases, 20-40% become cirrhotic, with high risk of liver failure, hepatocellular carcinoma and death [8].

After it has become possible to identify HCV, it became possible to evaluate the therapeutic success by measuring the level of HCV-RNA and SVR. Rate of SVR increased from 5% to 20% in monotherapy with interferon, and to 40-50% in combination IFN + RBV (ribavirine). Nowadays, rate of SVR reaches 90-100% with direct acting antiviral drugs.

The opportunity of administration of direct acting antiviral drugs: NS3/4A protease inhibitors, NS5B polymerase and replication complex NS5A – is a substantial advantage in chronic HCV treatment. These drugs offer the possibility of PO administration, short duration of treatment, a high SVR with minimal side effects. Combination of direct acting antiviral drugs from different groups show a synergic effect.

The aim of the antiviral treatment is definitive elimination of the virus and negative RNA-HCV at 6 months interval after the end of the treatment by obtaining a SVR. Evidence confirm that over 99% of patients with SVR, remain RNA-HCV negative for 4-5 years, with no signs of hepatitis. The long term benefic of the treatment consists in the reduction by 75% of hepatocellular carcinoma, compensated and decompensated liver cirrhosis and death in the following 15 years [4]. Recently it has been demonstrated that patients with CVR have similar quality of life compared with general population [5], and SVR reduces the need of liver transplant in patients with compensated and decompensated liver cirrhosis [7, 8].

### Material and methods

The study was conducted in the Clinical Hospital of Infectious Diseases “Toma Ciorba” during 2017-2018. A number of 130 patients with chronic hepatitis C were enrolled, and started basic treatment with direct acting antiviral drugs. All patients signed the informed consent. The study protocol was approved by the Ethics Research Committee of SUMPh *Nicolae Testemitanu* (verbal process no. 75 dated 26.04.2017).

Inclusion criteria were: patients older than 18 y.o., with chronic hepatitis C confirmed by anti-HCV, anti-HCV IgM, ARN-HCV  $>25$  UI/ml, with F0-F3 fibrosis stage, all genotypes, naïve patients or patients previously treated with antiviral drugs with no therapeutic effect.

Exclusion criteria were: pregnancy and breastfeeding, coinfection with HIV or HBV and HDV, liver cirrhosis, F4 fibrosis stage, hepatocellular carcinoma and other malignant diseases, patients receiving immunosuppressive therapy.

All subjects were randomly distributed into 2 groups, 65 patients each. The study groups were homogenous from the age and sex point of view.

Fibrosis stage was established through Fibro Scan, Fibro Test or Fibro Max. Patients with F0, F1, F2, F3 fibrosis stages were selected.

Diagnosis of chronic hepatitis C was initially established

Toți subiecții au fost distribuiți, în mod aleatoriu, în două grupuri a câte 65 de pacienți. Loturile de studiu au fost omogene din punct de vedere al vârstei și sexului.

Gradul de fibroză hepatică a fost examinat prin Fibro Scan, Fibro Test sau Fibro Max. Au fost selectați pacienții cu fibroză F0, F1, F2 și F3.

Diagnosticul de HVC cronică la pacienții studiați a fost stabilit, inițial, prin depistarea Anti HCV prin reacția imunoenzimatică și confirmat prin depistarea ARN VHC. Nivelurile serice ale ARN VHC au fost determinate prin reacția de polimerizare în lanț (PCR) în regim de timp real, cu limita inferioară de detecție <25 IU/ml.

Determinarea genotipului VHC (1a, 1b, 2, 3 și 4) s-a efectuat, obligatoriu, înainte de inițierea tratamentului.

Toți pacienții au fost examinați prin metode anamnestice, epidemiologice, clinice, biochimice, serologice și teste de biologie moleculară. Aceste date au fost colectate la inițiere, la 4 săptămâni de tratament, la 12 săptămâni (finalizarea tratamentului) și la 24 de săptămâni după finalizarea tratamentului antiviral.

Lotul I de pacienți a urmat tratament antiviral cu Sofosbuvir 400 mg, combinat cu Ledipasvir 80 mg într-o pastilă (Twinvir, India). Al II-lea lot – Sofosbuvir 400 mg (Hopetavir, India) + Daclatasvir 60 mg (Daclavirdin, India), administrate peroral, o dată pe zi, timp de 12 săptămâni. Pe parcursul tratamentului cu preparate antivirale cu acțiune directă, au fost înregistrate reacții adverse minore, care nu au necesitat stoparea tratamentului.

Datele sunt prezentate sub formă de valori absolute și relative, medie ± deviere standard. Pentru prelucrare statistică a fost utilizat programul Excel. Teste statistice aplicate: t-Student și  $\chi^2$ .

## Rezultate

Din cei 130 pacienți cu HVC cronică, 62 (47,7%) au fost bărbați și 68 (52,3%) – femei. Vârsta pacienților incluși în studiu a variat de la 23 până la 79 de ani, media fiind 53,1±1,1 ani. Comorbiditățile pacienților înrolați sunt prezentate în Tabelul 1. Cea mai afectată vârstă a fost de la 40 până la 70 de ani, care a cuprins 105 (80,7%) pacienți. Durata infecției cu virus hepatic C din momentul depistării a variat de la 1 până la de 29 ani, în medie fiind de 11,8±0,6 ani. În 35 (26,9%) de cazuri, pacienții cu HCV cronică nu au prezentat acuze. Restul bolnavilor au avut un tablou clinic însoțit de astenie, greutate în hipocondrul drept sau manifestări extrahepatice (tiroidită autoimună, vasculită, polineuropatie, prurit cutanat).

La majoritatea pacienților, 107 (82,3%), a fost înregistrată, cel puțin, o maladie concomitentă. Mai frecvent, a fost diagnosticată hipertensiunea arterială – la 44 (33,8%), colecistita cronică – la 38 (29,2%), diabetul zaharat – la 36 (27,7%), pancreatita cronică – la 32 (24,6%). Gastroduodenopatie s-a diagnosticat la 26 (20,0%) de pacienți. Mai rar, au fost stabilite tiroidita autoimună, obezitatea, cardiopatia ischemică și tumori operate în anamneză. La un pacient s-a depistat hemangiom hepatic.

by means of anti-HCV (immune-enzymatic method) and confirmed by RNA-HVC. Seric levels of RNA-HVC were determined by PCR (polymerization chain reaction) in real time, with lower level of detection (cut-off) being <25 IU/ml.

Genotype determination of HCV (1a, 1b, 2, 3, 4) was mandatory before beginning of treatment.

All patients underwent history taking and epidemiological, clinical, biochemical, serological, molecular biochemistry testing. These data were collected at the beginning, at 4 weeks of treatment, at 12 weeks (at the end of treatment course) and at interval of 24 weeks after the antiviral treatment.

Group I of patients underwent treatment with Sofosbuvir 400 mg + Ledipasvir 80 mg in one single tablet (Twinvir, India). The second group underwent treatment with Sofosbuvir 400 mg (Hopetavir, India) + Daclatasvir 60 mg (Daclavirdin, India), PO administration, once daily, during 12 weeks. During treatment with direct acting antivirals, minor side effects were recorded, that did not require termination of treatment.

Data is presented by relative and absolute values, mean values and standard deviation. For statistical analysis – Excel program was used. Statistical tests applied: t-Student and  $\chi^2$

## Results

Out of 130 patients with chronic hepatitis C, 62 (47.7%) were males and 68 (52.3%) were females. Age varied between 23 and 79 years, mean age being 53.1±1.1 years. Comorbidities are presented in Table 1. Most affected age was 40-70 years, 105 patients being in that range of age (80.7%). Duration of infection from moment of discovery varied from 1 to 29 years, mean duration being 11.8±0.6 years. In 35 cases (26.9%), patients with chronic hepatitis C had no complaints. The rest of the patients accused fatigue, discomfort in right upper quadrant and extrahepatic manifestations (autoimmune thyroiditis, vasculitis, polyneuropathy, pruritus).

Most of the patients (107, 82.3%) had at least one comorbidity. Most frequent were: hypertension (44, 33.8%), chronic cholecystitis (38, 29.2%), diabetes mellitus (36, 27.7%), chronic pancreatitis (32, 24.6%). Gastroduodenitis was diagnosed in 26 (27.7%) patients. Less frequent were: autoimmune thyroiditis, obesity, ischemic cardiopathy and history of operated tumors. One patient was diagnosed with hepatic hemangioma.

Biochemical investigations held in patients with chronic hepatitis C at the beginning of treatment established that 28 (21.53%) patients did not have cytolytic activity; low activity was established in 51 (39.2%) patients, moderate activity – in 45 (34.5%) patients. Only 6 (4.6%) patients had high cytolytic activity (Table 2). Mean values of ALAT were 107.87±10.13 UI/ml (Table 3). In 39 (32.5%) patients a mild hyperbilirubinemia was established, ranging between 6.9 and 60.2 mmol/l, with a mean value of 16.57±0.81 mmol/l. Thymol probe was elevated (from 4.0 units to 10.4 units) in 71 (54.6%) patients. Elevated blood glucose was established in 42 (32.3%) patients, ranging from 5.8 to 15.9 mmol/l, out of them, 36 (27.7%) mentioned diabetes mellitus. Compari-



**Tabelul 1.** Comorbiditățile pacienților cu HVC cronică la inițierea tratamentului antiviral.  
**Table 1.** Comorbidities of patients with chronic hepatitis C at the beginning of antiviral treatment.

Comorbidități // Comorbidities	Lot Sofosbuvir + Ledipasvir (n=65)	Lot Sofosbuvir + Daclatasvir (n=65)
Fără comorbidități / no comorbidities	16 (24,6%)	7 (10,8%)*
Pancreatită cronică / chronic pancreatitis	14 (21,5%)	18 (27,7%)
Colecistită cronică / chronic cholecystitis	24 (36,9%)	14 (21,5%)
Diabet zaharat / diabetes mellitus	18 (27,7%)	18 (27,7%)
Boală hipertonică / hypertension	16 (24,6%)	28 (43,1%)*
Gastroduodenopatie / gastroduodenopathy	8 (12,3%)	18 (27,7%)*
Cardiopatie / cardiopathy	11 (16,9%)	4 (6,2%)
Tumori / tumors	6 (9,2%)	5 (7,7%)
Obezitate / obesity	6 (9,2%)	7 (10,8%)
Tiroidită autoimună / autoimmune thyroiditis	6 (9,2%)	7 (10,8%)

Notă / Note: \* – p<0,05.

Investigațiile biochimice, efectuate la pacienții cu HVC cronică la inițierea tratamentului antiviral, au stabilit că 28 (21,53%) de pacienți nu au prezentat activitate citolitică; o activitate joasă au înregistrat 51 (39,2%) de bolnavi, iar 45 (34,5%) de subiecți – o activitate moderată. Doar la 6 (4,6%) bolnavi s-a înregistrat o activitate citolitică înaltă (Tabelul 2). Valorile medii de ALAT au fost de 107,87±10,13 UI/ml (Tabelul 3). La 39 (32,5%) de pacienți s-a stabilit o hiperbilirubemie ușoară, care a variat între 6,9 și 60,2 μmol/l, cu o medie de 16,57±0,81 μmol/l. Proba cu timol a fost majorată (de la 4,0 până la 10,4 unități) la 71 (54,6%) de bolnavi. Glicemia majorată (de la 5,8 până la 15,9 mmol/l) a fost stabilită la 42 (32,3%) de pacienți, dintre care, 36 (27,7%) au menționat diabetul zaharat în anamneză. Compararea între loturi a indicatorilor biochimici testați nu a evidențiat diferențe statistice semnificative.

Până la inițierea tratamentului antiviral, la toți pacienții incluși în studiu s-a determinat nivelul viremiei prin depistarea ARN VHC cantitativ, genotipul virusului hepatitic C și s-a evaluat gradul de fibroză hepatică. Rezultatele acestor investigații sunt prezentate în Tabelul 4.

La inițierea tratamentului, ARN-VHC a variat de la 21.680 până la 62.214.608 copii per ml (cu media de 6.572.160 ± 776.641 copii per ml). La 83 (63,8%) de pacienți s-a înregistrat o viremie între 1 și 10 mln copii per ml, iar peste 10 mln copii per ml au avut 24 (18,5%) de bolnavi. Restul pacienților au avut o viremie mai mică de 1 mln copii per ml.

Majoritatea pacienților cu HVC cronică, 112 (86,2%), au avut genotipul 1, genotipul 2 – la 2 (1,5%) pacienți, genotipul 3 – 5 (3,8%), genotipul 4 – 1 (0,8%) și la 10 (7,7%) acesta nu s-a identificat. La 44 (33,8%) din pacienți s-a stabilit un grad de fibroza minoră F0-F1, fibroză moderată (F2) – la 30 (23,1%) și fibroză avansată (F3) – la 56 (43,1%).

Dacă la inițierea tratamentului antiviral nivelul viremiei în ambele loturi nu a variat semnificativ, atunci gradul de fibroză hepatică minimală (F0-F1) a prevalat la pacienții din lotul I – 32 (49,2%) față de 12 (18,5%) pacienți din lotul II, iar gradul de fibroză avansată (F3) a predominat semnificativ la 40 (61,5%) de pacienți din lotul II, față de 16 (24,6%) bolnavi din I lot.

son of tested biochemical markers did not show statistical differences between groups.

All patients were tested for levels of RNA-HCV (quality test), genotype and levels of fibrosis was determined before beginning of treatment. Results of these tests are presented in Table 4.

At the beginning of treatment, RNA HCV (viral load) varied between 21,680 and 62,214,608 copies / ml (mean value 6,572,160±776,641 copies/ml). In 83 (63.8%) patients a viral load between 1 and 10 mln copies/ml was registered, and 24 (18.5%) had a viral load over 10 mln copies/ml. The remaining number of patients had a viral load less than 1 mln copies/ml.

Most of the patients with chronic hepatitis C, 112 (86.2%) had genotype 1, 2 patients (1.5%) had genotype 2, 5 (3.8%) patients had genotype 3, 1 patients (0.8%) had genotype 4 and in 10 (7.7%) patients the genotype was not identified. Minor fibrosis (F0-F1) was established in 44 (33.8%) patients, moderate fibrosis (F2) was established in 30 (23.1%) and advanced fibrosis (F3) – in 56 (43.1%) patients.

At the beginning of treatment, viral load did not vary significantly between both groups. Instead, the level of fibrosis was predominantly F0-F1 among patients from group I – 32 (49.2%), compared to 12 (18.5%) patients from group II. Advanced fibrosis (F3) was encountered in 40 (61.5%) of patients from group II, compared to 16 (24.6%) patients from group I.

During the whole treatment, patients from both groups had a clear positive dynamics, with substantial subsiding of cytolytic activity. If at the beginning of treatment there were 102 (72.3%) of patients with elevated ALAT, after 4 weeks of treatment, this number diminished to 13 (10%) patients that had minimal cytolysis, and by the end of treatment, only 8 (6.1%) had cytolytic activity. Six (4.6%) patients had elevated liver enzymes 24 weeks after the treatment (Figure 1). The same tendency was observed in both groups, with a statistically significant prevalence in group II (Table 5).

Treatment with direct acting antivirals registered undetectable RNA-HCV at the end of treatment in 115 patients

**Tabelul 2.** Indicii biochimici la pacienții cu HVC cronică la inițierea tratamentului antiviral.**Table 2.** Biochemical indices in patients with chronic hepatitis C at the beginning of the antiviral treatment.

Parametri / Parameters	Lot Sofosbuvir + Ledipasvir (n=65)	Lot Sofosbuvir + Daclatasvir (n=65)
Bilirubina majorată / Elevated bilirubin (>18 μmol/l)	19 (29,2%)	20 (30,8%)
ALAT normal (0-49 u/l)	14 (21,5%)	14 (21,5%)
ALAT ≤2 × N	24 (36,9%)	27 (41,5%)
ALAT 2-5 × N	24 (36,9%)	21 (32,3%)
ALAT >5 × N	3 (4,7%)	3 (4,7%)
ASAT normal (0-46 u/l)	16 (24,6%)	20 (30,8%)
ASAT ≤2 × N	34 (52,2%)	29 (44,6%)
ASAT 2-5 × N	12 (18,5%)	14 (21,5%)
ASAT >5 × N	3 (4,7%)	2 (3,1%)
Proba cu timol / Thymol probe >4,0 u	30 (46,2%)	41 (63,1%)*
Glucoza / blood glucose >5,8 mmol/l	20 (30,8%)	22 (33,8%)
Amilaza / Amylase >100 μmol/l	14 (21,5%)	18 (27,7%)
GGTP >71 u/l (M) sau /or >42 u/l (F)	12 (18,5%)	15 (23,1%)

Notă / Note: \*- p<0,05.

**Tabelul 3.** Valorile medii ale indicatorilor biochimici la inițierea tratamentului antiviral.**Table 3.** Mean values of biochemical parameters at the beginning of the antiviral treatment.

Parametri biochimici / Biochemical parameters	Lot Sofosbuvir + Ledipasvir (n=65)	Lot Sofosbuvir + Daclatasvir (n=65)
Bilirubina / bilirubin, μmol/l	17,66±1,37	15,64±0,87
ALAT, u/l	116,57±18,28	101,45±9,06
ASAT, u/l	89,99±12,74	83,85±7,21
Proba cu timol / Thymol probe, u	4,84±0,39	6,05±0,42*
Glucoza / blood glucose, mmol/l	5,86±0,22	6,00±0,23
Amilaza / amylase, u/l	88,92±4,65	101,23±7,15
GGTP, u/l	69,80±8,31	65,05±8,5
Indicele protrombinic / prothrombin, %	90,05±0,73	85,09±0,81***

Notă / Note: \*- p<0,05; \*\*\*- p<0,001.

**Tabelul 4.** Evaluarea nivelului de viremie, genotipului virusului C și gradului de fibroză hepatică la pacienții cu HVC cronică la inițierea tratamentului antiviral.**Table 4.** Evaluation of viraemia levels, virus C genotype and stage of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C at the beginning of antiviral treatment.

Caracteristici / Characteristics	Lot Sofosbuvir + Ledipasvir (n=65)	Lot Sofosbuvir + Daclatasvir (n=65)
ARN VHC cantitativ / RNA HCV quantity, n (%)		
▪ <1 mln copii/ml / copies/ml	9 (13,8%)	14 (21,5%)
▪ 1-10 mln copii/ml / copies/ml	42 (64,7%)	41 (63,1%)
▪ >10 mln copii/ml / copies/ml	14 (21,5%)	10 (15,4)
ARN VHC, copii/ml / RNA HCV copies/ml	6.166.589±952.859	6.738.457±1.310.727
Genotipul VHC / HCV genotype, n (%)		
▪ 1	63 (97,0%)	49 (75,5)***
▪ 2	1 (1,5%)	1 (1,5%)
▪ 3	0	5 (7,7%)
▪ 4	0	1 (1,5%)
▪ Neidentificat / non-identified	1 (1,5%)	9 (13,8)**
Gradul de fibroză / fibrosis stage, n (%)		
▪ F0-F1	32 (49,2%)	12 (18,5%)***
▪ F2	17 (26,2%)	13 (20,0%)
▪ F3	16 (24,6%)	40 (61,5%)***

Notă / Note: \*- p<0,05; \*\*- p<0,01; \*\*\*- p<0,001.

**Tabelul 5.** Caracteristica indicilor de citoliză hepatică și a viremiei VHC la finele tratamentului antiviral.**Table 5.** Characteristics of indices of liver cytolysis and viral load at the end of antiviral treatment.

Parametri // Parameters	Lot Sofosbuvir + Ledipasvir (n=65)	Lot Sofosbuvir + Daclatasvir (n=65)
ALAT		
▪ valori normale // normal range	62 (95,4%)	60 (92,3%)
▪ $\geq 2 \times$ valori normale // $\geq 2 \times$ normal range	3 (4,6%)	5 (7,7%)*
RV <sup>†</sup> <sub>12</sub> ARN VHC		
▪ negativ // negative	60 (92,3%)	55 (84,6%)
▪ pozitiv // positive	5 (7,7%)	10 (15,4%)
RVS <sup>#</sup> <sub>24</sub> ARN VHC		
▪ negativ // negative	62 (95,4%)	55 (84,6%)*
▪ pozitiv // positive	3 (4,6%)	10 (15,4%)*

Notă: <sup>†</sup>- răspuns virologic la sfârșitul tratamentului; <sup>#</sup>- răspuns virologic susținut peste 24 de săptămâni după sfârșitul tratamentului. \*- p<0,05; \*\*- p<0,01; \*\*\*- p<0,001.

Note: <sup>†</sup>- virologic response at the end of treatment; <sup>#</sup>- sustained virologic response at 24 weeks after treatment. \*- p<0,05; \*\*- p<0,01; \*\*\*- p<0,001.

Pe durata tratamentului antiviral, pacienții ambelor grupuri au înregistrat o dinamică evident pozitivă, cu diminuarea substanțială a activității citolitice. Dacă la inițierea tratamentului cu preparate antivirale, un ALAT majorat au prezentat în total 102 (72,3%) pacienți, atunci la 4 săptămâni de tratament, numărul lor a diminuat până la 13 (10%), având o citoliză minimală, iar la finele tratamentului, o activitate citolitică au prezentat doar 8 (6,1%) subiecți. Peste 24 de săptămâni de la finalizarea tratamentului antiviral, 6 (4,6%) bolnavi au menținut nivelul transaminazelor majorat (Figura 1). Aceiași tendință s-a observat în ambele loturi de pacienți, cu o prevalență semnificativă statistic la subiecții din lotul II (Tabelul 5).

Tratamentul administrat cu preparate antivirale cu acțiune directă a înregistrat ARN VHC nedetectabil la finele tratamentului la 115 (88,5%) pacienți. Două persoane din cei cu eșec terapeutic, la finele tratamentului au avut un RVS la 24 de săptămâni după tratament. Astfel, RVS la 24 de săptămâni după finalizarea tratamentului s-a înregistrat la 117 (90%) bolnavi. Doar 3 (4,6%) pacienți din I lot și 10 (15,4%) din lotul II au avut eșec terapeutic.

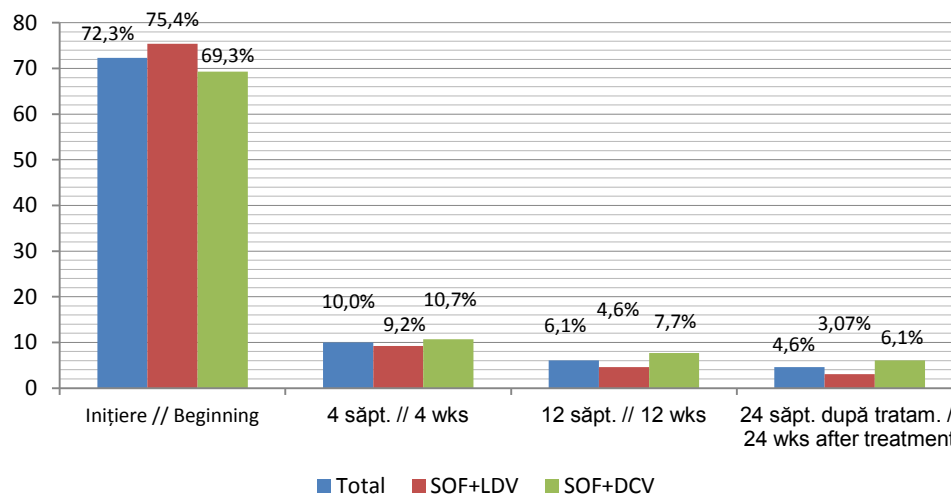
Eșecul terapeutic a fost înregistrat la 13 (10%) pacienți, dintre care 10 (76,9%) au fost femei și 3 (23,1%) bărbați cu vârsta medie de 56,1±2,5 ani. Pacienți naivi au fost 11 (84,6%) și doar 2 (15,3%) au urmat anterior tratamente antivirale cu Interferoni și Ribavirină. La 7 (53,8%) pacienți cu eșec terapeutic s-a înregistrat gradul de fibroză F3, la 4 (30,8%) – F1 și la 2 (15,4%) persoane – F2. Comparând cu lotul de bază, un eșec terapeutic au avut, mai frecvent, femeile cu vârsta de peste 50 de ani, cu un nivel de ARN-VHC de 2 ori mai mare decât media în lotul de bază și un grad de fibroză avansat (F3). Pe parcursul tratamentului cu preparate antivirale cu acțiune directă, la 12 (9,2%) pacienți din ambele loturi s-au înregistrat reacții adverse minore: nausee, prurit cutanat, cefalee, astenie, dereglarea somnului, care au fost compensate rapid, fără a fi necesară suspendarea tratamentului antiviral.

(88.5%). Two patients out of those with failed treatment, at the end of treatment had a SVR at 24 weeks after the treatment. Thus, SVR at 24 weeks after the end of treatment was registered in 117 (90%) of patients. Only 3 (4.6%) of patients from group I and 10 (15.4%) from group II had an unsuccessful therapy.

Therapeutic failure was registered in 13 (10%) of patients, out of them, 10 (76.9%) were females and 3 (23.1%) were males, with age ranging between 56.1±2.5 years. Eleven patients (84.6%) were naïve, and only 2 patients (15.3%) had been previously treated with Interferon and Ribavirine. Seven (53.8%) patients out of those with therapeutic failure had F3 fibrosis level, 4 (30.8%) patients had F1 level of fibrosis and 2 patients (15.4%) had F2 level of fibrosis. Comparing with the main group, therapeutic failure was more frequently registered in women aged >50 years, with RNA-HCV levels twice higher than in the main group and advanced fibrosis levels (F3). During treatment with direct acting antivirals, 12 (9.2%) patients from both groups had minor side effects: nausea, pruritus, headache, asthenia, sleeping disorder that were quickly managed, without the need to stop the treatment.

## Discussion

Population screening and initiation of antiviral treatment in patients with chronic hepatitis C contributed to diminishing of morbidity on the globe. Modern treatment schemes, with direct acting antiviral drugs, lead to negative RNA-HCV in 4 weeks after the beginning of treatment and elimination of the virus in 99% of cases. Re-activation of the virus after 24 weeks since the end of the treatment is extremely rare. Over 99% of patients that had SVR remain RNA-HCV negative for 4-5 years after the end of treatment, with no signs of hepatitis, no progression into cirrhosis or hepatocarcinoma [8, 9]. Results of our study show that both schemes (Sofosbuvir + Ledipasvir and Sofosbuvir + Daclatasvir for 12 weeks) in patients with chronic hepatitis C had high efficacy. By the end of the treatment, 88.5% of patients had a virologic response, and at 24



**Fig. 1** Dinamica activității citolitice la pacienții cu HVC cronică pe parcursul tratamentului cu PAAD.

**Fig. 1** Dynamics of cytolitic activity in patients with chronic hepatitis C during treatment with direct DAADs.

## Discuții

Screeningul populației și inițierea tratamentului antiviral la pacienții cu HVC cronică a contribuit la diminuarea morbidității pe glob. Schemele moderne de tratament cu preparate antivirale cu acțiune directă duc la negativarea ARN VHC peste patru săptămâni după inițierea tratamentului și eliminarea virusului în 99% de cazuri. Reactivarea virusului C peste 24 de săptămâni după finalizarea tratamentului apare extrem de rar în schemele de tratament cu PAAD. Peste 99% dintre pacienții care au avut RVS rămân ARN VHC negativi 4-5 ani după finalizarea tratamentului, cu lipsa semnelor de hepatită și progresarea maladiei către ciroză hepatică și hepatocarcinom [8, 9]. Rezultatele studiului nostru au demonstrat că ambele scheme de tratament, cea cu Sofosbuvir + Ledipasvir și cea cu Sofosbuvir + Daclatasvir timp de 12 săptămâni, la pacienții cu HVC cronică au avut o eficacitate înaltă, înregistrând, la finele tratamentului, un răspuns virusologic la 88,5% din pacienți, iar la 24 de săptămâni de la finalizarea tratamentului, 90% din subiecți au înregistrat un răspuns virusologic susținut. Mai eficientă s-a dovedit a fi schema cu Sofosbuvir + Ledipasvir, cu un RVS de 95,4% versus 84,6% la cei cu Sofosbuvir + Daclatasvir. Tratamentul a fost eficient atât la pacienții naivi, cât și la cei care au urmat, anterior, tratamentul cu PEG/INF și RBV fără succes. Cu toate că genul feminin, viremia bazală < 6 log UI/ml și IMC >30 kg/m<sup>2</sup> presupune o rată mai înaltă de RVS [6], în lotul nostru de studiu, din cei 13 pacienți care au avut eșec terapeutic la PAAD, au predominat pacienții naivi, de sexul feminin, cu genotipul 1b, mai frecvent, cu gradul de fibroză F3.

## Concluzii

1) Tratamentul antiviral cu preparate cu acțiune directă s-a dovedit eficient, atingând o rată de răspuns virusologic susținut până la 95%.

weeks after the treatment – 90% of patients had SVR. Sofosbuvir + Ledipasvir scheme proved to be more efficient, with a SVR of 95.4% vs 84.6% following treatment with Sofosbuvir + Daclatasvir. Treatment was efficacious both in naïve patients as in patients previously treated with PEG/INF and RBV with therapeutic failure. Even if female gender, basal viral load < 6 log UI/ml and BMI >30 kg/m<sup>2</sup> supposes a higher rate of SVR [6], in our study, those 13 patients with therapeutic failure were mostly naïve patients, female gender, with 1b genotype with F3 fibrosis level.

## Conclusions

1) Antiviral treatment with direct acting antiviral drugs proved to be efficient, that achieved a sustained virologic response in 95% cases.

2) Sofosbuvir + Ledipasvir scheme was more efficient than Sofosbuvir + Daclatasvir.

3) Treatment with direct acting antiviral drugs was effective in both naïve patients and patients previously treated with PEG/INF and RBV.

4) New antiviral drugs were well tolerated by most of the patients, minor side effects being recorded, that did not require termination of treatment.

## Declaration of conflicting interests

Authors declare no financial or non-financial conflict of interests.

## Authors' contribution

Authors contributed equally in manuscript elaboration, design of the study and editing. Both authors have read and approved the final version of the manuscript.

2) Schema de tratament cu Sofosbuvir și Ledipasvir a fost mai eficientă decât cea cu Sofosbuvir și Daclatasvir.

3) Tratamentul antiviral cu preparate antivirale cu acțiune directă a fost eficient atât la pacienții naivi, cât și la cei care au urmat, anterior, fără succes tratamentul cu PEG/INF și RBV.

4) Preparatele antivirale noi au fost bine tolerate de majoritatea subiecților, fiind înregistrate reacții adverse minore, care nu au necesitat întreruperea tratamentului.

### Declarația de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictului de interese.

### Contribuția autorilor

Autorii au contribuit în mod egal la elaborarea manuscrisului, designului și la redactarea lucrării. Ambii autori au citit și au aprobat versiunea finală a manuscrisului.

### Referințe / references

1. Guidelines: EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. <http://www.easl.eu/medias/cpg/HEPC-2018/Full-report.pdf>.
2. World Health Organization. Hepatitis C: fact sheet. October, 2017. (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>).
3. WHO. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection, April 2016.
4. Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C., Wedemeyer H. Hepatology – a clinical textbook. 7th Edition, 2016.
5. American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. AASLD recommendations, 2015. Available from: <http://www.hcvguidelines.org/>.
6. Chhatwal J., Wang X., Ayer T. *et al.* Hepatitis C disease burden in the United States in the era of oral direct-acting antivirals. *Hepatology*, 2016; 64: 1442-1450.
7. Asselah T., Boyer N., Saadoun D., Martinot-Peignoux M., Marcellin P. Direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C virus infection: optimizing current IFN-free treatment and future perspectives. *Liver Int.*, 2016; 36 (1): 47-57.
8. Săndulescu O., Streinu-Cercel A., Stoica A. *et al.* Regression of liver fibrosis following sustained virological response in patients with chronic HCV infection and cirrhosis. *BMC Infectious Diseases*, 2016; 16 (suppl. 4) 602: 46-47.
9. Adhal N., Zeuzem S., Kwo P. *et al.* Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype infection. *N. Engl J. Med.*, 2014; 370: 889-98.

ARTICOL DE CERCETARE

## Impactul reabilitării medicale asupra calității vieții în afecțiunile degenerative și posttraumatice ale articulației humerale: studiu retrospectiv, descriptiv

Anișoara Cimil<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>*Catedra de medicină socială și management sanitar „Nicolae Testemițanu”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.*

Data primirii manuscrisului: 27.11.2017

Data acceptării spre publicare: 12.11.2018

Autor corespondent:

Anișoara Cimil, doctorand

*Catedra de medicină socială și management sanitar „Nicolae Testemițanu” Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 190, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004 e-mail: cimil.anisoara@gmail.com*

RESEARCH ARTICLE

## Impact of medical rehabilitation on quality of life in degenerative and posttraumatic conditions of the humeral joint: retrospective, descriptive study

Anisoara Cimil<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>*Chair of social medicine and sanitary management “Nicolae Testemitanu”, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.*

Manuscript received on: 27.11.2017

Accepted for publication on: 12.11.2018

Corresponding author:

Anisoara Cimil, PhD fellow

*Chair of social medicine and sanitary management “Nicolae Testemitanu” Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy 190, Stefan cel Mare si Sfânt bvd., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004 e-mail: cimil.anisoara@gmail.com*

### Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Importanța recuperării funcționale a afecțiunilor degenerative și posttraumatice ale articulației umărului este unanim recunoscută. Impactul recuperării funcționale asupra calității vieții pacientului, reflectat prin prisma chestionarului QOL nu a fost, deocamdată, estimat.

### Ipoteza de cercetare

Chestionarul QOL poate reflecta dinamica calității vieții pacientului cu afecțiuni degenerative și posttraumatice ale umărului, după urmarea unui program complex de recuperare funcțională.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Chestionarul QOL s-a dovedit a fi fezabil în cuantificarea dinamicii calității vieții pacienților cu artropatii de origine degenerativă și/sau posttraumatică a umărului, după urmarea unui program complex de recuperare. O serie de parametri au fost asociați cu o rată de succes de peste 90%.

### Rezumat

**Introducere.** Incidența artropatiilor umărului se plasează, ierarhic, pe locul trei în patologia ortopedică a adultului. Recuperarea funcțională reprezintă un element indispensabil pentru regresarea simptomaticeii, recăpătarea funcției și reinserti-

### What is not known yet, about the topic

Improving the recovery of the degenerative and posttraumatic conditions of the shoulder joint is universally recognized. The impact of functional recovery on the patients' quality of life, reflected by the QOL questionnaire, has not been estimated yet.

### Research hypothesis

The QOL questionnaire may reflect the patient's quality of life with degenerative and posttraumatic shoulder after a complex functional recovery program.

### Article's added novelty on this scientific topic

The QOL questionnaire proved to be feasible in quantifying the quality of life of patients with arthropathies of shoulder of degenerative and / or post-traumatic origin following a complex recovery program. A number of parameters have been associated with a success rate of over 90%.

### Abstract

**Introduction.** The incidence of arthropathies of the shoulder is hierarchically placed on the third level in the orthopedic pathology of the adult. Functional recovery is an indispensable element for the regression of symptoms, recovery of the

ei sociale a pacientului. Obiectivizarea dinamicii numeroșilor parametri care pot reflecta calitatea vieții, starea funcțională a articulației, s-a dovedit a fi o sarcină dificilă pentru numeroase chestionare psihometrice. De asemenea, este foarte importantă și capacitatea predictivă a chestionarului pentru succesul sau insuccesul programului de tratament și recuperare aplicat. În prezentul studiu, au fost cercetate aspectele respective pentru chestionarul QOL.

**Material și metode.** Studiu retrospectiv, descriptiv, efectuat pe un eșantion reprezentativ de 78 de pacienți din totalitatea celor tratați în perioada anilor 2012-2016 și care au fost diagnosticați cu afecțiuni degenerativ-traumatice ale articulației umărului. Prin prisma chestionarului QOL, a fost evaluată calitatea vieții pacienților înainte și după urmarea unui program de recuperare. Au fost identificați factorii care s-au asociat cu o dinamică pozitivă a calității vieții după recuperare. Statistică descriptivă.

**Rezultate.** Dinamica indicelui calității vieții (CV) a fost mai favorabilă la pacienții în fazele incipiente ale bolii (stadiul I-II) și în lipsa leziunilor periarticulare, comparativ cu fazele tardive și prezența leziunilor periarticulare, evaluate fie radiologic (16,65 vs. 15,64 puncte,  $F=0,829$ ;  $p=0,036$ ), fie ultrasonografic (15,59 vs. 20,00 puncte,  $F=6,589$ ;  $p=0,012$ ). Persoanele cu o vechime a bolii de 4-5 ani au avut o dinamică mai puțin importantă a CV. Calitatea vieții după tratamentul de recuperare a crescut, la femei, cu 17,02 puncte, iar la bărbați – cu 14,7 puncte ( $p=0,0033$ ). Dinamica CV a fost mai înaltă la pacienții cu afecțiuni posttraumatice ale umărului ( $\Delta=17,81$  puncte), decât la cei cu afecțiuni degenerative ( $\Delta=15,10$  puncte,  $F=6,096$ ;  $p=0,016$ ). Calitatea vieții s-a ameliorat după recuperare, în medie, de la 19,88 la 35,92 puncte ( $p=0,0014$ ). O recuperare eficientă a fost constatată în 84% din cazuri.

**Concluzii.** Chestionarul QOL s-a dovedit a fi fezabil pentru utilizare clinică la pacienții cu afecțiuni degenerative și traumatice ale articulației umărului. Dinamica cea mai pozitivă a calității vieții a fost atestată, în special, la pacienții cu o durată redusă (sub 2 ani) a maladiei articulației umărului. Prezența unor parametri predictivi pozitivi (stare economică bună, fără factori agravanți eredocolaterali și maladii dismetabolice, care au afectat o singură articulație, dar cu o durere de la intensă până la severă), au prezentat șanse înalte, de peste 90%, să obțină o ameliorare semnificativă a calității vieții în urma rezolvării problemei funcționalității articulației umărului.

**Cuvinte cheie:** calitatea vieții, chestionarul QOL, afecțiuni degenerative și posttraumatice, articulația umărului, prognostic, recuperare funcțională.

## Introducere

Conform Raportului OMS din 2010, maladiile degenerative ale aparatului locomotor reprezintă a opta cauză de dizabilitate în lume, prejudiciind economic societatea la nivel global [1]. Pentru persoanele cu dizabilități locomotorii, inserția socio-profesională este indispensabilă, fiind necesară

patient's function and social reinsertion. The objectivization of the dynamics for many parameters that can reflect the quality of life, the functional state of the joint, has proven to be a difficult task for many psychometric questionnaires. Also, the predictive capacity of the questionnaire for the success or failure of the applied treatment and recovery program is very important as well. In the present study, these aspects have been investigated for the QOL questionnaire.

**Material and methods.** A retrospective, descriptive study performed on a representative sample of 78 patients out of all those treated during the 2012-2016 period and who were diagnosed with degenerative-traumatic joint diseases of the shoulder. From the perspective of the QOL questionnaire, patients' quality of life was assessed before and after a recovery program. Factors that have been associated with a positive dynamic of quality of life after recovery have been identified. Descriptive statistics.

**Results.** The dynamics of Quality of Life index (QL) was more positive for patients in the incipient phase of the disease (Stage I-II) and, in the absence of periarticular lesion, compared to late phases and the presence of periarticular lesions, assessed either radiologically (16.65 vs. 15.64 points,  $F=0.829$ ;  $p=0.036$ ), or ultrasonographically (15.59 vs. 20.00 points,  $F=6.589$ ;  $p=0.012$ ). People suffering from the disease for more than 4-5 years had a less important Quality of Life dynamics. The quality of life after recovery treatment increased in case of females by 17.02 points, and for males – by 14.7 points ( $p=0.0033$ ). The dynamics of life-quality (LQ) was higher in patients with posttraumatic shoulder movement disorders ( $\Delta=17.81$  points) than in those with degenerative disorders ( $\Delta=15.10$  points,  $F=6.096$ ,  $p=0.016$ ). The quality of life has improved after recovery, on average, from 19.88 to 35.92 points ( $p=0.0014$ ). An effective recovery was found in 84% of the cases.

**Conclusions.** The QOL questionnaire proved to be feasible for clinical use in patients with degenerative and traumatic disorders of the shoulder joint. The most positive dynamics of the quality of life has been attested, in particular, in patients with a shorter (fewer than 2 years) duration of shoulder joint disease. The presence of positive predictive parameters (good economic status, no eredocolateral aggravating factors and dismetabolic diseases that affected a single joint, but with intense to severe pain) showed high chances of over 90% to obtain a significant improvement in quality of life having solved the problem of shoulder joint functionality.

**Key words:** quality of life, QOL questionnaire, degenerative and posttraumatic disorders, shoulder joint, prognosis, functional recovery.

## Introducion

According to the WHO Report from 2010, degenerative disorders of the locomotor system are the eighth cause of disability in the world, having an economic impact on the society at global level [1]. For people with locomotor disabilities, the socio-occupational insertion is indispensable, and a clear poli-

și ducerea unei politici clare în vederea ameliorării calității vieții, centrate pe includere socială [2]. Definită în nenumărate moduri și având semnificații individualizate, calitatea vieții prezumă bunăstarea fizică, psihică și socială, precum și capacitatea pacienților de a îndeplini sarcinile cotidiene [2, 3, 4]. Astfel, abordarea calității vieții la persoanele cu dizabilități este imperativă din motivul variației subiective al gradului de satisfacție. Conceptele de calitate a vieții și de independență a pacientului reprezintă ținta globală în recuperarea medicală [1, 5]. Actualitatea reabilitării este justificată prin ameliorarea abilităților fizice și funcționalității locomotorului, prioritizând calitatea vieții și participarea în societate și viceversa, aprecierea eficacității reabilitării pacienților cu sechele ale aparatului locomotor este determinată de dinamica parametrilor funcționali (aprecierea performanței individuale) și independenței sociale [5].

Articulația umărului este predispusă la accidentări frecvente din cauza gradului înalt de mobilitate și a biomecanicii individuale a suprafețelor articulare cu congruență redusă. Faptul dat determină plasarea pe locul trei în patologia ortopedică a adultului a incidenței topografice (după genunchi și șold) [7, 8]. Dificultatea tratamentului artropatiei umărului este cauzată de solicitarea lui funcțională, care este mult mai intensă decât a articulației scapulohumerale și acromioclaviculare. În mod similar, sunt solicitate intens și structurile periarticulare: tendoane, ligamente, mușchi, burse sinoviale și capsula articulară; sechelele acestor leziuni se manifestă, clinic, prin durere și redoare articulară, asociate cu hipotrofie musculară. La tineri, artropatia survine, preponderent, din cauza traumatismului, instabilității umărului sau dezechilibrului muscular, iar la cei vârstnici, principala cauză fiind uzura cronică și degenerescența [7, 8].

Chestionarul *Quality of Life* (QOL) este frecvent utilizat pentru evaluarea calității vieții în cadrul maladiilor aparatului locomotor [5, 10]. O serie de factori corelează cu succesul reabilitării, care ameliorează, în consecință, și calitatea vieții; alți factori, din contră, au fost asociați cu eșecul. Identificarea acestor factori, precum și impactul reabilitării asupra calității vieții pacienților cu artropatii ale articulației umărului, urmează a fi studiată prin prisma chestionarului QOL.

## Material și metode

Studiul de tip descriptiv, retrospectiv, s-a realizat în Secția de reabilitare funcțională a Spitalului Clinic de Traumatologie și Ortopedie (Chișinău, Republica Moldova). Din totalitatea cazurilor asistate în perioada 2012-2016, a fost selectat, aleatoriu, un eșantion reprezentativ din 78 de dosare medicale ale pacienților, diagnosticați cu artropatie humerală prin metode clinice și imagistice.

Datele au fost colectate la inițierea și la finalizarea tratamentului de recuperare a artropatiei articulației umărului, care a fost staționar și/sau ambulator. Diagnosticul de artropatie a fost stabilit în urma evaluării acuzelor, examenului obiectiv, evaluării funcționale, radiografiei și ultrasonografiei articulației.

Au fost înregistrate: acuzele, intensitatea durerii, deficitul de mobilitate articulară, scorul Constant, tonusul muscular

cy is necessary to improve the quality of life centered on social inclusion [2]. Defined in countless ways and having individualized meanings, the quality of life presumes physical, psychological, and social well-being, as well as the patients' ability to fulfill the daily tasks. [2, 3, 4]. Hence, the quality of life of persons with disabilities is imperative from the point of subjective variation of satisfaction degree. The concepts 'quality of life' and 'patient independence' represent the global target in medical recovery [1, 5]. The rehabilitation actuality is justified by improving the physical abilities and functioning of the locomotor system, by giving priority to quality of life and participation in society and vice versa, the assessment of the effectiveness of the rehabilitation of patients with sequelae of the locomotor apparatus is determined by the dynamics of the functional parameters (assessment of the individual performance) and the social independence [5].

Shoulder joint is susceptible to frequent injuries due to the high degree of mobility and individual biomechanics of articular surface of low-congruence. This fact determines the placement of the topographic incidence on the third place in orthopedic pathology of the adult (after knee and hip) [7, 8]. The difficulty in the treatment of shoulder arthropathy is caused by its functional request, which is much more intense than the scapulohumeral and acromioclavicular joint. Similarly, the periarticular structures are also intensely required: tendons, ligaments, muscles, synovial bursae, and the articular capsule; the sequelae of these lesions are clinically manifested by arthritis pain and redness, associated with muscular hypotrophy. In young people, arthropathy occurs predominantly due to traumatism, instability of the shoulder and muscular imbalance, whereas for elderly people, the main cause being wearing away (degradation) and involution [7, 8].

The *Quality of Life* questionnaire (QOL) is commonly used to assess the quality of life in the locomotor system diseases [5, 10]. A number of factors correlate with the success of rehabilitation, which also improves the quality of life; other factors, on the contrary, were associated with failure. The identification of these factors as well as the impact of rehabilitation on the quality of life of patients with arthropathies of the shoulder joint is going to be studied through the QOL questionnaire.

## Material and methods

The descriptive, retrospective study has been carried out in the Functional Rehabilitation Department, Clinic Hospital of Traumatology and Orthopedics (Chisinau, Republic of Moldova). Of the assisted cases in the period 2012-2016, a representative sample of 78 medical records of patients, diagnosed with humeral arthropathy through clinical and diagnostic imaging methods was selected.

The data were collected during the initiation and finalization of arthropathy recovery treatment for the shoulder joint, which was stationary and / or ambulatory. The diagnosis of arthropathy was established following the evaluation of the complaints, objective examination, functional evaluation, radiography and ultrasonography of the joint.

There were recorded: patient complaints, pain intensity,



(pe o scară de la 0 la 5 puncte), gradul tulburărilor miotrofice, modalitățile de autoservire, repercusiunea artropatiei asupra activității cotidiene. Scorul Constant reflectă mobilitatea articulară în diverse planuri, conform goniometriei [5].

Ca instrument descriptiv, a fost aplicat chestionarul QOL (l. engl. *Quality of Life*), promovat de clinicile de recuperare, medicină fizică și balneologie, fiziokinetoterapie din România. Versiunea de limbă română a chestionarului QOL a fost validată prin studiile profesorului Mihaescu Anca-Sanda). Chestionarul cuprinde întrebări referitoare la aprecierea activităților diurne ale pacientului, prin intermediul cărora reflectă impactul bolii asupra parametrilor funcționali: autoîngrijirea și acceptarea statutului, calitatea cognitivă, speranța și siguranța pentru viitor, integrarea în familie și societate, importanța activităților publice și de recreere, accesibilitatea la instruire și muncă. Scorul total este de 40 de puncte [5].

Pacienții au urmat un tratament complex, farmacologic și nonfarmacologic, precum și de recuperare. Cel din urmă a constat din kinetoterapie și fizioterapie (realizate conform Protocoalelor Clinice Naționale și cele internaționale), care a avut obiectivele de diminuare a durerii, restabilire a bilanțului articular și periarticular humeral [9]. Rearmonizarea mecanică articulară și ameliorarea forței și abilității musculare s-a efectuat gradual, prin intermediul mobilizării articulare pasive și active în toate planurile, cu potențarea abilității musculare prin stretching muscular, izometrie-izodinamică, dexteritate [10, 11]. Aceleași obiective s-au urmărit și la aplicarea factorilor fizici: electroterapie, ultrafonoforeză, fototerapie și masaj [6, 8].

Datele sunt exprimate fie sub formă de valori absolute și relative, fie prin medie și eroare standard. Statistică descriptivă.

## Rezultate

Vârsta pacienților incluși în studiu a variat între 28 și 68 de ani, cu o medie ( $\pm$ eroare standard) de  $56,5 \pm 9,5$  ani. Vechimea bolii a fost cuprinsă între 3-4 luni și 5-6 ani, cu o medie de 1,3 ani. Doar 38% dintre subiecți au fost încadrați profesional, deși 78% din contingent au avut o vârstă activă din punct de vedere profesional. Distribuția pe sexe a subiecților a fost reprezentată numeric de 45 de femei și 33 de bărbați. Artropatia humerusului a avut o etiologie degenerativă în 45 de cazuri și posttraumatică – în 33 de cazuri.

Dinamica indicelui calității vieții (CV) a fost mai favorabilă la pacienții în fazele incipiente ale bolii (stadiul I-II) și în lipsa leziunilor periarticulare, comparativ cu fazele tardive și prezența leziunilor periarticulare, evaluate fie radiologic (16,65 vs. 15,64 puncte,  $F=0,829$ ;  $p=0,036$ ), fie ultrasonografic (15,59 vs. 20,00 puncte,  $F=6,589$ ;  $p=0,012$ ).

Dinamica indicelui CV a fost mai favorabilă la pacienții cu un deficit inițial mediu al bilanțului articular și muscular, comparativ cu cei cu un deficit inițial avansat (19,32 vs. 18,73 puncte și, respectiv, 14,98 vs. 15,40 puncte, cu semnificație statistică importantă).

Dinamica indicelui CV a variat în funcție de vechimea bolii. Astfel, cu cât vechimea bolii a fost mai mare, cu atât valorile

articulatory mobility deficiency, Constant shoulder score, muscular tonus (on a scale from 0 to 5 points), level of amyotrophic disorders, autoimmune diseases, the impact of arthropathy on daily activity. The Constant Score reflects the articular mobility in various plans, according to goniometry [5].

As a descriptive tool, the QOL questionnaire was applied (*Quality of Life*), promoted by clinics of physical medicine, balneology and physiotherapy in Romania. The Romanian version of the QOL questionnaire was based on the studies of the professor Mihaescu Anca-Sanda). The questionnaire contains questions about the perception of the patient's daily activities, through which the impact of disease on functional parameters is reflected: self-care and status acceptance, cognitive quality, hope and safety for the future, family and social integration, importance of public and recreational activities, affordability of training and work. The total score is 40 points [5].

Patients underwent complex, pharmacological and non-pharmacological treatment as well as recovery. The latter consisted of kinesiotherapy and physiotherapy (performed according to the National and International Clinical Practice Guidelines), which had the objectives of pain relieving effects, restoration of articular and periarticular humerus assessment [9]. The mechanical articular reharmonization and the amelioration of muscular strength and abilities were carried out gradually by means of passive and active joint mobilization, potentiation of muscular strength by muscular stretching, isometric exercise techniques, isodynamics, dexterity [10, 11]. The same objectives were followed in the application of physical factors: electrotherapy, UltraSonophoresis, Phototherapy and massage [6, 8].

The data are expressed either as absolute and relative values, or by average and standard error. Descriptive statistics

## Results

The age of the patients enrolled in the study ranged between 28 and 68 years, with an average ( $\pm$  standard error) of  $56.5 \pm 9.5$  years. The disease period ranged between 3-4 months and 5-6 years, with an average of 1.3 years. Only up to 38% of the subjects were employed, although 78% of the respondents had an active age in terms of employment. The gender distribution of the subjects was a numerical representation of 45 women and 33 men. Arthropathy of the humerus had a degenerative etiology in 45 cases and a posttraumatic one – in 33 cases.

The dynamics of the quality of life index (QL) was more favourable for the patients in the early stages of the disease (Stage I-II) and in the absence of peri-articular lesions, compared to late phases and the presence of periarticular lesions, evaluated either through radiology (16.65 vs. 15.64 points,  $F=0.829$ ;  $p=0.036$ ), or ultrasonography (15.59 vs. 20.00 points,  $F=6.589$ ;  $p=0.012$ ).

The dynamics of the QL index was more favourable for patients with an initial mild deficit in articular and muscular assessment, compared to those with an initially severe deficit (19.32 vs. 18.73 points and, respectively, 14.98 vs. 15.40 points, with significant statistical significance).

CV au fost mai mici. O vechime ne semnificativă a bolii (0,6-1,5 ani), atestată la 29 de pacienți, a corelat cu dinamica cea mai înaltă a calității vieții, care s-a majorat cu 16,88 puncte. Persoanele cu o vechime a bolii de 4-5 ani au avut o dinamică mai puțin importantă a CV, care s-a ameliorat cu doar 11,7 puncte ( $F=3,754$ ;  $p=0,008$ ).

Calitatea vieții după tratamentul de recuperare a crescut, la femei, cu 17,02 puncte, iar la bărbați – cu 14,7 puncte ( $p=0,0033$ ). De menționat că dinamica CV a fost mai înaltă la pacienții cu afecțiuni posttraumatice ale umărului ( $\Delta=17,81$  puncte), decât la cei cu afecțiuni degenerative ( $\Delta=15,10$  puncte,  $F=6,096$ ;  $p=0,016$ ).

Evaluând calitatea vieții prin utilizarea chestionarului QOL, completat de fiecare pacient la inițierea și la finalizarea tratamentului recuperator, s-a înregistrat o dinamică importantă a valorilor mediei ale CV în eșantionul studiat: de la 19,88 la 35,92 puncte ( $p=0,0014$ ).

Chestionarul QOL conține numeroși parametri, care fac analiza laborioasă și greu de interpretat. O soluție de analiză și interpretare a datelor, în acest sens, a fost propusă de Afifi A. (1979) [12]. Metoda permite identificarea factorilor predictivi pentru un bun rezultat al recuperării. Conform indicatorilor respectivi, o dinamică semnificativă a calității vieții (recuperare eficientă) a fost constatată în 84% din cazuri; o ameliorare ușoară (recuperare slab eficientă) s-a atestat la 16% din pacienți. De notat, nu au fost identificate cazuri cu o dinamică negativă a calității vieții sau a menținerii ei la aceleași valori.

Parametrii care au fost asociați cu un efect favorabil al recuperării funcționale a artropatiei umărului sunt prezentați în Tabelul 1.

Astfel, pacienții cu o stare economică bună, fără factori agravanți eredocolaterali și maladii dismetabolice, la care este

The dynamics of the QL index varies according to the disease period. Thus, the longer period of a disease was, the lower values of QL were. An insignificant duration of a disease (0.6-1.5 years), attested to 29 people, has correlated with the highest dynamics of the quality of life, which increased up to 16.88 points. People suffering from a disease for more than 4-5 years had a less important dynamics of QL, which improved by only 11.7 points ( $F=3.754$ ;  $p=0.008$ ).

The quality of life after recovery treatment increased, in case of women by 17.02 points, and men – by 14.7 points ( $p=0.0033$ ). It should be noted that the highest incidence of QL was higher for patients with posttraumatic shoulder movement disorders ( $\Delta=17.81$  points) than for those with degenerative disorders ( $\Delta=15.10$  points,  $F=6.096$ ,  $p=0.016$ ).

By assessing the quality of life using the QOL questionnaire, which had been filled in initially and at the end of the recovery treatment by each patient, there was stated an important dynamic incidence of average values of QL in the studied sample: from 19.88 to 35.92 points ( $p=0.0014$ ).

The QOL questionnaire contains many parameters that make the analysis laborious and difficult to be interpreted. A solution to analyze and interpret data in this regard was proposed by Afifi A. (1979) [12]. The method allows identifying predictive factors for a good recovery result. According to these indicators, a significant dynamics of the quality of life (effective recovery) was found in 84% of cases; a mild improvement (poorly efficient recovery) was certified in case of 16% of patients. Noteworthy, no cases with negative dynamics of the quality of life or its maintenance at the same values have been identified.

The parameters associated with a positive effect of functional recovery of shoulder arthropathy are presented in Table 1.

**Tabelul 1.** Parametri funcționali cu potențial de prognostic favorabil al curăției artropatiei de umăr.  
**Table 1.** Functional parameters with positive predictive value for good rehabilitation of shoulder arthropathy.

Parametri / Parameters	Eficiență maximă / Maximal efficiency	Eficiență medie / Mild efficiency
<i>Situația economică / economical situation</i>		
▪ satisfăcătoare / satisfactory	23 (34,8%)	0 (0%)
▪ nesatisfăcătoare / unsatisfactory	43 (65,2%)	12 (100,0%)
<i>Factori eredocolaterali / heredocolateral factors</i>		
▪ absenți / absent	34 (51,5%)	1 (8,3%)
▪ prezenți / present	32 (48,5%)	11 (91,7%)
<i>Deficitul bilanțului articular / articular assessment deficit</i>		
▪ mediu / mild	14 (21,2%)	1 (8,3%)
▪ pronunțat / severe	52 (78,8%)	11 (91,7%)
<i>Intensitatea durerii / pain intensity</i>		
▪ 5-6 puncte / points	8 (12,1%)	9 (75,0%)
▪ 7-8 puncte / points	43 (65,2%)	3 (25,0%)
▪ 9-10 puncte / points	15 (22,7%)	0 (0%)
<i>Afectarea articulației contralaterale / involvment of contralateral joint</i>		
▪ absente / absent	47 (71,2%)	0 (0%)
▪ prezente / present	19 (28,8%)	12 (100,0%)
<i>Maladii dismetabolice / dysmetabolic diseases</i>		
▪ absente / absent	46 (69,7%)	1 (8,3%)
▪ prezente / present	20 (30,3%)	11 (91,7%)

afectată o singură articulație, dar cu o durere de la intensă până la severă, au șanse înalte, de peste 90%, să prezinte un efect pozitiv, cu ameliorarea vizibilă a calității vieții, cu condiția să urmeze întreg programul de tratament și recuperare funcțională recomandat.

## Discuții

Una din dificultățile estimării calității recuperării funcționale a pacienților și a impactului asupra calității vieții este diversitatea mare a chestionarelor și metodelor de evaluare care, pe de o parte, conțin numeroși parametri, iar pe de altă – acestea au o valoare predictivă nesemnificativă.

Astfel, Bot S. *et al.* (2004), după evaluarea a 16 chestionare clinimetrice diferite pentru evaluarea disfuncției umărului, a ajuns la concluzia că acestea sunt insuficient de complexe; doar 7 chestionare au demonstrat o fiabilitate acceptabilă ( $ICC > 0,70$ ) [13].

Roy J. *et al.* (2009), a analizat 4 tipuri de chestionare aplicate în estimarea artropatiilor humerale, având la bază datele și descrierile din cele 71 de publicații studiate. Aceste chestionare au fost asemănătoare după gradul de complexitate și după parametrii pe care îi abordau. Cu toate că indicatorii psihometrici au fost destul de înalți, iar chestionarele respective au fost considerate a fi relevante pentru utilizarea la pacienții cu artropatii ale articulației umărului, din varia motive, acestea nu s-au bucurat de o aplicabilitate în practica curentă [14].

Chiar și chestionarul WORC, atestat de către cercetătorii germani cu indicatori psihometrici înalți în evaluarea leziunilor humerale, nu a satisfăcut așteptările utilizatorilor, în special, ce ține de corelarea scorului lui cu modificările în calitatea vieții pacienților [15].

Estimarea parametrilor chestionarului QOL denotă anumite avantaje față de o serie de instrumente clinimetrice de apreciere a rezultatelor tratamentului, oferind posibilitatea individualizării programului de recuperare. Astfel, Mărginean I. și Precupețu I. (2012), reliefează importanța abordării parametrilor QOL în aprecierea eficienței tratamentului, focusându-se pe independența socială și starea sănătății [2]. Însă, estimarea globală a indicelui QOL nu este suficient de elocventă, în lipsa studierii unei nosologii concrete, diagnosticate la pacienți concreți.

O serie de autori (Taft C. *et al.*, 2001; Tomas M. *et al.*, 2003; Kocher M. *et al.*, 2006), au constatat ameliorarea semnificativă a QOL (aplicând scala SF-36) în cazul estimării disfuncționalității umărului în raport cu curația, rezultate care, însă, n-au corelat cu dinamica parametrilor funcționali.

Actualmente, în domeniul recuperării aparatului locomotor lipsesc date relevante din punct de vedere statistic, care ar permite prognosticarea rezultatelor curației aplicate în artropatii. În cadrul unui studiu recent, s-a observat o inițiativă de acest gen, reflectând eficiența tratamentului conservativ al leziunii coafei rotatorilor [16]. Scopul studiului respectiv s-a axat pe prognosticarea rezultatului recuperării conservative (inclusiv, celei fizio-funcționale), recomandat ca și tratament de primă intenție pe diapazonul leziunii date. Acest studiu observațional, prospectiv, de cohortă, a inclus 61 de pacienți

Therefore, patients with a good economical situation, without erodocolateral aggravating factors and dismetabolic diseases, with a single joint affected but with intense to severe pain, have a high chance of over 90% to have a positive effect, with a visible improvement in the quality of life provided that they follow the entire recommended treatment and recovery program.

## Discussion

One of the difficulties in estimating the quality of patient functional recovery and the impact on quality of life is the large variety of questionnaires and assessment methods which, on the one hand, contain many parameters and, on the other hand, have an insignificant predictive value.

Thus, Bot S. *et al.* (2004), after evaluating 16 different clinical questionnaires used to assess shoulder dysfunction, concluded that they were insufficiently complex; only 7 questions have shown an acceptable reliability ( $ICC > 0.70$ ) [13].

Roy J. *et al.* (2009), analysed 4 types of research applied in the shoulder arthropathy estimation, taking into account the data and descriptions in the 71 studied publications. These questionnaires were similar in terms of complexity and the parameters they approached. Although the psychometric indicators were quite high, and these questionnaires were considered relevant for use in patients with arthropathies of the shoulder joint, for varying reasons, they did not enjoy applicability in current practice [14].

Even the WORC questionnaire, certified by German researchers with high psychometric indicators in the assessment of lesions in humerus, did not meet the expectations of users, especially the correlation of its score with the changes in the patients' quality of life [15].

Estimation of the QOL questionnaire gives some advantages over a series of clinical tools for the treatment outcome, offering the opportunity to individualize the recovery program. Thus, Mărginean I. and Precupețu I. (2012), emphasize the impartiality of the QOL parameters in the treatment efficiency, focusing on social independence and health care [2]. However, the estimation of the QOL global index is not sufficiently eloquent, in the absence of study of a concrete nosology diagnosis referring specifically to the patient.

A number of authors (Taft C. *et al.*, 2001; Tomas M. *et al.*, 2003; Kocher M. *et al.*, 2006), found significant improvement in QOL (applying the scale SF-36) in the estimation of shoulder dysfunction in relation to the rehabilitation treatment, results that, however, did not cope with the dynamics of the functional parameters.

At present, there is a lack of data in the field of the locomotor apparatus recovery, which would be relevant from the statistical point of view to allow the prognostication of the results of the study in the arthropathy. In the context of a recent study, an initiative of this type has been noticed, which would reflect the efficacy of the conservative treatment of rotator cuff injury [16]. The purpose of the study was focused on the prognosis of the outcome of the conservative recovery (including the physiological function), recommended as well as a primary intention treatment of the lesion. This prospective, cohort study

diagnosticați cu leziunea coafei rotatorilor. Pacienții respectivi au beneficiat de o recuperare fiziofuncțională în condiții de ambulator. Din datele obținute, s-au elaborat opt modele de prognostic, fie utilizând regresia liniară, fie analizând, statistic, prin criteriul Akaike. În final, niciun model de prognostic nu s-a dovedit a fi util pentru a fi aplicat la pacienții cu leziunea coafei rotatorilor, din motivul lipsei de veridicitate statistică.

### Concluzii

Chestionarul QOL s-a dovedit a fi fezabil pentru utilizare clinică la pacienții cu afecțiuni degenerative și traumatice ale articulației umărului și care beneficiază de un program complex de recuperare. Acest chestionar a fost în stare să reflecte modificarea calității vieții pacienților după recuperare. Dinamica cea mai pozitivă a calității vieții a fost atestată, în special, la pacienții cu o durată redusă (sub 2 ani) a maladiei articulației umărului, care au avut un statut economic stabil și o afecțare monoarticulară.

Prezența unor parametri predictivi pozitivi (stare economică bună, fără factori agravanți eredocolaterali și maladii dismetabolice, care au afectată o singură articulație, dar cu o durere de la intensă până la severă), au prezentat șanse înalte, de peste 90%, să obțină o ameliorare semnificativă a calității vieții în urma rezolvării problemei funcționalității articulației umărului.

### Declarația de conflict de interese

Nimic de declarat.

### Referințe / references

1. Raport Mondial Privind Dizabilitatea. Ediție tipărită, 2012 publicat de OMS cu titlul „*World Report on Disability*”, 2011.
2. Mărginean I., Precupețu I., Paradigma calității vieții. Editura Academiei Române. București, 2012; 47-51.
3. Fortin M., Hudon C., Dubois M., Almirall J., Lapointe L., Soubhi H. Comparative assessment of three different indices of multimorbidity for studies on health-related quality of life. *Health Qual Life Outcomes*, 2005; 3: 74.
4. Cornelis F., Luyten F., Lories R. Functional effects of susceptibility genes in osteoarthritis. *Discov. Med.*, 2011; 12: 129-139.
5. Onose G. Recuperare, medicină fizică și balneoclimatologie. Editura Academiei Române, București, vol. I; p. 79-307.
6. Manek N., Lane N. Osteoarthritis, current concepts in diagnosis and management. *Am. Fam. Physician*, 2000; 61: 1795-1804.
7. Belenkiy A. Scapulohumeral periarthritis. Farewell to term: from approximate to precise nosological entity. *Consilium Medicum*, 2004; 6 (2):15-20 [article in Russian].
8. Solokha Z., Yakhno N. Diagnostics and treatment of scapulohumeral periarthritis syndrom. *Nevrologicheskiy zhurnal*, 2006; (1): 26-31 [article in Russian].
9. Kibler W., Livingston B., Chandler T. Shoulder rehabilitation: clinical application, evaluation and rehabilitation protocols. *Instruct Course*, 1997.
10. Dan M., Boca I., Cojocar E. Beneficiile programului complex de

included 61 patients diagnosed with rotator cuff tear. These patients have benefited from physio recovery in ambulatory conditions. From the data obtained, eight models of prognosis have been developed, either using linear regression, or by statistical analysis, using the Akaike criterion. Finally, no prognostic model has proven to be useful to be applied in the case of patients with rotator cuff tears, due to the lack of statistical data veracity.

### Conclusions

The QOL questionnaire proved to be feasible for clinical use in patients with degenerative and traumatic shoulder joint disorders and who benefit from a complex recovery program. This questionnaire was able to reflect the change in the patient's quality of life after recovery. The most positive dynamics of the quality of life was attested in particular in patients with a shorter (fewer than 2 years) duration of shoulder joint disease, who had a stable economic status and a monoarticular disease.

The presence of positive predictive parameters (good economic status, no eredocolateral aggravating factors and dismetabolic diseases that affected a single joint, but with intense to severe pain) showed high chances of over 90% to obtain a significant improvement in quality of life following the resolution of the shoulder joint functionality.

### Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

- reabilitare funcțională asupra calității vieții persoanelor cu artroză. *Revista Română de Kinetoterapie*, 2014; 20 (34): 102-109.
11. Sbhenge T. Bazele teoretice și practice ale kinetoterapiei. Editura Medicală. București, 1999; 312-404.
12. Afifi A., Azen S. Statistical analysis a computer oriented approach. Academic Press, New York-San Francisco, 1979; 488 p.
13. Bot S., Terwee C., van der D., Bouter L., Dekker J., de Vet H. Clinimetric evaluation of shoulder disability questionnaires; a sistematic review of the literature. *Ann. Rheum. Dis.*, 2004; 63 (4): 335-41.
14. Roy J., MacDemid J., Woodhouse L. Measuring sholder fuction a systematic review of four questionnaires. *Arthritis Rheum.*, 2009; 61 (5): 23-32.
15. St-Pierre C., Desmeules F., Dionne C., Frémont P., MacDermid J., Roy J. Psychometric properties of self-reported questionnaires for the evaluation of symptoms and functional limitations in individuals with rotator cuff disorders: a systematic review. *Disabil. Rehabil.*, 2016; 38 (2): 103-22.
16. Braun C., Hanchard N., Handoll H., Betthausen A. Predicting the outcome of conservative treatment with physiotherapy in adults with shoulder pain associated with partial-thickness rotator cuff tears: a prognostic model development study. *BMC Musculoskelet Disord.*, 2018; 19 (1): 329.



ARTICOL DE SINTEZĂ

## Monitorizarea minim invazivă a hemodinamicii la pacienții cu șoc cardiogen: sinteză narativă de literatură

Lucia Gîrbu<sup>1,2\*</sup><sup>1</sup>*Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 2, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;*<sup>2</sup>*Secția de terapie intensivă, Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime”, Chișinău, Republica Moldova.*Data primirii manuscrisului: 14.12.2017  
Data acceptării spre publicare: 01.10.2018**Autor corespondent:**

Lucia Gîrbu, doctorand

Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 2

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

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

e-mail: girbu.lucia@gmail.com

NARRATIVE REVIEW

## Minimum invasive monitoring of hemodynamics in patients with cardiogenic shock: narrative review

Lucia Gîrbu<sup>1,2\*</sup><sup>1</sup>*Chair of anesthesiology and reanimathology no. 2, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;*<sup>2</sup>*Intensive care unit, Municipal Clinical Hospital "Holy Trinity", Chisinau, Republic of Moldova.*Manuscript received on: 14.12.2017  
Accepted for publication on: 01.10.2018**Corresponding author:**

Lucia Gîrbu, PhD fellow

Chair of anesthesiology and reanimathology no. 2

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy,

165, Ștefan cel Mare si Sfânt Blvd., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: girbu.lucia@gmail.com

**Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat**

Cu toate că în ultimii ani s-au efectuat cercetări fundamentale ale hemodinamicii în insuficiența cardiovasculară acută, deocamdată, dovezile acumulate în monitorizarea hemodinamicii prin metoda minim invazivă cu PiCCO la acești pacienți nu au fost sistematizate.

**Ipoteza de cercetare**

Sistematizarea informației referitor la rolul tehnologiei PiCCO în monitorizarea minim invazivă a hemodinamicii la pacienții cu șoc cardiogen și a stabilirii strategiilor de tratament intensiv.

**Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu**

Articolul prezintă o sinteză a cercetărilor care confirmă avantajul monitorizării hemodinamicii prin metoda minim invazivă cu PiCCO față de metoda clasică, invazivă, în diagnosticul și conduita pacienților cu șoc cardiogen.

**What is not known yet, about the topic**

Although fundamental research of hemodynamics in acute cardiovascular insufficiency has been carried out in recent years, evidence accumulated in the monitoring of haemodynamics by minimally invasive PiCCO in these patients has not been systematised.

**Research hypothesis**

Systematization of information on the role of PiCCO technology in minimally invasive monitoring of hemodynamics in patients with cardiogenic shock and the establishment of intensive care strategies.

**Article's added novelty of this scientific topic**

The article presents a synthesis of research that confirms the benefit of hemodynamic monitoring by the minimally invasive method of PiCCO versus the classical, invasive method in the diagnosis and management of patients with cardiogenic shock.

**Rezumat**

**Introducere.** Șocul cardiogen (ȘC) este un sindrom cauzat de incapacitatea cordului de a asigura o perfuzie tisulară adecvată necesităților metabolice și care are drept rezultat disfuncții organice manifestate prin: alterarea statusului mental, confuzie, agitație, hipotensiune, edem pulmonar acut, hipoxemie,

**Abstract**

**Introduction.** Cardiogenic shock (CS) is a syndrome due to the inability of the heart to provide a tissue perfusion appropriate to metabolic needs and resulting in organic dysfunction manifested by: mental status alteration, confusion, agitation, hypotension, acute pulmonary edema, hypoxemia, cyanosis,

cianoză, oligurie. O importanță semnificativă în diagnosticul procesului patologic, evaluarea răspunsului la terapia administrată și prevenirea instalării complicațiilor ȘC o constituie monitorizarea hemodinamică.

**Material și metode.** A fost studiată literatura contemporană științifică relatată în bazele de date PubMed și Springer Link cu referire la monitorizarea minim invazivă a hemodinamicii prin PiCCO după cuvintele cheie: „șoc cardiogen”, „monitorizarea hemodinamică minim invazivă” și „PiCCO”. Au fost selectate articole publicate în anii 2000-2017. Rezultatele studiului bibliografic au fost prezentate sub formă de sinteză narativă.

**Rezultate.** Au fost trecute în revistă 176 de articole din baza de date PubMed și 292 – din Springer Link. Sinteza finală se bazează pe 43 de articole, considerate a fi relevante în domeniu.

**Concluzii.** În ultimele decenii, a fost studiată detaliat hemodinamica minim invazivă la pacienții cu insuficiență cardiovasculară acută. Totuși, sunt necesare studii prospective multicentrice, pe eşantioane mari, pentru precizarea rolului monitorizării cu PiCCO în îmbunătățirea managementului șocului cardiogen.

**Cuvinte cheie:** șoc cardiogen, monitorizare hemodinamică, PiCCO.

## Introducere

Insuficiența cardiacă acută (ICA), definită prin debutul acut, „*de novo*”, sau agravarea progresivă a simptomelor și semnelor de insuficiență cardiacă cronică (ICC), reprezintă o complicație majoră a patologiei cardiovasculare și necesită intervenție terapeutică imediată [1].

În ultimii ani, numărul spitalizărilor pentru insuficiență cardiacă (IC) în Europa este în creștere [2]. Într-un registru spitalicesc sunt semnalate 4,7% de internări la femei versus 5,1% la bărbați, dintre care, ICA nou instalate îi revine un număr mic, comparativ cu cazurile clinice evaluate spre decompensarea ICC [3]. Mortalitatea intraspitalicească înaltă din ICA este datorată ȘC, care variază de la 40% până la 60% din cazuri [2]. Incidența ȘC, în cercetările multicentrice internaționale, este semnalată cu 4% în studiul european EHFS II, efectuat pe 3580 de pacienți și 11% – în studiul american ALARM-HF, efectuat pe 5533 de pacienți [4]. După datele lui Hochman J., din 2009, frecvența ȘC constituie 4-5% din cazuri la bolnavii cu patologie cardiacă severă, 10-15% revine bolnavilor cu IMA, fiind mai înaltă la bărbați, decât la femei, de regulă, instalându-se în decada a 4-a la bărbați și a 5-a la femei [5]. Pacienții cu ȘC cauzat de IMA sunt, de regulă, vârstnici, au istoric de IMA în antecedente sau de IC congestivă și, mai frecvent, dezvoltă un IMA anterior extins [6]. Șocul cardiogen poate să se instaleze și la pacienții cu insuficiență ventriculară cronică stângă persistentă, cardiomiopatie dilatativă, hipertrofică sau cardiopatie valvulară, la ultimii, ȘC fiind cauzat de un IMA embolic, datorat fibrilației atriale [5, 6].

Substratul patofiziologic al ȘC îl constituie incapacitatea cordului de a asigura o perfuzie tisulară adecvată necesităților metabolice, care are drept rezultat apariția disfuncțiilor

oliguria. Significant importance in the diagnosis of the pathological process, evaluation of the response to the administered therapy and prevention of the complications of CS complications is the hemodynamic monitoring.

**Material and methods.** Contemporary scientific literature reported in PubMed and Springer Link with reference to minimally invasive hemodynamic monitoring by PiCCO, by the following key words: “*cardiogenic shock*”, “*minimally invasive hemodynamic monitoring*” and “*PiCCO*” and selected articles published in the 2000-2017. The results of the literature were presented in the form of narrative synthesis.

**Results.** After processing the literature data from the above mentioned sources, were selected 176 articles in PubMed and 292 in Springer Link. The final bibliography contains 43 relevant articles in this area.

**Conclusions.** In recent decades, minimally invasive haemodynamics has been studied in patients with acute cardiovascular failure. However, large-scale prospective multicenter studies are needed to pinpoint the role of monitoring with PiCCO in improving cardiogenic shock management.

**Key words:** cardiogenic shock, hemodynamic monitoring, PiCCO.

## Introduction

Acute heart failure defined as „*de novo*” acute onset or progressive worsening of symptoms and signs of chronic heart failure (CHF), is a major complication of cardiac pathologies and requires immediate therapeutic intervention [1].

In last years, the number of hospitalizations with heart failure (HF) in Europe is increasing [2]. In a hospital registry, 4.7% of admissions were females versus 5.1% males, of which the newly installed AHF is a small number in comparison with the decompensations of CHF [3]. High intra-hospital mortality in AHF is due to cardiogenic shock (CS), which ranges from 40% to 60% [2]. The incidence of CS in multicenter international studies, is reported to be 4% in the European EHFS II study of 3580 patients and 11% in the American ALARM-HF study, a study on 5533 patients [4]. According to Hochman J. (2009), the frequency of CS represents 4-5% of cases in patients with severe cardiac pathology, 10-15% in Acute Myocardial Infarction (AMI), being more common in men than in women, CS usually installes in the 4th decade in men and 5th in women [5]. Patients with CS produced by AMI are usually elderly, and have a history of AMI or congestive heart failure and more frequently develops anterior extended AMI [6]. Cardiogenic shock may also develop in patients with chronic persistent left ventricular failure or due to dilated, hypertrophic cardiomyopathy or valvular cardiopathy, in the last SC being caused by an embolic IMA due to atrial fibrillation [5, 6].

Pathophysiological substrate of CS is the inability of the heart to provide a tissue infusion appropriate to metabolic needs, which results in organic dysfunctions manifested by: alteration of mental status, confusion, agitation, hypotension, cyanosis and oliguria, which determines very high mortality

organice, manifestate clinic prin: alterarea statusului mintal, confuzie, agitație, hipotensiune, cianoză și oligurie, care determină mortalitatea foarte înaltă a acestei complicații – 40-80% [7, 8]. În mod clasic, starea de debit cardiac (DC) scăzut definește IC congestivă acută, care se caracterizează prin coexistența semnelor clinice de DC micșorat și cele de congestie pulmonară, cu declanșarea ȘC, determinat în 40% din cazuri de miocardul ventriculului stâng nefuncțional [3].

Conform datelor prezentate de Șerban Bubenek (2004) și S. Hollenberg (2003), în ultimii ani, datorită eforturilor depuse în reducerea dimensiunilor IMA, tratamentul prompt al ischemiei și al altor complicații ale IMA, au diminuat semnificativ incidența ȘC de la 20% la 7% din cazuri. Din acești pacienți, 10% se prezintă cu ȘC la internare, în timp ce 90% îl dezvoltă în decursul a 4-5 ore după spitalizare, ceea ce face ca „fereastră terapeutică” să fie excesiv de mică pentru unii pacienți [8].

O importanță semnificativă în managementul ȘC o constituie monitorizarea hemodinamică (MH), în scopul diagnosticării procesului patologic răspunzător de starea pacientului, evaluarea răspunsului la terapia aplicată și prevenirea instalării complicațiilor. Monitorizarea miniinvasivă cu PiCCO este mai actuală decât cea cu cateter în artera pulmonară, care între timp, a devenit depășită din punct de vedere tehnologic.

Datele multiplelor studii au confirmat, iar altele au respins aceste ipoteze. Din aceste motive, lucrarea de față și-a propus să ofere o informație actuală și o analiză sistematizată a literaturii referitoare la noua tehnologie, PiCCO, de monitorizare a hemodinamicii.

## Material și metode

Pentru realizarea obiectivului trasat, a fost studiată literatura contemporană științifică relatată în PubMed și Springer Link cu referire la monitorizarea minim invazivă a hemodinamicii prin PiCCO, după cuvintele cheie: „șoc cardiogen”, „monitorizarea hemodinamică minim invazivă”, „PiCCO” și selectate articole publicate între anii 2000-2017. Au fost studiate articole originale de cercetare (efectuate în condiții clinice, experimentale și *in vitro*), de tip metaanaliză și reviste sistematizate de literatură.

După examinarea titlurilor articolelor, au fost alese doar lucrările care conțineau informații relevante despre monitorizarea minim invazivă a hemodinamicii în insuficiența cardiovasculară acută, șocul cardiogen. De asemenea, a fost studiată bibliografia articolelor date, pentru a găsi alte surse relevante scopului trasat. Informația a fost sistematizată, evidențiind principalele aspecte ale viziunii contemporane asupra parametrilor hemodinamici obținuți prin analiza puls conturului, care necesită calibrare transpulmonară prin termodiluție. La necesitate, pentru precizarea unor noțiuni, au fost consultate surse adiționale de informație. Publicațiile duplicate, care nu au corespuns cu scopul lucrării și nu au fost accesibile pentru vizionare, au fost excluse din lista lucrărilor generate de motorul de căutare. Rezultatele studiului bibliografic sunt prezentate sub formă de sinteză narativă.

rate – 40-80% [7, 8]. Classically, low CO defines acute congestive heart failure (ACHF), which is characterized by the coexistence of clinical signs of low CO and pulmonary congestion with triggering CS in any circumstances where more than 40% of the left ventricular myocardium is inoperative [3].

According to data presented by Șerban Bubenek (2004) and S. Hollenberg (2003), in the recent years, the efforts to reduce the AMI sizes, prompt treatment of ongoing ischemia and other complications of AMI significantly reduced the incidence of CS from 20% to 7%. Of these patients, 10% presented with CS at admission, while 90% developed it within 4-5 hours after hospitalization, which makes the “therapeutic window” to be excessively low for some patients [8].

A significant importance in SC management is the hemodynamic (MH) monitoring in order to diagnose the pathological process responsible for the patient’s condition, to evaluate the response to the applied therapy and to prevent complications. Mini-invasive monitoring with PiCCO is more recent than that with the catheter on the pulmonary artery, which has been discredited over time.

Data from multiple studies have confirmed, and others have rejected these hypotheses. For these reasons, we have proposed to provide current information and a systematized literature review of the new hemodynamic monitoring technology with PiCCO.

## Material and methods

In order to achieve the goal, the contemporary scientific literature reported in PubMed and Springer Link with reference to minimally invasive hemodynamic monitoring by PiCCO was studied by the following key words: “cardiogenic shock”, “minimally invasive hemodynamic monitoring” and “PiCCO” and selected articles published in the years 2000-2017. Original research articles (performed in clinical, experimental and *in vitro*), meta-analysis, and systematized literature journals were selected.

After examining the titles of the obtained articles, were selected only the works containing relevant information about the minimal invasive monitoring of hemodynamics in acute cardiovascular failure, cardiogenic shock. The bibliography of selected articles has also been studied in order to find other sources relevant to the purpose. The information was systematized, highlighting the main aspects of the contemporary vision of the hemodynamic parameters obtained by contour pulse analysis, which require transpulmonary calibration by termodilution. Some additional sources of information have been consulted, for specifying some definitions. Duplicated publications, publications that did not match the purpose of the work and were not accessible for viewing, were excluded from the list of publications generated by the search engine. The results of the literature were presented as narrative synthesis.

## Rezultate

În rezultatul prelucrării informației din bazele de date PubMed și Springer Link, conform criteriilor căutării, au fost selectate 176 de articole în PubMed și 292 – în Springer Link. Bibliografia finală conține articole relevante în acest domeniu, care abordează tematica tehnologiei moderne de monitorizare a hemodinamicii centrale. Cu toate acestea, există necesitatea investigațiilor suplimentare, pe loturi semnificative de pacienți, pentru confirmarea avantajului monitorizării minim invaziv al hemodinamicii cu PiCCO la pacienții cu șoc cardiogen. În bibliografia finală a lucrării au fost incluse 43 de publicații.

### Indicațiile monitorizării cu PiCCO

Principalele indicații ale MH sunt: diagnosticul stării de șoc, determinarea statusului volemic, măsurarea DC, monitorizarea și tratamentul pacientului instabil hemodinamic, evaluarea răspunsului la tratament în cazul pacienților cu ȘC și instabilitate hemodinamică, disfuncție de organe, precum și managementul pacienților cu IMA complicat etc. [9]. Monitorizarea avansată a hemodinamicii se efectuează invaziv, minim invaziv și non invaziv, ceea ce ne permite: măsurarea DC, parametrilor care evaluează umplerea vasculară și presarcina, funcția cordului, postsarcina, perfuzia și oxigenarea tisulară [10]. La pacientul critic, determinarea DC prin metoda termodiluției reprezintă standartul de „aur” [11]. Monitorizarea DC pe baza analizei unde pulsului arterial se poate realiza cu sistemele invazive: *Pulse index Contour Continuous Cardiac Output* (PiCCO), dezvoltată de *Pulsion Medical Systems*, Germania, *Volume View System Cardiac Output Calculation* (VV-CCO) sau *Lithium Diluted Cardiac Output* (LiDCO). Aspectul unde pulsului este esențială pentru analiză ei corectă prin tehnologia PiCCO, nu și prin sistemele LiDCO [10, 11].

PiCCO prezintă un monitor, care calculează DC prin combinarea analizei conturului unde de presiune arterială și tehnicii de termodiluție transpulmonară. PiCCO include monitorizarea oximetrică venoasă fibroscopică continuă cu sonda CeVOX (sondă inserabilă, fibroscopică), prin intermediul presiunii venoase centrale (PVC). PiCCO se utilizează pentru monitorizarea hemodinamică, mai ales, în formele mixte de șoc (ex., septic și cardiogen) sau atunci când cateterizarea arterei pulmonare este indisponibilă sau contraindicată.

Utilizarea PiCCO nu este indicată atunci când sunt prezenți factorii care determină măsurători inexacte: șunturi intracardiac, anevrism aortic, stenoză aortică, pneumoectomie, embolie pulmonară, prezența unei pompe cu balon, aritmii instabile.

### Descriere sistemului PiCCO

Sistemul este constituit din: cateter PiCCO, transductor de presiune, monitor PiCCO. Cateterul PiCCO prezintă o linie arterială cu un termistor la capăt, care asigură o monitorizare hemodinamică completă prin analiza conturului unde de presiune arterială, cu o înregistrare continuă a parametrilor cardiaci, utilizând o versiune modificată a algoritmului Wesseling, combinată cu o tehnică transpulmonară de termodiluție [12].

Cateterul PiCCO se plasează într-o arteră mare, de obicei, femurală, care se consideră preferabilă, dar poate fi plasată și în arterele axilară, brahială sau radială. Se instalează, de asemenea, și un cateter venos central pentru efectuarea ter-

## Results

As a result of processing the information in the PubMed and Springer Link databases according to the search criteria, 176 articles were selected in PubMed and 292 in Springer Link. The final bibliography contains relevant articles in this field, which address the theme of modern central hemodynamic monitoring technology. However, there is a need for additional investigations on significant batches of patients to confirm the benefit of minimally invasive monitoring of PiCCO hemodynamics in patients with cardiogenic shock. Forty-three publications entered the final bibliography of the work.

### Indications of monitoring with PiCCO

The main indications of hemodynamic monitoring are: the diagnosis of shock, determination of blood volume status, CO measurement, monitoring and treatment of unstable hemodynamic patients, evaluation of hemodynamic response to treatment in patients with CS, hemodynamic instability, organ dysfunction, management of patients with complicated AMI, etc. [9]. Advanced hemodynamic monitoring is invasive/minimally invasive and non-invasive, what allows us: measurement of CO, of parameters that evaluate vascular filling and preload, heart function, afterload and tissue perfusion and oxygenation [10]. In the critical patient the determination of CO by the method of thermodilution is the "golden standard" [11]. CO monitoring based on arterial pulse wave analysis can be done with invasive systems *Pulse index Contour Continuous Cardiac Output* (PiCCO), developed by *Pulsion Medical Systems* (Germany), *Volume View System Cardiac Output Calculation* (VV-CCO) or *Lithium Diluted Cardiac Output* (LiDCO). The appearance of the pulse wave is essential for a correct analysis by PiCCO and not through LiDCO systems [10, 11].

The PiCCO features a DC-based monitor that combines the analysis of the arterial pressure wave contour and the transpulmonary thermodilution technique. PiCCO includes continuous fibroscopic vein oximetry monitoring with the CeVOX probe (fibroscopic insertion probe), via central venous pressure (CVP). PiCCO is used, mainly, for hemodynamic monitoring, especially in mixed forms of shock (septic and cardiogenic shock) or catheterization of pulmonary artery is not available or is contraindicated.

PiCCO is underestimated or relatively contraindicated when factors that cause inaccurate measurements are present: intracardiac shunt, aortic aneurysm, aortic stenosis, pneumonectomy, pulmonary embolism, the presence of a balloon pump, unstable arrhythmias.

### Description of PiCCO system

The system is constituted by: PiCCO catheter, pressure transducer, PiCCO monitor. The PiCCO catheter presents an arterial line with an end-to-end thermistor that provides complete hemodynamic monitoring by analyzing the arterial pressure wave outline with a continuous heart rate record using a modified version of the Wesseling algorithm combined with a transpulmonary thermodilution technique [12].

The PiCCO catheter is placed in a large, usually femoral artery, which is considered preferable, but can also be placed in the axillary, brachial or radial arteries. A central venous cath-



modiului și se cuplează dispozitivul PiCCO prin intermediul unui transductor de presiune la monitorul PiCCO. Datele pacientului se introduc înainte de calibrare. Ulterior, se administrează un volum cunoscut de soluție salină rece (15-20 ml), cu temperatura  $<8^{\circ}\text{C}$  prin portul central de injecție. Sistemul PiCCO detectează diferența de temperatură, generând o curbă de disipare, la care se aplică ecuația Stewart-Hamilton pentru calcularea DC. Alte măsuri generate includ: presarcina, volumul sanguin tele-diastolic global, volumul sângelui intratoracic, lichidul pulmonar extravascular, care prezintă un indicator sensibil al edemului pulmonar, presiunea arterială, frecvența cardiacă, volumul sistolic, rezistența vasculară sistemică și indicele funcției cardiace [13, 14].

Avantajele PiCCO constau în minim invazivitatea metodei și reflectarea continuă a parametrilor [15]. De asemenea, prin această metodă se măsoară lichidul extravascular pulmonar, volumul intratoracic (ITBV) și global end-diastolic (GEDV), care sunt indicatori mai relevanți pentru aprecierea presarcinii decât PVC și presiunea de ocluzie pulmonară (PCWP), acestea nefiind influențați de ventilația mecanică. Posibilitatea estimării lichidului extrapulmonar (EVLW) a permis identificarea unei corelații clare între severitatea sindromului de detresă respiratorie acută (ARDS) și durata aflării în unitatea de terapie intensivă, durata ventilării pulmonare artificiale sau mortalitate. Cateterul PiCCO se poate menține pe o perioadă mai lungă (10 zile), spre deosebire de cateterul arterei pulmonare (PAC) – maximum, 72 de ore.

Dezavantajele PiCCO constau în faptul că sistemul nu poate fi utilizat concomitent cu pompa de contrapulsare intraaortică, necesită recalibrare după schimbarea poziției pacientului sau a medicației pacientului (se ține cont de complianța patului vascular). De asemenea, EVLW este subestimat la pacienții obezi (variază semnificativ, în funcție de greutatea pacientului) sau este inexact după pneumonectomie, în regurgitarea aortică severă (formarea unei curbe de termodiluție atipică).

#### **Istoricul analizei conturului pulsului arterial**

Prima măsurare directă a presiunii arteriale a fost efectuată de preotul Stephen Hales în 1733. Încă din 1899, conceptul de utilizare a unde presiunii arteriale pentru măsurarea modificărilor fluxului sanguin, a fost sugerat de Otto Frank, care a descris circulația sanguină ca un model tip Windkessel (din germană – „cameră de aer”). Acest model descrie proprietatea cu care se confruntă cordul în pomparea sângelui prin circulația pulmonară și sistemică, cât și relația dintre presiunea arterială (PA) și fluxul ei în aortă și artera pulmonară. Acest model simulează sistemul cordului și cel arterial într-un circuit hidraulic închis, compus dintr-o pompă de apă, conectată la o cameră. Sistemul dat este umplut cu apă, cu excepția unui buzunar de aer din cameră. Pe măsură ce apa este pompată în cameră, aceasta comprimă aerul din buzunar și, totodată, împinge apa din cameră, înapoi la pompă. Compresibilitatea aerului din buzunar simulează elasticitatea și extensibilitatea arterelor mari, deoarece sângele din inimă este pompat prin ele, denumită, în mod obișnuit, complianță arterială. Rezistența revenită apei la ieșirea din sistemul Windkessel este echivalentă cu rezistența care o generează sângele circulant la trecerea prin arborele arterial, numită rezistența periferică. Vizi-

eter is installed to perform the thermodilution and the PiCCO device is attached via a pressure transducer to the PiCCO monitor. Patient data is entered before calibration, followed by a known volume of cold (15-20 ml) saline solution at  $<8^{\circ}\text{C}$  through the central injection port. The PiCCO system detects the temperature difference, generating a dissipation curve, to which Stewart Hamilton equation is used to calculate the CO. Other generated measures include: preloading, global tele-diastolic blood volume, the volume of intrathoracic blood, the extravascular pulmonary fluid, which has a sensitive indicator of lung edema, blood pressure, heart rate, systolic volume, systemic vascular resistance and cardiac function index [13, 14].

The advantages of PiCCO consists in a less invasive method, which involves transpulmonary thermodilution and appreciates the dynamics of parameters [15]. Through this method shall be measured, also, the pulmonary extravascular fluid, intrathoracic volume (ITBV) and global end-diastolic (GEDV), which are better indicators for cardiac overload assessment than CVP and pulmonary occlusion pressure (PCWP), not influenced by mechanical ventilation. The possibility of assessment of extra pulmonary fluid (EVLW) led to find a clear correlation between the severity of acute respiratory distress syndrome (ARDS) and the length of stay in the intensive care unit, the duration of mechanical ventilation or patients' mortality. The PiCCO catheter is maintained for a longer period (10 days), unlike the pulmonary artery catheter (PAC) – 72 hours only.

Disadvantage of PiCCO consists in: the system cannot be used with an intraaortic balloon pump, requiring recalibration, depending on the patient's position and therapy, account is taken of the compliance of the vascular bed. Also, EVLW is underestimated in obese patients (varying significantly with the patient weight), after pneumonectomy or in severe aortic regurgitation (can lead to atypical form of thermodilution curve).

#### **History of arterial pulse contour analysis**

The first direct blood pressure measurement was carried out by Father Stephen Hales in 1733, although since 1899 the concept of using the blood pressure wave to measure changes in blood flow was suggested by Otto Frank, who described blood circulation as a Windkessel model (from German – “air chamber”). This model describes the property that the heart is experiencing in pumping blood through pulmonary and systemic circulation and the relationship between blood pressure (BP) and its flow through the aorta and the pulmonary artery. This model simulates the heart and arterial system in a closed hydraulic circuit, composed of a water pump connected to a room. The given system is filled with water, except for a pocket of air in the room. As the water is pumped into the room, it compresses the air from the pocket and at the same time pushes the water from the room back to the pump. Air compressibility in the pocket simulates the elasticity and extensibility of the large arteries, as the blood in the heart is pumped through them, commonly referred to as arterial compliance. The resistance of the water to the exit of the Windkessel system is equivalent to the resistance that the circulating blood deposits in the passage through the arterial shaft, called the

nea dată, simplistă a circulației, numită „modelul Windkessel cu 2 elemente”, a sporit semnificativ perceperea fiziologiei de bază a circulației sangvine în IC. Modelul respectiv a permis calcularea DC, deoarece obiectivul inițial a lui O. Frank a fost obținerea rezultatelor despre DC, bazat pe presiunea aortică. Conform acestui model, complianța poate fi estimată prin măsurarea vitezei undelor pulsului pe aortă (de la artera carotidă până la cea femurală). Cunoscând constanta de timp din scăderea și complianța presiunii aortice diastolice, rezistența periferică ar putea fi derivată din presiunea medie și rezistență, folosind legea lui Ohm și s-ar putea calcula fluxul mediu arterial. Această tehnică a fost îmbunătățită în ultimii ani și a condus la dezvoltarea modelului Windkessel de tip 3 și 4. Tehnica dată a fost utilizată pentru a defini zona sistolică sub curba conturului pulsului, respectiv, pentru a estima volumul circulator [16, 17]. În 1904, J. Erlanger și T. Hooker au declarat: „Mărirea presiunii pulsului din aortă depinde de cantitatea de sânge care este propulsată de inimă în timpul sistolei” [15]. Deși aceasta a fost o declarație intuitivă, interpretarea acestor observații într-un sistem robust de măsurare a performanței cardiace a depășit o serie de probleme, fapt ce a permis introducerea acestei tehnici importante în medicina contemporană [9]. Tabelul 1 prezintă cronologia evoluției tehnologiei PiCCO, de la modelul simplist Windkessel la PiCCO<sub>2</sub>.

Tehnologia PiCCO a fost dezvoltată la Munchen, Germania, în anul 1990 de către doctorul Ulrich Pfeiffer. Începând cu anul 2008, sediul *Pulsion Medical Systems* s-a situat în Feldkirchen, (regiunea Munchen), care găzduiește departamentele de cercetare, dezvoltare, marketing [17].

### Monitorizarea hemodinamică

Scopul MH constă în diagnosticarea procesului patologic răspunzător de starea pacientului, realizarea unui management terapeutic adecvat, evaluarea răspunsului la terapia aplicată și prevenirea instalării unor complicații [11, 24]. Principalele indicații ale MH sunt: diagnosticul stării de șoc, determinarea statusului volemic, măsurarea DC, monitorizarea

peripheral resistance. The simplistic vision of the movement, called the “Windkessel Two Element Model”, significantly increased the perception of the basic physiology of blood circulation in the IC. The model led to the DC calculation, since O. Frank’s original goal was to obtain results on DC based on aortic pressure. According to this model, compliance can be estimated by measuring the velocity of pulse waves on the aorta (from the carotid artery to the femoral artery). Knowing the time constant from the decline and compliance of diastolic aortic pressure, peripheral resistance could be derived from mean pressure and resistance, using Ohm’s law, and the mean arterial flow could be calculated. This technique has been improved in recent years and has led to the development of Windkessel model 3 and 4. This technique has been used to define the systolic area under the contour of the pulse and thus to estimate the volume of circulation [16, 17]. In 1904, J. Erlanger and T. Hooker stated: “The amount of pulse pressure in the aorta depends on the amount of blood that is propelled by the heart during the systole” [15]. Although this is an intuitive statement, interpreting these observations in a robust system of measuring contemporary cardiac outcomes has overcome a number of confusing issues that have led to the introduction of this important technique in contemporary medicine [9]. Table 1 shows the chronology of PiCCO technology evolution, from the Windkessel Simple Model to PiCCO<sub>2</sub>.

PiCCO technology was developed in Munich in 1990, by Dr. Ulrich Pfeiffer. Since 2008, *Pulsion Medical System* headquarter was moved in Feldkirchen (Munich area), which is hosting research, development and marketing departments [17].

### Hemodynamic monitoring

The purpose of hemodynamic monitoring (HM) is to diagnose the pathological process responsible for the patient condition, achieving a suitable therapeutic management and assessing the response to applied therapy and preventing complications [11, 24]. The main indications of HM are: diagnosis of shock condition; determining the status of blood vo-

**Tabelul 1.** Istoricul analizei conturului curbei de presiune arterială.

**Table 1.** History of pressure waveform analysis.

Evenimente / events	Autori / authors
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modelul Windkessel al circulației.</li> <li>▪ <i>Windkessel model of the circulation.</i></li> </ul>	Otto Frank (1899) [16, 17]
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Prima metodă de evaluare a presiunii pulsatile: volumul sistolic este proporțional cu presiunea pulsului (sistolic-diastolic).</li> <li>▪ <i>First pulse pressure assessment method: the stroke volume is proportional to the pulse pressure (systolic-diastolic).</i></li> </ul>	J. Erlanger, T. Hooker (1904) [15]
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cerința de calibrare a presiunii pulsului printr-o măsurare independentă a debitului cardiac.</li> <li>▪ <i>Requirement for calibration of pulse pressure by an independent cardiac output measure.</i></li> </ul>	K. Wezler, A. Bogler (1904) [18]
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Presiunea pulsatilă simplă corectată pentru complianța arterială.</li> <li>▪ <i>Pulse pressure simply corrected for arterial compliance.</i></li> </ul>	G. Liljestrand, E. Zander (1927)
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pentru prima dată a fost documentată complianța aortei la om.</li> <li>▪ <i>Compliance of the human aorta, documented first by.</i></li> </ul>	J. W. Remington (1948) [19, 20]
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Metoda de determinare a presiunii sistolice pulsatile în aortă.</li> <li>▪ <i>Aortic systolic area based on pulse contour method.</i></li> </ul>	N. Kouchoukos (1970) [21, 22]
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zona sistolică cu factori de corecție (model cu 3 elemente Windkessel).</li> <li>▪ <i>Systolic area with correction factors (3 element Windkessel model).</i></li> </ul>	K. Wesseling, J. Jansen (1993)
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Abordarea puterii de impuls de tip „net” de corecție a complianței.</li> <li>▪ <i>Compliance corrected pressure wave form “net” pulse power approach.</i></li> </ul>	D. Band (1996) [23]

și tratamentul pacientului instabil hemodinamic, evaluarea răspunsului la tratament în cazul pacienților cu șoc, instabilitate hemodinamică, disfuncție de organe, sepsis, afecțiuni pulmonare de tip ARDS și edem pulmonar etc. Indicații pentru MH reprezintă managementul intraoperator al pacienților supuși chirurgiei cu risc crescut (ex., by-pass aortocoronarian, chirurgie vasculară sau valvulară etc.), în cazul unor pierderi lichidiene majore, în IMA complicat, cât și în afecțiunile avansate: hipertensiunea pulmonară primară, șunt intracardiac, tamponadă cardiacă, embolie pulmonară etc [12].

Contraindicațiile MH sunt reprezentate de: inexistența fluxului colateral, insuficiența vasculară, sindromul Raynaud etc. Complicațiile acestei proceduri pot fi: hematoma în locul puncției, fistula arteriovenoasă, infecția, tromboza cu sau fără ischemie distală și necroză, vasospasm, embolie, leziuni ale nervilor învecinați ș. a. [25].

Monitorizarea hemodinamică de bază este înregistrată la monitor și include următorii parametri: presiunea arterială (PA); PA sistolică (PAS); PA diastolică (PAD) și PA medie (PAM); frecvența contracțiilor cardiace (FCC), înregistrată electrocardiografic (EKG); presiunea venoasă centrală (PVC); temperatura și culoarea tegumentelor; timpul de reumplere capilară; pulsoximetria; starea de conștiență; debitul urinar orar [12, 26].

Monitorizarea hemodinamică avansată (MHA) presupune utilizarea unor parametri integrați, care se pot estima prin tehnici invazive, minim invazive și noninvazive, care se calculează în baza unor algoritmi. Pentru a-i obține, se poate folosi cateterul inserat în artera pulmonară, senzori speciali sau transductori de presiune, conectați la un cateter arterial și unul venos central, sau doar la un cateter arterial (respectiv, la dispozitivul de monitorizare PiCCO). O serie de parametri se vor exprima sub formă indexată (ex., indexul cardiac, CI) la suprafața corporală. Monitorizarea hemodinamică avansată permite evaluarea: presarcinii, postsarcinii, contractilității miocardice, răspunsului la terapia lichidiană și „excesului” volemic. Prin MHA determinăm parametrii: PVC, volumul de umplere al ventriculului drept (VD) în diastolă; volumul global în cele 4 camere ale cordului: volumul telediastolic global (GEDV), indexul telediastolic global (GEDI); presiunea în artera pulmonară AP (PAP) în sistolă/diastolă/medie; presiunea de ocluzie a capilarului pulmonar (POCP); parametrii ce evaluează răspunsul la lichide: variația volumului sistolic (SVV), variația presiunii pulsatile (PPV), indexul volumului sistolic (SVI), indexul volumului total toracic (ITBW); volumele din cavitățile cardiace și din circulația pulmonară; parametrii care reflectă postsarcina: rezistența vasculară sistemică (RVS), indexul rezistenței vasculare sistemice (RVSI); rezistența și indexul de rezistență în circulația pulmonară (RVP/RVPI); parametrii ce evaluează contractilitatea: fracția de ejeție (FE) a VD și ventriculului stâng (VS), fracția de ejeție globală (GEF) și indicele global de contractilitate (GFI) etc.; parametrii fluxului de sânge oxigenat: debit cardiac/index cardiac (DC/CI); volumul bataie/indexul volumului bataie (SV/SVI); parametrii de oxigenare tisulară: saturația în oxigen a sângelui mixt pulmonar (SVO<sub>2</sub>); saturația în oxigen a sângelui venos la nivel central (SCVO<sub>2</sub>); aportul de oxigen/indexul aportului de oxigen (DO<sub>2</sub>/DO<sub>2</sub>I); consumul de oxigen/indexul consumului de oxigen

lume; cardiac output measurement; monitoring and treatment of unstable hemodynamic patients, evaluation of treatment response in shock patients, hemodynamic instability, organ dysfunction, sepsis, pulmonary dysfunction like ARDS and pulmonary edema etc. Indications for HM also are: intraoperative management of patients undergoing high-risk surgery (e.g. aortocoronarian by-pass, vascular or valvular surgery etc.) in case of major fluid loss; in complicated AMI, as well as in difficult conditions: primary pulmonary hypertension, intracardiac shunt, cardiac tamponade, pulmonary embolism etc [12].

HM contraindications are: the absence of collateral flow, vascular failure, Raynaud's syndrome, etc. Complications of this procedure can be: hematoma in the place of puncture, arterial-venous fistula, infection, thrombosis with or without distal ischemia and necrosis, vasospasm, embolism, lesions of neighboring nerves etc [25].

Basic hemodynamic monitoring is recorded at the monitor and includes the following indices: blood pressure (BP) – systolic BP (SBP), diastolic BP (DBP) and mean BP (MBP); heart rate (HR), registered electrocardiographic (ECG); central venous pressure (CVP); temperature and color of the skin; capillary refill time; pulse oximetry; state of consciousness; urinary flow; measurement and monitoring of BP [12, 26].

Advanced hemodynamic monitoring (AHM) involves the use of multiple parameters that can be measured by invasive, minimally invasive and non-invasive techniques, and is calculated based on algorithms using. A catheter inserted into the pulmonary artery, special sensors and pressure transducers connected to an arterial catheter, and a central venous catheter or just an arterial catheter and the PiCCO monitoring device, respectively. A number of parameters will be expressed as an index (e.g. cardiac index, CI) and will be appropriate because they will rely on the body surface. AHM allows the evaluation of: preload, afterload, myocardial contractility, response to liquid therapy and blood volume “excess”. Through AHM we determine the following parameters: CVP, the right ventricle (RV) filling volume in diastole, total volume in the 4 heart chambers: total telediastolic volume (TDV), total telediastolic index (TDI), the pulmonary artery pressure (PAP) in systole/diastole/mean; pulmonary capillary occlusion pressure (PCOP); parameters that measure fluid response: systolic volume variation (SVV), pulse pressure variation (PPV), systolic volume index (SVI), thorax total volume index (ITBW); volumes from cardiac cavities and pulmonary circulation; parameters that evaluate afterload: systemic vascular resistance (SVR), the systemic vascular resistance index (SVRI), resistance and resistance index in pulmonary circulation (SVR/SVRI); parameters that assess the contractility and ejection fraction (EF) of the right ventricle and left ventricle, global ejection fraction (GEF) and global contractility index (GFI) etc.; parameters of oxygenated blood flow: cardiac output/cardiac index (CO/CI); stroke volume or beating volume/stroke volume index (SV/SVI); tissue oxygenation parameters: oxygen saturation of mixed pulmonary blood (SVO<sub>2</sub>); oxygen saturation of venous blood at central level (SCVO<sub>2</sub>); oxygen delivery/oxygen delivery index (OD<sub>2</sub>/OD<sub>2</sub>I); oxygen consumption/oxygen consumption index (VO<sub>2</sub>/VO<sub>2</sub>I); organ function (with certain monitoring systems only):

( $VO_2/VO_{2I}$ ); funcția organelor (doar cu anumite sisteme de monitorizare): pulmonar – prezența edemului pulmonar: apa extravasculară (*extravascular lung water*, EVLW); indexul de permeabilitate pulmonară (*pulmonary vascular permeability index*, PVPI), care diferențiază tipul de edem pulmonar cardiogen sau non-cardiogen [27, 28].

Pentru MHA, cateterul de arteră pulmonară sau sistemele de monitorizare invazivă sau mai puțin invazivă permit evaluarea DC și a altor parametri derivați în mod continuu. La pacienții cu hipoperfuzie tisulară și instabilitate hemodinamică, acești parametri sunt utili pentru ghidarea terapiei lichidiene, dozării vasoactivelor și inotropelor, în scopul optimizării perfuziei tisulare [29, 30].

Monitorizarea DC este obligatorie la pacientul cu indexul cardiac scăzut, hipoperfuzie periferică, hipotensiune arterială și PAM mai mică de 65 mmHg. Monitoarele de tip PiCCO pot aprecia și GEDV. Variația presiunii pulsului (PPV) reprezintă diferența dintre presiunea maximă și cea minimă a pulsului în cursul unui ciclu respirator. O valoare a PPV de peste 13% orientează spre necesitatea administrării de fluide. Variația presiunii sistolice în timpul ciclului respirator la pacientul ventilat mecanic are aceeași semnificație fiziopatologică ca și PPV, dar cu o sensibilitate și specificitate mai redusă. Variația volumului sistolic se apreciază în baza curbei pulsatile, iar valoarea de peste 10-15% indică la creșterea debitului cardiac după administrarea de lichide [28, 31, 32].

#### **Monitorizarea parametrilor volumetrici**

Metoda termodiluției transpulmonare permite evaluarea unor parametri volumetrici, care țin de structurile toracice: volumul intratoracic termal (*intrathoracic thermal volume*, ITTV), volumul pulmonar termal (*pulmonary thermal volume*, PTV), volumul telediastolic global (*global end-diastolic volume*, GEDV), volumul de sânge intratoracic (*intrathoracic blood volume*, ITBV), EVLW, PVPI, volumul telediastolic al ventriculului drept (*right ventricular end-diastolic volume*, RVEDV). Indicele ITTV reprezintă volumul de distribuție al indicatorului, folosit pentru termodiluție în cele 4 camere ale cordului și plămâni (volumul intravascular pulmonar, volumul interstițial pulmonar și volumul alveolar). Componenta pulmonară a ITTV este prezentată prin PTV, iar cea cardiacă – prin GEDV și se calculează prin diferență ( $GEDV = ITTV - PTV$ ). Deoarece GEDV este o măsură a volumului de sânge în cele 4 camere, aceasta se poate considera o valoare volumetrică a presarcinii; RVEDV, de asemenea, este o măsură volumetrică a presarcinii. Raportarea GEDV la suprafața corporală oferă valoarea indexată a parametrului respectiv (GEDI), cu o importanță practică mai mare. Volumul de sânge din vasele toracice (ITBV), din cavitățile cardiace și vasele pulmonare, se calculează prin multiplicarea GEDV cu 1,25. Acest parametru, de asemenea, poate fi indexat la suprafața corporală (*intrathoracic blood volume index*, ITBI). Cel mai important dintre parametrii volumetrici este EVLW, deoarece el corelează cu severitatea edemului pulmonar (acumularea de lichide în spațiul interstițial pulmonar și în cel alveolar). Valoarea indexată (EVLWI) se utilizează în practică pentru identificarea edemului pulmonar, ghidarea terapiei volemeice, alături de parametrii care corelează cu responsivitatea la fluide [26]. Indexul de permeabilitate vascula-

pulmonary – the presence of pulmonary edema: extra vascular fluids (EVLW); pulmonary vascular permeability index (PVPI), which differentiates the type of cardiogenic or non-cardiogenic pulmonary edema [27, 28].

For AHM, it is important that pulmonary artery catheter or various, invasive or less invasive, monitoring systems allow CO and other parameters described above to be evaluated and especially their modification over time and under the influence of the applied treatment. These parameters are useful for guiding the therapy of patients with tissue hypoperfusion or hemodynamic instability on liquids, vasoactive and inotropic drugs, in order to optimize tissue perfusion [29, 30].

Monitoring of cardiac output is mandatory for patients with low cardiac index, peripheral hypoperfusion, hypotension, and MBP less than 65 mmHg. PiCCO monitors can also appreciate the global end-diastolic volume (GEDV). Pulse pressure variation (PPV) is the difference between the maximum and the minimum pulse pressure during a respiratory cycle. At a PPV value above 13%, fluids should be considered. Systolic pressure variation (SPV) is the variation of systolic pressure during the respiratory cycle in the mechanically ventilated patient, with the same physiopathological significance as PPV but with less sensitivity and specificity. Stroke volume variation (SVV) is calculated by analyzing the pulse curve, and at a value above 10-15% correlates with the responsiveness to liquids [28, 31, 32].

#### **Monitoring of volumetric parameters**

The transpulmonary thermodilution method allows the evaluation of some volumetric parameters, related to the thoracic structures. The thoracic volumetric parameters are: intrathoracic thermal volume (ITTV), pulmonary thermal volume (PTV), global end-diastolic volume (GEDV), intrathoracic blood volume (ITBV), extravascular lung water (EVLW), pulmonary vascular permeability index (PVPI), right ventricular end-diastolic volume (RVEDV). In fact, ITTV is the volume of distribution of the indicator used for the thermodilution and includes the 4 chambers of the heart and the lungs (pulmonary intravascular volume, interstitial lung volume and alveolar volume). The ITTV pulmonary component is presented by PTV and the cardiac by GEDV and is calculated by difference ( $GEDV = ITTV - PTV$ ). Because GEDV is a blood volume measure in the four chambers, it can be considered a volumetric value of the cardiac overload, RVEDV is also a volumetric measure of the preload. If GEDV is reported at body surface, global end-diastolic volume index (GEDI) is obtained, with a greater practical value. The volume of blood in the thoracic vessels (ITBV), in cardiac cavities and lung vessels is calculated by multiplying GEDV by 1.25, if it is related to the body surface, is obtained the indexed value – intrathoracic blood volume index (ITBI). The most important of the volumetric parameters is EVLW, because it correlates with the degree of pulmonary edema, by the accumulation of fluids in the interstitial lung space or in the alveolar space. The indexed value – EVLWI is used in practice to identify lung edema, the guidance of volumetric therapy, along with parameters that correlate with fluid responsiveness [26]. Pulmonary vascular permeability index (PVPI) is the ratio of EVLW to PTV and reflects the de-

ră pulmonară este raportul dintre EVLW și PTV; acesta reflectă gradul de permeabilitate al membranei alveolo-capilare. Acest index va fi crescut în edemul pulmonar acut non-cardiogen, caracteristic pacientului septic, în schimb, va fi în limite normale în edemul pulmonar acut cardiogen [28].

Studiul lui Connors, publicat în 1996, a declanșat o largă discuție în literatura de specialitate [33]. Acest studiu observațional, efectuat pe 5735 de pacienți de terapie intensivă generală, a arătat o creștere a mortalității, a costurilor și duratei de spitalizare a pacienților cu cateter arterial pulmonar (CAP). Rezultatele descrise au fost, ulterior, confirmate sau infirmate prin alte studii, accentuând confuzia legată de utilitatea CAP [34]. Ulterior, o metaanaliză care a inclus peste 5000 de pacienți, a arătat că monitorizarea CAP nu influențează mortalitatea sau durata spitalizării [35]. După mulți ani de dezbateri, autorii la cinci studii prospective, randomizate [36-40], care au inclus pacienți cu șoc septic și cardiogen, au analizat efectul CAP asupra morbidității și mortalității, demonstrând că acesta nu are efecte negative, dar nici nu oferă vre-un beneficiu.

Monitoarele tip PiCCO permit o măsurare a indexului cardiac mai puțin invazivă, comparativ cu CAP, utilizând un cateter venos central și unul arterial (plasat, de obicei, în artera femurală). Datele multiplelor studii, efectuate până acum, sugerează faptul că PiCCO prezintă o tehnologie nouă de monitorizare minim invazivă, care utilizează unda de arteră pentru estimarea volumului sistolic și debitului cardiac. Aceste realizări au contribuit, într-o măsură substanțială, la evaluarea rolului PiCCO în diagnosticarea precoce a șocului cardiogen, a optimizării dozelor de vasopresori și inotropi, a terapiei lichidiene sau a argumentării administrării de diuretice. Mai multe studii au validat acuratețea tehnologiei PiCCO la pacienții instabili hemodinamic [41, 42, 43].

## Concluzii

Monitorizarea hemodinamică minim invazivă este obligatorie în managementul pacientului cu șoc cardiogen, în special, pentru aprecierea principalilor determinanți ai debitului cardiac. Evaluarea prin PiCCO a pacientului cu șoc cardiogen permite diagnosticarea precoce a procesului patologic, ghidarea terapiei cu viză cardiovasculară la pacienții cu hipoperfuzie tisulară sau instabilitate hemodinamică. Monitorizarea hemodinamică permite interpretarea corectă a parametrilor hemodinamici obținuți și transpunerea lor în decizii medicale adecvate, fapt ce conduce la ameliorarea prognosticului. Pacientul cu șoc cardiogen nu poate fi abordat prin simpla aplicare a unor algoritmi sau tratamente standardizate, dar necesită o conduită individualizată, bazată pe simptome clinice, parametri hemodinamici, de laborator și imagistici, cu monitorizarea continuă a efectelor induse de medicamentele prescrise.

## Declarația conflictului de interes

Nimic de declarat.

## Referințe / references

1. Ginghină C. Insuficiența cardiacă acută (pp. 618-619). În: Mic tratat de cardiologie. Editori: Agreșanu D., Dobrin L., Cosmin C., Călin A. Ed. Academiei Române, București, România, 2010.

gree of permeability of the alveolar-capillary membrane. This index will be increased in non-cardiogenic acute pulmonary edema, characteristic of the septic patient and normal in acute cardiogenic pulmonary edema [28].

The study of Connors, published in 1996, triggered a wide dispute in literature [33]. This observational study, which included a population of 5735 general intensive care patients, showed an increase in mortality, costs and hospitalization in patients with pulmonary artery catheter (PAC). These results were subsequently confirmed or refuted, emphasizing the confusion over the utility of PAC [34]. Subsequently, a meta-analysis that included more than 5000 patients showed that PAC monitoring did not influence mortality or hospital stay [35]. After years of debate, five prospective randomized studies [36-40] which included patients with septic or cardiogenic shock analyzed the effect of PAC on morbidity and mortality and showed that it had no supplementary risk, but no benefit too.

PiCCO monitors allow a less invasive cardiac index measurement compared to PAC, using a central venous catheter and arterial artery usually placed in the femoral artery. The data from multiple studies so far suggest that PiCCO is a new minimally invasive monitoring technology that uses the artery wave to determine cardiac output and stroke volume. These achievements have contributed to a substantial extent to the assessment of the role of PiCCO in the early diagnosis of cardiogenic shock, optimal dosing of vasopressors and inotropes, fluid replacement and diuretics use. A variety of studies have validated the accuracy and precision of PiCCO technology in unstable hemodynamic patients [41, 42, 43].

## Conclusions

Minimally invasive hemodynamic monitoring is a mandatory step in patient management with cardiogenic shock, especially for the assessment of the main determinants of cardiac output. The evaluation of the patient with cardiogenic shock through PiCCO allows us to diagnose early the pathological process, guide the therapy of patients with tissue hypoperfusion or hemodynamic instability on liquids, vasoactive substances, cardiotoxic in order to optimize tissue perfusion. Hemodynamic monitoring helps to correctly interpret the hemodynamic parameters obtained and transpose them into appropriate medical decisions, which leads to improvement of prognosis. The patient with cardiogenic shock can not be treated by mechanical application of some algorithms or therapeutic measures, but by an individualized approach, building a coherent scenario based on clinical, hemodynamic, laboratory and imaging elements with strict monitoring of the treatment in dynamics.

## Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

2. Vatamanu E. *et al.* Protocolul Național „Insuficiența cardiacă acută la adult”, 2014; p. 6-7.  
3. West R., Liang L., Fonarow G. *et al.* Characterization of heart failure

- patients with preserved ejection fraction a comparison between ADHERE-US registry and ADHERE-International registry. *Eur. J. Heart Fail.*, 2011; 13: 945-52.
4. Nieminen M, Brutsaert D, Dickstein K. *et al.* EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur. Heart J.*, 2006; 27 (22): 2725-36.
  5. Hochman J, Magnus O. Cardiogenic shock. (American Heart Association Clinical Series). *Hardcover*, 2009; 138-188.
  6. Hollenberg S, Kavinsky C, Parrillo J. Cardiogenic shock. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*, 2003; 44: 447-58.
  7. Shoemaker W, Leigh T, Holbrook S. Cardiogenic shock. *Textbook of Critical Care*. Published by W.B. Saunders Company, 2000: 1037-44.
  8. O'Keefe J, Bailey J, Rutherford B, Hartzler G. Primary angioplasty for acute myocardial infarction in 1000 consecutive patients. *J. Cardiol.*, 2003; 72: 107-115.
  9. Perel A, Saugel B, Teboul J, Malbrain M, Belda F, Fernández-Mondéjar E, Kirov M, Wendon J, Lussmann R, Maggiorini M. The effects of advanced monitoring on hemodynamic management in critically ill patients: a pre and post questionnaire study. *J. Clin. Monit. Comput.*, 2016; 30 (5): 511-518.
  10. Bubenek Ş. Ghiduri și algoritme pentru optimizarea statusului hemodinamic. *Actualități în anestezie, terapie intensivă și medicină de urgență, Timișoara*, 2004: 150-152.
  11. Cecconi M., De Backer D., Antonelli M. *et al.* Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.*, 2014; 40 (12): 1795-1815.
  12. Bendjelid K., Marx G., Kiefer N., Simon T., Geisen M., Hoeft A., Siegenthaler N., Hofer C. Performance of a new pulse contour method for continuous cardiac output monitoring: validation in critically ill patients. *Br. J. Anaesth.*, 2013; 111 (4): 573-579.
  13. Tanczos K., Molnar Z. Pulsion Medical Systems SE PiCCO Technology Literature List, Jan. 2016: 9-26.
  14. Uchino S., Bellomo R., Morimatsu H. *et al.* Pulmonary artery catheter versus pulse contour analysis: a prospective epidemiological study. PAC/PiCCO Use and Likelihood of Success Evaluation [PULSE] Study Group. *Critical Care*, 2006; 10 (6): 174.
  15. Sun J., Reisner A., Saeed M., Mark R. Estimating cardiac output from arterial blood pressure waveforms: a critical evaluation using the MIMIC II Database. Harvard-MIT Division of Health Sciences and Technology, MIT, Cambridge, MA, USA. *Computers in Cardiology*, 2005; 32: 295-298.
  16. Rhodes A., Sunderland R. Arterial pulse power analysis: the LIDCO plus system. In: *Functional hemodynamic monitoring* (p. 183-192). Eds.: Pinsky M., Payen D. Ed: Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2005.
  17. Middeke M. Otto F, der Dynamiker. Die Grundform des arteriellen Pulses. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 2012; 137:2706-2711.
  18. Wezler K., Boger A. Die Dynamik des arteriellen Systems. Der arterielle Blutdruck und seine Komponenten. *Ergebn Physiol*, 1939; 41: 292-306.
  19. Remington J., Nobach C., Hamilton W, Gold J. Volume elasticity characteristics of the human aorta and the prediction of stroke volume from the pressure pulse. *Am. J. Physiol.*, 1948; 153: 198-308.
  20. Kouchoukos N., Sheppard L., McDonald D. Estimation of stroke volume in the dog by a pulse contour method. *Circ. Res.*, 1970; 26: 611-623.
  21. Wesseling K., de Wit B., Weber J., Smith N. A simple device for the continuous measurement of cardiac output. *Adv. Cardiovasc Phys*, 1983; 5: 16-52.
  22. Jansen J., Wesseling K., Settels J., Schreuder J. Continuous cardiac output monitoring by pulse contour during cardiac surgery. *Eur. Heart J*, 1990; 11: 26-32.
  23. Band D., O'Brien T., Linton N., Jonas M., Linton R. Point-of-care sensor technology for critical care applications. Presentation at Colloquium on New Measurements and Techniques. *Crit Care Med.*, 1997; 25 (11): 1796-800.
  24. Teboul J., Saugel B., Cecconi M. *et al.* Less invasive hemodynamic monitoring in critically ill patients. *Intensive Care Med*, 2016; 42 (9): 1350-1359.
  25. Monnet X., Teboul J. Minimally invasive monitoring. *Crit. Care Clin.* 2015; 31 (1): 25-42.
  26. Levy B., Bastien O., Karim B. *et al.* Experts' recommendations for the management of adult patients with cardiogenic shock. *Ann. Intensive Care*, 2015; 5 (1): 52.
  27. Sakka S., Reuter D., Perel A. The transpulmonary thermodilution technique. *J. Clin. Monit. Comput.*, 2012; 26 (5): 347-353.
  28. Perny J., Kimmoun A., Perez P., Levy B. Evaluation of cardiac function index as measured by transpulmonary thermodilution as an indicator of left ventricular ejection fraction in cardiogenic shock. *Hindawi Publishing Corporation. Biomed. Res. Int.*, 2014; art. 598029: 7.
  29. Saugel B., Phillip V., Ernesti C., Messer M., Meidert A., Schmid R., Huber W. Impact of large-volume thoracentesis on transpulmonary thermodilution-derived extravascular lung water in medical intensive care unit patients. *J. Crit. Care*, 2013; 28 (2): 196-201.
  30. Chew M., Ihrman L., During J. *et al.* Extravascular lung water index improves the diagnostic accuracy of lung injury in patients with shock. *Crit. Care.*, 2012; 16 (1): R1.
  31. Jozwiak M., Teboul J., Monnet X. Extravascular lung water in critical care: recent advances and clinical applications. *Ann. Intensive Care*, 2015; 5 (1): 38.
  32. Pulsion Medical Sistem. PiCCO tehnology-Brochure. 2018, MAQUET Holding B.V. & Co. KG: 27.
  33. Connors A., Speroff T., Dawson N. *et al.* The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. *JAMA*, 1996; 276 (11): 889-897.
  34. Monnet X., Richard C., Teboul J. The pulmonary artery catheter in critically ill patients. Does it change outcome? *Minerva Anesthesiol.*, 2004; 70 (4): 219-24.
  35. Shah M., Hasselblad V., Stevenson L., Binanay C., O'Connor C., Sopko G., Califf R. Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients. *JAMA*, 2005; 294 (13): 1664-1669.
  36. Rhodes A., Cusack R., Newman P., Grounds R., Bennett E. A randomised, controlled trial of the pulmonary artery catheter in critically ill patients. *Intensive Care Med.*, 2002; 28 (3): 256-264.
  37. Richard C., Warszawski J., Anguel N. *et al.* Early use of the pulmonary artery catheter and outcomes in patients with shock and acute respiratory distress syndrome - a randomized controlled trial. *JAMA*, 2003; 290 (20): 2713-2720.
  38. Harvey S., Harrison D., Singer M. *et al.* Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): a randomized controlled trial. *Lancet*, 2005; 366 (9484): 472-477.
  39. Wheeler A., Bernard G., Thompson B. Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. *Engl. J. Med.*, 2006; 354 (21): 2213-2224.
  40. Binanay C., Califf R., Hasselblad V. *et al.* Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. *JAMA*, 2005; 294 (13): 1625-1633.
  41. Kirov M., Lenkin A., Kuzkov V. *et al.* Single transpulmonary thermodilution in off-pump coronary artery bypass grafting: haemodynamic changes and effects of different anaesthetic techniques. *Acta Anaesthesiol Scand.*, 2007; 51 (4): 426-433.
  42. Wiesenack C., Fiegl C., Keyser A., Prasser C., Keyl C. Assessment of fluid responsiveness in mechanically ventilated cardiac surgical patients. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2005; 22 (9): 658-665.
  43. Reuter D., Felbinger T., Kilger E., Schmidt C., Lamm P., Goetz A. Optimizing fluid therapy in mechanically ventilated patients after cardiac surgery by on-line monitoring of left ventricular stroke volume variations. Comparison with aortic systolic pressure variations. *Br. J. Anaesth.*, 2002; 88 (1): 124-126.



ESEU

## Aspecte situaționale privind fenomenul de medicalizare

Elena Sargu<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>*Catedra de bioetică și filosofie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.*

Data primirii manuscrisului: 02.05.2018

Acceptat spre publicare: 04.10.2018

### Autor corespondent:

Sargu Elena, lect. univ.

Catedra de bioetică și filosofie

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 194<sup>A</sup>, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: sargu\_elena@yahoo.com

ESSAY

## Situational aspects of the medicalization phenomenon

Elena Sargu<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>*Chair of bioethics and philosophy, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.*

Manuscript received on: 05.02.2018

Accepted for publication on: 04.10.2018

### Corresponding author:

Elena Sargu, lecturer

Chair of bioethics and philosophy

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

Ștefan cel Mare si Sfânt ave., 194<sup>A</sup>, Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: sargu\_elena@yahoo.com

### Ce nu este, deocamdată, cunoscut la subiectul abordat

Cu toate că medicalizarea este un fenomen larg răspândit în societatea contemporană, există o serie de controverse cu privire la definirea fenomenului de medicalizare. De asemenea, o serie de particularități și impactul medicalizării asupra societății nu au fost, deocamdată, complet elucidate.

### Ipoteza de cercetare

Conștientizarea impactului medicalizării presupune schimbarea percepției cu privire la starea de sănătate și boală.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Este sintetizată informația cu privire la medicalizare, fenomen care ia amploare în societatea modernă și se datorează, în mare parte, progresului tehnologiilor medicale și al industriei farmaceutice. Pentru o înțelegere mai amplă a acestui fenomen, sunt specificate stările care, odată, erau considerate probleme de ordin social, iar astăzi cad sub incidența medicalizării.

### Rezumat

**Introducere.** În scopul susținerii evoluției medicinei și al depășirii provocărilor existente, în vizorul acestui domeniu se face tot mai remarcabil fenomenul de medicalizare. Scopul prezentei lucrări reprezintă aprecierea impactului pe care îl are fenomenul de medicalizare asupra individului prin elucidarea aspectelor ce au generat schimbarea percepției despre corp, prin prisma unei retrospective, dar și interpretarea situației actuale în ceea ce privește medicalizarea.

**Material și metode.** A fost realizată o cercetare retro- și prospectivă privind fenomenul de medicalizare în scopul elucidării evoluției percepției și atitudinii față de sănătate și

### What is not known yet, about the topic

Although medicalization is a widespread phenomenon in contemporary society, there is a series of controversy over the definition of the medicalization phenomenon. Also, a number of peculiarities and the impact of medicalization on society, have not yet been fully elucidated.

### Research hypothesis

Awareness of the impact of medicalization involves changing perceptions about health and illness.

### Article's added novelty on this scientific topic

The information regarding medicalization is synthesized, a phenomenon that grows in modern society and is largely due to the progress of medical technologies and the pharmaceutical industry. For a fuller understanding of this phenomenon are specified the states that once considered social problems today fall under the coverage of medicalization.

### Abstract

**Introduction.** In order to support the evolution of medicine and to overcome the existing challenges, the phenomenon of medicine becomes more and more remarkable in the field of medicine. The purpose of this paper is to assess the impact of the medicalization phenomenon on the individual by elucidating the aspects that generated the change of perception about the body through a retrospective but also the interpretation of the current situation regarding medicalization.

**Material and methods.** A retrospective and prospective research on the medicalization phenomenon was conducted in order to elucidate the evolution of perception and attitude

boală, precum și modul în care unele probleme considerate, în trecut, de ordin social, astăzi, cad sub incidența medicalizării, fapt ce se datorează, în mare parte, dezvoltării industriei farmaceutice și a tehnologiilor biomedicale.

**Rezultate.** Tabloul stării de sănătate al indivizilor în societatea modernă denotă faptul că am devenit ipohondri prin faptul că suntem preocupați într-un mod exagerat de starea noastră de sănătate. Conștientizarea importanței formării unei mentalități asupra propriei sănătăți reprezintă dezideratul primordial într-o societate în care patologiiile au devenit tot mai numeroase din cauza distorsiunii limitelor dintre sănătate și boală.

**Concluzii.** Tabloul stării de sănătate al indivizilor în societatea modernă denotă faptul că am devenit ipohondri prin faptul că suntem preocupați într-un mod exagerat față de starea noastră de sănătate. Astfel, ajungem să creăm o obsesie pentru menținerea unei bune stări de sănătate și, în același timp, frica de o eventuală îmbolnăvire, fără a exista vreun temei obiectiv în acest sens.

**Cuvinte cheie:** medicalizare, estetizare, boală, sănătate, ipohondrie.

## Introducere

În scopul susținerii evoluției medicinei și a depășirii provocărilor existente, în vizorul acestui domeniu devine tot mai remarcabil fenomenul de medicalizare. De ce fenomen? Deoarece surprinde prin impactul pe care îl are asupra societății, devenind tot mai perceptibil și mai „propriu” societății moderne. Interpretările privind medicalizarea sunt foarte diverse tocmai din considerentul că interpretări în acest sens ne sunt oferite de sociologi, filosofi, psihologi etc. De aici și complexitatea fenomenului, deoarece nu există o definiție unică, care să ofere o explicație amplă a acestui fenomen. Medicalizarea poate fi interpretată în dublu sens, atunci când vorbim despre:

- medicalizarea problemelor sociale;
- medicalizarea unui anumit domeniu de medicină.

În primul caz, avem de a face cu o situație când domeniul medicinei se extinde asupra mediului social prin producerea de norme, conduite, moduri de viață sau lucruri care vizează lumea medicală (ex: fumatul, consumul de droguri, devianță, criminalitate etc.) au devenit probleme medicale. Mișcarea datorată creșterii eficienței medicinei, progresul cercetărilor, au avut ca rezultat identificarea de noi oportunități și domenii de investigare. Sau, alimentația fiind o problemă de asigurare a hranei, datorită progresului social-tehnologic, a generat extinderea surselor de hrană prin introducerea de chimicale, cu rezultatul problemelor noi de sănătate (ex: obezitatea, tulburări alimentare etc). În al doilea caz se întâmplă viceversa, fapt ce presupune întorcerea la „obiectivism medical” și se referă la teoriile comportamentale, ce aduce la centrarea pe medicina dominantă, la studiul acțiunii medicamentelor asupra funcționalității biologice.

Extinderea medicinei la zone nemedicale a dus la schimbarea viziunii asupra stării de sănătate. Până și definiția oferită

towards health and illness as well as the way in which some problems, considered in the past socially, are now subject to medical treatment, which is largely due to the development of the pharmaceutical industry and biomedical technologies.

**Results.** The picture of the individuals' state of health in modern society denotes the fact that we have become hypochondriac by being preoccupied in an exaggerated way for our health. Awareness of the importance of forming a mentality on one's own health is the primary desideratum in a society where pathologies have become more and more numerous due to the distortion of the boundaries between health and disease.

**Conclusions.** The picture of the individuals' state of health in modern society denotes the fact that we have become hypochondriac by being preoccupied in an exaggerated way for our health. This is how we create an obsession for maintaining good health and, at the same time, fear of a possible illness without an objective basis in this respect.

**Key words:** medicalization, aesthetics, illness, health, hypochondria.

## Introduction

In order to support the evolution of medicine and to overcome the existing challenges, the phenomenon of medicalization becomes more and more remarkable in the field of medicine. Why phenomenon? Because it surprises through the impact that it has on society, becoming more and more perceptible and belonging to modern society. Interpretations on medical treatment are very diverse precisely because interpretations in this sense are provided by sociologists, philosophers, psychologists etc., hence the complexity of the phenomenon because there is no single definition to provide a broad explanation for it. Medicine can be interpreted in a double sense when we talk about:

- medicalization of social problems;
- medicalization of a certain field of medicine.

In the first case, we have to deal with a situation where the field of medicine extends to the social environment by producing norms, behaviors, lifestyles or things that concern the medical world (e.g. smoking, drug use, deviance, crime etc.) which have become medical problems. The movement due to increased medical efficiency, the progress of research, resulted in the identification of new opportunities and areas of investigation. Also, nutrition as a food supply issue, due to social and technological progress, has generated the spread of food sources by the introduction of chemicals, resulting in health problems (e.g. obesity, eating disorders etc.). In the second case, it is the reverse that involves turning to “medical objectivism” and refers to behavioral theories, which bring about the focus on dominant medicine, to the study of the action of drugs on biological functionality.

Extending medicine to non-medical areas has led to a change of view in the state of health. Even the WHO definition



de OMS cu privire la starea de sănătate se extinde dincolo de structura și funcționarea corpului uman. Astfel, conform OMS, sănătatea este „o stare de bunăstare fizică, mentală și socială completă și nu doar absența bolii și infirmității” [1].

Omului modern îi este caracteristic valorizarea aspectelor pozitive ale existenței din punct de vedere biologic și social, precum tinerețea, sănătatea, fericirea, ignorând lucrurile care, în realitate, se dovedesc a fi inevitabile: boala, bătrânețea, moartea [2]. Boala privită atât ca problemă biologică, cât și socială, este influențată de o serie de factori și condiții precum și de valori, obiceiuri sau stil de viață [3]. O alta preocupare este relația dintre îmbătrânire și moarte, dintre încetinirea îmbătrânirii și atitudinea noastră față de a muri. Prelungirea vieții nu înseamnă nemurire, dar dacă privim îmbătrânirea ca o boală ce trebuie tratată, în principiu, ne exprimăm dorința de a nu îmbătrâni și nu a muri niciodată sau, într-un singur cuvânt, dorința de nemurire [4]. Tocmai această dorință de „nemurire” are un impact în ceea ce privește schimbarea viziunii față de sănătate, astfel, fortificarea acesteia se conjugă în mod armonios cu medicalizarea.

Începând cu mijlocul anilor 1970, termenul de medicalizare este utilizat într-un mod mai general în istorie, sociologia sănătății publice, psihiatrie, criminologie și asistență socială. Thomas Szasz, psihiatru american, încearcă să definească acest concept într-o formă foarte simplă: „Medicalizarea nu este știință sau medicină, este o strategie social-semantică, care aduce beneficii unora și dăunează altora” [5].

Aceste interpretări asupra conceptului de medicalizare reprezintă doar câteva viziuni a ceea ce caracterizează acest concept: extinderea medicinei la mediul social, strategie social-semantică, mecanism de menținere a sănătății etc. Cert este că extinderea asupra socialului generează „reconstruirea corpului uman pe baza științei și practicii medicale” [6].

Scopul prezentei lucrări reprezintă aprecierea impactului pe care îl are fenomenul de medicalizare asupra individului prin elucidarea aspectelor ce au generat schimbarea percepției despre corp, prin prisma unei retrospective, dar și interpretarea situației actuale în ceea ce privește medicalizarea.

## Material și metode

Cercetarea abordează modul în care medicalizarea preia controlul asupra individului și a riscurilor la care suntem supuși în cazul în care avem un stil de viață strict medicalizat. Relevantă, în acest sens, reprezintă studiul lucrărilor filosofului francez Michel Foucault, care declară că toate domeniile vieții devin medicalizate și consideră că viața și corpul devin obiect al puterii. Până și definiția oferită de OMS cu privire la starea de sănătate se extinde dincolo de funcționarea corpului. A fost cercetată literatura de specialitate referitor la medicalizare, din anul 2010-2018, din baza de date *Google academics*, utilizându-se următoarele cuvinte cheie: „medicalizarea”, „etica și medicalizarea”, „medicalization and social control”. Au fost selectate articole care conțineau informații despre medicalizare. De asemenea, pentru a preciza unele noțiuni, au fost consultate surse suplimentare în limba română și engleză. Datele obținute au fost analizate și sistematizate.

of health extends beyond the structure and functioning of the human body. Thus, according to the WHO, health is “a complete physical, mental and social well-being, and not just the absence of disease and infirmity” [1].

Modern man is characterized by the positive aspects of existence from a biologically social point of view, such as youth health, happiness, ignoring the things that in reality prove to be inevitable disease, old age, death. The disease viewed both as a biological and a social problem is influenced by a number of factors and conditions, as well as values, habits, or lifestyles [3]. Another concern is the relationship between aging and death, between slowing the process of aging and our attitude toward death. Extending life does not mean immortality, but if we look at aging as a disease to be treated, we basically express our desire to never get old and never die, in one word, the desire for immortality. It is precisely this desire for “immortality” that has an impact in changing the vision of health, so its fortification is harmoniously combined with medicalization.

Since the mid-1970s the term medicalization has been used in a more general way in history, sociology of public health, psychiatry, criminology and social assistance. Thomas Szasz, an American psychiatrist, tries to define this concept in a very simple form: “Medicalization is not medicine or science; it is a semantic social-strategy that benefits some persons and harms others.”

These interpretations of the concept of medicalization are only a few visions of what this concept characterizes: the extension of medicine to the social environment, the social-semantic strategy, the health maintenance mechanism etc. It is certain is that the expansion on the social generates “the reconstruction of the human body based on medical science and practice” [6].

The purpose of this paper is to assess the impact of the medicalization phenomenon on the individual by elucidating the aspects that generated the change of perception about the body through a retrospective but also the interpretation of the current situation regarding the medicalization.

## Material and methods

The research addresses how medicalization takes control of the individual and the risks we are facing if we have a strictly medicalized lifestyle. Relevant in this respect is the study of the work of French philosopher Michel Foucault, who states that all areas of life become medicalized and believes that life and body become the object of power. Even the WHO definition of health extends beyond the functioning of the body. The literature on medicalization, from 2010-2018, has been researched from the *Google academics* database using the following keywords: “medicalization”, “ethics and medical”, “medicalization and social control”. Articles containing information about medicalization have been selected. Also, in order to specify some notions, additional sources have been consulted in Romanian and English. The data obtained were analyzed and systematized.

## Rezultate

Progresul științelor medicale a generat o creștere a calității vieții individului, ceea ce induce o stare de confort din punct de vedere fizic, psihic și social, devenind tot mai medicalizate: sarcina, nașterea, bătrânețea, stresul etc. Acestea reprezintă doar câteva stări care relevă medicalizarea vieții și oferă o nouă dimensiune stării de bine a individului. Astăzi, ca niciodată, medicalizarea preia controlul asupra vieții umane. O dovadă, în acest sens, reprezintă analiza tabloului retrospectiv al patologiilor care ne demonstrează necesitatea, dar și, uneori, riscurile la care suntem supuși în cazul în care exagerăm prin a avea un stil de viață strict medicalizat.

Odată cu epocile, sau schimbat și viziunile oamenilor cu privire la cauzele care duc la îmbolnăvirea lor, precum și la tratamentele la care pot recurge pentru a se trata. De exemplu, evului mediu îi sunt caracteristice epidemiile precum ciuma, holera, lepra. Perioadei moderne, îi sunt caracteristice maladiile profesionale, precum și cele specifice orașelor industrial aglomerate.

În perioada contemporană, medicina progresa treptat, calitatea vieții crește, condițiile de trai, alimentație etc. Astfel, bolile infecțioase sunt ținute sub un control mai strict, dar și factorii de risc pentru obezitate, diabet etc. [7]. Datorită progresului tehnologiilor medicale și al industriei farmaceutice, actul medical devine tot mai medicalizat. Drept rezultat, calitatea vieții bolnavilor care suferă atât de afecțiunile enumerate mai sus, cât și de cele cardiovasculare, tulburări psihice etc., crește datorită schemelor de tratament și administrării medicamentelor în mod corespunzător. Drept rezultat, are loc reducerea ratei mortalității, urmată de creșterea speranței de viață. Acestea reprezintă doar câteva din beneficiile aduse de medicalizare. O altă parte a fenomenului ne demonstrează faptul că medicina este mult prea preocupată de corpul uman, ceea ce ne determină a vedea medicalizarea dintr-o altă perspectivă.

Pentru o înțelegere mai clară, să analizăm unele aspecte pe care le putem observa în societatea contemporană. Constatăm o tendință de evitare a trăirii de către individ a stărilor firești, cândva considerate parte a existenței (stresul, frica, fobiile, sarcina, nașterea, menopauza etc.), astăzi cad sub incidența medicalizării. Prin urmare, industria farmaceutică se arată „generoasă”, în acest sens, astfel că, pentru menținerea confortului fizic, psihic și moral, există remedii pentru fiecare stare menționată mai sus și nu numai. Prin urmare, s-a modificat și percepția despre sănătate și boală.

Reieșind din prisma faptului că starea de sănătate este rezultatul unei combinații complexe de factori interrelaționați precum: moștenirea genetică, poziția socială, stilul de viață, „atitudinile și valorile adoptate cu privire la starea de sănătate”, în societatea modernă oamenii optează tot mai mult pentru un stil de viață sănătos și fac apel, tot mai frecvent, la serviciile medicale de calitate [8]. Conceptul de sănătate este supus medicalizării complete, iar impactul acestui fenomen este evident, „astăzi dacă dorești să menții o viață sănătoasă, nu există altă cale decât respectarea normelor și a directive-

## Results

The progress of medical sciences has led to an increase in the quality of life of the individual, which induces a state of physical, mental and social comfort, becoming increasingly medical: pregnancy, birth, old age, stress etc. These are just a few states that reveal the medicalization of life and offer a new dimension to the well-being of the individual. Today than never medicalization takes control over human life. A proof in this respect is the analysis of the retrospective picture of the pathologies that demonstrate our necessity and sometimes the risks to which we are subjected if we exaggerate by having a strictly medicalized lifestyle.

With the epochs, people's visions have also changed regarding the causes that lead to their illness as well as the treatments they can resort to for cure. For example, the Middle Ages are characterized by epidemics such as plague, cholera, leprosy. The modern period is characterized by occupational diseases as well as those specific to crowded industrial cities.

Nowadays, medicine progresses progressively, the quality of life, living conditions, nutrition are increasing. Thus, infectious diseases are kept under more strict control, but also the risk factors for obesity, diabetes etc. [7]. Due to the progress of medical technologies and the pharmaceutical industry, the medical act becomes more medicalized, as a result it is welcomed that the patients' quality of life suffering from the aforementioned disorders as well as of the cardiovascular disorders, mental disorders etc., increases due to treatment schedules and the correct administration of medicine. As a result, the mortality rate reduces and life expectancy increases. These are just a few of the benefits brought by medicine, another part of the phenomenon demonstrates that medicine is too much concerned with the human body which causes us to see the medicalization from another perspective.

For a clearer understanding let's look at some aspects that we can see in contemporary society. There is a tendency to avoid the individual's experience of natural states, which were once considered part of existence (stress, fear, phobia, sacrifice, birth, menopause etc.). Today they fall under medicalization coverage, therefore the pharmaceutical industry is "generous" in this respect, so that for maintaining physical, psychological and moral comfort there are remedies for each of the above-mentioned states and not only. Therefore, the perception of health and illness also has changed.

Based on the fact that health is the result of a complex combination of interrelated factors such as: genetic inheritance, social position, lifestyle, "attitudes and values adopted on health", in modern society people are opting more and more for a healthy lifestyle and increasingly call for medical services of good quality [8]. The concept of health is subject to complete medicalization, and the impact of this phenomenon is obvious. Today, if you want to maintain a healthy life, there is no other way than to comply with the modern medicine guidelines and directives that correlate each stage of human life. As a result of this medicalization phenomenon, medicine has labeled a multitude of human physiological processes so that through

lor medicinei moderne, care corelează fiecare stadiu al vieții umane”. Drept rezultat al acestui fenomen de medicalizare, medicina a etichetat o multitudine de procese fiziologice umane, astfel încât prin medicalizare nu se iau în considerație alte opțiuni, decât procesul medical. Tot mai mult medicii prescriu un tratament medicamentos sau sugerează diverse intervenții chirurgicale în scopul inhibării unor procese fiziologice firești. Relevantă, în acest sens, este abordarea lui Michel Foucault, care aduce în vedere faptul că toate domeniile vieții devin medicalizate, adică „existența, conduita, comportamentul, corpul uman, se integrează, începând cu secolul al XVIII-lea, într-o rețea de medicalizare din ce în ce mai densă și mai importantă, care lasă să scape din ce în ce mai puține lucruri” [9].

Medicalizarea reprezintă răspunsul progresului științific în domeniul medical, iar amploarea lui este imensă, dat fiind faptul că se extinde asupra alimentației, industriei cosmetice: diete, întreținere corporală, băuturi specializate pentru sportivi etc. Astfel, de la medicalizare, ajungem într-o zonă a psihologicului care, se pare, reprezintă cheia ce ne face să vedem medicalizarea ca un fenomen versatil, așa precum este văzut și de Foucault. Un exemplu relevant, în acest sens, reprezintă tendința societății contemporane de estetizare a corpului propriu, fiindcă datorită tehnologiilor moderne, omul are posibilitatea de a modela corpul în dependență de dorință, avantajul principal reprezentând dotarea tehnologiilor moderne care posedă această capacitate.

Ne aflăm în situația când comportamentele indivizilor sunt definite în termeni medicali. Ideea este că fenomenele, considerate altădată naturale, cum ar fi senectutea, hiperactivitatea, timiditatea, medicina le propune astăzi remedii sub formă de medicamente sau intervenții chirurgicale. Astfel, ajungem să oferim o putere prea mare medicamentelor, prin urmare, medicalizarea este legată de efectul substanțelor chimice, de modul în care sunt comercializate, prescrise, precum și relația medic-industrie farmaceutică-stat [10].

Medicalizarea ne ajută să luptăm contra timpului prin metodele de estetizare a corpului și refacerea semnelor fizice care, de fapt, sunt semnale fiziologice normale prin care trece orice individ, pe măsură ce înaintează în vârstă. Astăzi neglijăm acest proces prin apelarea la diete pentru a lupta cu kilogramele, intervenții plastice, utilizarea produselor bio etc., fenomen ce se bucură de un succes tot mai mare. Astfel, ne aflăm în situația când procesele fiziologice firești, ne crează un discomfort ce ne determină să intervenim pentru a lupta chiar și contra timpului, în speranța redobândirii stării de confort prin medicalizare.

Credința intuitivă precum că suferim sau există riscul de a suferi de o afecțiune, alimentată de tehnologiile medicale, fără îndoială, se plasează în centrul autodiagnosticării, astfel că, am ajuns să privim riscul de o viitoare afecțiune ca fiind afecțiunea în sine. La mijlocul sec. XX, se atestă o creștere a medicalizării în rândul persoanelor sănătoase, bazată, exclusiv, pe tratarea așa numitului „risc estimat”, care ar putea genera o afecțiune viitoare. Ceea ce a determinat apariția inutilă a așa numitor „afecțiuni cronice”. Condițiile care au favorizat autodiagnosticarea se referă la [11]:

medicalization, other options than the medical process, are not taken into account. More and more doctors prescribe medical treatment or suggest various surgeries to inhibit natural physiological processes. Relevant in this respect is Michel Foucault's approach, which takes into account that all areas of life become medicalized, that is “existence, conduct, behavior, the human body has been integrating since the eighteenth century into an increasingly dense and more important medical network, which leaves fewer things to escape” [9].

Medicalization is the answer to scientific progress in the medical field and its scale is immense as it extends to nutrition, cosmetic industry: diets, body care, specialized beverages for athletes etc. This is how we get from medicalization to a psychological area, which seems to be the key that makes us see medicalization as a versatile phenomenon, as seen by Foucault. A relevant example in this respect is the tendency to aestheticize our own body. Due to modern technologies, man has the ability to shape the body according to his desire, the main advantage being the endowment with the modern technologies that possess this capacity.

We are in the situation when the behaviors of individuals are defined in medical terms. The idea is that for natural phenomena such as senescence, hyperactivity, shyness, medicine today suggest remedies in the form of medicines or surgical interventions. This is how we offer too much power to medicine, therefore, medicalization is related to the effect of chemical substances, the way they are marketed, prescribed, and the doctor-pharmaceutical industry-state relationship [10].

Medicalization helps us fight against time through the methods of body aestheticization and the recovery of physical signs that are actually normal physiological signals through which any individual passes as he advances in his or her age. Today we neglect this process by dieting to fight kilograms, plastic interventions, the use of bio-products etc., a phenomenon that is enjoying a growing success. Thus we find ourselves in the situation when the natural physiological processes create a discomfort that causes us to intervene to fight even against time in the hope of regaining the state of comfort through medicalization.

The intuitive belief that we suffer or there is a risk of suffering from a medical illness, fueled by medical technology, is undoubtedly placed in the center of self-diagnosis so that we have come to regard the risk of a future affection as the affection itself. In the mid-twentieth century, there was an increase in health care among healthy people based solely on treating the so-called “estimated risk” that could generate a future disorder. What caused the unnecessary appearance of so-called “chronic conditions”. Conditions that favored self-diagnosis refer to [11]:

- the technological development that has the ability to detect even the smallest anomalies;
- commercial and professional interests;
- health system initiatives that foster more and more tests and treatments;
- the cultural belief that what is much is better, faith in early detection.

- avansarea tehnologică, ce are capacitatea de a detecta și cele mai mici anomalii;
- interesele comerciale și profesionale;
- inițiativele sistemului de sănătate, care favorizează tot mai multe teste și tratamente;
- credința culturală precum că ceea ce este mult, este mai bine, credință în detectarea timpurie.

Tabloul stării de sănătate al indivizilor în societatea modernă denotă faptul că am devenit ipohondri prin faptul că suntem preocupați într-un mod exagerat de starea noastră de sănătate. Astfel, ajungem să creăm o obsesie pentru menținerea unei bune stări de sănătate și, în același timp, frica de o eventuală îmbolnăvire, fără a exista un temei obiectiv, în acest sens.

„Ipohondria este, adesea, caracterizată prin temeri că simptomele corporale minore pot fi semne ale unei boli grave. Aceasta este caracterizată prin autoexaminarea constantă și autodiagnosticare. În mod tradițional, termenul de ipohondrie este folosit pentru a descrie o tulburare asociată cu tendința de a avea temeri nefondate referitoare la sănătatea personală” [12]. Ipohondria ne induce o stare de frică, atât de necesară industriei farmaceutice și a emancipării fenomenului de medicalizare. Omul este copleșit de sentimentul de frică față de gândul că ar putea pierde posibilitatea de a savura din toate plăcerile și posibilitățile pe care ni le oferă astăzi modernitatea, iar medicina, în acest caz, este percepută ca un salvator, prin intermediul căreia se poate instala starea de fericire a omului, chiar dacă, în anumite situații, valabilitatea morală este depășită de anumite scopuri.

Oamenii nu cunosc ce se ascunde, de fapt, în spatele strategiilor companiilor farmaceutice, care îl percep pe om ca pe o marfă. De asemenea, efectele dezvoltării biotehnologiilor se dovedesc, adesea, a fi iraționale și afectează, frecvent, calitățile fizice și intelectuale ale omului, precum și armonia dintre om și natură. După cum menționează F. Fukuyama, tehnologiile medicale ne propun, uneori, o cârdășie cu diavolul: viața mai îndelungată, marcată, neapărat, de capacități mintale reduse; eliberarea de depresii, însoțită de pierderea creativității și vieții spirituale. Tehnologiile industriale pun în pericol mediul ambiant, iar cele biologice pot conduce la deformarea psihicului, descompunerea lumii spirituale și ruperea acesteia de realitate [13]. Se pare că această ruptură de lumea spirituală ne induce un sentiment de teamă față de orice stare de rău care ne poate afecta la un anumit moment; din acest considerent, am ales calea strict medicalizată.

Se mai vorbește, apoi, de criză și în medicină, de exemplu, când o boală a ajuns în punctul cel mai periculos, care este întotdeauna hotărâtor pentru viața bolnavului. În acest sens, vorbim și noi aici despre criză, căci aceasta este starea în care trăiește omul veacului nostru. „Fundamentele vieții au început să se clatine și toate condițiile vieții spirituale au devenit problematice”. Sunt durerile în care se naște un nou veac. Șuvoiul vieții își schimbă cursul; el a părăsit albia veche, dar încă nu a găsit una nouă. Toate formele vechi ale vieții încep să dispară în haos, ceea ce face ca omul modern să trăiască într-o deznădăjduitoare nesiguranță [14].

The picture of the state of health of individuals in modern society denotes the fact that we have become hypochondriac by being anxious about our state of health. This is how we create an obsession for maintaining good health and, at the same time, fear of a possible illness without an objective basis in this respect.

“Hypochondria is often characterized by fears that minor symptoms of the body may be signs of a serious illness, it is characterized by constant self-examination and self-diagnosis. Traditionally, the term “hypochondria” is used to describe a disorder associated with the tendency to have unfounded fears in terms of personal health” [12]. This state induces a fear that is so necessary for the pharmaceutical industry and the emancipation of the medicalization phenomenon. Man is overwhelmed by the thought that he may lose the opportunity to enjoy from all the pleasures and possibilities that modernity offers us today, and medicine, in this case, is perceived as a savior through which man’s happiness can be established even if in some situations moral validity is exceeded by certain purposes.

People do not know what is actually behind the strategies of pharmaceutical companies that perceive man as a commodity. Also, the effects of biotechnology development often prove to be irrational and often affect the physical and intellectual qualities of man as well as the harmony between man and nature. As F. Fukuyama mentions, medical technologies sometimes offer us a harshness with the devil: a longer life, necessarily marked by reduced mental capacities; the liberation of depressions, accompanied by loss of creativity and spiritual life.

Industrial technologies endanger the environment, and biological ones can lead to deformation of the psychic, the breakdown of the spiritual world, and its rupture away from reality [13].

It seems that this rupture of the spiritual world instills a sense of fear for any state of illness that can affect us at a certain moment, for this reason, we have chosen the strictly medicalized path. There is also a crisis in medicine, for example, when a disease has reached the most dangerous point, which is always decisive for the patient’s life. This is the kind of crisis that this article refers to because this is the state in which man lives nowadays. “The fundamentals of life have begun to shake, and all the conditions of spiritual life have become problematic”. These are the pains in which a new age is born. The stream of life changes its course; he left the old bed, but he still has not found another one. All the old forms of life begin to disappear into chaos, which makes modern man live in an insecure disbelief [14].

## Conclusions

In this situation, it is important to produce a change through a general model of health (and here we refer to sports, rest, healthy eating etc.) against the use of medication for losing weight, calming etc. The key to success lies in following simple steps to improve our health, which in turn would lead

## Concluzii

În această situație, este important a produce o schimbare printr-un model general al sănătății și aici ne referim la sport, odihnă, alimentație sănătoasă etc., în defavoarea utilizării unor medicamente pentru slăbit, calmare etc. Cheia succesului constă în urmarea unor pași simpli în scopul îmbunătățirii stării noastre de sănătate care, în rezultat, ar genera frânarea medicalizării problemelor vieții. Conștientizarea importanței formării unei mentalități asupra propriei sănătăți reprezintă dezideratul primordial într-o societate, în care patologiiile au devenit tot mai numeroase din cauza distorsiunii limitelor dintre sănătate și boală.

## Declarația de conflict de interese

Nimic de declarat.

## Referințe / references

1. Motroc N.-L. Sănătatea și educația fizică. Disponibil la adresa: [<http://www.marathon.ase.ro/pdf/vol1/1/3-MOTROC.pdf>]. Accesat pe 24.03.2018.
2. Constantin B. Probleme de bioetică ale sfârșitului vieții în perspective religiei creștine. *Revista Română de Bioetică*, 2007; vol. 5, nr. 1, p. 42.
3. Cioaca Mihaela-Sorina. Aspecte medicale privind persoanele defavorizate în lume. Disponibil la adresa: [<http://www.amtsibiu.ro/Arhiva/2009/Nr1/SP/Cioca-aspecte.pdf>]. Accesat 24.03.2018.
4. Moldovan Elena. Biotehnologia și căutarea perfecțiunii – corpuri fără vârstă. Disponibil la adresa: [<http://www.bioetica.ro/index.php/arhiva-bioetica/article/view/356/541>]. Accesat 5 ianuarie 2016.
5. Szasz T. The medicalization of everyday life: selected essays (p. 25). Ed. University Press, New York, 2007.
6. Iacob Ionela Florina. Sănătate, boală vindecare. O perspectivă socio-culturală. Disponibil la adresa: [[http://doctorat.ubbcluj.ro/sustinerea\\_publica/rezumat/2012/filologie/Iacob\\_Ionela\\_Florina\\_Ro.pdf](http://doctorat.ubbcluj.ro/sustinerea_publica/rezumat/2012/filologie/Iacob_Ionela_Florina_Ro.pdf)]. Accesat 24 martie 2018.
7. Popa Adela Elena. Sociologia și noile provocări din domeniul sănătății (p. 45). În: Este România altfel? Societatea și sociologia... încotro?. Editori: Voicu B., Horațiu M., Popa A.E. Sibiu, România, 2015.
8. Pop Cosmina Elena. Factorii determinați ai stării de sănătate. Disponibil la adresa: [<http://www.revistacalitateavietii.ro/2010/CV-3-4-2010/04.pdf>]. Accesat 24 martie 2018.
9. Michel Foucault. Biopolitică și medicină social (p. 81), Ed. Idea Design&Print, Cluj, România, 2003.
10. Oprea L., Botezat D., Gavrilovici C. Demedicalizarea, iatrogenia (p. 46). Instituții și sisteme în sănătate. Ed. Pro Universitaria, București, ISBN 978-606-26-0422-6, 2015.
11. Moynihan R., Doust J., Henry D. Preventing overdiagnosis: how to stop harming the healthy. Disponibil la adresa: [[http://publications.bon-d.edu.au/cgi/viewcontent.cgi?article=1504&context=hsm\\_pubs](http://publications.bon-d.edu.au/cgi/viewcontent.cgi?article=1504&context=hsm_pubs)]. Accesat 15.06.2017.
12. Mincan M., Ungureanu L. Boala bolilor fantomă: ce unește ipohondria, internetul și televizorul. Disponibil la adresa: [[http://adevarul.ro/sanatate/minte-sanatoasa/boalabolilor-fantoma-uneste-ipo-hondria-internetul-televizorul\\_1\\_53355e340d133766a84c684e/index.html](http://adevarul.ro/sanatate/minte-sanatoasa/boalabolilor-fantoma-uneste-ipo-hondria-internetul-televizorul_1_53355e340d133766a84c684e/index.html)]. Accesat 09.02.2018.
13. Adele E. Biomedicalization: technoscientific transformations of health, illness, and U.S. biomedicine (p. 164). *American Sociological Review*, 2003; vol. 68.
14. Balcă N. Criza spirituală modern și cauza ei (p. 3). Ed. Sfântul Ioan cel Nou, Suceava, România, 2005.

to decelerating the medicalization of life problems. Being conscious about the importance of forming a mentality on one's own health is the primary desideratum in a society where pathologies have become more and more numerous due to the distortion of the boundaries between health and disease.

## Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

## PREZENTARE DE CAZ

## Sarcină abdominală asimptomatică, la termen, cu rezultat satisfăcător matern și fetal: caz clinic

Mihai Surguci<sup>1</sup>, Luminița Mihalcean<sup>1,2\*</sup>, Petru Nedelciuc<sup>1,2</sup>, Hristiana Caproș<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Catedra de obstetrică și ginecologie nr. 2, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>2</sup>Catedra de obstetrică și ginecologie nr. 1, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 20.03.2018

Data acceptării spre publicare: 11.11.2018

### Autor corespondent:

Luminița Mihalcean, dr. șt. med., conf. univ.

Catedra de obstetrică și ginecologie nr. 1

Universitatea de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

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

e-mail: luminita.mihalcean@yahoo.com

## CASE REPORT

## Asymptomatic abdominal pregnancy at term with good maternal and foetal outcome: case report

Mihai Surguci<sup>1</sup>, Luminita Mihalcean<sup>1,2\*</sup>, Petru Nedelciuc<sup>1,2</sup>, Hristiana Capros<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Chair of obstetrics and gynaecology no. 2, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

<sup>2</sup>Chair of obstetrics and gynaecology no. 1, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 20.03.2018

Accepted for publication on: 11.11.2018

### Corresponding author:

Luminita Mihalcean, PhD, assoc. prof.

Chair of obstetrics and gynaecology no. 1

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

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

e-mail: luminita.mihalcean@yahoo.com

### Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Sarcina abdominală asimptomatică, dusă la termen și cu făt sănătos se întâlnește extrem de rar. Există un număr limitat de cazuri publicate.

### Ipoteza de cercetare

Ținând cont de raritatea sarcinii abdominale asimptomatice, la termen, cu făt sănătos, prezentăm cazul clinic propriu.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Cazul clinic prezentat unul din rarele cazuri de sarcină abdominală, la termen, cu făt sănătos, documentat în literatura de specialitate.

### What is not known yet, about the topic

Asymptomatic abdominal pregnancy at term, with healthy foetus is rarely encountered. A limited number of isolated cases are published.

### Research hypothesis

Taking into account the rarity of asymptomatic abdominal pregnancy at term, with healthy foetus, we present our own clinical case.

### Article's added novelty on this scientific topic

The presented clinical case one of the rarest cases of asymptomatic abdominal pregnancy at term, with healthy foetus, described in the literature.

### Rezumat

**Introducere.** Sarcinile abdominale asimptomatice se întâlnesc extrem de rar. În literatura din străinătate sunt publicate doar un număr limitat de cazuri izolate.

**Material și metode.** Autorii prezintă o observație clinică proprie a unui caz rar de sarcină abdominală asimptomatică, la termen, cu făt sănătos.

**Rezultate.** Este prezentat cazul unei gravide de 38 de ani cu termenul sarcinii de 41 de săptămâni de gestație, cu sarcină abdominală diagnosticată în timpul laparotomiei, care a

### Abstract

**Introduction.** Abnormal asymptomatic pregnancies are rarely encountered. In the foreign literature only a limited number of isolated cases are published.

**Material and methods.** The authors present their own clinical observation of a rare case of asymptomatic abdominal pregnancy in term with a healthy foetus.

**Results.** The case of a 38-year-old pregnant woman with a pregnancy of 41 weeks of gestation, with abdominal pregnancy diagnosed during laparotomy was presented, which

fost externată la domiciliu în stare satisfăcătoare și cu un făt sănătos.

**Concluzii.** Monitorizarea antenatală a sarcinii, examenele ultrasonografice la termen ar trebui să stabilească acest tip de sarcină la termeni mult mai mici. Cu toate că probabilitatea este una foarte mică, sarcina abdominală ar trebui luată în considerație în cazurile suspecte. Deseori fiind acompaniată de complicații severe, rezolvarea sarcinii abdominale reprezintă o provocare pentru practicieni.

**Cuvinte cheie:** sarcină abdominală, laparotomie.

## Introducere

Incidența sarcinii ectopice este de aproximativ 2% din numărul total de sarcini diagnosticate, constituind 10% din cauzele de deces matern. Există o varietate largă de implantare ectopică a produsului de concepție, în 95% de cazuri embrionul implantându-se în trompa uterină [1]. Doar în 1,6-2,0% din cazuri, sarcina ectopică este abdominală. În acest caz, implantarea are loc în cavitatea peritoneală [2]. Este foarte rar ca sarcina abdominală să survină. Deosebit de rare sunt cazurile în care sarcina avansează în termene mari și se finalizează benefic pentru mamă, cu un făt viu și sănătos.

Diagnosticul sarcinii abdominale este dificil și, uneori, este stabilit tardiv, ceea ce pune în pericol viața gravidei. Semnele clinice și acuzele pacientei care pot sugera prezența sarcinii abdominale sunt durerile abdominale, mișcările fetale care provoacă dureri gravidei, tulburările gastro-intestinale, prezența anormale ale fătului, colul uterin biologic imatur, sângerările vaginale și palparea unei formațiuni de volum strict distinctă de uter [3].

În caz de sarcină abdominală, adeseori, fătul este cu anomalii de dezvoltare, iar viața mamei este pusă în pericol. Mortalitatea maternă variază între 0,5-18%, iar mortalitatea perinatală variază între 40% și 95% [4].

Articolul descrie un caz clinic al unei gravide de 38 de ani, cu sarcină abdominală de 41 de săptămâni, diagnosticată în timpul laparotomiei și menajată cu succes, lăuza fiind externată la domiciliu în stare satisfăcătoare și cu făt sănătos.

## Prezentare de caz

La secția de internare a Departamentului de Obstetrică și Ginecologie s-a adresat o gravidă de 38 de ani din regiune rurală, cu termenul sarcinii de 41 de săptămâni după prima zi a ultimei menstruații și miom uterin, la recomandarea medicului de familie, pentru aprecierea conduitei ulterioare a sarcinii și modalității nașterii. La momentul adresării, pacienta nu prezenta acuze. Sarcina a decurs fără particularități. Din anamneză, a avut un avort medical la termenul de 7 săptămâni de amenoree, iar după acest avort, timp de cinci ani, a folosit ca metodă de contracepție dispozitivul intrauterin. Ulterior, timp de zece ani, s-a tratat de infertilitate. În timpul sarcinii prezente, a efectuat ultrasonografie în primul trimestru și s-a stabilit diagnosticul de miom uterin. În sarcina prezentă, a frecventat regulat medicul de familie și ginecologul, conform programului național de îngrijire antepartum a gravidei. A fumat la în-

was discharged at home in a satisfactory condition and with a healthy foetus.

**Conclusions.** Prenatal pregnancy monitoring, term ultrasound examinations should establish this type of pregnancy at much lower terms. Although the probability is very small, the abdominal pregnancy should be taken into account in suspicious cases. Often accompanied by severe complications, solving abdominal pregnancy is a challenge for practitioners.

**Key words:** abdominal pregnancy, laparotomy.

## Introduction

The incidence of ectopic pregnancy is approximately 2% of the total number of diagnosed pregnancies, accounting for 10% of the causes of maternal death. There is a wide variety of ectopic implantation of the conception product. In 95% of cases, the embryo implanted into the uterine tube [1]. Only 1.6-2.0% of cases of ectopic pregnancy are abdominal. In that case, implantation takes place in the peritoneal cavity [2]. It is very rare for abdominal pregnancy to occur, and even rarer are cases where pregnancy progresses over long periods of time and finishes safe for mother and with a living and healthy foetus.

Diagnosis of abdominal pregnancy is difficult and sometimes is late, that is life threatening for pregnant women. Symptoms that may suggest the presence of abdominal pregnancy are abdominal pain, foetal movements that cause pain to gravida, gastrointestinal disorders, abnormal foetal presentation, immature biological uterine cervix, vaginal bleeding, and palpation of a volume formation that can be strictly distinct to the uterus [3].

In case of abdominal pregnancy, the foetus is often with development abnormalities and the mother's life is endangered. Maternal mortality varies between 0.5-18% and perinatal mortality varies between 40% and 95% [4].

This article describes a clinical case of a 38-year-old pregnant woman with a 41-week abdominal pregnancy diagnosed during a successfully treated laparotomy, who had left from the hospital at home in a satisfactory condition and with healthy foetus.

## Case presentation

To the Department of Obstetrics and Gynecology came a 38-year-old pregnant woman with a 41-week pregnancy term after the first day of the last menstrual period and the uterine myoma, at the recommendation of the family doctor to assess subsequent pregnancy and the way birth. At the moment of addressing, the patient did not have any complains. The current pregnancy went without any particularities. From medical history: she had had a medical abortion at 7 weeks of amenorrhea, and after that, she had used an intrauterine device as a contraceptive method for five years. Then, for ten years, she was treated for infertility. During the pregnancy, she had performed ultrasonography in the first trimester and diagnosis of the uterine myoma was established. In her current

ceputul sarcinii. Examenul ultrasonografic, efectuat la 13 și 20 de săptămâni gestaționale, arăta o evoluție fiziologică a sarcinii, fără suspiciuni pentru o implantare patologică a produsului de concepție. Gravida a adăugat pe parcursul sarcinii 19 kg. La examenul obiectiv, starea gravidei era satisfăcătoare, cu edeme pe gambe, temperatura corpului fiind de 36,7°C, puls – 78 bătăi pe minut, PA – 135/80 mmHg. Palparea după Leopold sugera prezență craniană anterioară, situs longitudinal al fătului, frecvența bătăilor cordului fetal de 146 de bătăi pe minut. Examenul vaginal a relatat un col uterin biologic nepregătit, deviat anterior.

La palpate, abdomenul era moale. Analiza generală de sânge și coagulograma erau în limitele normei. Ultrasonografia a indicat fără dificultăți tehnice un singur făt, care corespundea termenului de 39 de săptămâni de gestație, cu cordonul umbilical în jurul gâtului, prezență craniană. Placenta situată pe peretele anterior, non-previa, lichidul amniotic în volum normal. Pe peretele posterior al uterului – un nod miomatos interstițial de 52×33 mm, pe peretele uterin anterior – un nod subseros interstițial de 61×55 mm.

Având în vedere că pacienta era primipară la vârsta de 38 de ani, termenul sarcinii de 41 de săptămâni, colul uterin biologic imatur, anamneza obstetricală complicată (infertilitate timp de 10 ani) și miom uterin, s-a decis de finalizat sarcina prin operație cezariană programată.

În mod programat, a doua zi de la internare, s-a efectuat laparotomie transversală suprapubiană. După deschiderea cavității abdominale, s-a depistat sarcină abdominală localizată pe partea stângă a uterului, uterul fiind cu multipli noduli miomatoși. S-a efectuat amniotomie. Lichidul amniotic era transparent, fără miros patologic. S-a extras de piciorușe un făt viu, de gen feminin, cu greutatea de 3000 g, scor Apgar 8 puncte la prima minută de viață și 8 puncte la a cincea minută de viață. Uterul avea multipli noduli miomatoși, mărit la aproximativ 16 săptămâni. Placenta era aderată de anexele din stânga, oment, rebordul stâng al uterului și peretele bazinului. Instrumental dificil, s-a efectuat detașarea placentei și sacului amniotic de organele adiacente, s-au pensat și înlăturat anexele din stânga, cu dificultăți tehnice. A fost efectuată rezecția parțială a omentului și suturarea lui. Având în vedere uterul cu multipli noduli miomatoși și aderarea placentei de rebordul uterin stâng și, deoarece, după detașarea placentei loja placentară sângera, s-a luat decizia de a efectua histerectomie subtotală, cu anexele din stânga (Figura 1). Cavitatea abdominală s-a drenat cu două tuburi de dren. Hemoragia totală în timpul intervenției chirurgicale a fost de 1200 ml.

Nou-născutul a fost complet examinat de către pediatru și a fost diagnosticat sănătos, fără anomalii congenitale sau malformații.

După operație, pacienta a fost transferată în Secția de Anestezie și Terapie intensivă, unde a urmat tratament antibacterian, repleție volemică, analgezie, transfuzie de concentrat eritrocitar 2 unități și de corecție a deficitului factorilor de coagulare cu o doză de plasmă proaspăt congelată. Perioada postoperatorie a decurs fără complicații, cu ameliorare în dinamică, febră nu a făcut. S-a transferat în Secția de Lăuzie la a

pregnancy, she regularly attended the family doctor and gynaecologist, according to the national pregnancy antepartum care program. He smoked at the beginning of pregnancy. The ultrasound examination performed at 13 and 20 gestational weeks showed a physiological evolution of the pregnancy, without suspicion of a pathological implantation of the conception product. She had added 19 kg during pregnancy. At the objective examination, pregnancy status was satisfactory, swelling on calves, body temperature 36.7°C, pulse rate 78 beats per minute, AP – 135/80 mmHg. Leopold manoeuvres suggested anterior cephalic presentation, longitudinal lying of the foetus. Foetal hearth rate of 146 beats per minute. Pelvic examination revealed the anterior deviation of the immature cervix.

Palpation revealed a non-tender abdomen. General blood analysis and coagulation were within the limits of the norm. The sonogram had shown with difficulties a single live foetus at 39 weeks, umbilical cord around the neck, cephalic presentation, anterior, non-*praevia* placenta, and normal volume of amniotic fluid. On the posterior wall of the uterus – an interstitial node 52×33 mm, on the anterior wall – a subserous interstitial node 61×55 mm.

Since the patient was primiparum at the age of 38, the pregnancy term of 41 weeks, the immature biological uterine cervix, the complicated obstetric anamnesis (infertility 10 years), and the uterine myoma, was decided to finish this pregnancy by scheduled caesarean section.

On the second day of admission, a suprapubic transversal laparotomy was performed. After the opening of the abdominal cavity, was finding an abdominal pregnancy, localized on the left side of the uterus. The uterus – with multiple fibroids nodules. Amniotomy was performed. Amniotic fluid was transparent, with no pathological odour. A live female foetus, weighing 3000 g was delivered through foot traction. Apgar score 8 points on the first minute of life and 8 points on the fifth minute of life. The uterus had multiple myomatic nodules, enlarged at about 16 weeks. The placenta was joined by left-hand annexes, omentum, left umbilicus and basin wall. The instrumental detachment of the placenta and the amniotic sac from the adjacent organs were very difficult. As a result, left annexes with technical difficulties were twisted and removed. The partial resection of the omentum and its suturing was performed. Considering the uterus with multiple myoma nodules, adherence of the placenta to the left uterine rebord, and because after the placental detachment the placental lobe bleeds, it was decided to perform subtotal hysterectomy with the left annexes (Figure 1). The abdominal cavity was drained with two drain tubes. Total bleeding during surgery was 1200 ml.

The new-born was thoroughly screened by the neonatology staff and found to be healthy with no congenital anomalies or deformities.

After the surgery, the patient was transferred to the Intensive Care Unit, where was performed an antibacterial and analgesic treatment. Also, fluid replacement and two packs of RBC was administered. The correction of coagulation fac-





**Fig. 1** Uter de dimensiuni normale și placenta implantată pe un segment de intestine și cornul uterin drept.  
**Fig. 1** Normal sized uterus and placenta implanted on segment of bowel and right uterine cornus.

doua zi postoperatorie, în stare satisfăcătoare. S-a externat la domiciliu împreună cu copilul în stare satisfăcătoare la a 6-a zi postoperatorie.

La examenul histologic al placentei, s-a constatat edem, hipertrofia miofibrilelor, hemoragii perivasculare, interstițial – limfocite discrete, sectoare de fibroleiomiom, hipervascularizarea vaselor, hemoragii intervillozitate.

### Discuții

În pofida avansării medicinei contemporane, sarcina ectopică rămâne una dintre cauzele principale de deces matern și la începutul secolului XXI. Incidența acestei complicații a sarcinii depinde de disponibilitatea tratamentului precoce în sarcină, de frecvența acestei nozologii în populație, de folosirea tehnicilor de reproducere asistată și, nu în ultimul rând, de gradul de suspiciune al celor ce urmăresc evoluția sarcinii [5]. Aproape toate sarcinile abdominale apar ca urmare a rupturii precoce de trompă sau a avortului tubar. Sarcina abdominală se întâlnește, totuși, foarte rar în practica medicală, iar în cazul nostru, aceasta a avansat până la 41 de săptămâni, cu un făt viu, fără anomalii congenitale.

Conform datelor literaturii, placenta, după ce a penetrat peretele oviductului, se menține atașată prin implant de seroasa din vecinătate. În același timp, fătul continuă să crească în cavitatea peritoneală. În cazul clinic descris de noi, placenta era aderată de anexele din stânga, oment, rebordul stâng al uterului și peretele bazinului. Aceasta ne permite să concluzionăm că sarcina, inițial, s-a implantat în trompa stânga, care, ulterior, a suferit o ruptură precoce.

În pofida faptului că gravida s-a aflat sub supravegherea medicului de familie pe parcursul sarcinii și a efectuat 3 ultrasunografii, nu a fost posibil de identificat prezența abdominală a sarcinii în perioada antenatală. Acest fapt s-a constatat doar în timpul laparotomiei. Și mai derutant a fost faptul, că gravida pe toată durata sarcinii a fost asimptomatică, iar simptomele

tors deficit made with a dose of freshly frozen plasma. The post-surgical period went uncomplicated, with improvement in dynamics. The patient did not develop fever. Patient was transferred to the General Care Department on the second day in satisfactory condition. She left hospital with the child in a good condition on the 6<sup>th</sup> postsurgical day.

Histological examination of placenta revealed oedema, myofibril hypertrophy, perivascular haemorrhage, discrete interstitial lymphocytes infiltrates, small areas of fibro leiomyoma, vascular hyper vascularization and intervillary haemorrhage.

### Discussion

Despite the developing of contemporary medicine, ectopic pregnancy remains one of the main causes of maternal death at the beginning of 21st century. The incidence of this complication of pregnancy depends on the availability of early treatment in pregnancy, the frequency of this nosology in the population, the use of assisted reproductive techniques and, last but not least, the degree of suspicion of those who follow the evolution of pregnancy [5]. Almost all abdominal gestations occur as a result of early fallopian tubes rupture or tubal abortion. However, abdominal pregnancy is rarely encountered in medical practice, and in that case, it has advanced up to 41 weeks with a living foetus without congenital abnormalities.

According to literature data, placenta after penetrating the oviduct wall, it is kept attached by the adjacent serum by implantation. At the same time, the foetus continues to grow in the peritoneal cavity. In the clinical case that was described, the placenta was adhered to the left uterine side, left annexes, omentum and basin wall. This allows us to conclude that the initial load was implanted in the left fallopian tube, which subsequently suffered an early rupture.

Despite the fact that the pregnant woman was under the supervision of the family doctor during pregnancy and performed 3 ultrasounds, it was not possible to identify the pre-

de sarcină abdominală nu au fost specifice. Chiar și în cele mai clasice cazuri de sarcină abdominală, cu un examen ultrasonografic corect interpretat, pot exista erori de diagnostic, care au fost descrise în literatură [6].

Examenul radiologic poate confirma o suspiciune de sarcină abdominală prin introducerea ecoghidată a unei substanțe opace în uter. Fătul se vizualizează, însă, el se plasează înafara cavității uterine. Tehnica dată, însă, este periculoasă dacă fătul se află în uter. O altă metodă de confirmare a sarcinii abdominale suspectate la ultrasonografie este rezonanța magnetică nucleară, care pare a fi cea mai sigură tehnică de confirmare a acestui diagnostic. În cazul nostru, sarcina abdominală nu s-a suspectat la ecografie, de aceea nu s-au considerat necesare alte metode de investigații.

Palparea abdominală preoperatorie a fost și ea eronat interpretată, deoarece gravida a adăugat exagerat în greutate pe parcursul sarcinii. Respectiv, dificil a fost de diferențiat părțile fetale de uterul propriu-zis, iar situsul fetal era longitudinal, în prezentație cefalică.

În cazul nostru, deoarece pacienta era primipară la vârsta de 38 de ani, termenul sarcinii de 41 de săptămâni, colul uterin biologic imatur, anamneza obstetricală complicată (infertilitate timp de 10 ani) și miom uterin, s-a decis rezolvarea cazului prin operație cezariană programată.

Tratamentul chirurgical al sarcinii abdominale la termen este unica opțiune, dar poate provoca hemoragii masive. Hemoragia masivă este consecința pierderii de sânge prin vasele deschise, hipertrofiate, care nu se închid după înlăturarea placentei. Unii autori, pentru micșorarea riscului hemoragiei, propun lăsarea pe loc a placentei, involuția ei fiind monitorizată prin ecografie și dozarea concentrațiilor hormonilor placentari, în special a  $\beta$ -HCG [7, 8]. Folosirea metotrexatului cu scop de grăbire a involuției placentei este controversată, deoarece sunt păreri că acesta poate provoca distrucția accelerată a placentei, cu acumularea masivă de țesut necrotic, cu risc sporit de infectare și formare a abscesului abdominal.

În cazul clinic descris, în timpul intervenției chirurgicale, placenta și sacul amniotic s-au detașat dificil de pe anexele din stânga, oment, rebordul stâng al uterului și peretele bazinului, uterul fiind cu multipli noduli miomatoși. Deoarece loja placentară sângera, intraoperator s-a luat decizia de efectuat anexectomie pe stânga, cu histerectomie subtotală și rezecția parțială a omentului și suturarea lui.

### Concluzii

Acest caz clinic atipic de sarcină abdominală asimptomatică, la termen, diagnosticată în timpul laparotomiei, în pofida monitorizării antenatale de rutină, demonstrează un gol semnificativ în diagnostic. Diagnosticul sarcinii abdominale este dificil, însă monitorizarea strictă a stării gravidei, cu identificarea semnelor și simptomelor caracteristice, împreună cu examenul ultrasonografic și testarea  $\beta$ -HCG, ar putea fi relevante. Clinicienii și imagiștii ar trebui mereu să țină cont de această posibilitate în timpul examinării de rutină a pacientelor.

Sarcina abdominală este frecvent asociată cu hemoragii

sence of abdominal pregnancy during the antenatal period. This was only observed during laparotomy. Even more confusing was the fact that patient during pregnancy was asymptomatic and abdominal pregnancy symptoms were not specific. However in the most classical cases of abdominal pregnancy with correctly interpreted ultrasound examination there may be diagnostic errors described in the literature [6].

X-ray examination can confirm a suspicion of abdominal pregnancy in ultrasonography by introducing an opaque substance into the uterus. The foetus is visualized, but it is placed outside the uterine cavity. The technique is dangerous if the foetus is in the uterus. Another method of confirming suspected abdominal pregnancy at ultrasonography is nuclear magnetic resonance (MRI), and seems to be the safest technique to confirm that diagnosis. In our case, the abdominal pregnancy was not suspected in ultrasound, so no other investigative methods were considered necessary.

Abdominal palpation before surgery also was erroneously interpreted because the pregnant woman added excess weight during pregnancy and it was more difficult to differentiate the foetal parts and the uterus itself, and the foetal site was longitudinal in the cephalic presentation.

In our case, since the patient was primiparum at the age of 38, the pregnancy term of 41 weeks, the immature biological uterine cervix, the complicated obstetric anamnesis (infertility 10 years), and the uterine leiomyomata was decided to finish that pregnancy through scheduled caesarean surgery.

Surgical treatment of abdominal pregnancy is the only option, but can cause massive bleeding. Massive bleeding is the consequence of blood loss through open, hypertrophic vessels that do not close after placental removal. Some authors, in order to reduce the risk of haemorrhage, suggest that the placenta should be let in its own place, so its involution being monitored by ultrasound and placental hormone concentrations, in particular  $\beta$ -HCG [7, 8]. The use of methotrexate to accelerate the involution of the placenta is controversial because it is believed that it can cause accelerated destruction of the placenta with massive necrotic tissue accumulation and subsequent association of infection and abdominal abscess formation.

In the clinical case that was described above, during the surgery was difficult to detach placenta and amniotic sac from the left side of uterus and annexes, omentum, basin wall and the uterus with multiple myomatic nodules. As the placental vessels bleeds, in surgery, the decision was made to remove the annexes on the left with subtotal hysterectomy and partial resection of the omentum and its suture.

### Conclusions

This atypical clinical case of an asymptomatic abdominal pregnancy carried total term and only diagnosed at laparotomy despite routine antenatal care demonstrates a significant lapse in diagnosis. Diagnosis of abdominal pregnancy is difficult, but strict monitoring of pregnancy with the identification of signs and symptoms with ultrasound examination and  $\beta$ -HCG testing may be relevant. Clinicians and radiologists must

severe, infecții, abcese, aderențe, ocluzii intestinale etc., de aceea, conduita sarcinii abdominale la termen avansat reprezintă o adevărată provocare chiar și pentru cei mai experimentați practicieni.

### **Declarația de conflict de interese**

Nimic de declarat.

### **Contribuția autorilor**

Toți autorii au participat în mod egal la elaborarea și scrierea acestui manuscris. Versiunea finală a fost citită și aprobată de toți autorii.

### **Referințe / references**

1. Cunningham F, Gant N., Leveno K. *et al.* Ectopic Pregnancy (pp. 899-902). In: Williams Obstetrics. McGraw-Hill Editions, 2001.
2. Badria L., Amarin Z., Jaradat A., Zahawi H., Gharaibeh A., Zobi A. Full-term viable abdominal pregnancy: a case report and review. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2003; 268 (4): 340-2.
3. Jianping Z., Fen L., Qiu S. Full-term abdominal pregnancy. A case report and review of the literature. *Gynecol. Obstet. Invest.*, 2008; 65 (2): 139-141.
4. Stevens C. Malformations and deformations in abdominal pregnancy. *Am. J. Med. Genet.*, 1993; 47 (8): 1189-1195.
5. Zhang J., Li F., Sheng Q. Full-term abdominal pregnancy: a case report and review of the literature. *Gynecol. Obstet. Invest.*, 2008; 65 (2): 139-41.
6. White R. Advanced abdominal pregnancy – a review of 23 cases. *Ir. J. Med. Sci.*, 1989; 158 (4): 77-8.
7. Amritha B., Sumangali T., Priya B., Deepak S., Rai S. A rare case of term viable secondary abdominal pregnancy following rupture of a rudimentary horn. A case report. *J. Med. Case Reports*, 2009; 3: 38.
8. Varma R., Mascarenhas L., James D. Successful outcome of advanced abdominal pregnancy with exclusive omental insertion. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2003; 21 (2): 192-4.

always bear this possibility in mind during routine patient evaluation.

Abdominal pregnancy is commonly associated with severe bleeding, infections, abscesses, adhesions, intestinal occlusions etc., therefore, advanced abdominal pregnancy is a real challenge even for the most experienced practitioners.

### **Declaration of conflicting interests**

Nothing to declare.

### **Authors' contribution**

All authors participated equally in the elaboration and writing of the manuscript. The final version of the manuscript has been read and approved by all authors.

## PREZENTARE DE CAZ

## Chistadenom seros paraovarian borderline la adolescentă: prezentare de caz

Ana Mișina<sup>1</sup>, Patricia Harea<sup>1</sup>, Diana Madan<sup>1</sup>,  
Liliana Fuior-Bulhac<sup>2</sup>, Virgil Petrovici<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Secția de ginecologie chirurgicală, Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>2</sup>Secția de imagistică, Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>3</sup>Secția de morfologie, Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 10.09.2018

Data acceptării spre publicare: 19.11.2018

### Autor corespondent:

Patricia Harea, doctorand

Secția de ginecologie chirurgicală

Institutul Mamei și Copilului

str. Burebista, 93, Chișinău, Republica Moldova, MD-2028

e-mail: quadricia@gmail.com

## CASE REPORT

## Borderline paraovarian serous cystadenoma at a teenager: case presentation

Ana Mishina<sup>1</sup>, Patricia Harea<sup>1</sup>, Diana Madan<sup>1</sup>,  
Liliana Fuior-Bulhac<sup>2</sup>, Virgil Petrovici<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Surgical gynecology department, Mother and Child Institute, Chisinau, Republic of Moldova;

<sup>2</sup>Imaging department, Mother and Child Institute, Chisinau, Republic of Moldova;

<sup>3</sup>Morphology department, Mother and Child Institute, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 10.09.2018

Accepted for publication on: 19.11.2018

### Corresponding author:

Patricia Harea, PhD fellow

Department of surgical gynecology

Mother and Child Institute

Burebista str., 93, Chisinau, Republic of Moldova, MD-2028

e-mail: quadricia@gmail.com

### Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Tumorile paraovariene sau paratubare borderline se întâlnesc extrem de rar. În literatura din străinătate sunt publicate un număr limitat de cazuri izolate sau cu serii mici de pacienți.

### Ipoteza de cercetare

Ținând cont de raritatea extremă a tumorilor borderline paraovariene, prezentăm cazul clinic propriu.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Cazul clinic prezentat este cel de-al patrulea caz de tumoare borderline paraovariană/paratubară la pacientele pediatrice, documentat în literatura de specialitate. Intervențiile organ menajante, cu păstrarea maximală a funcției fertile, actualmente, reprezintă tactica unanim acceptată.

### What is not known yet, about the topic

Paraovarian or paratubar borderline tumors are rarely encountered. In foreign literature a limited number of isolated cases or small series of patients are published.

### Research hypothesis

Taking into account the extreme rarity of paraovarian borderline tumors, we present our own clinical case.

### Article's added novelty on this scientific topic

The presented clinical case is the fourth case of paraovarian/paratubar borderline tumor in pediatric patients, documented in the literature. Organ-preserving interventions, with maximum preservation of fertile function, are currently the unanimously accepted tactics.

### Rezumat

**Introducere.** Tumorile paraovariene sau cele paratubare borderline se întâlnesc extrem de rar. În literatura din străinătate sunt publicate un număr limitat de cazuri izolate sau cu serii mici de pacienți.

**Material și metode.** Autorii prezintă o observație clinică proprie a unei tumori rare – chistadenom paraovarian borderline la o adolescentă.

**Rezultate.** Este prezentat cazul unei paciente cu vârsta de 15 ani, cu tumoare paraovariană borderline și revista literaturii

### Abstract

**Introduction.** Paraovarian or paratubar borderline tumors are rarely encountered. In foreign literature a limited number of isolated cases or small series of patients are published.

**Material and methods.** The authors presents a clinical observation of a rare tumor – borderline paraovarian cystadenoma at a teenager.

**Results.** The case of a 15-year-old patient with a borderline paraovarian tumor and the literature review on the diag-

rii referitoare la diagnosticul, tratamentul chirurgical, caracteristicile morfologice și prognosticul acestor formațiuni chistice.

**Concluzii.** Cazul clinic prezentat este cel de-al patrulea caz de tumoare borderline paraovariană/paratubară la pacientele pediatrice, documentat în literatura de specialitate. Intervențiile organ menajante, cu păstrarea maximală a funcției fertile, actualmente, reprezintă tactica unanim acceptată.

**Cuvinte cheie:** tumoare paraovariană, borderline, malignitate, adolescentă.

## Introducere

Chisturile paraovariene sau paratubare (PO/PT) constituie circa 5-20% din structura formațiunilor chistice ale anexelor uterine [1, 2]. Chisturile PO/CPT provin din: (1) mezoteliu sau sunt reziduuri; (2) ductul paramezonefric (Müllerian); (3) ductul mezonefric (Wolffian). De regulă, aceste chisturi au origine benignă, sunt asimptomatice și se depistează incidental [1-3]. Mai frecvent, aceste formațiuni se întâlnesc în decada a treia și a patra a vieții [2, 3]. În unele cazuri, conform datelor metodelor radiologice, în chisturile PO/PT se observă structuri papilare, care proemină din peretele chistului în lumen [3]. Este unanim acceptat faptul că prezența acestui semn și a componentului solid, în cazul tumorilor ovariene, indică la potențialul lor malign [4]. Apariția structurilor papilare se întâlnește și în cazul tumorilor benigne și borderline paraovariene sau paratubare [3].

Tumorile paraovariene sau paratubare borderline se întâlnesc extrem de rar. În literatura din străinătate sunt publicate un număr limitat de comunicări referitoare la cazurile respective, fie sub formă de prezentări unice [1, 5-15], fie pe serii mici de paciente [16, 17]. Deoarece aceste formațiuni tumorale sunt foarte rare, diagnosticul lor preoperator este destul de dificil [1, 14]. Mai mult decât atât, volumul optimal al intervenției chirurgicale în cazul chisturilor paraovariene, până în prezent, nu este standardizat [7, 8, 14-16]. Având în vedere raritatea extremă a tumorilor borderline paraovariene, prezentăm cazul clinic propriu.

## Prezentare de caz

Pacienta M. C., de 15 ani, a fost internată în mod programat în secția de ginecologie chirurgicală a Institutului Mamei și Copilului în legătură cu depistarea unui chist ovarian de dreapta. La internare, acuză dureri moderate în regiunea inferioară a abdomenului. La palpate abdomenul moale, participă la respirație, sensibil în regiunea inferioară. Semne de excitare a peritoneului lipsesc. Supravezical, se palpează o formațiune de volum de cca 10 cm. Pacienta dezvoltată normal, conform vârstei, indexul de dezvoltare după Tunner – stadiul IV, indexul masei corporale – 20 kg/m<sup>2</sup>. Pentru precizarea diagnosticului, s-a efectuat examen USG transabdominal: uter – ax longitudinal 39 mm, transversal 39 mm, antero-posterior 30 mm. Endometru – 7,4 mm, omogen. Spațiul Douglas – lichid liber, în cantitate moderată. Pe dreapta, în proiecția ovarului drept – o formațiune chistică de 103×94×87 mm (volumul – 440,5 cm<sup>3</sup>), cu conținut neomogen, cu vegetații parietale pe bază lată de

nosis, surgical treatment, morphological characteristics and prognosis of these cystic formations is presented.

**Conclusions.** The clinical case presented is the fourth case of paraovarian/paratubar borderline tumor in pediatric patients, documented in the literature. Organ-preserving interventions, with maximum preservation of fertile function, are currently the unanimously accepted tactics.

**Key words:** paraovarian tumor, borderline, malignancy, adolescent.

## Introduction

Paraovarian/paratubar cysts (PO/PT) is about 5-20% of the cystic formations of uterine annexes [1, 2]. PO/PT cysts are derived from: (1) mesothelioma or are residues; (2) the paramesonephric duct (Müllerian); (3) mesonephric duct (Wolffian). As a rule, these cysts have benign origin, are asymptomatic and incidentally detected [1-3]. More often, these formations meet in the third and fourth decades of life [2, 3]. In some cases, according to the radiological methods, in PO/PT cysts, there are observed papillary structures, which pass through the cyst wall in the lumen [3]. It is widely accepted, that the presence of this sign and of the solid component, in the case of ovarian tumors, indicates their malignant potential [4]. The appearance of papillary structures also occurs in benign and paraovarian border or paratubar tumors [3].

Paraovarian or paratubar borderline tumors are rarely encountered. A limited number of communications on these cases are published in foreign literature, either in the form of single presentations [1, 5-15], or in small series of patients [16, 17]. Because these tumor formations are very rare, their preoperative diagnosis is quite difficult [1, 14]. Moreover, the optimal volume of surgery for paraovarian cysts has so far not been standardized [7, 8, 14-16]. Considering the extreme rarity of paraovarian borderline tumors, we present our own clinical case.

## Case presentation

The 15-year-old patient M.C., was hospitalized in the surgical gynecology department of the Mother and Child Institute, in connection with the detection an ovarian cyst on the right side. Upon admission, she accuses moderate pain in the lower abdomen. Soft abdomen on palpation, participates in breathing, sensitive in the lower region. Peritoneal excitation signs are missing. Above bladder, at palpation there are a volume formation of about 10 cm. The patient developed normally according to age, development index by Tunner – stage IV, body mass index – 20 kg/m<sup>2</sup>.

To establish the diagnosis, was performed transabdominal USG examination: uterus – longitudinal axis 39 mm, transverse 39 mm, antero-posterior 30 mm. Endometrium – 7.4 mm, homogeneous. Douglas space – free liquid in moderate amount. On the right, in the right ovary projection – a cystic formation of 103×94×87 mm (volume – 440.5 cm<sup>3</sup>), with non-homogeneous content, with parietal vegetation on insertion wide basis, up to 38 mm, non-vascularized. The ovary shifted

insertie, până la 38 mm, nevascularizate. Ovarul deplasat spre stânga. Indexul morfologic ultrasonografic (după Jeoung H. Y. *et al.*, 2008) – 7 puncte (Figura 1a, 1b). Ovarul stâng: ax longitudinal 34 mm, antero-posterior 20 mm, cu foliculi mici.

Valorile markerilor oncologici: CA-125 – 34,5 U/ml (referința: 0-35 U/ml); CA-19,9 – 35,9 U/ml (referința: 0-33 U/ml); CEA – 1,3 ng/mL (referința: 0-6 ng/mL);  $\alpha$ -fetoproteina – 0,7 IU/mL (referința 0-7 IU/mL); hormonul anti-Mullerian (AMH) – 1,8 ng/mL.

Sub anestezie generală, s-a efectuat intervenție chirurgicală cu incizie transversală după Phannenstiell. Examinarea organelor pelvine a constatat un uter de dimensiuni normale, anexele stângi cu aspect normal, ovarul drept de dimensiuni normale. În regiunea paraovariană, pe dreapta, s-a determinat o formațiune chistică, dur-elastică, cu diametrul de cca 10 cm, care nu afecta ovarul ipsilateral, însă implica trompa uterină. S-a luxat preparatul în plagă și s-a extirpat tumora, cu păstrarea ovarului (Figura 2).

La încercarea de a păstra trompa uterină, s-a efectuat incizia foiței posterioare a ligamentului lat în zona minim vasculară, paralel trompei. Însă, din cauza concreșterii capsulei cu foițele ligamentului lat, tentativa a eșuat și s-a luat decizia de a efectua tubectomie. Prin aplicarea penselor pe partea uterină a trompei și mezosalpinx, aceasta s-a înlăturat. Cavitatea abdominală restabilită pe straturi. Pe piele a fost aplicat pansament aseptice. Perioada postoperatorie a decurs fără particularități, pacienta a fost externată la a 5-ea zi postoperator.

*Macroscopic:* piesa anatomo-chirurgicală a reprezentat un conglomerat, constituit din trompa uterină și o formațiune chistică cu suprafața neregulată, elastică, cu dimensiunile de 9,0×8,0×4,5 cm (Figura 3). În secțiune, suprafața internă avea structuri papiliforme, proeminente în lumen, cu aspect de platouri cu suprafețe de „conopidă” și/sau în „struguri”. Consistența – variabilă, elastică, unele fiind mai fragile, și culoare pal-gâlbuie. Pe unele arii, structurile papiliforme obliterează complet cavitatea chistică.

*La examinarea histologică* au fost constatate particularitățile morfologice ale unui chist de tip chistadenom papilar, caracterizat prin structuri papilifere, cu aspect arborizat, pornit de la limita seroasei, acestea fiind de diverse dimensiuni, cu stroma fină din țesut conjunctiv. Unele structuri prezentau o pseudomixomatoză din contul edemului. În majoritatea probelor prelevate din diverse zone, nu s-au constatat aspecte de invazie în capsulă (Figurile 4 și 5). Majoritatea structurilor au prezentat suprafețe proliferative epiteliale celulare și prezența infiltrației discrete limfocitare; unele papile manifestau o stromă mai mult sau mai puțin sclerogenă. Epiteliul cu aspecte celular proliferative, pe alocuri fiind observate mitoze unice.

Componenta celulară epitelială fiind cuboidală sau în coloane, cu nuclee rotunde sau ovale, situate bazal, pe unele arii fiind prezente structuri micropapilare celulare. Pe unele arii adiacente, erau structuri din pseudoclastere celulare, fără atipie. În aria capsulei, spre marginea internă, s-au atestat mici insulițe de stromă ovariană incert diferențiată. Procesele descrise sunt caracteristice pentru un cistadenom papilar proliferativ, la limita malignității sau, mai bine zis, de tip borderline, seros.

to the left. Ultrasound morphological index (after Jeoung H. Y. *et al.*, 2008) – 7 points (Figure 1a, 1b). Left ovary: longitudinal axis 34 mm, antero-posterior 20 mm, with small follicles.

Values of oncological markers: CA-125 – 34.5 U/ml (reference: 0-35 U/ml); CA-19.9 – 35.9 U/ml (reference: 0-33 U/ml); CEA – 1.3 ng/mL (reference: 0-6 ng/mL);  $\alpha$ -fetoprotein – 0.7 IU/mL (reference 0-7 IU/mL); anti-Mullerian hormone (AMH) – 1.8 ng/mL.

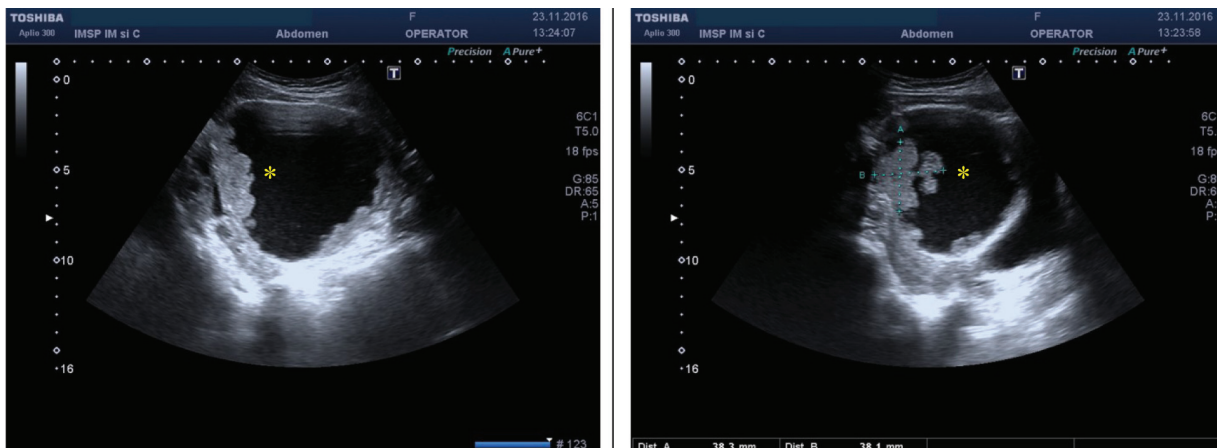
Under general anesthesia, Phannenstiell transverse incision surgery was performed. The examination of the pelvic organs revealed a normal uterus, the left-annexes with normal appearance, and the right ovary of normal size. In the paraovarian region, on the right, was determined a cystic formation, hard-elastic, diameter of about 10 cm, that did not affect the ipsilateral ovary, but involved the uterine tube. The preparation was exuded in the plaque and the tumor was extirpated, with the ovary being kept (Figure 2).

In the attempt to keep the uterine tube, was performed the incision of the posterior part of the ligamentum in the minimal vascular region, parallel to the tube. However, because of the concretion of the capsule with the posterior side of the ligamentum, the attempt failed and the decision was made to perform tubectomy. By applying the forceps on the uterine side of the tube and mesosalpinx, it was removed. Abdominal cavity restored on layers. An aseptic dressing was applied to the skin. The postoperative period was without any particularities, the patient was discharged on the 5th postoperative day.

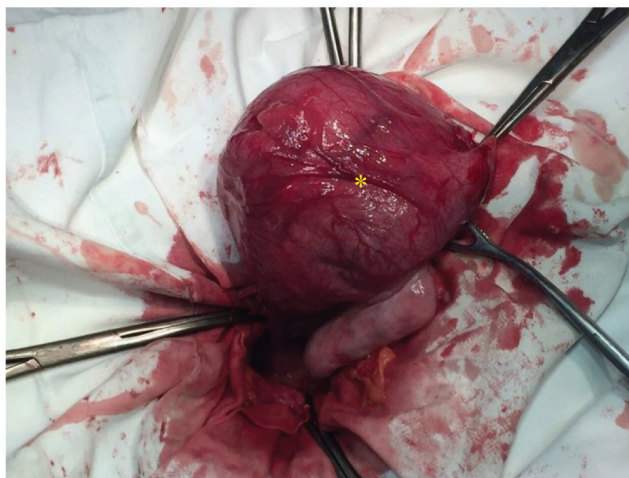
*Macroscopic:* the anatomical-surgical part represents a conglomerate consisting of a uterine tube and a cystic formation with an irregular, elastic surface with dimensions 9.0×8.0×4.5 cm (Figure 3). In the section, the internal surface had papilliform structures, protruding in the lumen, looking like plates of “cauliflower” and/or “grapes”. Consistency – variable, elastic, some fragile, pale-yellow color. In some areas, the papilloma structures completely obliterate the cystic cavity.

*The histological examination* revealed the morphological peculiarities of a papillary cystadenoma, characterized by papillary structures, tree shaped, starting from the serous limit, these being of various dimensions, with fine stroma of connective tissue. Some structures had a pseudomixomatosis due to edema. In most of the samples, taken from different areas, no invasion aspects were found in the capsule (Figures 4 and 5). Most of the structures exhibited cell epithelial proliferative surfaces and the presence of discrete lymphocytic infiltration; some papules showed a more or less sclerogenic stroma. The epithelium with proliferative cellular aspects, with some mitoses observed.

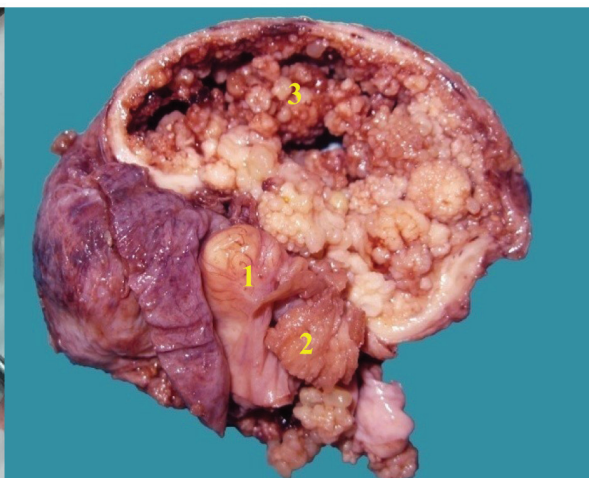
The epithelial cellular component is cuboidal or in columns, with round or oval nuclei, located basal, in some areas are present cellular micro papillary structures. In some adjacent areas, there were pseudo-cellular structures, without any atypia. In the area of the capsule, to the inner edge, were viewed small island clusters of uncertain ovarian stroma. The described processes are characteristic of a proliferative papillary cystadenoma at the limit of malignancy or, more preferably, of the borderline type, serous.



**Fig. 1 (a, b)** Ultrasonografie transabdominală: chistadenom papilar paraovarian pe dreapta (\*).  
**Fig. 1 (a, b)** Transabdominal echography: paraovarian papillar ovarian cystadenoma on the right (\*).

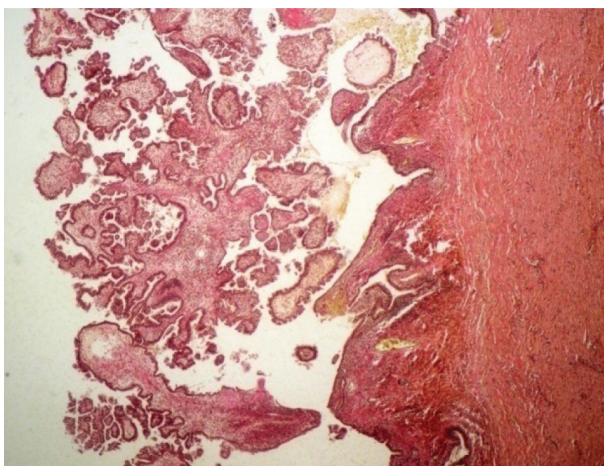


**Fig. 2** Chistadenom paraovarian (\*): aspect intraoperator.  
**Fig. 2** Paraovarian cystadenoma (\*): intraoperative view.

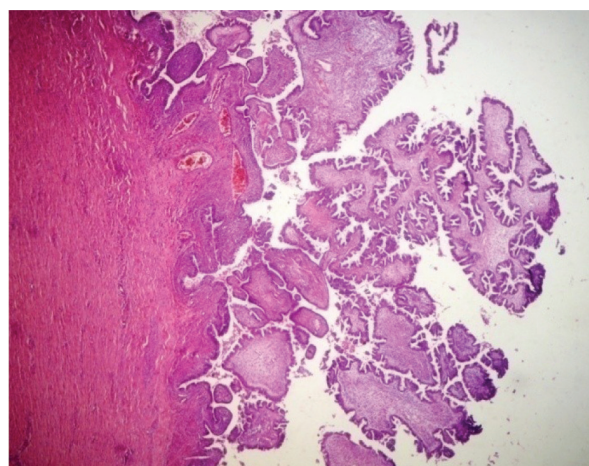


**Fig. 3** Chistadenom papilar. Macropreparat: (1) trompa; (2) partea ampulară a trompei; (3) structuri papiliforme cu obliterarea cavității chistului.

**Fig. 3** Papillar cystadenoma. Macropreparat: (1) tube; (2) tubar ampullar part; (3) papilliform structures obliterating cyst cavity.



**Fig. 4** Multiple structuri papilifere cu baza conjunctivă densă hipercelularizată, stroma conjunctivă fină cu fibre colagene nesemnificative, aspecte proliferative (colorație VG x25).  
**Fig. 4** Multiple papillary structures with hypercellular dense connective tissue, fine connective stroma with insignificant collagen fibers, proliferative aspects (VG x 25 staining).



**Fig. 5** Structuri papiliforme cu aspecte de simplu, pseudomixomatoză a stromei, unele cu proliferații active (colorație H&E x25).  
**Fig. 5** Papilliform structures with simples, pseudo-mixomatosis aspect of the stroma, some with active proliferation (H&E x 25 staining).

Pacienta a fost redirecționată la Institutul Oncologic pentru consultație și tratament. Peste 21 de luni după intervenție, pacienta a rămas asimptomatică.

### Discuții

În literatura de specialitate se întâlnesc contradicții referitor la numărul publicațiilor la subiectul tumorilor paraovariene borderline. Astfel, în articolul lui Lee S. *et al.* (2016), se furnizează date referitor la doar 8 cazuri de tumori PO/PT borderline, descrise în literatură [14]. În același timp, într-un articol publicat mai recent de Suzuki S. *et al.* (2013), sunt prezentate date despre 13 cazuri de tumori borderline PO/PT, publicate în revistele de specialitate japoneze și aproape 40 de cazuri din literatura mondială [13]. Date analogice, referitoare la numărul total de cazuri publicate, sunt raportate și într-un articol publicat mai târziu [15]. Pentru precizarea numărului de cazuri de tumori PO/PT care au fost publicate în literatura anglo-saxonă (2004-2018), a fost efectuată căutarea în baza de date *PubMed*, utilizând cuvintele cheie (*MeSH Terms*): “*paraovarian*”, “*paratubal*”, “*borderline*”, “*cyst*” și “*tumor*”. În consecință, s-au identificat 19 cazuri de tumori borderline PO/PT, raportate în literatura anglo-saxonă în perioada de referință [1, 5-17].

Vârsta pacientelor a variat de la 17 [1, 14] până la 75 de ani [17]. Trebuie de menționat că, în majoritatea cazurilor, tumorile PO/PT borderline s-au întâlnit la pacientele de vârstă fertilă [5-10, 12, 13, 15, 17] și numai în trei cazuri – la adolescente [1, 11, 14]. Caracteristica generală a pacientelor adolescente cu tumori PO/PT borderline este prezentată în Tabelul 1. Cazul clinic prezentat de tumoare PO/PT borderline, de menționat, descrie cea mai tânără pacientă din toate publicațiile anterioare.

În majoritatea cazurilor, aceste tumori sunt asimptomatice și se depistează incidental, în cadrul examenului ultrasonografic de rutină și în timpul intervențiilor chirurgicale (operația cezariană) [1, 2, 8, 13]. Aceste tumori devin simptomatice în cazul creșterii lor exagerate și apariției complicațiilor (torsione) [7, 11], sau după ruptura spontană a formațiunii [15]. Simptomele tumorilor PO/PT sunt nespecifice și au inclus: dureri abdominale [5, 7, 10, 11, 15], mărirea volumului abdomenului [5], prezența formațiunii tumorale în pelvis [7, 10, 14, 17], menoragii [17], dereglări ale ciclului menstrual [1, 14].

Diagnosticul corect al tumorilor PO/PT borderline este destul de dificil din cauza rarității acestei patologii și, adeseori, este diagnosticat drept tumoare ovariană [1, 14]. În cazurile clinice publicate anterior ale chisturilor PO/PT, erau testați un spectru larg de markeri oncologici (CA-125, AFP, CEA, și CA-19.9), dar concentrația lor s-a dovedit a fi în limite normale [1, 5, 10, 13, 14]. Și numai în câteva studii au fost menționate nivele ridicate de CA-125 [15, 17]. Astfel, Zhao F. *et al.* [17] au constatat mărirea CA-125 (324,1 U/mL) în cazul endometriozei concomitente, iar Kajiyama A. *et al.* (2017), au descris mărirea nivelului de CA-125 (28,831 U/mL) în cazul rupturii spontane a tumorii PO/PT borderline [15].

Pentru diagnosticul tumorilor PO/PT, în studiile publicate au fost utilizate ultrasonografia (USG), tomografia compute-

The patient was referred to the Oncological Institute for consultation and treatment. Twenty-one months after surgery, the patient remained asymptomatic.

### Discussion

There are contradictions in the literature concerning the number of publications on the subject of paraovarian borderline tumors. Thus, in Lee S. *et al.* (2016), are provided data on only 8 cases of PO/PT borderline tumors, described in the literature [14]. At the same time, in an article published more recently by Suzuki S. *et al.* (2013), are presented data on 13 cases of borderline PO/PT tumors, published in Japanese journals and nearly 40 cases from world literature [13]. Similar data on the total number of published cases is also reported in an article published later [15]. To determine the number of cases of PO/PT tumors has been published in the Anglo-Saxon literature (2004-2018), were made searches in the PubMed database, using *MeSH Terms*: “*paraovarian*”, “*paratubal*”, “*borderline*”, “*cyst*”, and “*tumor*”. Consequently, were identified 19 cases of borderline PO/PT tumors, reported in the Anglo-Saxon literature during the reference period [1, 5-17].

The age of the patients ranged from 17 [1, 14] to 75 years [17]. It should be noted that in most cases, PO/PT borderline tumors occurred in fertile age [5-10, 12, 13, 15, 17] and only in three cases in adolescents [1, 11, 14]. The general characteristic of adolescent patients with PO/PT borderline tumors is presented in Table 1. The clinical case presented by the PO/PT borderline tumor, to be mentioned, describes the youngest patient in all previous publications.

In most cases, these tumors are asymptomatic and are incidentally detected in routine ultrasound and surgical (caesarean) surgery [1, 2, 8, 13]. These tumors become symptomatic in case of exaggerated growth and complications (torsion) [7, 11], or after the spontaneous rupture of the formation [15]. Symptoms of PO/PT tumors are nonspecific and included: abdominal pain [5, 7, 10, 11, 15], abdominal enlargement [5], pelvic tumor [7, 10, 14, 17], menorrhagia [17], menstrual cycle disorders [1, 14].

The correct diagnosis of PO/PT borderline tumors is quite difficult due to the rarity of this pathology and is often diagnosed as ovarian tumor [1, 14]. In the previously published clinical cases of PO/PT cysts, a wide range of oncological markers (CA-125, AFP, CEA, and CA-19.9) were tested, but their concentration was found to be within normal range [1, 5, 10, 13, 14]. And only in a few studies were high levels of CA-125 [15, 17]. Thus, Zhao F. *et al.* [17] found CA-125 increased (324.1 U/mL) in concomitant endometriosis, and Kajiyama A. *et al.* (2017), described the increase in the level of CA-125 (28.831 U/mL) in spontaneous rupture of the PO/PT borderline tumor [15].

For the diagnosis of PO/PT tumors, were used in published studies ultrasonography (USG), computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) [1, 5-17]. In all cases, after the radiological examination of the PO/PT borderline tumors, there were found cystic formations with thin walls and papillary structures that were projected inside the tumor and



rizată (TC) și imagistica prin rezonanța magnetică (IRM) [1, 5-17]. În toate cazurile, după datele examenului radiologic în tumorile PO/PT borderline, au fost depistate formațiuni chistice cu pereții subțiri și structuri papilare, care se proiectau în interiorul tumorii și lipsa semnalului dopplerografic (fluxul sanguin) la suprafața lor [1, 7, 11, 15]. Totodată, în una din ultimile publicații, a fost constatată prezența semnalului dopplerografic deasupra structurilor papilare în două din cele trei cazuri [17]. Într-un șir de cazuri, după datele examenului radiologic, s-a reușit vizualizarea ovarului ipsilateral, neimplicat în tumoarea PO/PT [15, 17].

Dimensiunile tumorilor PO/PT borderline au fost de la 3 [6] până la 19 cm [14], iar în 3 (15,8%) cazuri, au atins dimensiuni gigante (>15 cm) [5, 10, 14]. În toate cazurile de tumori PO/PT borderline, s-au observat formațiuni chistice unilaterale, cu localizarea preponderentă pe dreapta [1, 5-7, 10, 12-15, 17], decât pe stânga [8, 9, 11].

Până în prezent, lipsește un consens internațional referitor la metoda optimă de tratament al tumorilor PO/PT borderline [1, 7, 14-16]. Totodată, s-au format două principii de tratament al tumorilor PO/PT borderline: (1) de a aplica recomandările tratamentului tumorilor ovariene seroase; și (2) de a efectua, pe cât posibil, operații organ menajante la pacientele de vârstă reproductivă [1, 8-11, 13, 14]. În cadrul intervențiilor chirurgicale ce țin de tumorile PO/PT borderline, au fost folosite laparotomia [1, 5, 8, 10, 11] sau tehnologiile laparoscopice [6, 7, 12-15, 17]. Volumul operațiilor a variat într-un diapazon destul de larg și a inclus: chistectomie [5, 9, 10-13, 15, 17], chistectomie cu rezecția cuneiformă a ovarului [1] și tubectomie [14], salpingoovarectomie [6, 7], histerectomie totală, în combinație cu salpingoovarectomie bilaterală [17], omentectomie

lack of Dopplerography signal (blood flow) at their surface [1, 7, 11, 15]. At the same time, in one of the latest publications, the presence of the Dopplerography signal over the papillary structures, was found in two of the three cases [17]. In a number of cases, after the radiological examination, was achieved visualization of the ipsilateral ovary, unrelated to the PO/PT tumor [15, 17].

The dimensions of the PO/PT borderline tumors were from 3 [6] to 19 cm [14], and in 3 (15.8%) cases they reached giant size (>15 cm) [5, 10, 14]. In all cases of PO/PT borderline tumors, were observed unilateral cystic formations, with predominant right-handed localization [1, 5-7, 10, 12-15, 17] than on the left [8, 9, 11].

So far, there is no international consensus on the optimal method of treatment of PO / PT borderline tumors [1, 7, 14-16]. At the same time, two principles of treatment of PO/PT borderline tumors have been formed: (1) to apply recommendations for the treatment of serum ovarian tumors; and (2) to perform, as far as possible, minor organ operations in reproductive age patients [1, 8-11, 13, 14]. In PO/PT borderline surgery, were used laparotomy [1, 5, 8, 10, 11] or laparoscopic technologies [6, 7, 12-15, 17]. The volume of operations varied in a rather broad range and included: cystectomy [5, 9, 10-13, 15, 17], cystic ovarian resection [1] and tubectomy [14], salpingectomy [6, 7], total hysterectomy, in combination with bilateral salpingectomy [17], subtotal or total omentectomy [7, 13]. It should be noted, that in single cases (gr. IC after FIGO), repeated surgical interventions were performed, including peritoneal lavage with cytology, multiple peritoneal biopsies, para-aortal and pelvic lymphodissection, omentectomy [8, 15]. However, the lack of stromal invasion in PO/PT ovarian tu-

**Tabelul 1.** Caracteristica generală a cazurilor de tumori PO/PT borderline la pacientele pediatrice.

**Table 1.** The overall feature of PO/PT borderline tumors in pediatric patients.

Autorul, anul <i>Author, year</i>	Vârsta <i>Age</i>	Manifestările clinice <i>Clinical manifestations</i>	Intervenția chirurgicală <i>Surgical intervention</i>	Dimensiuni, cm <i>Dimensions, cm</i>	Morfopatologie <i>Morphopathology</i>	Durata supravegherii <i>Follow up</i>
Terek M. et al. (2011) [11]	19	dureri abdominale, tumoare pelviană, grețuri (torsione) <i>abdominal pain, pelvic tumor, nausea (torsion)</i>	laparotomie, chistectomie sinistra + lavaj peritoneal <i>laparotomy, sinister cystectomy + peritoneal lavage</i>	8,9×8,0	tumoare seroasă borderline <i>serous borderline tumour</i>	7 luni, fără recidivă <i>7 mo, no recidive</i>
Kiseli M. et al. (2012) [1]	17	oligomenoree + formațiune complexă al anexelor drepte <i>oligomenorrhea + complex formation on the right annexes</i>	laparotomie, chistectomie + rezecția ovarului <i>laparotomy, cystectomy + ovarian resection</i>	7,0×4,9	tumoare seroasă borderline <i>serous borderline tumour</i>	12 luni, fără recidivă <i>12 mo, no recidive</i>
Lee S. et al. (2016) [14]	17	dismenoree + formațiune gigantă al anexelor drepte <i>dysmenorrhea + giant formation of the right annexes</i>	chistectomie laparoscopică (uniport) + rezecție ovariană + tubectomie <i>laparoscopic cystectomy (uniport) + ovarian resection + tubectomy</i>	19,0	tumoare seroasă borderline <i>serous borderline tumour</i>	3 luni, fără recidivă <i>3 mo, no recidive</i>
Mișina A. et al. (actual case)	15	dureri pelviene + tumoare al anexelor drepte <i>pelvic pain + tumor of right attachments</i>	laparotomie, chistectomie + tubectomie ipsilaterală <i>laparotomy, cystectomy + ipsilateral tubectomy</i>	10,3×9,4	tumoare seroasă borderline <i>serous borderline tumour</i>	21 luni, fără recidivă <i>21 mo, no recidive</i>

subtotală sau totală [7, 13]. Trebuie de menționat că, în cazuri unice (gr. IC după FIGO), au fost efectuate intervenții chirurgicale repetate (l. engl. *restaging surgery*), care au inclus lavajul peritoneal cu citologie, biopsii multiple ale peritoneului, limfodisectie paraaortală și pelviană, omentectomie [8, 15]. Însă, lipsa invaziei stromale în cazul tumorilor ovariene PO/PT și datele contradictorii despre necesitatea efectuării unor astfel de intervenții, nu permit de a recomanda această tactică [1]. Analizând datele literaturii, trebuie de subliniat faptul că nu sunt date publicate referitor la nodulii limfatici pozitivi, implantelor peritoneale sau apariția metastazelor în cazul tumorilor borderline PO/PT.

Din punct de vedere morfopatologic, tumorile borderline se caracterizează prin proliferație epitelială fără invazie stromală [1, 7, 8, 11, 13, 15]. Ceea ce se referă la subcategoria histologică ale acestor tumori, trebuie de menționat că, în majoritatea cazurilor, se întâlnește varianta serozo-papilară (78,9%) [1, 5, 7-11, 14-17] și doar în cazuri unice, a fost descrisă varianta mucinoasă [12, 13, 16] și cea endometrială [6]. După datele lui Suzuki S. *et al.* [13], varianta serozo-papilară a tumorilor PO/PT s-a întâlnit la 12 din 13 cazuri, descrise în literatura japoneză și în 33 din 40 de cazuri, descrise în literatura mondială.

În toate cazurile descrise, s-a menționat lipsa recidivei lor [1, 5-17]. În acest aspect, rămâne destul de controversat faptul că durata supravegherii acestor pacienți a fost de la 3 [14] până la 49 de luni [17], iar supravegherea pe parcursul unui an este destul de limitată [1, 6-8, 10, 13, 15]. Trebuie să fim de acord cu părerea lui Terek M. *et al.* [11] referitor la faptul că, în pofida necesității supravegherii acestor pacienți pe parcursul la 10 ani, pentru a obține date mai exacte despre potențiala recidivă a tumorii după operațiile organ menajante, tactica respectivă trebuie să fie una standard al tratamentului tumorilor PO/PT borderline.

Așadar, tumorile PO/PT borderline se referă la cele rare ale tractului genital feminin, în special, la adolescente. Cazul clinic prezentat de tumoare borderline PO/PT la pacienți pediatrice este cel de-al patrulea documentat și publicat în literatura de specialitate. Operațiile organ menajante, cu păstrarea maximală a funcției fertile, actualmente, este tactica unanim acceptată în cazul supravegherii acestor pacienți pe o perioadă îndelungată. Recomandări definitive referitoare la tactica tratamentului tumorilor PO/PT borderline ar putea fi formulate, numai după acumularea unui număr suficient de cazuri.

### Declarația conflictului de interese

Nimic de declarat.

### Contribuția autorilor

Conceptia și design-ul studiului: AM, PH, DM, LF-B, VP; achiziția de date: AM, PH, DM, LF-B, VP; analiza și interpretarea datelor: AM, PH, DM, LF-B, VP; elaborarea manuscrisului: AM, PH, DM, LF-B, VP; revizuirea semnificativă a manuscrisului, cu implicare intelectuală importantă: AM, PH, DM, LF-B, VP. Toți autorii au citit și aprobat versiunea finală a manuscrisului.

mors and contradictory data on the need for such interventions, do not allow to recommend this tactic [1]. Analyzing the literature data, it should be lined that there are no published data on positive lymph nodes, peritoneal implants, or the occurrence of metastasis in borderline PO/PT tumors.

From a morphopathological point of view, borderline tumors are characterized by epithelial proliferation without stromal invasion [1, 7, 8, 11, 13, 15]. Concerning the histological subcategory of these tumors, it should be noted that in most cases, were described the serosal-papillary variant (78.9%) [1, 5, 7-11, 14-17] occurs and only in single cases, the mucinous variant [12, 13, 16] and the endometrial [6]. According to Suzuki S. *et al.* [13], the serum/papillary variant of PO/PT tumors occurred in 12 of the 13 cases described in the Japanese literature and in 33 of the 40 cases described in the world literature.

In all described cases, there was no recurrence [1, 5-17]. In this aspect, it remains quite controversial that the duration of these patients' surveillance, was from 3 [14] to 49 months [17], and surveillance over a year is rather limited [1, 6-8, 10, 13, 15]. We have to agree with Terek M. *et al.* [11] that, despite the need of supervision these patients over 10 years, to obtain more accurate data on the potential recurrence of the tumor after organo-preserving surgery, the tactic should be a standard treatment for PO/PT borderline tumors.

Therefore, PO/PT borderline tumors refer to the rare genital tract, especially in adolescents. The clinical case presented by the borderline PO/PT tumor, in pediatric patients, is the fourth documented and published in the literature. Preserving organ operations, with maximum preservation of fertile function, is currently the unanimously accepted tactic in the surveillance of these patients over a long period of time. Final recommendations regarding the PO/PT borderline tumor treatment tactics could only be formulated after a sufficient number of cases have been accumulated.

### Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

### Authors' contribution

Concept and study design: AM, PH, DM, LF-B, VP; data acquisition: AM, PH, DM, LF-B, VP; data analysis and interpretation: AM, PH, DM, LF-B, VP; elaboration of the manuscript: AM, PH, DM, LF-B, VP; significant revision of the manuscript with important intellectual involvement: AM, PH, DM, LF-B, VP. All authors read and approved the final version of the manuscript.

**Referințe / references**

1. Kiseli M., Caglar G., Cengiz S., Karadag D., Yilmaz M. Clinical diagnosis and complications of paratubal cysts: review of the literature and report of uncommon presentations. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2012; 285 (6): 1563-1569.
2. Savelli L., Ghi T., De Iaco P., Ceccaroni M., Venturoli S., Cacciatori B. Paraovarian/paratubal cysts: comparison of transvaginal sonographic and pathological findings to establish diagnostic criteria. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2006; 28 (3): 330-334.
3. Gupta A., Gupta P., Manaktala U., Khurana N. Clinical, radiological, and histopathological analysis of paraovarian cysts. *J. Midlife Health*, 2016; 7 (2): 78-82.
4. Zhao S., Qiang J., Zhang G., Boyko O., Wang S., Cai S., Wang L. MRI appearances of ovarian serous borderline tumor: pathological correlation. *J. Magn. Reson Imaging*, 2014; 40 (1): 151-156.
5. De Areia A., Frutuoso C., Amaral N., Dias I., De Oliveira C. Paraovarian tumor of borderline malignancy – a case report. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2004; 14 (4): 680-682.
6. Salamon C., Tornos C., Chi D. Borderline endometrioid tumor arising in a paratubal cyst: a case report. *Gynecol. Oncol.*, 2005; 97 (1): 263-265.
7. Seamon L., Holt C., Suarez A., Richardson D., Carlson M., O'Malley D. Paratubal borderline serous tumors. *Gynecol. Oncol.*, 2009; 113 (1): 83-85.
8. Kumbak B., Celik H., Cobanoglu B., Gurates B. Paratubal borderline tumor incidentally found during cesarean section: case report and review of literature. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 2010; 36 (8): 789-791.
9. Terada T. Borderline serous papillary tumor arising in a paraovarian cyst. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2010; 150 (2): 215-216.
10. Shin Y., Kim J., Lee H., Park J., Nam J. Paratubal serous borderline tumor. *J. Gynecol. Oncol.*, 2011; 22 (4): 295-298.
11. Terek M., Sahin C., Yenieli A., Ergenoglu M., Zekioglu O. Paratubal borderline tumor diagnosed in the adolescent period: a case report and review of the literature. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.*, 2011; 24 (5): e115-116.
12. Im H., Kim J., Lee S., Lee Y., Park E. Borderline mucinous tumor arising in a paratubal cyst: a case report. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.*, 2011; 32 (2): 206-207.
13. Suzuki S., Furukawa S., Kyojuka H., Watanabe T., Takahashi H., Fujimori K. Two cases of paraovarian tumor of borderline malignancy. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 2013; 39 (1): 437-441.
14. Lee S., Ahn K., Park H., Hong S., Lee Y., Kim I., Kim T. Paratubal borderline malignancy: a case of a 17-year-old adolescent female treated with laparo-endoscopic single-site surgery and a review of the literature. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.*, 2016; 29 (1): 74-76.
15. Kajiyama A., Edo H., Takeya C., Kubushiro K., Oharaseki T., Gomi T. Spontaneously ruptured paraovarian tumor of borderline malignancy with extremely elevated serum carbohydrate antigen 125 (CA125) levels: a comparison of the imaging and pathological features. *Am. J. Case Rep.*, 2017; 18: 919-925.
16. Song M., Lee C., Park E., Lee A., Park J., Hur S. Parovarian tumors of borderline malignancy. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.*, 2011; 32 (4): 445-447.
17. Zhao F., Zhang H., Ren Y., Kong F. Transvaginal sonographic characteristics of paraovarian borderline tumor. *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 2015; 8 (2): 2684-2688.

IMAGINI DIN PRACTICA CLINICĂ

## Constelații de leziuni nodulare

Victor Botnaru<sup>1</sup>, Diana Calaraș<sup>1</sup>, Oxana Munteanu<sup>1</sup>,  
Doina Rusu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Disciplina pneumologie și alergologie, Departamentul de medicină internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>2</sup>Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, Republica Moldova.

IMAGES FROM CLINICAL PRACTICE

## Constellations of nodular lesions

Victor Botnaru<sup>1</sup>, Diana Calaras<sup>1</sup>, Oxana Munteanu<sup>1</sup>,  
Doina Rusu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Discipline of pneumology and allergology, Department of internal medicine, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

<sup>2</sup>Institute of Phthisiopneumology „Chiril Draganiuc”, Chisinau, Republic of Moldova.

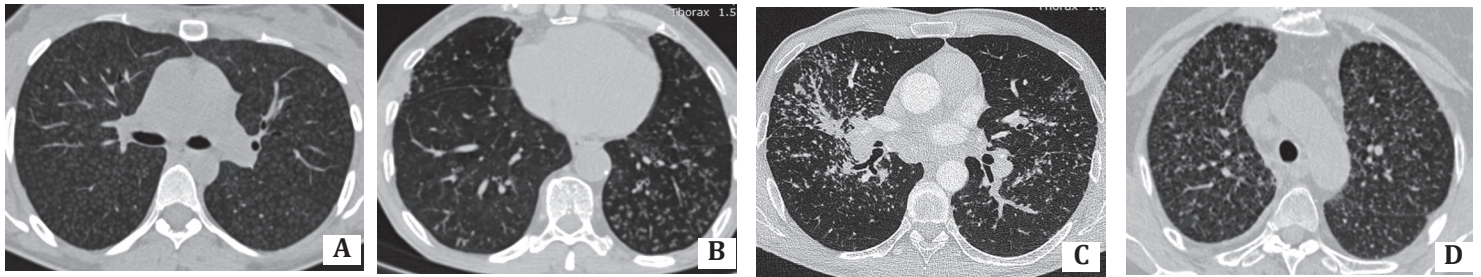


Fig. 1 (A-D)

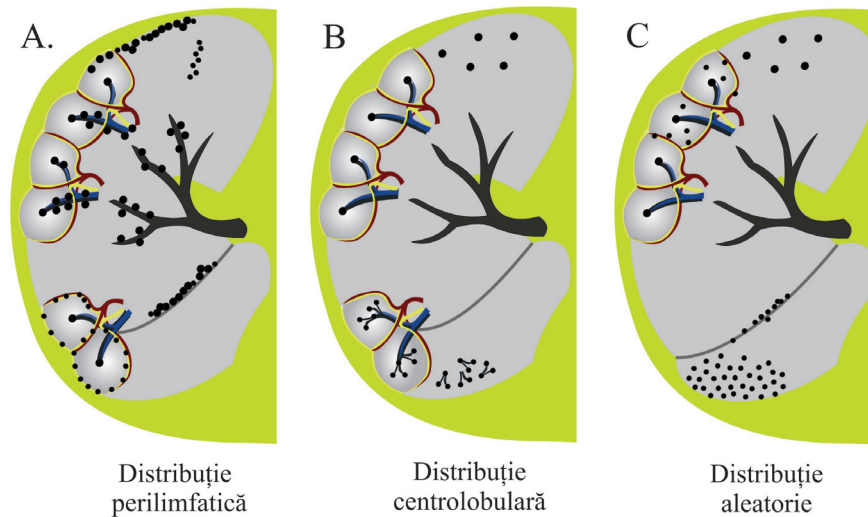


Fig. 2 (A-C)

### Întrebări:

- 1) Care sunt leziunile pulmonare dominante în Figurile 1 A-D?
- 2) Asociați imaginile CT (Figura 1 A-D) cu schemele prezentate (Figura 2 A-C), în funcție de distribuția nodulilor.

### Questions:

- 1) What are the dominant pulmonary lesions in Figures 1 A-D?
- 2) Find an association between CT images (Figures 1 A-D) with pictures presented in Figures 2 (A-C) in correspondence with the nodules distribution.

**Răspunsuri:**

1) Multiple opacități nodulare – leziuni ce se regăsesc în toate imaginile de la computer tomografia toracică prezentate.

2) *Figura 1A* se poate asocia schemei 2B (partea de sus), ambele prezentând opacități nodulare cu *distribuție centrolobulară* care, prin definiție, sunt noduli apăruți în centrul lobulului, ce implică bronhiola centrolobulară și ramura arterei pulmonare ce o însoțește, și care, prin poziționare anatomică, sunt distanțați la câțiva milimetri de suprafețele pleurale și de septurile interlobulare. Nodulii centrolobulari pot avea contur prost delimitat, reflectând, astfel, inflamația. Pe lista de diagnostic diferențial al patologiilor ce se prezintă cu noduli centrolobulari se regăsește pneumonita prin hipersensibilitate acută (*Figura 1A*), pneumopatiile asociate fumatului (RB-ILD și histiocitoza pulmonară), dar și pneumonita interstițială limfocitară [1, 2].

*Figura 1B* corespunde cu partea de jos a schemei 2B, în care este prezentat un anumit tip de noduli centrolobulari, denumiți noduli în „*arbore înmugurit*” care, aproape întotdeauna sunt consecința răspândirii endobronșice a unei infecții prin aspirarea secretului endobronșic contaminat în căile aeriene distale. Are loc dilatarea bronhiolelor, cu sporirea densității, ce permite vizualizarea lor directă sub aspect de Y sau de V. Deși, inițial, fusese atribuit răspândirii endobronșice a tuberculozei, aspectul de „*ram înmugurit*” este asociat cu bronșiolită infecțioasă de orice etiologie: tuberculoză, infecție cu micobacterii nontuberculoase, infecții bacteriene, virale sau fungice [3].

*Figura 1C* corespunde schemei 2C – noduli cu *distribuție aleatorie*. Aceștia nu respectă structura lobulului secundar, fiind regăsiți, în mod egal, pe pleura viscerală, în septurile interlobulare, precum și în centrul lobulului. Lista de diagnostic diferențial include metastazele hematogene, miliara tuberculoasă și, mai rar, embolii septici, infecțiile fungice invazive și granulomatoza cu poliangiită [4-6]. *Aspectul miliar* (noduli aleatorii cu diametrul sub 3 mm) este sugestiv, în primul rând, pentru infecția tuberculoasă miliară, sau pentru cea fungică (din histoplasmoză, coccidiomicoză sau candidiază) la pacienții cu imunocompromitere. Totuși, metastazele din unele malignități, precum sunt cancerul tiroidian, melanomul, carcinomul renal și cel testicular, se pot prezenta sub aspect miliar, aspect care, imagistic, este imposibil de diferențiat de infecția miliară, fapt care contribuie la întârzierea diagnosticului [6].

*Figura 1D* corespunde schemei 2A – noduli cu *distribuție perilimfatică*. Se referă la nodulii plasați în zonele, în care vasele limfatice pulmonare abundă: de-a lungul structurilor bronhovasculare, în septurile interlobulare și pe suprafețele pleurale. Atunci când nodulii se aranjează de-a lungul structurilor peribronhovasculare, aceștia formează semnul de „*perie a coșarului*”. Boala, care tipic se prezintă cu distribuție peribronhovasculară și pleurală, este sarcoidoza (*Figura 1D*). Lista de diagnostic diferențial al acestui *pattern* include silicoza, sideroza și antracoza. Deși, ușor pot fi confundate imagistic cu sarcoidoza, un istoric concludent de expuneri ocupaționale facilitează stabilirea diagnosticului de pneumoconioză. Nodulii

**Answers:**

1) Multiple nodular opacities – lesions found in all the presented chest computer tomography images.

2) *Figure 1A* corresponds to Figure 2B (top) – nodular opacities with *centrilobular distribution*, which are by definition nodules that appear in the center of the pulmonary lobule, involving the centrilobular bronchioles and the branch of the pulmonary artery that accompanies them, and which are anatomically placed away from the pleural surfaces and the interlobular septum by a few millimeters. Centrilobular nodules commonly have a poorly defined margin, expressing inflammation. The differential diagnosis list includes hypersensitivity pneumonitis (*Figure 1A*), smoking-related pneumopathies (such as RB-ILD and pulmonary Langerhans' cell histiocytosis) and lymphocytic interstitial pneumonitis [1, 2].

*Figure 1B* corresponds to Figure 2B (bottom) – the pattern “*tree in bud*”, which is a subtype of centrilobular nodules, which commonly occurs as a consequence of the endobronchial spread of an infection as a result of aspiration of contaminated secretion in distal airways. It contributes to dilation of the bronchioles, allowing their direct visualization, having a Y or V aspect. Although typically is attributed to endobronchial spread of tuberculosis, the “*tree in bud*” pattern is associated with infectious bronchiolitis of any cause: tuberculosis, nontuberculous mycobacterial infection, bacterial, viral or fungal [3].

*Figure 1C* corresponds to Figure 2C – *random distribution* of nodules. They do not show a relationship with any of the structure of the secondary pulmonary lobule and are found equally on the visceral pleura, in the interlobular septa and in the center of the lobule. The differential diagnosis list includes haematogenic metastases, miliary tuberculosis, and rarely, septic emboli, invasive fungal infections and granulomatosis with polyangiitis. Miliary disease is mainly suggestive of tuberculous infection, or in immunocompromised patients, could be suggestive of fungal infection with histoplasmosis, coccidiomycosis or candidiasis. However, metastasis from certain malignancies such as thyroid cancer, melanoma, renal, and testicular carcinomas may have a very similar imaging pattern, which makes the diagnosis process quite challenging [6].

*Figure 1D* corresponds to Figure 2A – nodules with *perilymphatic distribution*. It refers to the nodules that have a preferential spread along the pulmonary lymphatic vessels: broncho-vascular bundles, the interlobular septa and on the pleural surfaces. Nodules that spread along the bronchovascular bundles resemble a “*pipe-cleaner*”. The disease that typically shows a perilymphatic spread of the nodules is sarcoidosis (*Figure 1D*). Entities that have a similar appearance at HRCT are silicosis, siderosis and anthracosis. Although they can easily be mistaken with sarcoidosis, a conclusive history of occupational exposures facilitates the establishment of diagnosis. The nodules in pneumoconiosis are the imaging expression of granulomas that surround inhaled silica or asbestos particles. The nodules commonly are circumscribed, centrolobular and

din pneumoconioze sunt expresia imagistică a granuloamelor care înconjoară particulele de siliciu sau azbest inhalate. Nodulii sunt circumscriși, centrolobulari și subpleurali, de regulă, cu diametrul între 2 și 5 mm. La fel ca în sarcoidoză, distribuția predominantă este în segmentele apicale și posterioare, explicată prin drenaj limfatic diminuat în aceste zone [7].

### Referințe / references

1. Patel R. *et al.* Hypersensitivity pneumonitis: patterns on high-resolution CT. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 2000; 24 (6): 965-70.
2. Patel R., Ryu J., Vassallo R. Cigarette smoking and diffuse lung disease. *Drugs*, 2008. 68 (11): 1511-27.
3. Rossi S., Volpacchio M., Gimenez A., Aguilar G. Tree-in-bud pattern at thin-section CT of the lungs: radiologicpathologic overview. *RadioGraphics*, 2005; 25: 789-801.
4. Tack D., Gevenois P. Tree-inbud pattern in neoplastic pulmonary emboli. *Am. J. Roentgenol.*, 2001; 176: 1421-1422.
5. Martinez F. *et al.* Common and uncommon manifestations of Wegener granulomatosis at chest CT: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*, 2012; 32 (1): 51-69.
6. Seo J. *et al.* Atypical pulmonary metastases: spectrum of radiologic findings. *RadioGraphics*, 2001; 21 (2): 403-17.
7. Chong S. *et al.* Pneumoconiosis: comparison of imaging and pathologic findings. *RadioGraphics*, 2006; 26 (1): 59-77.

subpleural, with a diameter ranging from 2 to 5 mm. Similar to sarcoidosis, they have a upper lobe in posterior segments predominance explained by diminished lymph drainage in these regions [7].

# Revista de Științe ale Sănătății din Moldova

## Moldovan Journal of Health Sciences

### Ghidul autorului

#### Criteria pentru publicare

Articolele originale trebuie să conțină cercetări noi (originale), rezultatele cărora contribuie la acumularea de noi cunoștințe în domeniul publicat și cu condiția că rezultatele prezentate nu au mai fost publicate înainte sau nu sunt depuse, în paralel, la o altă revistă, în vederea publicării.

Manuscrisele prezentate trebuie să corespundă standardelor STROBE (<http://www.strobe-statement.org>).

#### Prezentarea manuscrisului

Manuscrisele trebuie să fie prezentate doar în formă electronică, în limba română sau engleză. Dacă manuscrisul a fost depus doar în limba română, odată ce a trecut procedura de recenzare internă, acesta va fi tradus integral de către autori în limba engleză, pentru a putea trece procedura de recenzare externă. În același manuscris se permite utilizarea *US English* sau *British English*, dar nu mixt. Varianta tipărită (hârtie) nu va fi acceptată. Doar autorul corespondent va putea depune manuscrisul la redacție; tot el va deține responsabilitatea completă de procesul de depunere, de corespondența cu redacția pe durata procesului de publicare.

Procesul de publicare poate fi amânat, întrerupt sau anulat, la discreția autorului corespondent. Odată manuscrisul depus, autorul corespondent va primi un cod electronic de identificare a manuscrisului, pe care îl va folosi în corespondența ulterioară cu redacția.

În scopul menținerii integrității editoriale și a standardelor internaționale de calitate, Redacția *Moldovan Journal of Health Sciences – Revista de Științe ale Sănătății din Moldova* utilizează un sistem de detectare a plagiatului și va supune manuscrisul unei verificări antiplagiat. Depunerea manuscrisului pentru publicare înseamnă, implicit, acordul tuturor autorilor cu verificarea lui antiplagiat. În cazul suspectării că manuscrisul depus a încălcat politicile de publicare, acesta poate fi suspendat sau respins, indiferent de etapa procesului de publicare.

#### Scrisoarea de însoțire

La depunere, autorul corespondent va anexa la manuscris o scrisoare de însoțire. Formularul tipizat al Scrisorii de însoțire este oferit de către Redacție. Scrisoarea de însoțire include: (1) titlul manuscrisului; (2) o scurtă descriere despre relevanța manuscrisului pentru scopul promovat de Revistă; (3) contribuțiile aduse de manuscris pentru domeniul său; (4) modul în care manuscrisul adaugă valoare la literatura științifică de specialitate; (5) numele și semnăturile tuturor coautorilor; (5) datele complete de contact ale Autorului corespondent, cu menționarea instituției și adresei instituționale, nr. de telefon, nr. de fax și adresa e-mail.

În scrisoarea de intenție, Autorul corespondent trebuie să indice

### Instructions for Authors

#### Criteria for publication

Original articles should contain new (original) results, which bring new knowledge in the field. The submitted manuscripts should contain data unpublished before and not submitted in parallel for publication to another journal.

Manuscripts submitted must meet STROBE standards (<http://www.strobe-statement.org>).

#### Manuscript submission

Manuscripts must be submitted only in electronic form in Romanian or English. Once past the internal reviewing procedure, the manuscript was submitted only in Romanian will be fully translated by the authors in English to pass the external reviewing procedure. In the manuscript are allowed to use U.S. English or British English, but not mixed. Printed version (paper) will not be accepted. Only the corresponding author may submit the manuscript. The corresponding author holds full responsibility of the submission and correspondence with the editor during reviewing and publication process.

The publication of the manuscript may be postponed, stopped or canceled at the request of the corresponding author. Once the manuscript is submitted, the corresponding author will receive an electronic identification code of the manuscript, which should be used for subsequent correspondence with the editor.

In order to maintain editorial integrity and international quality standards, editor of the *Moldovan Journal of Health Sciences* reserves the right to use a plagiarism detection system. Thus the submitted manuscript will be checked for plagiarism. Manuscript submission involves agreement of all coauthors for checking for plagiarism. If the submitted manuscript violates copyright policies; it can be suspended or dismissed, regardless of the stage of the publishing process.

#### Cover letter

A submitted manuscript should be accompanied by a Cover letter. A template of Cover letter is provided by editor. Cover letter should include: (1) the title of the manuscript; (2) a short statement regarding the relevance of the manuscript for the journal proposes; (3) contributions of the manuscript for to field; (4) what is the added value of the manuscript to the already published scientific literature; (5) the names and signatures of all coauthors; (5) the full contact details of corresponding author, indicating the institution and institutional address, no. telephone, no. fax and e-mail.

In the Cover letter, the corresponding author should clearly indicate that: (1) the paper contain original data; (2) the paper has not been published before; (3) the manuscript is not submitted for publication to another journal; (4) all authors have contributed to the manuscript; (5) the informed consent were obtained from all study

în mod clar că: (1) lucrarea menționată este originală; (2) lucrarea menționată nu a fost publicată anterior; (3) lucrarea menționată nu este depusă pentru publicație în altă revistă; (4) toți autorii subsemnați au contribuit la elaborarea manuscrisului; (5) de la subiecții incluși în studiu a fost obținut consimțământul informat; (6) toți autorii subsemnați au aprobat versiunea finală a manuscrisului; (7) acordul implicit de verificare antiplagiat al manuscrisului; (8) au fost declarate orice potențiale conflicte de interes. De asemenea, Autorul corespondent poate include orice informație suplimentară în Scrisoarea de intenție, dacă consideră că aceasta poate fi utilă pentru Redacție.

### Consimțământul informat

Orice manuscris care comunică rezultate experimentale, obținute de la subiecți umani, trebuie să fie bazat pe studii, în care a fost obținut consimțământul informat de la subiect (ți) și/sau tutore (i). În scrisoarea de intenție, autorul corespondent trebuie să indice în mod clar obținerea consimțământului informat. În caz de necesitate, Redacția este în drept să solicite probe suplimentare, care atestă obținerea consimțământului informat.

### Comitetul de Etică

Pentru orice studiu experimental, efectuat pe oameni sau animale, este necesar de a menționa evaluarea etică a proiectului de cercetare. În acest sens, în articol vor fi menționate numărul procesului verbal și data ședinței Comitetului de Etică, când a fost aprobat proiectul de cercetare.

### Permisuni

În conformitate cu ghidurile Comitetului Internațional al Editorilor Revistelor Medicale (*ICMJE Guidelines*), în cazul când în manuscrisul prezentat este folosită sau reprodușă o informație publicată anterior, sau un material cu drepturi de autor, este de responsabilitatea Autorului corespondent să obțină permisiunea în scris a deținătorului de drepturi (*Copyright*) și să citeze corect sursa originală. Cu scopul de a menține transparența, se recomandă ca această permisiune, sub formă de copie, să fie depusă împreună cu manuscrisul.

### Fotografiile cu pacienți identificabili

În conformitate cu ghidurile internaționale ale Comitetului de Etică a Publicațiilor (*COPE Guidelines*), în cazul când în imaginile prezente în manuscris (fotografii, radiograme, rezultate de laborator, rezultatele investigațiilor paraclinice, înregistrări video sau sonore ș. a.) o persoană este identificabilă fizic, de la aceasta trebuie obținută o permisiune în scris de utilizare a imaginii date. Se recomandă ca permisiunea dată să fie depusă împreună cu manuscrisul, iar în manuscris să fie stipulat în mod clar, că această permisiune a fost obținută.

### Specificarea medicamentelor și dispozitivelor

În manuscris se vor utiliza nume generice de medicamente, urmate, dacă este cazul, de denumirea lor comercială între paranteze. Pentru medicamente și dispozitive, includeți numele producătorului și localizarea acestuia (țara de origine).

### Formatul fișierelor

Se acceptă următoarele formate de text pentru manuscrisul principal: Microsoft Word (97, 2003, 2007, 2010) și formatele „.rtf”, „.doc”, „.docx”. Se acceptă următoarele formate pentru imagini: „.jpeg”, „.tiff”, „.eps”, „.ppt”, „.pptx”. Este posibil ca imaginile articolului să fie transmise în format „.ppt” sau „.pptx” (o imagine – un slide). Calitatea imaginilor, indiferent de format, trebuie să fie, minim: pentru desene – 800 dpi, pentru imagini cu detalii fine – 1000 dpi, pentru imagini alb-negru – de 300 dpi.

subjects (6) all coauthors approved the final version of the manuscript; (7) agreement for checking of the manuscript for plagiarism; (8) any potential conflicts of interest were disclosed. Corresponding author may include in the Cover letter any other additional information which could be useful for the editor.

### Informed consent

Manuscripts that report experimental results obtained on human subjects must be based on studies in which informed consent was obtained from study subjects and/or their legal representative. The corresponding author should clearly indicate in his letter of intention about the obtaining of the informed. Editor reserved the right to request additional evidence attesting the obtaining of the informed consent.

### Ethic Committee

For any experimental study conducted on humans or animals, it is necessary to mention in the article the ethical evaluation of the research project (such as date of evaluation and reference number of approval).

### Permissions

In accordance with the guidelines of the International Committee of Medical Journals Editors (*ICMJE Guidelines*) if the submitted manuscript used or reproduced information/material previously published or copyrighted is the responsibility of the corresponding author to obtain a written permission from the owner of the copyright and properly cite the original source. In order to maintain transparency, it is recommended to submit the permission, as a copy, along with the manuscript.

### Pictures

In accordance with international guidelines of the Publications Committee of Ethics (*COPE Guidelines*), if the manuscript contains pictures (photographs, radiograms, laboratory results, results of laboratory investigations, videos or sound etc.) which allows physical identification of the person, it must be obtained a written permission for the use of the image data. It is recommended to submit the permission along with the manuscript. Also in the manuscript text should be clearly stated that permission was obtained.

### Drugs and devices specifications

In manuscript generic names of drugs, followed by their trade name in parentheses (if appropriate) should be used. For drugs and devices, manufacturer's name and location (country of origin) should be mentioned.

### Files format

The following file formats for manuscript text are accepted: Microsoft Word (97, 2003, 2007, 2010) “.rtf”, “.doc”, “.docx”. Pictures should be submitted in one of the following formats: “.jpeg”, “.tiff”, “.eps”, “.ppt”, “.pptx”. The images could be transmitted also, in a format item “.ppt” or “.pptx” (one image – one slide). Scanning resolution should be as follows: drawings – at least 800 dpi, fine line images – 1000 dpi and greyscale images – at least 300 dpi.

### Structure of the manuscript

*Moldovan Journal of Health Sciences* follows STROBE recommendations for reporting observational biomedical research studies. To facilitate the development of the manuscript, please consult this information available online at [www.strobe-statement.org](http://www.strobe-statement.org).

The volume of the manuscript text should not exceed 6000 words.



### Structura manuscrisului

Publicația Periodică *Moldovan Journal of Health Sciences – Revista de Științe ale Sănătății din Moldova* respectă recomandările STROBE de raportare a cercetărilor observaționale biomedicale. Pentru a vă ușura procesul de elaborare și structurare a manuscrisului, vă recomandăm să consultați informația respectivă, disponibilă online, pe site-ul [www.strobe-statement.org](http://www.strobe-statement.org).

Volumul textului unui manuscris nu trebuie să depășească 6000 de cuvinte. Cu toate că numărul figurilor și tabelelor în manuscris rămâne la discreția autorilor, se recomandă ca numărul lor să fie limitat la 5, pentru a nu reduce din lizibilitatea articolului pe paginile Revistei.

### Structura unui articol original trebuie să respecte următoarea consecutivitate:

- Titlul lung (formulat în conformitate cu ghidurile STROBE)
- Numele și prenumele complete ale autorului (autorilor)
- Afilierile autorului (autorilor)
- Datele de contact ale autorului corespondent
- Titlul scurt (va fi utilizat în calitate de colontitlu pe paginile Revistei)
- Elementele scoase în evidență din articol:
  - Ce nu este, deocamdată, cunoscut la subiectul abordat (descriș în 1-3 fraze)
  - Ipoteza de cercetare (formulată în 1-2 fraze)
  - Noutatea adusă de articol literaturii științifice din domeniu (limitată la 1-3 fraze).
- Rezumatul articolului (compus din: introducere, materiale și metode, rezultate, concluzii), limitat la maximum 350 de cuvinte.
- Cuvinte cheie
- Introducere
- Materiale și metode
- Rezultate
- Discuții
- Concluzii
- Lista abrevierilor utilizate (dacă este cazul)
- Declarația de conflict de interese
- Contribuțiile autorilor
- Mulțumiri și finanțare (dacă este cazul)
- Referințe bibliografice
- Tabele și legende la tabele (dacă este cazul)
- Ilustrații și figuri (dacă este cazul)
- Legendele figurilor (dacă este cazul)
- Descrierea datelor suplimentare, anexe (dacă este cazul)

### Pe pagina de titlu a manuscrisului trebuie să fie prezente următoarele elemente:

- **Titlul manuscrisului:** formulat în conformitate cu ghidurile STROBE, trebuie să fie laconic, relevant pentru conținutul manuscrisului, să reflecte tipul (*design*-ul) studiului și să nu depășească 25 de cuvinte. Nu se admit prezența abrevierilor în titlu.
- **Titlul scurt** (ce va fi utilizat drept colontitlu pe paginile Revistei) reprezintă o versiune scurtă, de esență, a titlului complet. Va fi limitat la 40 de caractere, inclusiv spațiile.
- **Numele autorului (autorilor).** Autori sunt numiți doar acele persoane, care au avut o contribuție substanțială la lucrare. Exemple de contribuție esențială la lucrare sunt: elaborarea *design*-ului studiului, recrutarea pacienților, participarea în colectarea datelor, analiza datelor, interpretarea rezultatelor, scrierea propriu-zisă a articolului, realizarea tehnică a testelor, investigațiilor, realizarea imaginilor, formularea concluziilor. Pot fi citați până la 10 autori individuali. În ca-

Although, the number of figures and tables in the manuscript is at the discretion of the authors, in order to not reduce article legibility it is recommended to limit their number to five.

### Structure of original article must comply with the following sequence:

- Full title (according to the STROBE guidelines)
- Full authors' name
- Authors' affiliations
- Contact details of corresponding author
- Short title (to be used as a running head on the journal)
- Article highlights:
  - What is not yet known on the issue addressed in the submitted manuscript (described in 1-3 sentences)
  - The research hypothesis (described in 1-2 sentences)
  - The novelty added by manuscript to the already published scientific literature (limited to 1-3 sentences).
- Abstract (consisting of background, materials and methods, results and conclusions), to not exceed 350 words.
- Keywords
- Introduction
- Materials and methods
- Results
- Discussions
- Conclusions
- List of abbreviations used (if applicable)
- Declaration of conflict of interests
- Authors' contributions
- Acknowledgements and funding (if applicable)
- References
- Tables and tables' captions (if applicable)
- Pictures and figures (if applicable)
- Figures' legends (if applicable)
- Description of additional data, appendices (if applicable)

### The cover page of the manuscript should include:

▪ **Title of the manuscript:** written according to the STROBE guidelines, should be concise, relevant to the content of the manuscript, and reflect the study design. The title length should not exceed 25 words. It is not allowed the presence of abbreviations in the title.

▪ **Short title:** (to be used as a running title) is a short version of the essential of the full title. Short title will be limited to 40 characters, including spaces.

▪ **Author(s) name:** Authors list must include only those persons who had a substantial contribution to the work. Examples of essential contribution to the work are: developing of the study design, patients recruitment, participation in data collection, data analysis, interpretation of results, writing of the manuscript, performing of the tests, pictures taking, drawing conclusions. The authors list should not exceed 10 persons. If the research group exceed 10 individual authors, in the "Authors name" section first two will be cited, all others should be mentioned at the end of the article, in the "Acknowledgements and funding" section.

Members of the research group who do not meet the formal criteria of the authorship, but have had some contribution to the paper, may be mentioned in the "Acknowledgements and funding" section.

**Note:** To differentiate the corresponding author, as well as authors who have an equal contribution to the work, using special

zul când grupul de lucru depășește 10 autori individuali, vor fi citați în secțiunea „Numele și prenumele autorilor” doar primii doi, iar restul vor fi menționați la sfârșitul articolului, la secțiunea „Mulțumiri și finanțare”.

Membrii grupului de lucru, care nu îndeplinesc criteriile formale de autor enumerate, dar au avut o oarecare contribuție la lucrare, pot fi menționați în secțiunea „Mulțumiri și finanțare”.

**Notă:** Pentru a diferenția autorul corespondent și autorii care au contribuit în aceeași măsură la lucrare, folosiți caractere speciale, ca exponenți, la sfârșitul numelor lor:

(\*) – pentru Autorul corespondent;

(†) – pentru Autorii care au avut o contribuție egală.

(De exemplu: Adrian Belii\*, Adrian Belii†)

Nu se vor menționa gradele și titlurile științifice și cele științifico-didactice.

▪ **Afilieri.** Afilierarea autorilor se va scrie după secțiunea „Numele autorului (autorilor)”. În acest sens, se va menționa numele complet al instituției de afiliere a autorului (autorilor), localitatea și țara.

Afilierarea se marchează cu cifre arabe, în superscript (de exemplu: Adrian Belii<sup>1</sup>)

▪ **Elementele scoase în evidență din articol:**

- Ce nu este, deocamdată, cunoscut la subiectul abordat (descriș în 1-3 fraze)
- Ipoteza de cercetare (formulată în 1-2 fraze)
- Noutatea adusă de articol literaturii științifice din domeniu (limitată la 1-3 fraze).

**Din pagină nouă:**

**Rezumatul**

Rezumatul trebuie să fie scris la timpul trecut, persoana a treia. Acesta trebuie să ofere un sumar concis al scopului, obiectivelor, rezultatelor semnificative și concluziilor studiului, în limitele la 350 de cuvinte, organizate în următoarele secțiuni:

- **Introducere** – unde se va reflecta, pe scurt, contextul și scopul principal al studiului;
- **Material și metode** – cum a fost realizat studiul și ce teste statistice au fost aplicate;
- **Rezultate** – prezintă rezultatele principale ale studiului;
- **Concluzii** – o scurtă trecere în revistă a constatărilor făcute, cu posibile implicații pentru studii ulterioare.

Nu utilizați abrevieri și citații în rezumatul articolului.

**Cuvintele cheie**

Enumerați 4-10 cuvinte cheie, care sunt reprezentative pentru conținutul articolului. Pentru a ușura găsirea articolului Dvs. de către motoarele de căutare ale bazelor de date, folosiți termeni recomandați din lista de titluri cu subiect medical de pe <http://nlm.nih.gov/mesh>.

**Înregistrarea trialului clinic**

În caz dacă articolul Dvs. comunică rezultatele unui trial clinic, vă rugăm să indicați Registrul trialului și numărul unic de înregistrare a trialului.

Exemplu: „*Current Controlled Trials* ISRCTN61362816”. Atenție! Nu trebuie să existe niciun spațiu între literele și cifrele numărului unic de înregistrare a trialului. Pentru mai multe informații, va rugăm să accesați <http://www.isrctn.org> (*International Standard Randomised Controlled Trial Number*) și <http://www.icmje.org> (*International Committee of Medical Journal Editors*).

characters as a superscript index at the end of their names is recommended:

(\*) – Corresponding author;

(†) – Authors with equal contribution.

(e.g. Adrian Belii\*, Adrian Belii†)

▪ **Affiliation:** Please state the full name of institution, city and country to which the author(s) is affiliated. Affiliation should be marked with Arabic numerals in superscript after the author(s) name (e.g. Adrian Belii<sup>1</sup>)

▪ **Article highlights:**

- What is not yet known on the issue addressed in the submitted manuscript (described in 1-3 sentences)
- The research hypothesis (described in 1-2 sentences)
- The novelty added by manuscript to the already published scientific literature (limited to 1-3 sentences).

**From new page:**

**Abstract**

The abstract should be written using the past tense, third person. It should provide a concise summary of the purpose, objectives, significant results and conclusions of the study. The summary text should not exceed 350 words organized into the following sections:

- **Introduction** – reflect in short the context and purpose of the study;
- **Material and methods** – describe how the study was conducted and specify the applied statistics;
- **Results** – present the key results of the study;
- **Conclusions** – a brief overview of the findings, with possible implications for further studies.

Do not use abbreviations or citations in the abstract of the article.

**Key words**

List 4-10 keywords that are representative for the contents of the article. To facilitate finding of your article by search engines of electronic databases, use MESH keywords list (available on <http://nlm.nih.gov/mesh>).

**Registered clinical trial**

In case if your article reported the results of a clinical trial, please indicate Trial Register and the unique registration number of the trial.

E.g.: “Current Controlled Trials ISRCTN61362816”

Attention! There should be no space between letters and numbers of the unique record number of the trial. For more information, please visit <http://www.isrctn.org> (International Standard Randomized Controlled Trial Number) and <http://www.icmje.org> (International Committee of Medical Journal Editors).

**From new page:**

**Introduction**

The Introduction section should be written using past tense, third person, and should:

- provide information that would allow readers outside of the field to enter the context of the study, to understand its meaning;
- define the problem addressed and explain why it is important;
- include a brief review of recent literature in the field;
- mention any controversy or disagreement existing in the field;
- formulate research hypothesis and present the main and secondary assessed outcomes;

**Din pagină nouă:****Introducerea**

Introducerea, scrisă la timpul trecut, persoana a treia, trebuie:

- să ofere informații care ar permite cititorilor din afara domeniului să intre în contextul studiului, să-i înțeleagă semnificația;
- să definească problema abordată și să explice de ce aceasta este importantă;
- să includă o scurtă trecere în revistă a literaturii recente din domeniu;
- să menționeze orice controverse sau dezacorduri relevante în domeniu;
- să formuleze ipoteza de cercetare și să prezinte parametrul principal și cei secundari de rezultat;
- să concludă cu scopul lucrării și cu un comentariu care să ateste dacă scopul propus a fost atins.

**Material și metode**

În secțiunea „Materiale și metode” trebuie să fie descrise cu detalii suficiente procedurile efectuate. Aici se vor menționa protocoalele detaliate privind metodele utilizate precum și informații justificative. Se vor include: *design*-ul studiului, descrierea participanților și materialelor implicate, descrierea clară a tuturor intervențiilor și comparațiilor efectuate, precum și testele statistice aplicate. Se vor specifica denumirile generice de medicamente. Atunci când în cercetare sunt folosite branduri, se indică în paranteze denumirea lor comercială. În cazul studiilor pe subiecți umani sau pe animale, trebuie să fie menționată aprobarea etică (data și nr. procesului verbal al ședinței Comitetului de Etică, președintele CE și denumirea instituției, în cadrul căreia activează CE), precum și consimțământul informat al persoanelor.

**Rezultate**

Rezultate și discuțiile vor fi prezentate în secțiuni separate.

Autorii trebuie să prezinte rezultate clare și exacte. Rezultatele prezentate trebuie explicate (nu justificate sau comparate, în această secțiune) cu constatări fundamentale, evident, referitoare la ipoteza care a stat la baza studiului. Rezultatele trebuie redată concis și logic, cu accentuarea celor noi.

**Discuții**

Se va descrie impactul, relevanța și semnificația rezultatelor obținute în domeniul respectiv. Rezultatele obținute se vor compara cu cele provenite din studiile anterioare din domeniu și se vor trasa potențiale direcții viitoare de cercetare. Discuțiile trebuie să conțină interpretări importante ale constatărilor și rezultatelor, în comparație cu studiile anterioare. De asemenea, se vor menționa limitele studiului și factorii potențiali de *bias*.

**Concluzii**

Această secțiune trebuie să concludă laconic întregul studiu și să specifice, care este plus-valoarea adusă la informațiile disponibile despre subiectul abordat. În concluzii nu se vor oferi informații noi și nu se vor dubla (repetă) cele prezentate în secțiunea „Rezultate”.

**Abrevieri**

Folosii numai abrevieri standard. De asemenea, pot fi formulate și alte abrevieri, cu condiția că acestea vor fi descifrate în text atunci când sunt utilizate pentru prima dată. Abrevierile din figuri și tabele vor fi descifrate în legendă. Abrevierile trebuie folosite cât mai rar posibil.

- conclude with the research’ propose and a short comment whether the purpose has been achieved.

**Material and methods**

“Materials and methods” section should present in sufficient details all carried out procedures. Here should be described protocols and supporting information on the used methods. It will include study design, subjects’ recruitment procedure, clear description of all interventions and comparisons and applied statistics. In the manuscript text the generic names of drugs should be used. When drug brands are used their trade name will be shown in parentheses. For studies on humans or animals a statement about ethical approval and informed consent of study subjects should be include. Please specify date and number of Ethics Committee (EC) decision, chair of the EC as well as institution within EC is organized.

**Results**

Results and discussion should be presented in separate sections. Authors must present results in a clear and accurate manner. Results should be explained (not justified or compared in this section) and include fundamental statements related to hypothesis behind the study. The results should be presented concisely and logically, emphasizing on new original data.

**Discussion**

Describe the impact, relevance and significance of the obtained results for the field. The results are compared with those from previous publications and draw potential future research directions. Discussions should include important interpretations of the findings and results compared with previous studies. Also, study limitations and potential bias should be mentioned.

**Conclusions**

This section should conclude laconically entire study, and highlight the added-value brought on the studied issue. The conclusions should not provide new information or double (repeat) those presented in the “Results” section.

**Abbreviations**

Use only standard abbreviations. Other abbreviations may be defined and provided when are used for the first time in the manuscript. Abbreviations in the figures and tables will be explained in legend. Abbreviations should be used as rare as possible.

**Declaration of conflict of interests**

Following publication, persons or organizations involved in the study become public and thus their reputation may be influenced. Therefore, authors must disclose financial and non-financial relationship with people or organizations and to declare conflicts of interest related to the data presented in the manuscript. In accordance with the ICMJE guidelines, authors must fulfill a statement of conflicts of interest, which will be published at the end of the article.

Complementing the declaration of conflicts of interest the following will be taken into consideration

**For financial conflicts of interest**

specify whether any organization has financial relationship with research presented in the manuscript, including funding, salary, reimbursements;

- mentioned, if the article has any impact on the eventually in-

### Declarația de conflict de interes

După publicare, persoanele sau organizațiile implicate în studiu vor deveni publice și astfel poate fi influențată reputația lor. Prin urmare, autorii trebuie să dezvăluie relația financiară sau non-financiară cu persoane sau organizații și să declare conflictele de interes pentru datele și informațiile prezentate în manuscris. În conformitate cu ghidurile ICMJE, Autorul (autorii) trebuie să completeze o declarație privind Conflictele de interes, care va fi prezentată la sfârșitul articolului publicat.

Completând declarația referitoare la Conflictele de interes, se vor lua în considerație:

#### Pentru Conflicte de interes financiare

- specificați dacă vreo organizație are relație financiară cu lucrarea științifică reflectată în manuscris, inclusiv de finanțare, salariu, rambursări;
- menționați, dacă articolul are un impact asupra organizației date, ce ar genera pierderi sau profituri după publicare, în prezent sau în viitor;
- autorul (autorii) trebuie să precizeze dacă dețin cote de proprietate în orice organizație care ar putea să suporte pierderi sau să aibă profituri după publicare, în prezent sau în viitor. De asemenea, se recomandă să se specifice dacă autorul (autorii) dețin(e) sau aplică pentru orice drepturi de proprietate (brevet) în legătură cu conținutul utilizat în manuscris;
- precizați dacă există oricare alte conflicte de interes.

#### Pentru Conflicte de interes non-financiare

- Vă rugăm să specificați oricare conflicte de interes non-financiare legate de politică, individuale, religioase, ideologice, educaționale, raționale, comerciale etc., care au legătură cu manuscrisul.

### Contribuția autorilor

Această secțiune a manuscrisului are rolul de a specifica contribuția și gradul de implicare a fiecărui autor. În acest sens, vă rugăm să respectați formatul exemplului propus: „*HW a conceput studiul, a participat la design-ul studiului și a ajutat la redactarea manuscrisului. MG a efectuat procesarea exemplarelor, a metodelor de cultură ale țesutului și a elaborat manuscrisul. TK a efectuat testele de imunofluorescență. PN a participat la colorarea probelor și la analiza citometrică prin flux. AR a participat la elaborarea design-ului studiului și a efectuat analiza statistică. Manuscrisul final a fost citit și aprobat de către toți autorii*”.

Fiecare Autor trebuie să aibă o contribuție individuală în desfășurarea cercetării, pregătirii manuscrisului și publicării lucrării. Un Autor trebuie să contribuie semnificativ la conceptul și design-ul lucrării, la efectuarea procedurilor experimentale, la colectarea datelor, la compilarea, analiza, interpretarea și validarea rezultatelor.

Conform recomandărilor Comitetului Internațional al Editorilor Revistelor Medicale, ICMJE, ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)), drept autor poate fi considerată persoana care se încadrează în toate cele 4 criterii:

1. a adus o contribuție individuală substanțială conceperii, elaborării design-ului cercetării, sau a colectat, analizat sau interpretat datele;
2. a elaborat manuscrisul sau l-a revăzut în mod critic, aducând o contribuție intelectuală importantă;
3. a aprobat versiunea finală a manuscrisului, gata pentru publicare;
4. este de acord să fie responsabilă pentru toate aspectele legate de cercetarea efectuată și de manuscrisul depus pentru publicare și să dea asigurare, că toate întrebările referitoare la

involved organization and could generate losses or profits after publication, now or in the future;

- authors must indicate if they have shares ownership in any organization that may incur losses or take profits after publication, now or in the future. Also, you should specify whether the author (s) own (s) or apply to any property rights (patent) on the content used in the manuscript;
- indicate if there are any other conflicts of interest.

#### For non-financial conflicts of interest

- Please specify any non-financial conflicts of interest: political individual, religious, ideological, educational, rational, commercial etc. related to manuscript.

### Authors' contributions

This section of the manuscript is to specify the input and involvement of each author. In this regard, please follow the suggested format: “*HW conceived the study and participated in study design and helped drafting the manuscript. MG performed the processing of specimens and tissue culture methods and drafted the manuscript. TK performed immunofluorescence tests. PN participated in staining and flow-cytometry. AR participated in the study design and performed the statistical analysis. Final manuscript was read and approved by all authors*”.

Each author must have an individual contribution to the research, manuscript preparation and work publication. An author should contribute substantially to one of the following: the concept and design of the work, performing of the experimental procedures, data collection, compilation, analysis, interpretation and validation of results.

According to the International Committee of Medical Journals Editors, ICMJE ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)), as author may be a person who fit all four of following criteria:

1. has made a substantial personal contribution in designing, developing research protocol, or collected, analyzed and interpreted data;
2. developed or reviewed critically the manuscript bringing a significant intellectual contribution;
3. approved the final version of the manuscript ready for publication;
4. agrees to be responsible for all aspects of the conducted research and submitted manuscript and to assure that all questions relating to accuracy or completeness of the work was adequately assessed and resolved.

**Note:** Persons who have contributed to the work, but not fit the four criteria mentioned above cannot be considered as authors. Their contribution will be mentioned in the “Acknowledgment and funding section” of the manuscript. Also, people who have only been involved in data collection, monitoring, technical assistance and funding, are not eligible as coauthors, but they may be mentioned in the “Acknowledgements and funding” section. Mere position of head of unit, department or institution, on which the research was conducted, without fulfilling all four ICMJE criteria, doesn't provide the right to be a coauthor of the work.

### Acknowledgements and funding

People who contributed to the study design, data collection, analysis and interpretation, manuscript preparation and editing, offered general or technical support, contributed with essential materials to the study, but do not meet ICMJE authorship criteria will not be

acuratețea sau integritatea lucrării vor investiga și rezolvate în mod corespunzător.

**Notă:** Persoanele, care au contribuit la realizarea lucrării, însă nu se încadrează în toate cele 4 criterii enunțate mai sus, nu pot fi considerate drept autori; contribuția acestora va fi menționată în secțiunea „mulțumiri și finanțare” a manuscrisului. De asemenea, persoanele care au fost implicate doar în colectarea datelor, supraveghere, asistență tehnică și finanțare, nu dețin drept de Autor, dar ei pot fi menționați în secțiunea „mulțumiri și finanțare”. Simpla deținere a funcției de șef de unitate, departament sau instituție, în cadrul căreia s-a efectuat cercetarea, fără îndeplinirea tuturor celor 4 recomandări ale ICMJE, nu oferă dreptul de a fi (co)autor al lucrării.

### Mulțumiri și finanțare

Persoanele care au contribuit la elaborarea *design*-ul studiului, colectarea datelor, analiza și interpretarea acestora, la pregătirea manuscrisului și la redactarea lui critică, au oferit suport general sau tehnic, au contribuit cu materiale esențiale pentru studiu, dar care nu îndeplinesc criteriile ICMJE de Autor, nu vor fi considerate drept Autori, dar contribuția lor va fi menționată în secțiunea „mulțumiri și finanțare”. Tot în această secțiune se vor menționa sursele de finanțare ale lucrării. Menționarea persoanelor fizice sau juridice, care au contribuit la realizarea lucrării și manuscrisului, poate fi făcută doar după obținerea unei permisiuni de la fiecare dintre ele.

### Tabelele

Fiecare tabel va fi creat cu dublu-spațiere și amplasat pe o pagină separată, după textul manuscrisului. Enumerarea tabelelor va fi consecutivă, cu cifre arabe, în ordinea primei lor citări în text, scris cu caractere grase (**bold**), alinierea – pe stânga, deasupra tabelului. Fiecare tabel va avea un titlu laconic, care va fi scris cu caractere normale (regular) sub numărul tabelului. Nu utilizați caractere bold în interiorul tabelului. Urmați exemplul prezentat:

**Tabelul 1.** Evenimente adverse intra-anestezice și imediat post-extubare

	Lot experimen- tal (n=100)	Lot control (n=100)	p
Disritmii	6,0%	3,0%	0,49
Instabilitate hemodinamică	7,0%	1,0%	0,034
Trezire prelungită*	11,0%	4,0%	0,19
GVPO† post-extubare	8,0%	27,0%	0,007
Durere intensă la trezire	17,0%	19,0%	1,0

Notă: \* – trezire neobișnuit de lentă, după ce concentrația cerebrală a reziduurilor de anestezice a trecut sub pragul de inducere a hipnozei; † – greață și vomă postoperatorie. Analiza statistică utilizată: testul Fisher.

Legendele și notele explicative vor fi făcute sub tabel. Toate abrevierile non-standard se vor explica în notele de subsol, folosind următoarele simboluri, în următoarea ordine: \*, †, ‡, §, ||, ¶, \*\*, ††, ‡‡, §§, ||||, ¶¶ etc.

Menționați, de asemenea, testele statistice aplicate și tipul de date prezentate. Asigurați-vă că fiecare tabel este citat în text. Dacă utilizați date din altă sursă publicată sau nepublicată, trebuie să obțineți permisiunea și să declarați pe deplin sursa sub tabel.

considered as authors, but their contribution will be mentioned in section “Acknowledgements and funding”. Also in this section must be specified the sources of work funding. Mention of persons or institutions who have contributed to the work and manuscript can be made only after obtaining permission from each of them.

### Tables

Content of each table should be double-spaced and placed on a separate page after the text of the manuscript. Tables numbering will be done using consecutive Arabic numerals in the order of their first citation in the text; it should be written in bold, align to left and place above the table. Each table should have a concise title that will be written in bold (regular) under table number. Do not use bold within the table. Please follow the example:

**Table 1.** Intra-anesthetic and immediately post-extubation adverse events

	Experimental Cohort (n=100)	Control Cohort (n=100)	p
<i>Dysrhythmia</i>	6.0%	30%	0.49
Hemodynamic instability	7.0%	1.0%	0.034
Prolonged awakening*	11.0%	4.0%	0.19
PONV† post-intubation	8.0%	27.0%	0.007
Strong pain on awakening	17.0%	19.0%	1.0

Note: \* – Unusually slow awaking, after that cerebral concentration of the anesthetic reach the under hypnotic level; † – postoperative nausea and vomiting. Used statistical analysis: Fisher’s exact test.

Legends and notes will be placed under the table. All non-standard abbreviations should be explained in footnotes, using the following symbols, in the following order: \*, †, ‡, §, ||, ¶, \*\*, ††, ‡‡, §§, ||||, ¶¶ etc.

Applied statistical tests and the type of presented data should be also mentioned. Make sure that each table is cited in the text. If you use data from another published or unpublished source, you must obtain permission and cite the source below the table.

### Figures

Figures will be included in the main manuscript, and also submitted as separate files. The manuscript figures should be presented, each one on a separate page and should be numbered consecutively with Arabic numerals in the order of their citation in the text. Figure numbering will be written abbreviated (**Fig. 1**), using bold fonts, left alignment, and placed under the figure. Each figure should have a laconic title that will be written using regular font and placed in the right of the figure’s number.

Figures’ quality should assure the visibility of details. Pictures of persons potentially identified must be accompanied by written permission to use it. If a figure has been previously published, please cite the original source and submit the written permission to reproduce the figure from the copyright owner. Permission can be taken from both the author and the publisher, except the documents of public domain.

For figures, the following file formats are accepted:

- TIFF
- JPEG
- EPS (preferred format for diagrams)

## Figurile

Figurile vor fi prezentate atât în manuscris, cât și pe fișiere separate. În manuscris, figurile vor fi prezentate după textul lucrării, fiecare pe pagină separată și vor fi numerotate consecutiv, cu cifre arabe, în ordinea citării lor în text. Numerotarea va fi scrisă abreviat (**Fig. 1**), cu caractere grase (**bold**), alinierea – pe stânga, sub figură. Fiecare figură va avea un titlu laconic, care va fi scris cu caractere normale (regular) în dreptul numerotării.

Figurile trebuie să fie calitative, vizibile în detaliu. Fotografiile cu persoane potențial identificabile trebuie să fie însoțite de permisiunea scrisă de a utiliza fotografia. În caz contrar, fața persoanelor trebuie acoperită cu o bandă neagră. În cazul în care o figură a fost publicată anterior, faceți referință la sursa originală și prezentați permisiunea scrisă de la deținătorul drepturilor de autor pentru a reproduce figura. Permișiunea poate fi luată atât de la autorul figurii, cât și de la editor, cu excepția documentelor din domeniul public.

Pentru figuri, sunt acceptate următoarele formate de fișiere:

- TIFF
- JPEG
- EPS (format preferat pentru diagrame)
- PowerPoint (figurile trebuie să fie de mărimea unui singur diapozitiv)

Titlul fișierului va consta din numărul figurii și un titlu scurt, identificabil.

## Legendele figurilor

Legenda figurii va fi scrisă în continuare, imediat după titlul figurii. Descrierea figurii nu trebuie să repete descrierea din textul manuscrisului. Când sunt folosite simboluri, săgeți, numere sau litere pentru a identifica, descrie părți ale ilustrațiilor, identificați-le și explicați-le pe fiecare în mod clar în legendă. Explicați scala internă și identificați metoda de colorare în microfotografii.

Vă rugăm să rețineți că este de responsabilitatea autorului (autorilor) de a obține permisiunea de la deținătorul drepturilor de autor pentru a reproduce figuri sau tabele care au fost publicate anterior în altă parte. Imaginile color vor fi tipărite din contul autorilor.

## Referințele bibliografice

Toate referințele bibliografice trebuie să fie numerotate consecutiv, între paranteze pătrate [ ], în ordinea în care sunt citate în text. Citatele de referință nu trebuie să apară în titluri sau subtitluri. Fiecare referință trebuie să aibă un număr individual. Citările multiple din cadrul unui singur set de paranteze trebuie să fie separate prin virgulă și spațiu. În cazul în care există trei sau mai multe citări secvențiale, acestea ar trebui să fie indicate sub formă de serie. Exemplu: [1, 5-7, 28].

Vă rugăm să evitați folosirea excesivă a referințelor. În cazul în care se folosesc sisteme automate de numerotare, numerele de referință trebuie să fie finalizate, iar bibliografia trebuie formatată complet înainte de depunere. Lista de referință trebuie să conțină toți autorii. Abrevierea revistelor trebuie să fie în conformitate cu Index Medicus / MEDLINE. Pot fi citate doar articolele sau rezumatele care au fost publicate și care sunt disponibile, accesibile prin intermediul serverelor publice. Orice rezumate sau articole nepublicate sau cu caracter personal nu trebuie să fie incluse în lista de referință, dar pot fi incluse în text și citate în mod corespunzător, indicând cercetătorii implicați. Obținerea permisiunii printr-o scrisoare de la autori pentru a le cita comunicările sau datele nepublicate sunt în responsabilitatea autorului corespondent al articolului.

## Formatul referințelor

Autorii sunt rugați să furnizeze cel puțin un link pentru fiecare referință bibliografică (preferabil PubMed).

- PowerPoint (figures should be of the size of a single slide)

The file title should include the figure number and an identifiable short title.

## Figures' legends

Figure's legend should be written immediately after the figure's title. Figure's description should not repeat the description in the text of the manuscript. When used symbols, arrows, numbers or letters to describe parts of the figure, explain clearly each one of them in the legend. Explain the internal scale and identify the staining method of the photomicrographs.

Please note that it is the responsibility of the author(s) to obtain permission from the copyright holder to reproduce figures or tables that have been published previously elsewhere. Color images will be printed at the expense of the manuscript authors.

## References

All references must be numbered consecutively, in square brackets [ ], in the order they are cited in the text. Reference citations should not appear in titles or subtitles. Each reference should have an individual number. Multiple citations within a single set of brackets must be separated by commas and spaces. If there is a sequence of three or more citations, they have to be given as a range (e.g. [1, 5-7, 28]).

Please avoid excessive use of references. If an automatic system of citation is used, reference numbers must be finalized and the bibliography must be fully formatted before submission. Reference list should include all authors. Journals' abbreviation must be in accordance with Index Medicus/MEDLINE. It may be cited only articles or abstracts that have been published and are available through public servers. Any abstracts or unpublished data or personal items should not be included in the reference list, but may be included in the text and cited accordingly, indicating the involved researchers. It is of manuscript authors' responsibility to obtain the permission to refer to unpublished data.

## References format

Authors are asked to provide at least one link for each citation (preferably PubMed).

### ○ Journal article reference

Surname and initials of the author(s), separated by commas (regular). Title of article (regular). Abbreviated name of the journal (in italics), followed by the year, volume number: pages number (regular). Articles in press should be specified as "***In press***" (italic, bold), after the pages number. All the authors should be listed.

e.g.: "1. Belii A., Cobăletchi S., Casian V., Belii N., Severin G., Chesov I., Bubulici E. Les aspects pharmaco-economiques dans la gestion de la douleur périopératoire. Mise au point. *Ann Fr Anesth Réanim*, 2012; 31: 60-66. "

### ○ Book reference

Surname and initials of the author (s), separated by commas (regular). Title of chapter (regular) (cited page(s) number). In: Title of book. Details of the editor, publisher, place, year of publication.

e.g. "Belii A. Risk management and patient safety version anesthesia and intensive care unit (p. 115-134). In: Recommendations and Protocols in Anesthesia, Intensive care and Emergency medicine. Editors: Sandesc D., Bedreag O., Papurica M. Ed. Mirton, Timisoara, Romania, 2010".

○ *Referință la revistă*

Numele și inițialele autorului sau al autorilor, separate prin virgulă (regular). Titlul articolului (regular). Forma abreviată a denumirii revistei (italice), urmat de anul, numărul volumului: numărul paginilor (regular). Articolele în curs de publicare citate vor fi menționate cu „*In press*” (italic, bold), după numărul paginilor. Se vor menționa toți autorii articolului.

Ex: „1. Belii A., Cobălețchi S., Casian V., Belii N., Severin G., Chesov I., Bubulici E. Les aspects pharmaco-economiques dans la gestion de la douleur perioperative. Mise au point. *Ann Fr Anesth Réanim*, 2012; 31: 60-66.”

○ *Referință la carte*

Numele și inițialele autorului sau al autorilor, separate prin virgulă (regular). Titlul capitolului (regular) (numărul paginii sau paginilor citate). În: Titlul cărții. Detalii privind Editorul. Editura, locul, anul editării.

Ex: „1. Belii A. Gestiunea riscului și siguranța pacientului în anestezie și terapie intensivă (p. 115-134). În: Recomandări și protocoale în anestezie, terapie intensivă și medicină de urgență. Editori: Săndesc D., Bedreag O., Păpurică M. Ed. Mirton, Timișoara, România, 2010.”

○ *Referință la Web*

Numele și inițialele autorului sau al autorilor, separate prin virgulă, sau denumirea deținătorului de drept de autor (regular). Titlul. Numele site-ului. Disponibil la adresa: [URL]. Accesat pe: data.

Exemplu: „Agency For Healthcare Research and Quality (AHRQ). Production pressures. WebM&M. Disponibil la adresa: [http://webmm.ahrq.gov/case.aspx? caseID=150]. Accesat pe: 18.06.2010.”

**Pentru precizări și informații suplimentare:**

Adrian Belii, dr. hab. șt. med., prof. univ.,  
Redactor-șef  
tel: +373 79579474  
e-mail: editor.mjhs@usmf.md

○ *Web reference*

Name and initials of the author(s), separated by commas, or Copyright holder (regular). Title. Site Name. Available at: [URL]. Accessed: date.

E.g.: “Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Production Pressures. WebM & M. Available at: [http://webmm.ahrq.gov/case.aspx? caseID = 150]. Accessed on: 18.06.2010”.

**For more details, please contact:**

Adrian Belii, PhD, university professor  
Editor-in-chief  
tel: +373 79579474  
e-mail: editor.mjhs@usmf.md

## SCRISOARE DE ÎNSOȚIRE

Titlul manuscrisului: \_\_\_\_\_

Relevanța manuscrisului pentru scopul promovat de Revistă: \_\_\_\_\_

Ce aduce nou manuscrisul domeniului (specialității) în care este publicat: \_\_\_\_\_

Modul în care manuscrisul adaugă valoare la literatura științifică de specialitate: \_\_\_\_\_

Noi, autorii subsemnați ai manuscrisului, declarăm că (bifați):

- lucrarea menționată este originală;
- lucrarea menționată nu a fost publicată anterior;
- lucrarea menționată nu este depusă pentru publicare în altă revistă;
- toți autorii subsemnați au contribuit la elaborarea manuscrisului;
- de la subiecții incluși în studiu a fost obținut consimțământul informat;
- toți autorii subsemnați au aprobat versiunea finală a manuscrisului;
- suntem de acord cu verificarea antiplagiat a manuscrisului;
- au fost declarate orice potențiale conflicte de interes.

Prin prezenta, autorii sunt de acord să transfere drepturile de proprietate (copyright) *Revistei de Științe ale Sănătății din Moldova – Moldovan Journal of Health Sciences*, în caz că manuscrisul va fi publicat.

**Autorii (nume, prenume complet, semnătură):**

1. \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_\_
3. \_\_\_\_\_
4. \_\_\_\_\_
5. \_\_\_\_\_
6. \_\_\_\_\_
7. \_\_\_\_\_

Locul și data: \_\_\_\_\_

**Datele de contact ale autorului corespondent:**

Instituția: \_\_\_\_\_

Adresa: \_\_\_\_\_

e-mail: \_\_\_\_\_

tel./fax: \_\_\_\_\_

Vă rugăm să transmiteți acest formular completat și scanat pe adresa: editor.mjhs@usmf.md



## DECLARAȚIA AUTORILOR

Titlul manuscrisului: \_\_\_\_\_

Toate persoanele care îndeplinesc criteriile de autor sunt menționate drept autori. Toți autorii certifică faptul că au participat suficient elaborarea lucrării, încât să își asume responsabilitatea publică pentru conținutul remis, inclusiv pentru concept, design, analiză, scris sau revizuire a manuscrisului. Mai mult decât atât, fiecare autor certifică faptul că acest material sau un material similar nu a fost și nu va fi propus spre publicare sau publicat în orice altă ediție periodică, înainte de apariția lui în Revista de Științe ale Sănătății din Moldova.

**Contribuția autorilor:**

Vă rugăm să indicați contribuțiile specifice efectuate de fiecare autor (înscrieți inițialele autorilor, urmate de numele lor, de exemplu: A. Belfi, Gh. Rojnovceanu). Numele fiecărui autor trebuie să apară cel puțin o dată în fiecare dintre cele trei categorii, menționate mai jos.

**Categoria 1**

Concepția și design-ul studiului: \_\_\_\_\_;

Achiziția de date: \_\_\_\_\_;

Analiza și/sau interpretarea datelor: \_\_\_\_\_.

**Categoria 2**

Elaborarea (drafting-ul) manuscrisului: \_\_\_\_\_;

Revizuirea semnificativă a manuscrisului, cu implicare intelectuală semnificativă: \_\_\_\_\_.

**Categoria 3**

Aprobarea versiunii „gata pentru tipar” a manuscrisului (trebuie menționate numele tuturor autorilor):

\_\_\_\_\_;

\_\_\_\_\_.

**Mulțumiri:**

Toate persoanele care au adus contribuții importante la lucrul raportat în scris (de exemplu, ajutor tehnic, scris și asistență la editare, suport general), dar care nu îndeplinesc criteriile de autor, sunt menționate în secțiunea „Mulțumiri”, iar acestea și-au dat acordul în scris ca să fie menționate. Dacă secțiunea „Mulțumiri” lipsește din manuscris, atunci acest fapt semnifică că nu au existat contribuții substanțiale din partea non-autorilor.

\_\_\_\_\_.

**Prezenta declarație este semnată de către toți autorii:***(puteți utiliza o fotocopie a formularului dat în cazul existenței mai mult de 6 autori)***Numele autorului (tipărit)****Semnătura autorului****Data**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

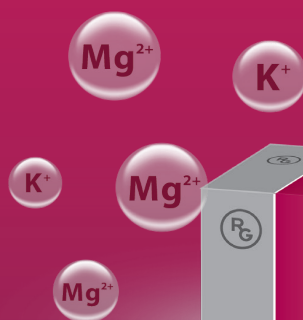
Vă rugăm să transmiteți acest formular completat și scanat pe adresa: editor.mjhs@usmf.md

# PANANGIN<sup>®</sup> Forte

## Responsabil pentru ritm!



### Comparație echilibrată de potasiu și magneziu



**Panangin Forte** comprimate filmate conține: 316 mg aspartat de potasiu (sub formă de 332,6 mg aspartat de potasiu hemihidrat, din care 72,4 mg este ionul de potasiu) și 280 mg aspartat de magneziu (sub formă de 350 mg aspartat de magneziu tetrahidrat, din care 23,6 mg este ionul de magneziu). Substanțele active din Panangin Forte comprimate filmate joacă un rol important în diferite procese metabolice, precum și în funcționarea sistemului nervos, muscular, inimă și sistemul circulator.

**Panangin Forte este indicat** ca tratament suplimentar:

- ✓ persoanelor cu insuficiență cardiacă și alte boli ale inimii;
- ✓ persoanelor cu tulburări ale ritmului cardiac;
- ✓ persoanelor după un infarct miocardic recent;
- ✓ persoanelor sănătoase a căror dietă este săracă în potasiu și magneziu;

**Panangin Forte este contraindicat** în: insuficiență renală acută sau cronică; boala Addison (insuficiență a cortexului suprarenal); anumite tulburări de conducere cardiacă; tensiune arterială extrem de scăzută, determinată de colaps circulator asociat cu incapacitatea inimii de a pompa suficient sânge (șoc cardiogenic) sau dacă sunteți alergic la aspartat de potasiu sau aspartat de magneziu sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament.

**Atenționări și precauții:** Panangin Forte comprimate filmate poate fi utilizat numai sub supraveghere medicală în tulburări potențial asociate cu un nivel ridicat de potasiu în sânge. Dacă sunteți însărcinată sau alăptați, credeți că ați putea fi însărcinată sau intenționați să aveți un copil, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament cu toate că nu există date disponibile care să sugereze că acest preparat ar avea un efect nociv în aceste situații. Panangin Forte comprimate filmate nu influențează abilitățile necesare pentru a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. **Doze și mod de administrare:** Doza uzuală este de 1 comprimat filmat de 3 ori pe zi. Doza zilnică nu trebuie crescută. Perioada tratamentului trebuie stabilită de medic. **Reacții adverse posibile:** Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Ca urmare a ingestiei unor doze mai mari, frecvența scaunelor poate crește. **Statut legal: Se eliberează fără prescripție medicală. Acest prospect a fost aprobat în Noiembrie 2018.**

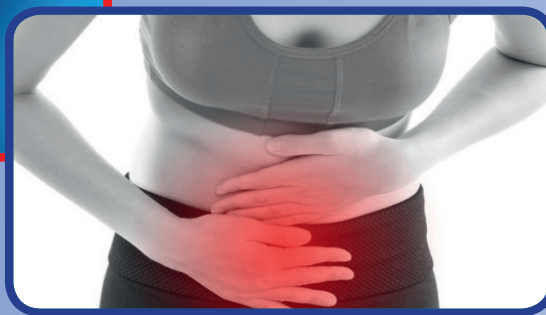
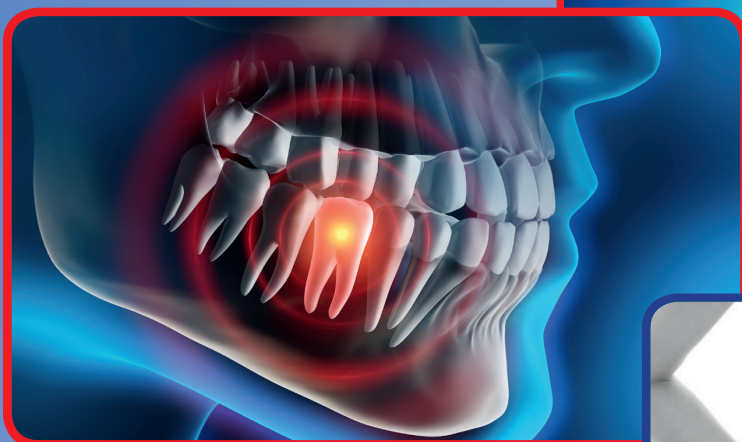
**„Acesta este un medicament. Citiți cu atenție prospectul. Dacă apar manifestări neplăcute, adresați-vă medicului sau farmacistului.” Certificat Nr. 22532 din 27.07.2016**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale: <http://nomenclator.amed.md>

# FASCONAL® Pro

## PROFESIONISTUL ÎN DURERI!

- ▶ **tratamentul simptomatic al durerilor cu diferite localizări**
- ▶ **tratamentul durerii și febrei asociate cu răceală și gripă**



**Fasconal Pro** comprimate filmate conține substanțele active: paracetamol, propifenazonă și cafeină. Fiecare comprimat filmat conține paracetamol 500 mg, propifenazonă 300 mg și cafeină 75 mg. **Fasconal Pro este indicat** la adulți și adolescenți (cu vârsta peste 12 ani) în: tratamentul simptomatic al durerilor ușoare și moderate cu diferite localizări, cum sunt durere de cap, durere de dinți, durere din timpul ciclului menstrual, durerea de după intervenții chirurgicale și durere reumatică, precum și în tratamentul durerii și febrei asociate cu răceala și gripa. **Fasconal Pro este contraindicat:** dacă sunteți alergic la paracetamol, propifenazonă, alte pirazolone sau pirazolidindione, cafeină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament; dacă sunteți alergic la acid acetilsalicilic sau la alte antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), (inclusiv dacă aceste medicamente v-au provocat criză de astm bronșic, urticarie sau inflamație acută a mucoasei nazale); dacă aveți ulcer la nivelul stomacului sau al intestinului subțire; dacă aveți afecțiuni severe ale ficatului, rinichilor sau inimii; dacă sunteți în ultimul trimestru de sarcină (după luna a VI-a) sau în perioada de alăptare; la copii cu vârsta sub 12 ani. **Atenționări și precauții:** Înainte să utilizați Fasconal Pro, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă: suferiți de alcoolism; suferiți de afecțiuni ale ficatului, incluzând inflamația ficatului cauzată de un virus și sindromul Gilbert, o afecțiune care se manifestă prin episoade trecătoare de icter cu colorare galbenă a pielii și a albului ochilor. Medicamente precum Fasconal Pro, se pot asocia cu un risc ușor crescut de apariție a atacului de cord („infarct miocardic”) sau a accidentului vascular cerebral. Riscurile de orice tip sunt mai probabile la doze mari și în cazul tratamentului de lungă durată. Nu depășiți doza și durata (7 zile) recomandate pentru tratament. **Doze și mod de administrare: Adulți și adolescenți (cu vârsta peste 12 ani):** La adulți și la adolescenți (cu vârsta ≥ 12 ani) se administrează un comprimat filmat Fasconal Pro, doză care la nevoie se poate repeta de 3 ori în 24 de ore. Doza maximă zilnică este de 4 comprimate filmate. Acest medicament este contraindicat la copii cu vârsta sub 12

ani. **Mod de administrare:** Luați comprimatele cu o cantitate suficientă de lichid. **Durata tratamentului:** Acest medicament nu trebuie administrat mai mult de 7 zile. Dacă după 3 zile nu vă simțiți mai bine sau vă simțiți mai rău, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru a fi sfătuit. **Reacții adverse posibile:** cu frecvență foarte rară: umflarea a feței, buzelor, limbii sau gâtului, tulburări de respirație, dificultate la înghițire (angioedem); sporadic: umflarea feței sau corpului dumneavoastră, respirație șuierătoare apărută brusc, erupție trecătoare pe piele, transpirație abundentă, amețeli severe cu bătăi foarte rapide ale inimii, leșin (reacții anafilactoide, șoc anafilactic); scădere a numărului de plachete din sânge, scădere a numărului de celule albe din sânge și scădere a numărului tuturor celulelor din sânge (pancitopenie), reacții alergice la nivelul pielii manifestate prin înroșire a pielii și erupții pe piele cu mâncărime (urticarie). **STATUT LEGAL: Se eliberează fără prescripție medicală. Acest prospect a fost revizuit în martie 2017.**

„Acesta este un medicament. Citiți cu atenție prospectul. Dacă apar manifestări neplăcute, adresați-vă medicului sau farmacistului.” Certificat Nr. 23138 din 05.01.2017. Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale: <http://nomenclator.amed.md>