

pISSN 1810-1852

eISSN 1810-1879

Nr. 2 (95) 2025



Arta Medica

Scientific medical journal

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

Editorial Team

Journal manager

Conțu Oleg

Production editor

Ferdohleb Alexandru

Online version editor

Guțu Serghei

Print version editor

Guțu Angelica

Biostatistics consultant

Ferdohleb Alina

Editor-in-chief

Ungureanu Sergiu

Associate editors

Guțu Eugen

Hotineanu Adrian

Rojnoveanu Gheorghe

Honorary members of the editorial board

Ababii Ion

Ghidirim Gheorghe

Members of the editorial board

Anghelici Gheorghe (Chișinău, R. of Moldova)
Batrînac Aureliu (Chișinău, R. of Moldova)
Bauer Ferdinand (Germany)
Bendelic Eugen (Chișinău, R. of Moldova)
Bernic Jana (Chișinău, R. of Moldova)
Beuran Mircea (Bucharest, Romania)
Bordeianou Liliana (Boston, Massachusetts, USA)
Bour Alin (Chișinău, R. of Moldova)
Brașoveanu Vlad (Bucharest, Romania)
Ceban Emil (Chișinău, R. of Moldova)
Ciubotaru Anatol (Chișinău, R. of Moldova)
Constatinoiu Silviu (Bucharest, Romania)
Conțu Ghenadie (Chișinău, R. of Moldova)

Copăescu Cătălin (Bucharest, Romania)
Copotoiu Constantin (Tg. Mureș, Romania)
Cordos Ioan (Bucharest, Romania)
Cotîrleț Adrian (Moinești, Romania)
Dumbrăveanu Ion (Chișinău, R. of Moldova)
Duța Ciprian (Timișoara, Romania)
Fokin Alexei (Chelyabinsk, Russia)
Gauthier Serghy (Moscow, Russia)
Gudumac Eva (Chișinău, R. of Moldova)
Yablonskiy Petr (Saint Petersburg, Russia)
Kopchak Volodymyr (Kyiv, Ukraine)
Mischenko Vasyl (Odessa, Ukraine)
Mișin Igor (Chișinău, R. of Moldova)

Mitish Valerii (Moscow, Russia)
Pătraşcu Traian (Bucharest, Romania)
Pitel Eleferii (Chişinău, R. of Moldova)
Polyansky Igor (Chernivtsi, Ukraine)
Popescu Irinel (Bucharest, Romania)
Razumovsky Alexandr (Moscow, Russia)
Rummo Oleg (Minsk, Belarus)
Sapalidis Konstantinos (Thessaloniki, Greece)
Sârbu Vasile (Constanţa, Romania)

Scripcariu Viorel (Iaşi, Romania)
Şurlin Valeriu (Craiova, Romania)
Tamm Tamara (Kharkiv, Ukraine)
Tănase Adrian (Chişinău, R. of Moldova)
Târcoveanu Eugen (Iaşi, Romania)
Tinica Grigore (Iaşi, Romania)
Turcan Aurel (Chişinău, R. of Moldova)
Zaporozhchenko Boris (Odessa, Ukraine)

Fouder:

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

Adress of the editorial office:

MD-2025, Chişinău,
29 N. Testemiţanu street
Republican Clinical Hospital, 12 floor

Electronic version:

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

Phone relations:

Production editor: 079 401 361
Journal manager: tel/fax 022 729 118; 079 434 240
The print run of the edition - 300 copies
The journal appears quarterly



TABLE OF CONTENTS

REVIEW ARTICLES

Tratamentul multimodal al bolii varicoase. Revista literaturii <i>Multimodal treatment of varicose veins. Literature review</i> Angelica Guțu.....	4
Oportunități și contraverse în chirurgia suprarenalelor <i>Opportunities and controversies in adrenal surgery</i> Tatiana Braescu.....	13
Evaluarea calității vieții la pacienții cu mielom multiplu <i>Evaluation of quality of life among patients with multiple myeloma</i> Gheorghe Buruiană, Leonid Chișlaru, Andrei Olaru, Mihaela Sîrmeatnicov.....	19
Actualități în tratamentul limfomului difuz cu celule mari B: Schimbarea paradigmei de tratament <i>Updates in the treatment of diffuse large B-cell lymphoma: Changing the treatment paradigm</i> Victor Tomacinschii, Cristina Dudnic, Sanda Buruiană, Maria Robu.....	25
Otită medie cronică supurată - etiopatogenie, epidemiologie, clasificare și diagnostic <i>Chronic suppurative otitis media – etiopathogenesis, epidemiology, classification and diagnosis</i> Iurie Noroc, Sergiu Vetricean, Leonid Chișlaru.....	34
Ecocardiografia prin Speckle Tracking: Un instrument avansat pentru diagnosticul precoce și stratificarea riscului în patologia cardiovasculară <i>Speckle Tracking Echocardiography: An advanced tool for early diagnosis and risk stratification in cardiovascular disease</i> Ecaterina Argint, Ana Garaz, Viorica Ochișor, Valeriu Revenco.....	41
Биомониторинг воздействия пестицидов на человека и биологические матрицы: обзор литературы <i>Biomonitorizarea expunerii umane la pesticide și matrici biologice: revista literaturii</i> <i>Biomonitoring of human exposure to pesticides and biological matrices: a literature review</i> Юрие Пынзару, Инга Мирон, Владимир Берник, Владимир Бебых.....	47
CLINICAL STUDIES	
Aspecte imagistice și clinice în stenoza canalului medular lombar: corelațiile Imagisticii prin Rezonanță Magnetică – tablou clinic <i>Imaging and clinical aspects in lumbar spinal canal stenosis: correlations between Magnetic Resonance Imaging and clinical presentation</i> Victoria Seu, Oxana Malîga.....	56
Respitalizarea ca indicator al supravegherii insuficiente în ciroza hepatică <i>Rehospitalization as an indicator of inadequate surveillance in liver cirrhosis</i> Adela Țurcanu, Ecaterina Cebanu, Daniela Buruiană.....	62
Pattern of comorbidities in patients with community-acquired sepsis admitted to medical wards at a tertiary hospital in Gauteng Province, South Africa Vincent Mcebula, Mamokoma Becky Kgole, Thembelihle Sam Ntuli, Oratilwe Penwell Mokoena.....	68

REVIEW ARTICLES



DOI: 10.5281/zenodo.17508527
UDC: 616.147.3-007.64-089.819

TRATAMENTUL MULTIMODAL AL BOLII VARICOASE. REVISTA LITERATURII

MULTIMODAL TREATMENT OF VARICOSE VEINS. LITERATURE REVIEW

Angelica Guțu, doctorand

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

Rezumat

Obiective. Scopul acestei lucrări este de a sintetiza dovezile recente privind tratamentul multimodal al bolii varicoase, analizând eficacitatea, siguranța și impactul asupra calității vieții a celor mai utilizate metode, cum ar fi: scleroterapia, CHIVA, ASVAL, ablația endovenoasă cu laser (EVLT), ablația prin radiofrecvență (RFA) și obliterarea cu n-butil-cianoacrilat (NBCA).

Metode. A fost efectuat un reviu a literaturii, incluzând studii randomizate, meta-analize și ghiduri clinice publicate între anii 2010-2024, cu privire la tratamentul multimodal al bolii varicoase. Indicatorii analizați au inclus rata de ocluzie primară, rata recidivelor, complicațiile (TVP, EHIT), durerea postoperatorie și timpul de reluare a activităților zilnice după intervenție chirurgicală/procedură.

Rezultate. EVLT și RFA au demonstrat rate de ocluzie de 93-98%, cu recurențe raportate de 10-15% la 5 ani și incidență a TVP sub 2%. Scleroterapia cu spumă, ghidată ecografic, asigură o rată de ocluzie de 80-90% și durere postprocedurală redusă. CHIVA și ASVAL păstrează vena safenă, reduc hipertensiunea venoasă și au fost asociate cu o scădere cu 20-30% a recidivelor față de stripping. NBCA oferă rate de obliterare de 95-98%, fără necesitate utilizării anesteziei tumescente și cu mobilizare imediată postoperatorie. Combinațiile terapeutice (ex. EVLT + scleroterapie) reduc rata reintervențiilor cu până la 25% și optimizează rezultatele estetice.

Concluzii. Tratamentul multimodal al insuficienței venoase cronice reprezintă standardul actual, cu rezultate superioare față de chirurgia clasică. Alegerea metodei trebuie individualizată în funcție de anatomia venoasă și obiectivele pacientului. Integrarea tehnicilor combinate, monitorizarea ecografică și urmărirea pe termen lung sunt esențiale pentru menținerea rezultatelor și prevenirea recidivelor.

Cuvinte cheie: varice, insuficiență venoasă cronică, scleroterapie, CHIVA, ASVAL, ablație endovenoasă cu laser (EVLT), radiofrecvență (RFA), cianoacrilat, tratament multimodal, rate de recurență, calitatea vieții

Summary

Objectives. This study aims to synthesize recent evidence on the multimodal treatment of varicose veins, analyzing the efficacy, safety, and impact on quality of life of the most commonly used techniques: sclerotherapy, CHIVA, ASVAL, endovenous laser ablation (EVLT), radiofrequency ablation (RFA), and n-butyl-cyanoacrylate ablation (NBCA).

Methods. A narrative review of the literature was conducted, including randomized controlled trials, meta-analyses, and clinical guidelines published between 2010-2024. The analyzed key outcomes were primary occlusion rate, recurrence rate, complications (DVT, EHIT), postoperative pain, and time to return to normal activities after surgery/procedure.

Results. EVLT and RFA showed occlusion rates of 93-98%, with recurrence rates of 10-15% at 5-year follow-up and a DVT incidence of <2%. Ultrasound-guided foam sclerotherapy achieved an 80-90% occlusion rate and low post-procedural pain. CHIVA and ASVAL preserve the great saphenous vein, reduce venous hypertension, and are associated with a 20-30% reduction in recurrence compared with stripping. NBCA demonstrated 95-98% closure rates, requires no tumescent anesthesia, and allows immediate ambulation. Combined approaches (e.g., EVLT + sclerotherapy) reduced reintervention rates by up to 25% and improved cosmetic outcomes.

Conclusions. Multimodal treatment of chronic venous insufficiency represents the current standard of care, offering superior outcomes compared to conventional surgery. Treatment choice should be individualized according to venous anatomy and patient goals. Integration of combined techniques, ultrasound-guided follow-up, and long-term monitoring are essential for maintaining outcomes and preventing recurrence.

Keywords: varicose veins, chronic venous insufficiency, sclerotherapy, CHIVA, ASVAL, endovenous laser ablation (EVLT), radiofrequency ablation (RFA), cyanoacrylate, multimodal treatment, recurrence rate, quality of life

Introducere

Varicele reprezintă o afecțiune venoasă frecventă, caracterizată prin dilatarea și tortuozitatea venelor superficiale, în special la nivelul membrelor inferioare, afectând un procent semnificativ din populație – estimările indică o prevalență de până la 25-30% la adulți [1]. Simptomatologia tipică include durere, senzația de greutate, edem și disconfort estetic, având un impact semnificativ asupra calității vieții și a integrării sociale a pacienților.

Etiologia este strâns legată de insuficiența venoasă cronică, în principal prin incompetența valvulară a venelor safene [2-4].

Istoric, tratamentul varicelor s-a bazat pe tehnici chirurgicale invazive precum ligatura safeno-femurală și strippingul venei safene, asociate cu morbiditate semnificativă, perioade lungi de recuperare și rate ridicate de recurență, între 20% și 80% la cinci ani [5]. Necesitatea unor metode mai sigure și mai puțin traumatice a determinat o schimbare de paradigmă către abordări minim invazive,

odată cu introducerea ablației endovenoase cu laser (EVLA/EVLT), ablației prin radiofrecvență (RFA), scleroterapiei moderne și a tehnicilor inovatoare precum CHIVA, ASVAL și embolizarea cu adeziv cianoacrilat [6, 7].

Obiectiv

Scopul acestei lucrări a fost de a realiza o analiză a literaturii de specialitate privind tratamentul multimodal al insuficienței venoase cronice și al varicelor membrelor inferioare. Articolul își propune să evalueze eficacitatea, siguranța, rata de recidivă și impactul asupra calității vieții a principalelor metode minim invazive – scleroterapia, tehnicile hemodinamice (CHIVA, ASVAL), ablația endovenoasă cu laser (EVLT), ablația prin radiofrecvență (RFA) și obliterarea cu n-butil-cianoacrilat (NBCA) – precum și combinațiile terapeutice, în vederea conturării unei strategii optime de management personalizat al pacienților.

Material și metode

A fost realizată o revizuire a literaturii de specialitate prin căutare în cadrul bazelor de date Google Scholar, PubMed, Hinari. Au fost selectate articole publicate între 2010 și 2024, în limba engleză și disponibile integral, care au abordat epidemiologia, patofiziologia, clasificarea și tratamentul insuficienței venoase cronice și al varicelor membrelor inferioare, cu accent pe tehnicile minim invazive.

Căutarea a fost efectuată folosind cuvintele-cheie „varicose veins”, „chronic venous insufficiency”, „sclerotherapy”, „CHIVA”, „ASVAL”, „endovenous laser ablation”, „radiofrequency ablation”, „cyanoacrylate closure”, combinate cu termenii „efficacy”, „recurrence” și „quality of life”. Au fost incluse articole originale, studii randomizate, meta-analize și articole de sinteză narativă sau sistematică relevante pentru tratamentele multimodale ale bolii varicoase. De asemenea, au fost analizate listele de referințe ale surselor selectate, pentru identificarea unor publicații suplimentare care nu au fost surprinse în căutarea inițială. Au fost luate în considerare doar studiile care îndeplineau criteriile metodologice de validitate, iar articolele duplicat sau fără acces complet au fost excluse.

Rezultate

În urma căutării efectuate în bazele de date și procesării informației conform criteriilor de includere, au fost identificate inițial 312 articole referitoare la tratamentul multimodal al varicelor. După analiza titlurilor și excluderea publicațiilor irelevante, au fost selectate 47 articole considerate reprezentative, care au fost incluse în sinteza prezentă.

Scleroterapia

Unul dintre progresele critice în tratamentul minim invaziv al varicelor este scleroterapia, o tehnică prin care un agent sclerozant este injectat direct în venă, determinând leziunea controlată a endoteliului, apariția unei reacții inflamatorii locale și, în final, fibroza și obliterarea vasului [3]. Metoda a cunoscut o evoluție importantă de la utilizarea inițială a agenților lichizi în prima jumătate a secolului

XX, care aveau o rată modestă de recanalizare, până la introducerea formulărilor spumoase, ce asigură un contact mai prelungit și mai uniform cu peretele venos, dislocă sângele intraluminal și îmbunătățește rata de ocluzie cu doze mai mici de substanță activă [3].

În prezent, scleroterapia cu spumă este o metodă de primă linie pentru tratarea venelor safene și a ramurilor de calibru mare, având avantaje precum ușurința de aplicare, absența inciziilor și recuperarea rapidă. Studii clinice controlate, precum VANISH-2, au demonstrat o rată ridicată de succes și un profil de siguranță excelent, cu incidență redusă a trombozei venoase profunde și a hiperpigmentațiilor persistente [8].

Comparativ cu stripping-ul chirurgical, scleroterapia cu spumă se asociază cu durere postprocedurală mai redusă, timp de recuperare mai scurt și satisfacție mai mare a pacienților, fără diferențe semnificative în ratele de recidivă pe termen mediu [7, 9]. Această combinație de siguranță, eficacitate și cost-eficiență a determinat acceptarea pe scară largă a metodei în ghidurile moderne de tratament al insuficienței venoase cronice [3].

Descoperirea agentului sclerozant polidocanol a reprezentat un progres semnificativ în scleroterapie. Ca urmare a studiilor clinice riguroase care i-au demonstrat eficiența și siguranța, polidocanolul a devenit standardul de aur în managementul varicelor [3, 10]. Cercetările realizate de Kurnicki și colab. subliniază importanța ghidajului ecografic în scleroterapia cu spumă, care îmbunătățește precizia și reduce riscul de complicații [11]. Mai mult, studiile VANISH au evidențiat eficacitatea spumei de polidocanol în tratarea incompetenței la nivelul joncțiunii safeno-femorale, confirmând rolul său în managementul contemporan al varicelor [8, 12].

CHIVA (Conservative Hemodynamic Treatment of Venous Insufficiency) și ASVAL (Ambulatory Selective Varicose Vein Ablation under Local Anesthesia) în tratamentul varicelor

CHIVA este o metodă care tratează afecțiunea pe baza unei înțelegeri hemodinamice a dinamicii fluxului venos, în timp ce ASVAL se concentrează pe ablația selectivă a varicelor sub anestezie locală, vizând o recuperare mai rapidă și disconfort postoperator mai redus [13, 14]. Înțelegerea acestor metodologii necesită o analiză critică a literaturii disponibile.

Eficiența CHIVA în tratamentul varicelor

Metoda CHIVA este apreciată pentru capacitatea sa de a trata varicele fără sacrificarea venei safene mari (VSM). Studiile arată că această procedură reduce semnificativ simptomele insuficienței venoase prin ligatura selectivă a segmentelor incompetente, menținând totodată venele sănătoase – aspect crucial pentru funcția venoasă. De exemplu, Lee și colab. au demonstrat că CHIVA determină o ameliorare semnificativă a simptomelor și o rată redusă a recidivelor [13].

Într-o meta-analiză comparând CHIVA ghidată ecografic cu ligatura înaltă și strippingul tradițional (HLS), Pei și colab. au constatat că CHIVA nu doar că păstrează mai

bine structura venoasă, ci oferă și o satisfacție superioară pacienților în ceea ce privește rezultatele postoperatorii [14]. Studiul a subliniat, de asemenea, rolul hipertensiunii venoase cronice și a concluzionat că CHIVA reduce eficient aceste efecte, ducând la o incidență mai mică a simptomelor precum greutatea și oboseala membrelor [14].

În plus, studiile clinice arată că pacienții tratați prin CHIVA prezintă o rată mai scăzută a complicațiilor comparativ cu metodele chirurgicale clasice. Kahraman și colab. au raportat că incidența reintervențiilor este mai mică la pacienții tratați prin CHIVA, datorită abordării sale țintite [15]. Rezultatele pe termen lung sunt promițătoare, fiind observate îmbunătățiri hemodinamice persistente la ani după procedură.

CHIVA versus tehnici tradiționale

Comparațiile între CHIVA și tratamentele clasice pentru varice au fost esențiale pentru validarea eficacității sale. Datele de urmărire pe termen lung indică rate mai scăzute ale recidivelor și complicațiilor pentru CHIVA față de stripping-ul safenei, care se asociază, de obicei, cu morbiditate mai mare și recuperare mai lungă [16]. Faccini și colab. au subliniat avantajele CHIVA față de stripping, evidențiind importanța menținerii permeabilității venei safene atât pentru funcția venoasă, cât și pentru aspectul estetic [16].

De asemenea, Chan și colab. au demonstrat că CHIVA își atinge obiectivele evitând cicatrizarea și complicațiile asociate cu excizia clasică a venelor [17]. Având în vedere implicațiile estetice și funcționale ale tratamentului varicelor, CHIVA este percepută din ce în ce mai mult ca o strategie de bază în chirurgia vasculară.

Mecanismul de acțiune al CHIVA

Principiul de bază al CHIVA este gestionarea și redirectionarea fluxului venos, nu simpla îndepărtare a venelor afectate. Onida și Davies au subliniat importanța înțelegerii aspectelor hemodinamice ale insuficienței venoase pentru a înțelege pe deplin potențialul CHIVA. Strategia vizează joncțiunile cu reflux, redistribuind presiunile venoase și restabilind funcționalitatea sistemului venos [18].

Păstrarea venei safene joacă un rol crucial în rezultatele îmbunătățite observate la pacienții tratați prin CHIVA. Aceasta permite menținerea unei hemodinamici pe termen lung mai bune, reducând riscul de complicații precum ulcerul venoase cronice și menținând funcția venoasă normală, adesea compromisă prin metodele de ablație tradiționale [18].

ASVAL: analiză comparativă

Tehnica ASVAL reprezintă un progres în domeniul ablației venoase, concentrându-se pe tratamentul selectiv al varicelor și facilitând o recuperare rapidă. Studiile, inclusiv cele realizate de Garavello și colab., au documentat siguranța și eficacitatea ASVAL, mai ales datorită caracterului său minim invaziv [19]. Procedura se efectuează sub anestezie locală, ceea ce oferă o experiență mai confortabilă pacientului.

Rezultatele preliminare asociate cu ASVAL sunt promițătoare, indicând îmbunătățiri hemodinamice semnificative și menținerea confortului pacientului [19]. Rezultatele estetice și clinice confirmă viabilitatea sa ca intervenție de primă linie pentru varice, cu un profil de risc

favorabil în raport cu chirurgia clasică.

Similar CHIVA, metoda selectivă de ablație ASVAL permite menținerea venelor safene intacte, optimizând funcția venoasă. Asocierea constatărilor pentru CHIVA și ASVAL sugerează că aceste metode pot evita complicațiile asociate intervențiilor chirurgicale mai agresive.

Eficiența comparativă între CHIVA și ASVAL

Recek a realizat o analiză comparativă a metodologiilor CHIVA și ASVAL, concentrându-se pe rezultatele lor în gestionarea insuficienței venoase. Ambele tratamente au demonstrat reducerea semnificativă a simptomelor și îmbunătățirea calității vieții, având profiluri de eficacitate comparabile [20]. Totuși, diferențele în parametrii procedurali, timpii de recuperare și experiențele pacienților indică alegerea personalizată în funcție de circumstanțele clinice.

Eficiența celor două tehnici a încurajat utilizarea combinată în cazurile complexe cu boală venoasă extinsă, pentru obținerea unor rezultate optime. Astfel, integrarea CHIVA și ASVAL într-o strategie comprehensivă permite personalizarea tratamentului și optimizarea rezultatelor [19, 20].

Profilul de siguranță al CHIVA și ASVAL a atras atenția literaturii recente. Ambele metode oferă rate mai scăzute de complicații postoperatorii comparativ cu tehnicile tradiționale, în principal datorită caracterului lor minim invaziv. De exemplu, complicații precum tromboza venoasă profundă (TVP), frecvent asociată intervențiilor invazive, sunt mult mai rare după procedurile CHIVA și ASVAL, susținând preferința pentru aceste metode în managementul varicelor [21].

Un studiu realizat de Westby și colab. susține observația că, deși opțiunile chirurgicale pentru varice s-au îmbunătățit, TVP rămâne o preocupare; însă metodele CHIVA și ASVAL reduc acest risc [21]. De asemenea, rata scăzută a recidivelor raportată în mai multe studii confirmă profilul de siguranță favorabil [16, 22].

Astfel atât CHIVA, cât și ASVAL reprezintă alternative promițătoare la tehnicile chirurgicale clasice, oferind rezultate superioare în termeni de satisfacție a pacienților, reducerea complicațiilor și menținerea funcționalității venoase. Dovezile care susțin abordarea hemodinamică a CHIVA și ablația selectivă ASVAL ilustrează o schimbare de paradigmă în tratamentul varicelor, orientată către respectarea structurii și funcției venei safene. Tendințele emergente și studiile pe termen lung vor continua să contureze utilizarea optimă a acestor metode în practica clinică.

Terapia Endovenoasă cu Laser (EVL) pentru varice

Mecanism de acțiune

EVL utilizează energia laser pentru a ocluziona venele incompetente, în special VSM și afluenții acesteia. Procedura presupune introducerea unei fibre laser în lumenul venos, unde energia emisă produce leziuni termice la nivelul peretelui vascular, determinând fibroză și, ulterior, închiderea venei. S-au folosit diverse lungimi de undă, de obicei între 808 nm și 1920 nm, studiile sugerând că lungimile de undă mai mari pot oferi rezultate mai eficiente datorită

penetrării mai profunde și a reducerii leziunilor termice ale țesuturilor învecinate [23]. Avantajele acestei metode includ timp de recuperare redus, durere postoperatorie minimă și posibilitatea efectuării procedurii sub anestezie locală, ceea ce crește confortul pacientului.

Eficacitate clinică

Studiile clinice au demonstrat în mod constant eficacitatea EVLT în ocluzia venelor țintă și ameliorarea simptomelor asociate cu varicele. O revizuire sistematică a concluzionat că EVLT oferă o rată de ocluzie comparabilă cu metodele chirurgicale tradiționale, de aproximativ 93%, la urmărirea pe termen lung [24]. Mai mult, pacienții raportează adesea îmbunătățiri semnificative ale calității vieții, cu reducerea simptomelor precum durerea și senzația de greutate la nivelul picioarelor după tratament [25, 26]. Cercetările indică faptul că EVLT este deosebit de eficientă în tratamentul VSM, determinând ameliorare rapidă a simptomatologiei și rezultate estetice favorabile [27].

Comparație cu alte tratamente

Pentru a stabili eficacitatea relativă a EVLT, numeroase studii au comparat această metodă cu tehnicile chirurgicale tradiționale și alte metode endovenoase, precum ablația prin radiofrecvență (RFA) și scleroterapia. De exemplu, RFA și EVLT au demonstrat rezultate similare în ceea ce privește rata de ocluzie a venelor și satisfacția pacienților [28, 29]. Totuși, dovezile emergente sugerează că EVLT poate oferi rezultate superioare în anumite grupuri de pacienți, în special în cazul tratamentului venelor de calibru mare.

Studii recente au examinat, de asemenea, combinația EVLT cu scleroterapia, care a apărut ca o terapie adjuvantă potențială pentru îmbunătățirea rezultatelor la pacienții cu boală venoasă cronică avansată. O analiză cuprinzătoare a arătat că asocierea EVLT cu scleroterapia crește eficacitatea globală a tratamentului varicelor [30].

Complicații și profil de siguranță

Ca orice procedură medicală, EVLT nu este lipsită de riscuri. Cele mai frecvent raportate complicații includ durerea, echimozele și, deși rar, tromboza venoasă profundă (TVP) [31, 32]. Un studiu recent a subliniat necesitatea unei monitorizări postoperatorii atente pentru a reduce riscurile asociate cu leziunile termice și formarea trombilor [33]. Per ansamblu, profilul de siguranță al EVLT este favorabil, ratele evenimentelor adverse fiind semnificativ mai scăzute decât cele raportate pentru metodele chirurgicale clasice.

Rezultate pe termen lung și rate de recurență

Studiile de urmărire pe termen lung raportează rate de recurență de aproximativ 10-15% pentru varicele tratate prin EVLT după cinci ani, comparabile cu cele observate în tratamentele chirurgicale tradiționale [23]. Un aspect important asociat cu EVLT este fenomenul de neovascularizație, care poate contribui la reapariția varicelor. Aceasta subliniază importanța unei monitorizări atente pe termen lung și a educației pacientului privind modificările stilului de viață [34].

Satisfacția pacienților și calitatea vieții

Rezultatele raportate de pacienți după EVLT sunt predominant pozitive, cu rate ridicate de satisfacție atât din punct de vedere estetic, cât și funcțional. Natura minim

invasivă a procedurii permite o recuperare rapidă, pacienții reluând activitățile normale în câteva zile, ceea ce reprezintă o îmbunătățire semnificativă comparativ cu recuperarea după chirurgia clasică [35].

Direcții viitoare

Pe viitor, domeniul tratamentului varicelor, în special EVLT, este probabil să evolueze odată cu cercetările care vizează rafinarea tehnicilor, materialelor și tehnologiilor. Sunt necesare studii pentru a explora parametrii optimi ai laserului, terapiile combinate și factorii genetici care pot influența rezultatele tratamentului [36]. Integrarea tehnologiilor moderne de imagistică și monitorizare ar putea spori eficacitatea și siguranța procedurii [1].

Așadar, terapia endovenoasă cu laser s-a impus ca opțiune de tratament de referință pentru varice, demonstrând eficacitate clinică ridicată, un profil de siguranță favorabil și un grad înalt de satisfacție a pacienților. Pe măsură ce cercetările continuă să perfecționeze tehnica și să exploreze terapiile adjuvante, este de așteptat ca EVLT să își păstreze rolul central în managementul insuficienței venoase. Apariția procedurilor minim invazive avansate subliniază necesitatea unor strategii terapeutice adaptate la nevoile individuale ale pacienților.

Tratamentul varicelor prin ablație cu radiofrecvență (RFA)

Mecanism de acțiune și metodă

Ablația prin radiofrecvență utilizează energie termică pentru a produce necroză tisulară controlată în vena țintă, ducând la obliterarea acesteia. Procedura RFA presupune, de regulă, mai mulți pași: introducerea unui cateter în venă, urmată de aplicarea energiei de radiofrecvență pentru a induce leziuni termice, ceea ce duce la sigilarea venei și întreruperea fluxului sanguin. Studiile recente au arătat că RFA și ablația endovenoasă cu laser (EVLA) au rate de obliterare comparabile pentru VSM [2].

Un studiu randomizat care compară RFA, EVLA și scleroterapia cu spumă, a arătat că RFA oferă eficacitate similară în obliterarea venelor, dar cu mai puțină durere postoperatorie și recuperare mai rapidă [7]. Natura minim invazivă a RFA, realizată frecvent sub anestezie locală și în regim ambulator, îi sporește atractivitatea pentru clinicieni și pacienți [2].

Rezultate clinice și eficacitate

Numeroase studii au documentat eficacitatea RFA în obținerea unor rate ridicate de ablație venoasă. Welch și colab. au raportat o rată de obliterare completă de 40,7% la luni după tratamentul VSM prin RFA. Aceste rezultate sunt în concordanță cu cele obținute de Rasmussen și colab., care au demonstrat rate de obliterare sustenabile la urmărirea pe termen lung, susținând eficacitatea durabilă a RFA [7].

Mai multe meta-analize au confirmat fiabilitatea RFA, evidențiind rate scăzute de complicații și recurență, mai ales în tratamentul refluxului izolat al VSM [37]. Un punct esențial de interes a fost impactul RFA asupra calității vieții pacienților: simptome precum durerea, senzația de greutate și edemul membrelor s-au redus semnificativ după tratament. În peste 60% din cazuri, simptomele s-au remis complet după

închiderea venoasă [2].

Complicații și profil de siguranță

Deși are multiple avantaje, RFA nu este lipsită de riscuri. Cele mai frecvente efecte adverse includ echimozele, leziunile senzoriale temporare și evenimentele trombotice. O revizuire sistematică a evidențiat rate de TVP scăzute după RFA (1-2%), mai mici decât în chirurgia convențională [37]. O preocupare specifică procedurilor endovenoase, tromboza indusă de căldura endovenoasă (EHIT), a fost investigată extensiv, RFA prezentând incidențe mai mici comparativ cu EVLA în unele studii [38].

Profilul de siguranță al RFA este îmbunătățit de capacitatea sa de a preveni refluxul venos și de a reduce riscul de recurență pe termen lung. Totuși, selecția atentă a pacienților, evaluarea preoperatorie detaliată și respectarea tehnicilor corecte sunt esențiale pentru minimizarea riscurilor.

Considerații economice

Evaluările economice au arătat că RFA este o opțiune cost-eficientă, ducând la mai puține complicații și necesități reduse de reintervenție. Deși costurile inițiale ale echipamentului sunt mai mari decât în chirurgia clasică, beneficiile date de spitalizarea scurtă și recuperarea rapidă compensează diferența. Analizele de tip QALY (Quality-Adjusted Life Years) confirmă că RFA poate furniza rezultate superioare din perspectiva cost-eficacitate [39].

Perspectivă pacientului și calitatea vieții

Rezultatele raportate de pacienți după RFA sunt esențiale în evaluarea succesului terapiei. Procedura, fiind minim invazivă, necesită perioade scurte de recuperare și îngrijire postoperatorie minimă, ceea ce conduce la un nivel ridicat de satisfacție [39].

În concluzie, ablația prin radiofrecvență s-a impus ca tratament de primă linie pentru varice, datorită eficacității ridicate, profilului de siguranță favorabil și impactului pozitiv asupra calității vieții pacienților. Importanța sa în managementul varicelor reflectă tranziția către opțiuni mai puțin invazive. Progresul continuu în tehnicile minim invazive, asociat cu urmărirea riguroasă postprocedurală și educarea pacientului, va asigura menținerea RFA ca pilon important în tratamentul modern al insuficienței venoase.

Tratamentul varicelor cu adeziv cianoacrilat (NBCA)

În ultimii ani, închiderea venelor cu adeziv cianoacrilat, în special prin utilizarea sistemelor VenaSeal sau VariClose, a devenit o alternativă terapeutică importantă. Istoric, managementul varicelor a evoluat prin integrarea metodelor termice, precum ablația endovenoasă cu laser (EVLA) și ablația prin radiofrecvență (RFA). Aceste tehnici se bazează pe leziuni termice ale peretelui venos pentru a induce închiderea lumenului. Progresele recente au introdus abordări non-termice, cum este obliterarea cu n-butil-cianoacrilat (NBCA), cu scopul de a minimiza disconfortul și de a accelera recuperarea [40].

Sistemele de ablație cu cianoacrilat, cunoscute pentru rapiditatea lor și aplicarea printr-un singur loc de puncție, au devenit o opțiune viabilă pentru tratamentul insuficienței venoase superficiale, în special la nivelul VSM [40]. În studii randomizate controlate, cianoacrilatul a demonstrat rate

de ocluzie comparabile cu metodele termice tradiționale, reducând semnificativ necesitatea anesteziei tumescente și a compresiei postoperatorii [41]. Caracterul non-termic al tratamentului aduce beneficii suplimentare pentru confortul pacientului, ceea ce poate crește rata de satisfacție.

Eficacitatea adezivului cianoacrilat

O analiză sistematică a literaturii indică rate de ocluzie de peste 95% la luni după tratament [42]. Un studiu de cohortă a raportat rate de închidere de până la 98% la un an, subliniind potențialul metodei pentru eficacitate pe termen lung. Pacienții tratați cu cianoacrilat au revenit mai rapid la activitățile obișnuite decât cei tratați prin metode termice, îmbunătățind astfel calitatea vieții prin reducerea timpului de recuperare.

Un studiu comparativ între cianoacrilat și ablația termică convențională nu a găsit diferențe semnificative în ceea ce privește rezultatele raportate de pacienți, nivelul durerii sau complicațiile, ceea ce subliniază versatilitatea acestei metode [41].

Comparația cu metodele de ablație termică

Studiile comparative confirmă performanța competitivă a cianoacrilatului față de tehnicile de ablație termică. O analiză recentă a pacienților tratați prin RFA, EVLA și cianoacrilat a concluzionat că toate metodele au rate similare de ocluzie, dar cianoacrilatul a fost asociat cu mai puțină durere postoperatorie [41, 43].

Această metodă este utilă în special pacienților care nu sunt candidați ideali pentru ablația termică, fie din cauza contraindicațiilor medicale, fie din cauza anxietății legate de procedurile termice. În plus, studii recente au investigat utilizarea cianoacrilatului în tratamentul venelor safene mici, extinzând astfel aria sa de aplicabilitate [40].

Siguranță și complicații

Profilul de siguranță al tratamentului cu cianoacrilat este favorabil, cu o incidență scăzută a evenimentelor adverse majore. Efectele secundare minore, precum echimozele și durerea locală, sunt frecvente, dar autolimitate [29]. Complicațiile grave, cum ar fi evenimentele tromboembolice, sunt rare și comparabile cu cele observate la metodele termice [40].

Pacienții cu varice secundare sau cu antecedente de intervenții venoase pot necesita strategii personalizate de tratament, iar cianoacrilatul s-a dovedit o opțiune promițătoare datorită invazivității reduse [41]. La vârstnici, metoda s-a dovedit eficientă, oferind o alternativă mai puțin traumatică și mai ușor de tolerat.

Satisfacția pacienților și calitatea vieții

Pacienții raportează o satisfacție mai mare cu tratamentul prin cianoacrilat decât cu metodele tradiționale, datorită durerii reduse și recuperării rapide. Necesitatea redusă de îngrijire postoperatorie sporește atractivitatea acestei metode în regim ambulator, majoritatea pacienților reluând activitățile zilnice în câteva ore [43].

Eficiența sistemului VenaSeal în ameliorarea simptomelor și în corectarea aspectului estetic a contribuit la adoptarea pe scară largă în diverse grupuri de pacienți. Studii de urmărire pe termen lung confirmă aceste rezultate, mulți pacienți afirmând că ar alege din nou această metodă [44].

Direcții viitoare

Pe măsură ce dovezile în sprijinul închiderii cu cianoacrilat se acumulează, sunt necesare cercetări suplimentare privind optimizarea tehnicii, cost-eficacitatea și rezultatele pe termen lung. Adaptabilitatea metodei la diverse contexte clinice ar putea să o poziționeze ca tratament de referință pentru insuficiența venoasă [42]. Colaborarea interdisciplinară ar putea rafina protocoalele de aplicare, crescând și mai mult calitatea rezultatelor.

Astfel obliterarea varicelor cu n-butil-cianoacrilat este o opțiune sigură, cu eficacitate comparabilă cu metodele de ablație termică și avantaje evidente în ceea ce privește confortul și timpul de recuperare. În condiția când tratamentele minim invazive câștigă teren, cianoacrilatul este pe cale să devină o componentă centrală în managementul modern al bolii venoase, aliniindu-se la principiile medicinei orientate pe pacient.

Combinarea diferitelor metode minim invazive în tratamentul varicelor

Tehniciile minim invazive s-au impus ca alternative valide la intervențiile chirurgicale pentru insuficiența venoasă și

varice. Aceste metode reduc riscul de complicații asociate chirurgiei deschise și oferă timpi de recuperare mai scurți și rezultate mai bune [33].

Studiile comparative între RFA și alte tratamente, precum EVLA și scleroterapia, au oferit informații valoroase despre rolul fiecărei metode. Biemans și colab. au realizat o comparație directă între RFA, EVLA și tehnicile chirurgicale, concluzionând că EVLA și RFA oferă soluții sigure și eficiente pentru refluxul VSM, cu complicații minime [7].

Scleroterapia, în special cea cu spumă, rămâne utilă pentru venele de calibru mai mic și pentru pacienții care caută alternative non-termice. Totuși, EVLA și RFA asigură în mod constant rate de obliterare mai mari pentru venele de calibru mare. Alegerea metodei de tratament trebuie ghidată de factori specifici pacientului, precum dimensiunea și localizarea varicelor.

Combinarea dintre RFA și scleroterapia cu spumă ghidată ecografic (UGFS) este un exemplu de abordare promițătoare, care maximizează eficacitatea și minimizează invazivitatea [30]. Studiile arată că utilizarea combinată a acestor tehnici poate conduce la o închidere mai eficientă a varicelor și la reducerea ratelor de recurență comparativ cu metodele

Tabelul 1*Comparația metodelor de tratament minim invazive pentru insuficiența venoasă cronică*

Tehnică	Rată de succes / ocluzie	Recurență la 5 ani	Complicații tipice	Recuperare / anestezie	Cost relativ	Indicații și note
EVL (ablație endovenoaă cu laser)	≈93-98% (urmărire pe termen lung)	≈10-15%	Durere / echimoze, TVP/EHIT rar, arsuri termice ocazionale	Anestezie tumescență locală; reluarea rapidă a activităților (zile)	Mediu–Ridicat	Ideală pentru refluxul trunchiului VSM/ VSp; îmbunătățire simptomatică și estetică excelentă
RFA (ablație prin radiofrecvență)	≈93-98%	≈10-15% (similar EVL)	Durere / echimoze, EHIT/DVT rar, parestezii tranzitorii	Anestezie tumescență locală; recuperare foarte rapidă	Mediu–Ridicat (cost-eficient)	Pentru refluxul trunchiului safenian; mai puțină durere postoperatorie în unele studii
NBCA (obliterare cu n-butil-cianoacrilat)	≈95-98% (1-12 luni)	Date pe termen lung în curs	Inflamație locală, reacții tip flebită, tromboembolism foarte rar	Fără tumescență; mobilizare imediată; de obicei fără ciorapi compresivi	Ridicat	Opțiune non-termică, ideală la pacienții cu contraindicații pentru proceduri termice
Scleroterapie (spumă, UGFS)	≈80-90% (poate necesita mai multe ședințe)	Mai mare decât la metodele termice pentru trunchiurile venoase mari	Hiperpigmentări, matting, rareori TVP / simptome vizuale, durere minimă	Fără anestezie generală; recuperare rapidă	Scăzut	Potrivită pentru vene de calibru mic, recanalizări sau ca adjuvant după ablație
CHIVA (tratament hemodinamic conservator)	Ameliorare simptomatică ridicată; păstrează vena	Mai mică vs. stripping în unele serii	Puține complicații, sechele chirurgicale minime	Anestezie locală; recuperare rapidă	Scăzut–Mediu	Prezervează VSM, rezultate estetice și funcționale bune; necesită experiență
ASVAL (ablație selectivă)	Obliterare selectivă a ramurilor; păstrează vena	Rezultate favorabile pe termen mediu	Risc scăzut de complicații	Anestezie locală; ambulator	Scăzut–Mediu	Elimină doar ramurile varicoase, respectând anatomia; similar filozofiei CHIVA

Legendă: VSM – vena safenă magna; VSp – vena safenă parva; UGFS – scleroterapie cu spumă, ghidată ecografic; EHIT – tromboză indusă de căldura endovenoaă; TVP – tromboză venoaă profundă. Valorile de ocluzie și recurență sunt aproximative, bazate pe studii randomizate și meta-analize publicate între 2010-2024.

tradiționale.

Eficacitatea clinică a tratamentelor combinate

Metodologiile folosite în combinație merită o atenție specială. De exemplu, Albadrawy și Zaki (2022) evidențiază scăderea utilizării tratamentelor tradiționale și avantajele EVLT și RFA față de tehnicile mai vechi [45]. În special, combinația dintre EVLT și scleroterapia cu spumă a fost evaluată extensiv pentru profilul său de siguranță și eficiență [46]. Prin asocierea tratamentelor, se realizează un management mai complet al varicelor, ținând atât vena safenă principală, cât și afluenții săi, ceea ce permite abordarea diverselor manifestări ale insuficienței venoase [46].

Meta-analizele confirmă rezultatele superioare asociate tratamentelor combinate. De exemplu, o revizuire sistematică realizată de Chen și colab. subliniază eficiența terapiilor combinate, demonstrând reducerea necesității de reintervenție atunci când RFA și UGFS sunt utilizate împreună [17]. Această strategie permite tratarea atât a varicelor de calibru mare, cât și a venelor reticulare sau telangiectaziilor persistente după ablație [46].

Satisfacția pacienților și calitatea vieții

Un alt aspect esențial al tranziției către tehnici minim invazive este creșterea calității vieții și a satisfacției pacienților, aspecte profund influențate de alegerea tratamentului [47]. EVLT și scleroterapia au primit evaluări pozitive din partea pacienților, în principal datorită naturii lor mai puțin invazive, asociate cu durere postoperatorie mai redusă, reluarea rapidă a activităților zilnice și cicatrizare minimă. Studiile indică faptul că asocierea acestor metode poate spori confortul pacientului în timpul tratamentului, crescând satisfacția generală și îmbunătățind indicatorii de calitate a vieții [1].

Recurență și rezultate pe termen lung

Unul dintre cele mai importante avantaje ale tehnicilor minim invazive, în special al celor combinate, este reducerea ratelor de recurență comparativ cu metodele chirurgicale tradiționale. Numeroase studii arată că utilizarea tratamentelor combinate îmbunătățește rezultatele pe termen lung, un aspect crucial pentru menținerea încrederii

pacienților în aceste metode [25]. Scăderea recurenței se datorează abordării mai cuprinzătoare, care vizează mai multe segmente venoase și permite o eradicare mai completă a insuficienței venoase.

Provocări și considerente în alegerea tratamentului

În ciuda progreselor înregistrate, selecția protocoalelor optime de tratament rămâne o provocare. Anatomia individuală a pacientului, preferințele acestuia și indicațiile clinice specifice pot complica decizia terapeutică [46]. Deși asocierea tehnicilor crește eficacitatea, ea poate aduce și dificultăți legate de complexitatea procedurii și gradul de intervenție necesar. În plus, clinicienii trebuie să ia în considerare posibilele efecte secundare și complicații, cum ar fi reacțiile alergice la sclerozanți sau durerea locală cauzată de aplicațiile termice [25].

Concluzii

Tratamentul multimodal al insuficienței venoase cronice și al varicelor reprezintă în prezent standardul de aur în managementul acestei patologii, datorită eficacității ridicate, siguranței și impactului pozitiv asupra calității vieții pacienților. Progresele înregistrate în ultimele două decenii au permis trecerea de la intervențiile chirurgicale traumatizante la tehnici minim invazive, cu rate de ocluzie de peste 90% și perioade de recuperare semnificativ reduse.

Scleroterapia cu spumă, CHIVA și ASVAL, EVLT, RFA și NBCA s-au dovedit eficiente, fiecare având avantaje și limitări specifice. Integrarea lor într-o strategie terapeutică multimodală permite personalizarea tratamentului în funcție de anatomia venoasă, stadiul bolii și preferințele pacientului. Studiile demonstrează că asocierea metodelor (de exemplu, EVLT combinată cu scleroterapie) poate reduce rata de recurență cu până la 25% și optimiza rezultatele estetice.

Pentru obținerea unor rezultate durabile, este esențială selecția riguroasă a pacienților, ghidajul ecografic pre- și postprocedural, educarea pacientului și monitorizarea pe termen lung. Viitoarele direcții de cercetare ar trebui să vizeze rafinarea protocoalelor multimodale, evaluarea cost-eficienței și identificarea factorilor predictivi ai recurenței, în vederea unei atitudini personalizate și centrate pe pacient.

Bibliografie

1. Fayyaz F, Vaghani V, Ekhtor C, et al. Advancements in varicose vein treatment: anatomy, pathophysiology, minimally invasive techniques, sclerotherapy, patient satisfaction, and future directions. *Cureus*. 2024;16(1):e51990. doi:10.7759/cureus.51990
2. Kelleher D, Lane TR, Franklin IJ, Davies AH. Treatment options, clinical outcome (quality of life) and cost benefit (quality-adjusted life year) in varicose vein treatment. *Phlebology*. 2012;27 Suppl 1:16-22. doi:10.1258/phleb.2012.012s22
3. Rabe E, Pannier F. Sclerotherapy of varicose veins with polidocanol based on the guidelines of the German Society of Phlebology. *Dermatol Surg*. 2010;36(Suppl 2):968-975. doi:10.1111/j.1524-4725.2010.01495.x
4. Javaid A, KA, PM S, Arora K, Mudavath SL. Innovative approaches and future directions in the management and understanding of varicose veins: a systematic review. *ACS Pharmacol Transl Sci*. 2024;7(10):2971-2986. doi:10.1021/acspstsci.4c00430
5. Dharamdev D, Kumar K. Comparison of complications of varicose veins treatment with saphenofemoral ligation and foam sclerotherapy compared to saphenofemoral ligation and stripping. *Int J Surg Sci*. 2019;3(4):110-112. doi:10.33545/surgery.2019.v3.i4b.917
6. Lin F, Zhang S, Sun Y, Ren S, Liu P. The management of varicose veins. *Int Surg*. 2015;100(1):185-189. doi:10.9738/intsurge-d-14-00084.1
7. Rasmussen LH, Lawaetz M, Bjoern L, Vennits B, Blemings A, Eklöf B. Randomized clinical trial comparing endovenous laser ablation, radiofrequency ablation, foam sclerotherapy and surgical stripping for great saphenous varicose veins. *Br J Surg*. 2011;98(8):1079-1087. doi:10.1002/bjs.7555

8. Todd K, Wright D. The VANISH-2 study: a randomized, blinded, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of polidocanol endovenous microfoam 0.5% and 1.0% compared with placebo for the treatment of saphenofemoral junction incompetence. *Phlebology*. 2014;29(9):608-618. doi:10.1177/0268355513497709
9. Biemans A, Kockaert M, Akkersdijk G, et al. Comparing endovenous laser ablation, foam sclerotherapy, and conventional surgery for great saphenous varicose veins. *J Vasc Surg*. 2013;58(3):727-734. doi:10.1016/j.jvs.2012.12.074
10. Li N, Li J, Huang M, Zhang X. Efficacy and safety of polidocanol in the treatment of varicose veins of lower extremities: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(8):e24500. doi:10.1097/md.00000000000024500
11. Kurnicki J, Oseka M, Tworus R, Gałazka Z. Ultrasound-guided foam sclerotherapy of great saphenous vein with 2% polidocanol - one-year follow-up results. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 2016;11(2):67-75. doi:10.5114/wiitm.2016.60579
12. Valendra D, Dahlan K. Characteristics of varicose vein patients underwent endovenous laser ablation (EVLA) in vascular and endovascular surgery sub-division of Dr. Mohammad Hoesin General Hospital Palembang between January 2019 - December 2019. 2021;4(2):353-366. doi:10.37275/sjs.v4i2.61
13. Lee S, Yun S, Lee J, et al et al. Comparison between radiofrequency ablation and chiva procedure in patients with varicose veins. *Phlebology*. 2023;38(7):427-435. doi:10.1177/02683555231181857
14. Pei Y, Li C, Niu S, Jia K, Ju F. Comparison of the efficacy and safety of ultrasound-guided CHIVA and traditional HLS in the treatment of varicose veins of lower extremities – a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(44):e35442. doi:10.1097/md.00000000000035442
15. Kahraman N, Yümün G, Demir D, et al. Detection of residual varicose veins with near infrared light in the early period after varicose surgery and near infrared light assisted sclerotherapy. *Vascular*. 2022;30(6):1174-1181. doi:10.1177/17085381211051489
16. Faccini F, Ermini S, Franceschi C. CHIVA to treat saphenous vein insufficiency in chronic venous disease: characteristics and results. *J Vasc Bras*. 2019;18:e20180099. doi:10.1590/1677-5449.009918
17. Chen IC, Huang YL, Kang YN, Chiu WK, Wang HJ, Chen C. Endovascular occlusive or sclerosing agent monotherapy for varicose veins: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Angiology*. 2025;76(2):117-124. doi:10.1177/00033197231199027
18. Onida S, Davies AH. CHIVA, ASVAL and related techniques – Concepts and evidence. *Phlebology*. 2015;30(2 Suppl):42-45. doi:10.1177/0268355515591439
19. Garavello A, Fiamma P, Oliva E. ASVAL with Phlebectomy/Sclerofoam technique: preliminary results. *Int J Angiol*. 2023;33(1):46-49. doi:10.1055/s-0043-1776145
20. Recek C. Assessment of the CHIVA and the ASVAL method. *Int J Angiol*. 2022;31(2):83-87. doi:10.1055/s-0041-1741469
21. Westby D, Ghoneim BM, Nolan F, El-Sharkawi M, Maguire S, Walsh SR. Varicose veins as a risk factor for venous thromboembolism in arthroplasty patients: meta-analysis. *Phlebology*. 2023;38(3):150-156. doi:10.1177/02683555221150563
22. Atasoy MM, Oğuzkurt L. The endovenous ASVAL method: principles and preliminary results. *Diagn Interv Radiol*. 2016;22(1):59-64. doi:10.5152/dir.2015.15161
23. Teter KA, Kabnick LS, Sadek M. Endovenous laser ablation: a comprehensive review. *Phlebology*. 2020;35(9):656-662. doi:10.1177/0268355520937619
24. Sydnor M, Mavropoulos J, Slobodnik N, Wolfe L, Strife B, Komorowski D. A randomized prospective long-term (>1 year) clinical trial comparing the efficacy and safety of radiofrequency ablation to 980 nm laser ablation of the great saphenous vein. *Phlebology*. 2017;32(6):415-424. doi:10.1177/0268355516658592
25. Rathnaganpathi T, Selvaraj K, Kannan R, Thulasikumar G, Sasikumar P. A comparative study between trendelenburg procedure vs radiofrequency ablation for varicose vein surgery in a tertiary care hospital Chennai - a cross-sectional study. *Int J Health Sci*. Published online 2022:1700-1707. doi:10.53730/ijhs.v6ns7.11653
26. Wallace T, El-Sheikha J, Nandhra S, et al. Long-term outcomes of endovenous laser ablation and conventional surgery for great saphenous varicose veins. *Br J Surg*. 2018;105(13):1759-1767. doi:10.1002/bjs.10961
27. Guo J, Zhang F, Guo J, Guo L, Gu Y, Huang Y. A systematic review and meta-analysis comparing the efficacy of cyanoacrylate ablation over endovenous thermal ablation for treating incompetent saphenous veins. *Phlebology*. 2021;36(8):597-608. doi:10.1177/02683555211008762
28. Rass K, Frings N, Glowacki P, et al. Comparable Effectiveness of Endovenous Laser Ablation and High Ligation With Stripping of the Great Saphenous Vein: Two-Year Results of a Randomized Clinical Trial (RELACS Study). *Arch Dermatol*. 2012;148(1):49-58. doi:10.1001/archdermatol.2011.272
29. Mubarak S, Reffat S, Boulos M. Comparison of endovenous laser versus radiofrequency ablation in the treatment of primary long saphenous varicose veins. *Suez Canal Univ Med J*. 2023;26(1):55-60. doi:10.21608/scumj.2023.284235
30. Baraldi C, Bissacco D. Safety and Efficacy of Combining Saphenous Endovenous Laser Ablation and Varicose Veins Foam Sclerotherapy: An Analysis on 5500 Procedures in Patients With Advance Chronic Venous Disease (C3-C6). *Vasc Endovasc Surg*. 2024;58(1):60-64. doi:10.1177/15385744231188804
31. Tadayon N, Mousavizadeh M, Yousefimoğhaddam F, Jadidian F, Mirhosseini M, Hadavand N. Comparative Efficacy of Postoperative Compression Methods After EVLT for Great Saphenous Vein Insufficiency: Compression methods post GSV laser treatment: comparative insights. *J Lasers Med Sci*. 2024;15:e2. doi:10.34172/jlms.2024.02
32. Asgarov I. Endothermal heat-induced thrombosis after endovenous laser ablation in diabetic patients with varicose disease with different energy modes. *Azerbaijan J Cardiovasc Surg*. 2023;4(3):75-79. doi:10.5455/azjcv.2023.09.017
33. Chapagain D, Shrestha KP, Thapa Magar D, Shrestha KB, Yadav PK. Recurrence of varicose vein after endovenous laser therapy in a tertiary care center: a descriptive cross-sectional study. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2021;59(235):267-270. doi:10.31729/jnma.6163
34. Mii S, Guntani A, Yoshiga R, Matsumoto T, Kawakubo E, Okadome J. Optimal duration of compression stocking therapy after endovenous laser ablation using a 1470-nm diode dual-ring radial laser fiber for great saphenous vein insufficiency. *Ann Vasc Dis*. 2021;14(2):122-131. doi:10.3400/avd.21-00012
35. Guntani A, Yamashita S, Mii S. Pulsating hemorrhagic varicose veins caused by tricuspid valve regurgitation: report of a case treated by laser ablation and foam sclerotherapy. *Surg Case Rep*. 2021;7(1):201. doi:10.1186/s40792-021-01289-2

36. Balaz P, Rokosny S, Whitley A. Variclose® vein sealing system is inferior to endovenous laser ablation for the treatment of varicose veins. *Vascular*. 2022;30(3):542-547. doi:10.1177/17085381211013975
37. Healy DA, Kimura S, Power D, et al. A systematic review and meta-analysis of thrombotic events following endovenous thermal ablation of the great saphenous vein. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018;56(3):410-424. doi:10.1016/j.ejvs.2018.05.008
38. Marsh P, Price BA, Holdstock J, Harrison C, Whiteley MS. Deep vein thrombosis (DVT) after venous thermoablation techniques: rates of endovenous heat-induced thrombosis (EHIT) and classical DVT after radiofrequency and endovenous laser ablation in a single centre. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010;40(4):521-527. doi:10.1016/j.ejvs.2010.05.011
39. Shepherd AC, Gohel MS, Hamish M, Lim CS, Davies AH. Endovenous treatments for varicose veins – over-taking or over-rated? *Phlebology*. 2010;25(1):38-43. doi:10.1258/phleb.2009.008091
40. Bozkurt A, Balkanay O, Dinc R. Catheter-guided endovenous cyanoacrylate closure is effective and safe in chronic venous insufficiency of the lower extremity: A Comparative Analysis. Published online 2023. doi:10.21203/rs.3.rs-3380421/v1
41. Şahin S, Urcun Y. Comparative study of cyanoacrylate glue and endovenous laser ablation techniques for the treatment of varicose veins. *J Contemp Med*. 2022;12(5):665-670. doi:10.16899/jcm.1118956
42. Er ZC, İkbali Afsar F, Atilgan K, Onuk BE. Comparison of endovenous laser ablation and cyanoacrylate embolization in the non-invasive treatment of superficial venous insufficiency in terms of patient satisfaction. *Phlebology*. 2023;38(7):436-444. doi:10.1177/02683555231182020
43. Bozoğlu O. A Comparison of NBCA and RFA in Treating Varicose Veins in the Same Patient. *J Updat Cardiovasc Med*. 2020;8(1):45-50. doi:10.32596/ejcm.galenos.2020.02.09
44. Shirinbek O, Mnatsakanyan G, Odinkova C. A case of vein recanalization after glue ablation on a patient receiving permanent antithrombotic therapy. *Bull Pirogov Natl Med Surg Cent*. 2024;19(4):152-155. doi:10.25881/20728255_2024_19_4_152
45. Albadrawy M, Nada M, Zaki M. Endovenous laser therapy versus radiofrequency ablation of the long saphenous vein; analysis of the early postoperative complications. *Med J Cairo Univ*. 2022;90(3):517-525. doi:10.21608/mjcu.2022.239606
46. El-Sayed Mohamed Hadhoud ES, Mohamed Ewida A, Mohamed Ibrahim Khreba W. Concomitant endovenous laser ablation and foam sclerotherapy in treatment of lower limbs varicose veins. *Al-Azhar Med J*. 2023;52(1):263-274. doi:10.21608/amj.2023.274296
47. Li Q, Wang X, Meng B, Chen X, Xu M. Patient perceptions and preferences of minimally invasive treatment modalities in varicose veins: a cross-sectional survey. *Front Cardiovasc Med*. 2024;11:1382764. doi:10.3389/fcvm.2024.1382764

Recepționat – 11.07.2025, acceptat pentru publicare – 03.08.2025

Autor corespondent: Angelica Guțu, e-mail: angelica.contu@gmail.com

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

Declarația de finanțare: Autorul declară lipsa de finanțare.

Citare: Guțu A. Tratamentul multimodal al bolii varicoase. *Revista literaturii* [Multimodal treatment of varicose veins. Literature review]. *Arta Medica*. 2025;95(2):4-12.



DOI: 10.5281/zenodo.17508602

UDC: 616.45-006-089.87

OPORTUNITĂȚI ȘI CONTRAVERSE ÎN CHIRURGIA SUPRARENALELOR

OPPORTUNITIES AND CONTROVERSIES IN ADRENAL SURGERY

Tatiana Braescu*Catedra de Chirurgie nr. 4, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova***Rezumat**

Introducere. Tehnicile clasice deschise, precum și cele minim invazive laparoscopice, inclusiv robot-asistate, sunt utilizate pe larg în adrenalectomie. Fiecare caz de adrenalectomie necesită o selecție minuțioasă a căii de acces către glanda suprarenală, iar rezultatul final al intervenției este apreciat în mare măsură și de calea de abord aleasă.

Materiale și metode. Au fost analizate sursele bibliografice contemporane privind particularitățile și rezultatele diferitor metode de tratament chirurgical ale patologiilor glandelor suprarenale. Astfel, au fost consultate bazele de date medicale: PubMed, HINARI și Google Scholar. Căutarea s-a efectuat folosind cuvintele cheie: "suprarenalectomie", "chirurgie laparoscopică suprarenală", "incidentalom suprarenal", "feocromocitom", "aborduri minim invazive în adrenalectomie", "chirurgie asistată de robot".

Rezultate. Au fost analizate datele comparative între parametrii intervențiilor chirurgicale realizate între diferite metode de intervenții deschise și minim invazive, între diferite căi de abord către glandele suprarenale anterior, lateral sau posterior, între aborduri minim invazive mai des utilizate – transperitoneal antero-lateral și posterior retroperitoneal, precum și datele comparative între metodele minim invazive laparoscopice și cele robot-asistate. Deși adrenalectomia laparoscopică a devenit intervenția preferabilă în exereza tumorilor de glandă suprarenală, rolul suprarenalectomiei deschise nu poate fi subestimat în tumorile mari ($\geq 6.0\text{cm}$), precum și suspiciune la malignitate.

Concluzii. Adrenalectomia minim invazivă este apreciată ca abordarea preferată pentru toate patologiile non-canceroase ale glandelor suprarenale datorită faptului că este asociată cu mai puține dureri postoperatorii, are o spitalizare mai scurtă, o recuperare mai rapidă și rezultate pe termen lung similare cu cele după chirurgia deschisă.

Cuvinte cheie: tumoră de suprarenală, incidentalom, chirurgie minim invazivă, suprarenalectomie

Summary

Introduction. Classical open techniques as well as minimally invasive laparoscopic techniques including robot-assisted are widely used in adrenalectomy. Each case of adrenalectomy requires a meticulous selection of the access route to the adrenal gland, and the final result of the intervention is also largely determined by the approach route that we have chosen.

Materials and methods. Contemporary bibliographic sources were analyzed regarding the particularities and results of different methods of surgical treatment of adrenal gland pathologies. Thus, the following medical databases were consulted: PubMed, HINARI and Google Scholar. The search was performed using the keywords: "adrenalectomy", "laparoscopic adrenal surgery", "adrenal incidentaloma", "pheochromocytoma", "minimally invasive approaches in adrenalectomy", "robot-assisted surgery".

Results. Comparative data between the parameters of surgical interventions performed between different methods of open and minimally invasive interventions, between different approaches to the adrenal glands anterior, lateral or posterior, between different more commonly used minimally invasive approaches – transperitoneal antero-lateral and posterior retroperitoneal, as well as comparative data between minimally invasive laparoscopic and robot-assisted methods were analyzed. Although laparoscopic adrenalectomy has become the preferred intervention in the excision of adrenal gland tumors, the role of open adrenalectomy cannot be underestimated in large tumors ($\geq 6.0\text{cm}$), as well as suspected malignancy.

Conclusions. Minimally invasive adrenalectomy is appreciated as the preferred approach for all non-cancerous pathologies of the adrenal glands due to the fact that it is associated with less postoperative pain, has a shorter hospitalization, a faster recovery and long-term results similar to those after open surgery.

Keywords: adrenal tumor, incidentaloma, minimally invasive surgery, adrenalectomy

Introducere

Actualmente, patologia suprarenală care necesită rezecție chirurgicală reprezintă un spectru larg de boli, care tot mai des sunt menționate în listele de intervenții chirurgicale ale diferitor instituții medicale. Tumorile suprarenale sunt descoperite în 8,7% din seriile de autopsii, iar incidentalomurile suprarenale sunt raportate la 4-7% dintre pacienții supuși examenelor imagistice toraco-abdominale [1]. Precum și în alte domenii ale chirurgiei, metodele și tehnicile de realizare și în chirurgia suprarenalelor au evoluat de-a lungul anilor, iar implementarea pe scară largă a tehnicilor minim invazive în chirurgie a adus noi abordări și perspective și în această

zona anatomică. În acest spațiu retroperitoneal, paranefral, în imediata apropiere de vasele sanguine mari (aortă, vena cavă inferioară), organe importante intraabdominale și retroperitoneale, manevra chirurgicală a necesitat din totdeauna o menajare prudentă și o vizualizare bună, ceea ce a oferit ulterior chirurgia minim invazivă, care cu timpul a devenit o tehnică preferată de către chirurghi.

Materiale și metode

Pentru realizarea acestei lucrări am analizat sursele bibliografice contemporane privind particularitățile și rezultatele diferitor metode de tratament chirurgical ale

patologiilor glandelor suprarenale. Astfel, au fost consultate bazele de date medicale: PubMed, HINARI și Google Scholar. Căutarea s-a efectuat folosind cuvintele cheie: "suprarenalectomie", "chirurgie laparoscopică suprarenală", "incidentalom suprarenal", "feocromocitom", "aborduri miniminvasive în adrenalectomie", "chirurgie asistată de robot".

Ca rezultat au fost selectate surse din literatură care se refereau la tehnicile operatorii în patologia suprarenală precum și particularitățile evolutive postoperatorii care ne-au permis de a evidenția cele mai importante contraverse și oportunități în chirurgia suprarenalelor. Au fost excluse studiile cu date incomplete și sursele care nu respectau standardele metodologice actuale. În total, au fost selectate 41 surse bibliografice care au demonstrat relevanță pentru subiectul abordat.

Rezultate

Adrenalectomia deschisă versus laparoscopică

Glandele suprarenale, situate adânc în retroperitoneul superior, au necesitat, din punct de vedere istoric, incizii toraco-abdominale mari, fie anterioare, fie posterioare, pentru acces în timpul procedurilor deschise. Această abordare, deși eficientă, a fost asociată cu morbiditate semnificativă, inclusiv durere postoperatorie substanțială, complicații parietale, spitalizări prelungite și perioade lungi de recuperare, precum și rate generale mai mari ale complicațiilor. Aproape un secol mai târziu, introducerea tehnicilor minim invazive a marcat un punct de cotitură în chirurgia suprarenală, oferind pacienților beneficiile unei morbidități reduse și ale unor rezultate îmbunătățite [2]. Actualmente, mai multe studii retrospective mari au demonstrat în mod constant rezultate superioare ale adrenalectomiei laparoscopice față de intervenția chirurgicală deschisă în ceea ce privește analgezia, spitalizarea, pierderea de sânge și ratele de complicații. Pe măsură ce chirurgii dobândesc mai multă experiență în operațiile minim invazive, durata intervenției, precum și alte caracteristici ale acestora, au devenit tot mai încurajătoare [3-8]. Totodată, rata intervențiilor chirurgicale deschise pentru tumorile de suprarenală nu poate fi subestimată, în special când există suspiciune la malignitate sau în tumorile voluminoase. Astfel, un studiu de cohortă realizat în SUA, utilizând datele din eșantionul *Nationwide Inpatient Sample* a arătat că, din cele aproape 60.000 de adrenalectomii efectuate în Statele Unite ale Americii, între anii 2002 și 2011, au fost efectuate miniminvasive 1200 (20%), cu o creștere a abordării miniminvasive de 4% anual în această perioadă. Autorii, de asemenea, evidențiază date importante referitoare la complicațiile postoperatorii (8% față de 13%) și durată mai scurtă de ședere în staționar (cu 2 zile mai puțin) la pacienții care au suportat suprarenalectomie laparoscopică față de cei cu suprarenalectomie deschisă [9].

Într-un studiu controlat randomizat realizat de către Tiberio și colab., în 2008, în care s-a comparat suprarenalectomia deschisă cu cea laparoscopică, care a inclus 22 pacienți cu feocromocitom, autorii au concluzionat că, deși adrenalectomia laparoscopică a fost asociată cu pierderi mai mici de sânge, timp operator mai scurt și

spitalizare mai scurtă, a existat o tendință nesemnificativă către o instabilitate hemodinamică mai mare intraoperatorie în cadrul suprarenalectomiei laparoscopice [10]. Mai devreme, în 2002, o meta-analiză raportată de Brunt și colab., ce cuprindea aproape 100 de studii care compară suprarenalectomia laparoscopică cu cea deschisă, în care autorii evidențiază că, deși rata complicațiilor hemoragice a fost mai mare în adrenalectomia laparoscopică (4,7%) comparativ cu adrenalectomia deschisă (3,7%), per total rata complicațiilor a fost mult mai mică (de 2 ori) în adrenalectomia laparoscopică (10,9%) față de adrenalectomia deschisă (25,2%). Adrenalectomia deschisă a fost asociată cu rate semnificativ mai mari de leziuni de organ asociate și complicații ale plăgii postoperatorii, complicații pulmonare, cardiace și infecțioase. De asemenea, a existat și o rată mai mare a mortalității postoperatorii după adrenalectomia deschisă (0,9% vs. 0,3%) [11].

Folosind baza de date a Programului național de îmbunătățire a calității chirurgicale a Veterans Affairs, Lee și colab. (2008) au comparat suprarenalectomia laparoscopică cu cea deschisă, și au demonstrat că procedurile deschise au crescut timpii operatori, necesitatea în transfuzie de sânge și componenții acesteia. De asemenea, operațiile deschise au un sejur și o morbiditate mai mare. În adrenalectomia deschisă sunt mult mai frecvente complicațiile cardiopulmonare, inclusiv pneumoniile postoperatorii, dependența mai îndelungată de ventilație asistată postoperator, inclusiv reîntoarcerea la respirație asistată după extubare. În același timp, au fost menționate și complicații (sepsis, stop cardiac, insuficiență renală și infecții ale plăgilor) care nu s-au înregistrat în operațiile laparoscopice. Rata morbidității la 30 de zile postoperator a fost mult mai semnificativă după operațiile deschise [4].

Un alt studiu de cohortă publicat de către Elfenbein și colab. (2013) în baza datelor de la *American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program* (ACS-NSQIP) a concluzionat că pacienții supuși unei adrenalectomii laparoscopice au avut o morbiditate postoperatorie semnificativ mai scăzută și o durată mai scurtă a aflării în staționar, decât pacienții supuși unui procedeu deschis [7].

O meta-analiză mai recentă asupra adrenalectomiei deschise și minim invazive, care au inclus și tehnicile robotice, a scos la iveală câteva constatări interesante. În ceea ce privește rata complicațiilor, aceasta a fost semnificativ mai mare după adrenalectomia deschisă decât după intervenția chirurgicală laparoscopică, iar abordarea robotică a fost considerată cea mai sigură, cu cea mai mică rată de complicații postoperatorii. Durata intervenției chirurgicale a fost semnificativ mai scurtă pentru intervenția chirurgicală deschisă laparotomică, decât abordările laparoscopice, retroperitoneoscopice, în timp ce pierderea de sânge intraoperatorie a fost semnificativ mai mare în operația deschisă decât cu intervenția chirurgicală laparoscopică, în special la cele cu abord robotic. În cele din urmă, abordările minim invazive au fost asociate cu o spitalizare semnificativ mai scurtă decât intervenția chirurgicală deschisă, abordarea retroperitoneoscopică demonstrând cea mai scurtă durată de

spitalizare [12].

În final, transcriem integral recomandarea Ghidului Societății de Chirurgie Gastrointestinală și Endoscopică (SAGES) referitoare la acest subiect: "Adrenalectomia minim invazivă este asociată cu mai puține dureri postoperatorii, o spitalizare mai scurtă, o recuperare mai rapidă și rezultate pe termen lung similare în comparație cu chirurgia deschisă și a fost stabilită ca abordarea preferată pentru toate patologiile suprarenale non-canceroase (+++, puternic)" [13].

Abordare laparoscopică transperitoneală versus retroperitoneală

Abordul transperitoneal lateral (ATL) este cea mai frecventă tehnică de adrenalectomie utilizată de chirurgii generaliști. Comparativ cu abordul retroperitoneal posterior (ARP), ATL oferă un spațiu de lucru mult mai mare, care poate fi benefic pentru tumorile mari și pacienții cu obezitate morbidă, unde utilizarea instrumentelor bariatrice extra-lungi facilitează procedura [14-18]. În plus, poziția în decubit lateral utilizată în timpul acestui abord oferă o expunere excelentă, deoarece gravitația trage conținutul abdominal în afara câmpului operator. În timpul adrenalectomiei stângi, mobilizarea splinei mediale este facilitată de forța de greutate a acestui organ.

Au fost efectuate mai multe studii retrospective care par să sugereze un avantaj în ceea ce privește pierderea mai mică de sânge și timpul de convalescență mai scurt al abordului retroperitoneal față de abordul transperitoneal. Prin accesarea glandelor suprarenale prin peretele abdominal posterior, direct în spațiul retroperitoneal, ARP evită necesitatea de a intra în cavitatea peritoneală sau de a mobiliza organele adiacente. Acest lucru are ca rezultat mai multe avantaje, inclusiv timpi operatori mai scurți, complexitate operatorie redusă, pierderi de sânge și dureri postoperatorii mai mici și recuperare mai rapidă, comparativ cu abordarea transperitoneală. În plus, ARP permite adrenalectomia bilaterală fără a fi nevoie de re poziționarea pacientului, ceea ce o face o opțiune atractivă pentru pacienții cu tumori adrenale bilaterale, cum ar fi boala adrenocorticală nodulară sau feocromocitoamele bilaterale. Mai mult ca atât, abordul retroperitoneal posterior, datorită poziționării unice a pacientului, permite adrenalectomia bilaterală simultană [2].

Într-o meta-analiză a 22 de studii eligibile, abordarea retroperitoneală laparoscopică a fost asociată cu o spitalizare semnificativ mai scurtă în comparație cu abordarea transperitoneală. Autorii au atribuit acest lucru scăderii durerii postoperatorii și a ileusului asociat cu abordul retroperitoneal, deoarece integritatea peritoneului nu este încălcată. Nu au existat diferențe în ceea ce privește durata operației, pierderea de sânge, timpul până la extubare și ratele de administrare orală ale analgeticelor postoperator [19].

O altă meta-analiză prezentată de către Chen și colab. (2013) au identificat nouă studii retrospective eligibile care au raportat că abordarea retroperitoneală a fost asociată cu un timp operator mai scurt, mai puține pierderi de sânge intraoperatorii, spitalizare mai scurtă și timp mai scurt până la extubare. Nu a existat o diferență semnificativă în ratele

de conversie deschisă, timpul până la prima administrare orală a analgeticului, precum și numărul de complicații postoperatorii majore [20].

Din sursele disponibile în literatură, am evidențiat trei studii prospective randomizate pentru a compara aceste două abordări. Astfel, Fernández-Cruz și colab. (1996) au randomizat 21 de pacienți cu suprarenectomie laparoscopică în abordări transperitoneale și retroperitoneale. Ei au arătat că abordarea transperitoneală a dus la o creștere mai mare a nivelului de PaCO₂ în comparație cu abordarea retroperitoneală la 30 de minute, împreună cu o creștere semnificativă a presiunii arteriale medii. Cu toate acestea, timpul de operație, transfuzia de sânge și cerințele de analgezie, spitalizarea, revenirea la activitățile normale și ratele de complicații au fost similare între cele două abordări. Autorii au concluzionat că abordarea retroperitoneală poate fi o opțiune mai bună la pacienții cu intervenții chirurgicale abdominale anterioare și boli cardiopulmonare preexistente [21].

Într-un alt studiu prospectiv randomizat, de Rubinstein și colab. (2005), toți parametrii pacienților și caracteristicile intra- și postoperatorii au fost identice cu o singură diferență semnificativă – timpul de convalescență mai scurt în grupul celor cu abord retroperitoneal. Toți ceilalți parametri, cum ar fi pierderea de sânge, timpul operator, necesitatea de analgetice, conversia la operația deschisă și ratele de complicații au fost similare [22]. În cele din urmă, un studiu prospectiv randomizat care a implicat o cohortă mai contemporană a fost de acord cu constatările anterioare conform cărora abordarea transperitoneală a fost comparabilă cu abordarea retroperitoneală în ceea ce privește timpul operator, pierderea estimată de sânge, timpul până la extubare, durata spitalizării și necesarul de analgezice, dar a fost asociat cu timp mai lung până la reluarea alimentației orale și o perioadă mai lungă de convalescență [23].

Ball și colab. (2017) au expus recent o revizuire sistematică bazată pe dovezi cu privire la utilizarea adrenalectomiei miniminvazive, ca parte a Consultului Internațional privind Bolile Urologice (ICUD) și a Consultului Asociației Europene de Urologie (EAU). Ei au ajuns la concluzia că abordările transperitoneale și retroperitoneale sunt la fel de eficiente, iar selecția metodei trebuie să fie luată în baza pregătirii și experienței chirurgului [24].

Adrenalectomia laparoscopică versus robot-asistată

După cum se știe, platforma robotică oferă mai multe avantaje față de laparoscopia convențională, dar literatura actuală nu a arătat încă în mod concludent că aceste avantaje s-au tradus în rezultate clinice mai bune. Primul studiu prospectiv randomizat care compară adrenalectomia asistată de robot cu cea laparoscopică a fost publicat în primii ani ai intervențiilor chirurgicale asistate de robot. Astfel, Morino et al. (2004) au randomizat 20 de pacienți consecutivi cu tumori suprarenale benigne la chirurgie tradițională laparoscopică sau robotică. Abordarea asistată de robot a fost asociată cu un timp operator mai lung și o rată mai mare de complicații la 30 de zile în comparație cu abordarea laparoscopică. Analiza de cost/eficiență a arătat că procedurile robotizate

au fost mult mai scumpe decât procedurile laparoscopice. Autorii au concluzionat că adrenalectomia laparoscopică a fost superioară adrenalectomiei asistate de robot în ceea ce privește fezabilitatea, morbiditatea și costuri [24].

Mai mulți autori, în diferite studii separate, au menționat că, calitatea vieții pacienților după adrenalectomia robotică a fost similară cu cea după operația laparoscopică. În același timp, chirurgia robotică a fost de 2-3 ori mai scumpă. Totodată autorii sugerează că costurile pot fi atenuate în centrele cu volum mare de intervenții chirurgicale inclusiv robotice. În aceeași ordine de idei, mai multe surse, mai recente, compară costurile adrenalectomiei robotice și adrenalectomiei deschise, și arată că costurile suplimentare ale chirurgiei robotice pot fi diminuate dacă se realizează cel puțin 150 de cazuri de proceduri robotizate pe an în baza anumitor ipoteze privind costurile de îngrijire a sănătății în cadrul sistemului de sănătate [25-28].

Chirurgia asistată de robot necesită inserarea mai multor trocare și suplimentar ancocarea brațelor robotice în comparație cu laparoscopia convențională, ce poate duce la un timp operator mai lung [25, 29, 30]. Chirurgia robotică necesită, în mare măsură, o pregătire specială a întregii echipe robotice, inclusiv a asistentelor medicale cu destinație specială de lucru în chirurgia robotică. Pe măsură ce echipele robotice depășesc curba de învățare inițială (până la 20 de cazuri), de obicei timpii operatori se apropie de cei prin abordarea laparoscopică. Iar pentru unele etape ale adrenalectomiei, cum ar fi spre exemplu controlul hemostazei, chirurgia robotizată prezintă timpi mai buni, fiind astfel mai avantajoasă comparativ cu chirurgia laparoscopică [27, 31, 32].

Aceleași studii au demonstrat că rezultatele perioperatorii, cum ar fi pierderea estimată de sânge, durata medie de spitalizare, analgezia postoperatorie și ratele morbidității și mortalității postoperatorii sunt similare între cele două abordări. Totodată, Agcaoglu și colab. (2012) menționează că de fapt, adrenalectomia robotică poate fi preferată în anumite circumstanțe. Astfel, pentru tumorile mai mari de 5 cm, care de obicei prezintă mai multe dificultăți tehnice intraoperator, tehnica robotizată are timpi operatori mai scurți, incidente mai puține, rate mai scăzute de conversie spre operația deschisă, evoluție postoperatorie legeră și morbiditate mult mai mică (2% vs 10%) și, respectiv, spitalizare mai scurtă, comparativ cu laparoscopia convențională [33].

O altă preferință a tehnicilor robotice ar fi pacienții cu tumori de glandă suprarenală pe fundal de obezitate ($IMC \geq 30$). Într-un studiu separat, Aksoy și colab. (2013), au raportat rezultate mai bune, cum ar fi rata de conversie mai mică, sub 5,2%, și morbiditate mai scăzută la 30 de zile (4,8% față de 7%, $P = 0,06$) în favoarea abordării robotizate [34].

De asemenea, Ghidul Societății de Chirurgie Gastrointestinală și Endoscopică (SAGES) din 2013 au recomandă utilizarea adrenalectomiei asistate de robot la pacienții cu un IMC ridicat ($IMC \geq 30$), precum și la cei cu tumori mari ($\geq 5,0$ cm) [13].

Un loc aparte în chirurgia minim invazivă îl ocupă curba

de învățare a chirurgului, care, desigur, este asociată cu rezultate perioperatorii mai proaste și cu complicații crescute. Mai multe studii raportate în literatură au arătat că curba de învățare a adrenalectomiei laparoscopice este între 20 și 40 de cazuri, în timp ce cea a adrenalectomiei transperitoneale asistate de robot este mai mică, variind între 10 și 20 de cazuri [14, 26, 35-38]. Totodată, datele ce vizează adrenalectomia asistată de robot se modifică în ultimii ani, pe măsură ce chirurgii dobândesc mai multă experiență în această abordare și apar tot mai multe centre de chirurgie minim invazivă robotică ce abordează patologia suprarenalelor. Trei meta-analize mai recente au arătat unele beneficii ale abordării robotice față de abordarea laparoscopică standard. Astfel, Brandão și colab. (2014), într-o analiză a nouă studii ce a cuprins 600 de pacienți, au raportat o spitalizare mai scurtă, mai puține pierderi de sânge și un număr mai mic al complicațiilor postoperatorii la pacienții cărora li s-a efectuat adrenalectomie asistată de robot, în comparație cu adrenalectomia laparoscopică standard [39]. Un alt studiu prezentat de către Tang și colab. (2015), în care au fost evaluate opt studii, evidențiază că, deși abordarea robotică a fost asociată cu un timp operator mai lung, pierderile sanguine intraoperatorii sunt semnificativ mai mici și spitalizarea este mai scurtă față de laparoscopia standard [40]. În final, în cea mai mare meta-analiză, care cuprinde 27 de studii, ce au inclus 1162 de pacienți (Economopoulos et al., 2017), a demonstrat că nu a existat o diferență semnificativă între grupul robotizat și cel laparoscopic pentru complicații intraoperatorii, complicații postoperatorii, mortalitate, conversie la laparotomie sau laparoscopie, pierderi de sânge și timp operator. Singura diferență semnificativă găsită a fost o spitalizare mai scurtă în favoarea adrenalectomiei asistate de robot [41].

Concluzii

1. Adrenalectomia minim invazivă este asociată cu mai puține dureri postoperatorii, o spitalizare mai scurtă, o recuperare mai rapidă și rezultate pe termen lung similare cu cele după chirurgia deschisă și este apreciată ca abordarea preferată pentru toate patologiiile non- canceroase ale glandelor suprarenale.

2. Factorul decizional în alegerea abordului în adrenalectomia laparoscopică este chirurgul operator, care va alege metoda cu care este cel mai bine familiarizat, în care a fost instruit și cu care are cele mai bune rezultate pentru pacienți. Totodată chirurgul trebuie să ia în considerare faptul că, în anumite circumstanțe clinice, unele abordări chirurgicale ale adrenalectomiei pot fi mai benefice decât altele.

3. Nu există o diferență semnificativă între abordul robotic și cel laparoscopic în timpii operatori (durată, tehnică, volum), complicații intraoperatorii și postoperatorii, pierderi de sânge, conversie la operația deschisă, mortalitate și timp operator. Singura diferență semnificativă găsită a fost o spitalizare mai scurtă și, desigur, costuri mai mari (de 2-3 ori) în favoarea adrenalectomiei asistate de robot.

Bibliografie

1. Stefanidis D, Goldfarb M, Kercher KW, et al. Guidelines for the minimally invasive treatment of adrenal pathology. SAGES. Available at: <https://www.sages.org/publications/guidelines/guidelines-for-the-minimally-invasive-treatment-of-adrenal-pathology/>
2. Feciche BO, Barros V, Big A, et al. Posterior Retroperitoneal Laparoscopic Adrenalectomy: An Anatomical Essay and Surgical Update. *Cancers (Basel)*. 2024;16(22):3841. Published 2024 Nov 15. doi:10.3390/cancers16223841
3. Al-Jalabneh T, Al-Shawabkeh O, Al-Gwairy I, et al. Laparoscopic Versus Open Adrenalectomy: a Retrospective Comparative Study. *Med Arch*. 2021;75(1):41-44. doi:10.5455/medarch.2021.75.41-44
4. Lee J, El-Tamer M, Schiffner T, et al. Open and laparoscopic adrenalectomy: analysis of the National Surgical Quality Improvement Program. *J Am Coll Surg*. 2008;206(5):953-961. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2008.01.018
5. Murphy MM, Witkowski ER, Ng SC, et al. Trends in adrenalectomy: a recent national review. *Surg Endosc*. 2010;24(10):2518-2526. doi:10.1007/s00464-010-0996-z
6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: neuroendocrine tumors. Version 3. 2017.
7. Elfenbein DM, Scarborough JE, Speicher PJ, Scheri RP. Comparison of laparoscopic versus open adrenalectomy: results from American College of Surgeons-National Surgery Quality Improvement Project. *J Surg Res*. 2013;184(1):216-220. doi:10.1016/j.jss.2013.04.014
8. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(2):G1-G34. doi:10.1530/EJE-16-0467
9. Monn MF, Calaway AC, Mellon MJ, Bahler CD, Sundaram CP, Boris RS. Changing USA national trends for adrenalectomy: the influence of surgeon and technique. *BJU Int*. 2015;115(2):288-294. doi:10.1111/bju.12747
10. Tiberio GA, Baiocchi GL, Arru L, et al. Prospective randomized comparison of laparoscopic versus open adrenalectomy for sporadic pheochromocytoma. *Surg Endosc*. 2008;22(6):1435-1439. doi:10.1007/s00464-008-9904-1
11. Brunt LM. The positive impact of laparoscopic adrenalectomy on complications of adrenal surgery. *Surg Endosc*. 2002;16(2):252-257. doi:10.1007/s00464-001-8302-8
12. Heger P, Probst P, Hüttner FJ, et al. Evaluation of Open and Minimally Invasive Adrenalectomy: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *World J Surg*. 2017;41(11):2746-2757. doi:10.1007/s00268-017-4095-3
13. Stefanidis D, Goldfarb M, Kercher KW, et al. SAGES guidelines for minimally invasive treatment of adrenal pathology. *Surg Endosc*. 2013;27(11):3960-3980. doi:10.1007/s00464-013-3169-z
14. Gagner M, Pomp A, Heniford BT, Phairand D, Lacroix A. Laparoscopic adrenalectomy: lessons learned from 100 consecutive procedures. *Ann Surg*. 1997;226(3):238-247. doi:10.1097/0000658-199709000-00003
15. Gumbs AA, Gagner M. Laparoscopic adrenalectomy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006;20(3):483-499. doi:10.1016/j.beem.2006.07.010
16. Henry JF, Seabag F, Iacobone M, Mirallie E. Results of laparoscopic adrenalectomy for large and potentially malignant tumors. *World J Surg*. 2002;26(8):1043-1047. doi:10.1007/s00268-002-6666-0
17. Berber E, Tellioglu G, Harvey A, Mitchell J, Milas M, Siperstein A. Comparison of laparoscopic transabdominal lateral versus posterior retroperitoneal adrenalectomy. *Surgery*. 2009;146(4):621-626. doi:10.1016/j.surg.2009.06.057
18. Castillo OA, Vitagliano G, Secin FP, Kerkebe M, Arellano L. Laparoscopic adrenalectomy for adrenal masses: does size matter?. *Urology*. 2008;71(6):1138-1141. doi:10.1016/j.urology.2007.12.019
19. Constantinides VA, Christakis I, Touska P, Palazzo FF. Systematic review and meta-analysis of retroperitoneoscopic versus laparoscopic adrenalectomy. *Br J Surg*. 2012;99(12):1639-1648. doi:10.1002/bjs.8921
20. Chen W, Li F, Chen D, et al. Retroperitoneal versus transperitoneal laparoscopic adrenalectomy in adrenal tumor: a meta-analysis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2013;23(2):121-127. doi:10.1097/SLE.0b013e3182827b57
21. Fernández-Cruz L, Saenz A, Benarroch G, Astudillo E, Taura P, Sabater L. Laparoscopic unilateral and bilateral adrenalectomy for Cushing's syndrome. Transperitoneal and retroperitoneal approaches. *Ann Surg*. 1996;224(6):727-736. doi:10.1097/0000658-199612000-00008
22. Rubinstein M, Gill IS, Aron M, et al. Prospective, randomized comparison of transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic adrenalectomy. *J Urol*. 2005;174(2):442-445. doi:10.1097/01.ju.0000165336.44836.2d
23. Mohammadi-Fallah MR, Mehdizadeh A, Badalzadeh A, et al. Comparison of transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic adrenalectomy in a prospective randomized study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2013;23(4):362-366. doi:10.1089/lap.2012.0301
24. Ball MW, Hemal AK, Allaf ME. International Consultation on Urological Diseases and European Association of Urology International Consultation on Minimally Invasive Surgery in Urology: laparoscopic and robotic adrenalectomy. *BJU Int*. 2017;119(1):13-21. doi:10.1111/bju.13592
25. Morino M, Benincà G, Giraudo G, Del Genio GM, Rebecchi F, Garrone C. Robot-assisted vs laparoscopic adrenalectomy: a prospective randomized controlled trial. *Surg Endosc*. 2004;18(12):1742-1746. doi:10.1007/s00464-004-9046-z
26. Brunaud L, Ayav A, Zarnegar R, et al. Prospective evaluation of 100 robotic-assisted unilateral adrenalectomies. *Surgery*. 2008;144(6):995-1001. doi:10.1016/j.surg.2008.08.032
27. Brunaud L, Bresler L, Zarnegar R, et al. Does robotic adrenalectomy improve patient quality of life when compared to laparoscopic adrenalectomy?. *World J Surg*. 2004;28(11):1180-1185. doi:10.1007/s00268-004-7559-1
28. Probst KA, Ohlmann CH, Saar M, Siemer S, Stöckle M, Janssen M. Robot-assisted vs open adrenalectomy: evaluation of cost-effectiveness and peri-operative outcome. *BJU Int*. 2016;118(6):952-957. doi:10.1111/bju.13529
29. Pineda-Solís K, Medina-Franco H, Heslin MJ. Robotic versus laparoscopic adrenalectomy: a comparative study in a high-volume center. *Surg Endosc*. 2013;27(2):599-602. doi:10.1007/s00464-012-2496-9

30. Wu JC, Wu HS, Lin MS, Chou DA, Huang MH. Comparison of robot-assisted laparoscopic adrenalectomy with traditional laparoscopic adrenalectomy - 1 year follow-up. *Surg Endosc.* 2008;22(2):463-466. doi:10.1007/s00464-007-9488-1
31. Agcaoglu O, Aliyev S, Karabulut K, Siperstein A, Berber E. Robotic vs laparoscopic posterior retroperitoneal adrenalectomy. *Arch Surg.* 2012;147(3):272-275. doi:10.1001/archsurg.2011.2040
32. Karabulut K, Agcaoglu O, Aliyev S, Siperstein A, Berber E. Comparison of intraoperative time use and perioperative outcomes for robotic versus laparoscopic adrenalectomy. *Surgery.* 2012;151(4):537-542. doi:10.1016/j.surg.2011.09.047
33. Agcaoglu O, Aliyev S, Karabulut K, Mitchell J, Siperstein A, Berber E. Robotic versus laparoscopic resection of large adrenal tumors. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(7):2288-2294. doi:10.1245/s10434-012-2296-4
34. Aksoy E, Taskin HE, Aliyev S, Mitchell J, Siperstein A, Berber E. Robotic versus laparoscopic adrenalectomy in obese patients. *Surg Endosc.* 2013;27(4):1233-1236. doi:10.1007/s00464-012-2580-1
35. Henry JF, Defechereux T, Raffaelli M, Lubrano D, Gramatica L. Complications of laparoscopic adrenalectomy: results of 169 consecutive procedures. *World J Surg.* 2000;24(11):1342-1346. doi:10.1007/s002680010222
36. Walz MK, Alesina PF, Wenger FA, et al. Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy--results of 560 procedures in 520 patients. *Surgery.* 2006;140(6):943-950. doi:10.1016/j.surg.2006.07.039
37. Goitein D, Mintz Y, Gross D, Reissman P. Laparoscopic adrenalectomy: ascending the learning curve. *Surg Endosc.* 2004;18(5):771-773. doi:10.1007/s00464-003-8830-5
38. Barczyński M, Konturek A, Gołkowski F, et al. Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy: a comparison between the initial experience in the invention phase and introductory phase of the new surgical technique. *World J Surg.* 2007;31(1):65-71. doi:10.1007/s00268-006-0083-8
39. Brandao LF, Autorino R, Zargar H, et al. Robot-assisted laparoscopic adrenalectomy: step-by-step technique and comparative outcomes. *Eur Urol.* 2014;66(5):898-905. doi:10.1016/j.eururo.2014.04.003
40. Tang K, Li H, Xia D, et al. Robot-assisted versus laparoscopic adrenalectomy: a systematic review and meta-analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2015;25(3):187-195. doi:10.1089/lap.2014.0431
41. Economopoulos KP, Mylonas KS, Stamou AA, et al. Laparoscopic versus robotic adrenalectomy: A comprehensive meta-analysis. *Int J Surg.* 2017;38:95-104. doi:10.1016/j.ijsu.2016.12.118

Recepționat – 18.07.2025, acceptat pentru publicare – 12.08.2025

Autor corespondent: Tatiana Braescu, e-mail: braescu.tatiana1982@gmail.com

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

Declarația de finanțare: Autorul declară lipsa de finanțare.

Citare: Braescu T. Oportunități și contraverse în chirurgia suprarenalelor [Opportunities and controversies in adrenal surgery]. *Arta Medica.* 2025;95(2):13-18.



DOI: 10.5281/zenodo.17508640

UDC: 616-006.448-052:[316.6+159.9]

EVALUAREA CALITĂȚII VIEȚII LA PACIENȚII CU MIELOM MULTIPLU

EVALUATION OF QUALITY OF LIFE AMONG PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA

Gheorghe Buruiană^{1,2}, asist. univ., **Leonid Chișlaru**³, dr. în șt. med., conf. cerc., **Andrei Oлару**^{1,2}, asist. univ., **Mihaela Siromeatnicov**^{1,4}, asist. univ.

¹ Catedra de ortopedie și traumatologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova;

² Institutul Oncologic din Moldova, Chișinău, Republica Moldova;

³ Academia de Științe din Moldova, Chișinău, Republica Moldova;

⁴ Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova.

Rezumat

Obiective. Elaborarea unei sinteze narative a chestionarelor, utilizate cel mai frecvent pentru evaluarea calității vieții legată de sănătate, la pacienții cu mielom multiplu.

Metode. Au fost studiate publicațiile științifice din bazele de date PubMed, HINARI, SpringerLink, NCBI și Medline privind cele mai frecvent utilizate instrumente pentru evaluarea calității vieții legată de sănătate la pacienții cu mielom multiplu, folosind cuvintele cheie: „mielom multiplu”, „calitatea vieții legată de sănătate”, „chestionar de evaluare a calității vieții”, „rezultate raportate de pacient”. Au fost selectate 28 de surse bibliografice relevante, reprezentative pentru materialele publicate la tema acestui articol de sinteză.

Rezultate. Implementarea unor instrumente de evaluare obiective, standardizate și uniforme pentru cuantificarea cu acuratețe a simptomelor la pacienții cu mielom multiplu sunt esențiale pentru o gestionare eficientă a simptomelor și o planificare exactă a intervențiilor. Chestionarul EORTC QLQ-C30 este instrumentul universal de evaluare a rezultatelor raportate de pacient, cel mai frecvent utilizat pentru a evalua calitatea vieții la persoanele cu mielom multiplu. Printre instrumentele specifice mielomului multiplu, chestionarele EORTC QLQ-MY20, FACT-MM și MDASI-MM sunt cele mai utilizate.

Concluzii. Evaluarea calității vieții pacienților cu mielom multiplu a devenit din ce în ce mai importantă în țările dezvoltate economic. Aceste măsurători devin un obiectiv primar, o parte actuală și integrantă a studiilor clinice cu medicamente noi și un factor important pentru luarea deciziilor în domeniul politicilor de sănătate. Există încă necesitatea de perfecționare a chestionarelor existente și elaborarea scalelor noi de înaltă calitate pentru mielomul multiplu, bazate pe punctele forte și punctele slabe ale instrumentelor existente.

Cuvinte-cheie: mielom multiplu, calitatea vieții legată de sănătate, chestionar de evaluare a calității vieții, rezultate raportate de pacient

Summary

Objectives. To develop a narrative synthesis of the most frequently used questionnaires for assessing health-related quality of life in patients with multiple myeloma.

Methods. Scientific publications from the databases PubMed, HINARI, SpringerLink, NCBI and Medline were reviewed regarding the most commonly used instruments for evaluating health-related quality of life in patients with multiple myeloma, using the following keywords: “multiple myeloma”, “health-related quality of life”, “quality of life assessment questionnaire”, “patient-reported outcomes”. A total of 28 relevant bibliographic sources were selected, representative of the published materials related to the topic of this review article.

Results. The implementation of objective, standardized, and uniform assessment instruments to accurately quantify symptoms in patients with multiple myeloma is essential for effective symptom management and precise intervention planning. The EORTC QLQ-C30 questionnaire is the universal patient-reported outcome assessment tool and the most frequently applied instrument for evaluating quality of life in individuals with multiple myeloma. Among multiple myeloma-specific instruments, the EORTC QLQ-MY20, FACT-MM, and MDASI-MM questionnaires are the most widely used.

Conclusions. The evaluation of quality of life in patients with multiple myeloma has become increasingly important in economically developed countries. These measurements are becoming a primary objective, a current and integral component of clinical trials with new drugs, and an important factor in health policy decision-making. There remains a need for the refinement of existing questionnaires and the development of new high-quality scales for multiple myeloma, based on the strengths and limitations of current instruments.

Keywords: multiple myeloma, health-related quality of life, quality of life assessment questionnaire, patient-reported outcomes

Introducere

Incidența globală anuală a mielomului multiplu (MM) este de 2,1 la 100.000 de persoane. La nivel mondial, ratele de incidență a maladiei variază semnificativ, cu cele mai mari rate observate în regiunile industrializate din Europa de

Vest, America de Nord și Australia (incidența standardizată după vârstă 4,6-5,8 cazuri la 100.000 locuitori) și cele mai mici rate în regiunile din Africa și Asia Centrală (0,4-0,9 cazuri la 100.000 locuitori) [1]. MM reprezintă 1-1,8% din neoplazmele maligne, 3% din tumorile maligne osoase și 10-

15% din afecțiunile maligne hematologice. Maladia cauzează circa 20% din decesele prin boli hematologice maligne și 2% din decesele de cancer [1, 2].

În pofida progresului uriaș din ultimele 2-3 decenii în domeniul studiului biologiei și tratamentului MM cu o creștere substanțială a supraviețuirii pacienților, maladia rămâne în mare parte incurabilă, iar pacienții se confruntă cu o serie de tratamente, evenimente și simptome legate de boală, care le influențează negativ calitatea vieții legată de sănătate [2-6].

Întrucât traiectoria bolii la mulți pacienți cu MM s-a schimbat în direcția unui model cronic, cu perioade stabile sau inactive, în ultimele decenii a existat un interes din ce în ce mai mare pentru includerea indicatorilor calității vieții legată de sănătate pentru a evalua efectele afecțiunii și/sau terapiilor asupra sănătății unei persoane pe termen lung [7-10]. Pacienții cu MM experimentează o varietate de evenimente și simptome legate de boală, cum ar fi distrugerea osoasă care duce la durere, reducerea înălțimii, modificări ale formei corpului și insuficiență medulară, insuficiență renală, imunodeficiență, precum și povara psihosocială a unui diagnostic de cancer. În comparație cu pacienții cu alte tipuri de cancer hematologic, pacienții cu MM au o calitate scăzută a vieții și dereglări psihologice semnificative clinic pe tot parcursul bolii. Acest fapt poate fi legat de durerile osoase, fracturile patologice și infecțiile recurente datorate funcției imunitare afectate, toxicității legate de tratament și răspunsului la tratament [8, 9, 11, 12].

MM, fiind un cancer hematologic incurabil și progresiv, afectează domeniile fizic, psihologic și social ale calității vieții. Deciziile de tratament sunt ghidate tot mai mult de problemele calității vieții, creând o necesitate de monitorizare a acesteia în practica clinică [4, 13, 14].

În contextul celor expuse, **scopul studiului** actual este elaborarea unei sinteze narative a celor mai importante chestionare, utilizate cel mai frecvent pentru evaluarea calității vieții legată de sănătate la pacienții cu mielom multiplu.

Material și metode

Au fost căutate articole științifice în bazele de date PubMed, HINARI, SpringerLink, NCBI și Medline, folosind cuvinte-cheie precum „mielom multiplu” în combinație cu termeni referitori la „calitatea vieții legată de sănătate”, „chestionare de evaluare” și „rezultate raportate de pacient”.

Au fost aplicate filtre pentru articole în limba engleză, cu text integral disponibil, publicate între 2000 și 2025. Ulterior analizei titlurilor și rezumatelor, au fost selectate lucrări originale, editoriale, articole de sinteză și meta-analize relevante pentru tema abordată.

Pentru a completa selecția, s-au verificat și listele bibliografice ale articolelor identificate, în vederea descoperirii unor surse suplimentare relevante.

Informațiile colectate au fost clasificate și sintetizate, urmărind identificarea celor mai utilizate și eficiente chestionare pentru evaluarea calității vieții la pacienții cu mielom multiplu.

Studiile care nu corespundeau scopului lucrării, cele

inaccesibile integral sau duplicate au fost excluse.

Rezultate și discuții

Aplicând criteriile de selecție în bazele de date PubMed, Hinari, SpringerLink, NCBI și Medline, au fost identificate 210 articole relevante tematicii evaluării calității vieții la pacienții cu mielom multiplu.

După analiza titlurilor și conținutului, 28 de publicații au fost selectate ca fiind în concordanță cu obiectivele studiului și incluse în bibliografia finală.

Articolele fără legătură directă cu subiectul, sau inaccesibile integral online sau prin resursele disponibile instituțional (inclusiv HINARI și biblioteca USMF „Nicolae Testemițanu”), au fost excluse.

Calitatea vieții poate fi definită în multe feluri. Ca termen general, este utilizată pentru a indica bunăstarea oamenilor și a societăților. Mediul unei persoane, sănătatea fizică și psihică, educația, recrearea, bunăstarea socială, libertatea, drepturile omului și fericirea sunt, de asemenea, factori semnificativi [2, 7, 14].

Organizația Mondială a Sănătății definește calitatea vieții ca „percepția indivizilor asupra poziției lor în viață în contextul culturii și sistemelor de valori în care trăiesc, și în relație cu obiectivele, așteptările, standardele și preocupările sale. Este un concept larg afectat într-un mod complex de sănătatea fizică a persoanei, starea psihologică, nivelul de independență, relațiile sociale și relația acestora cu caracteristicile esențiale ale mediului ambiant”. Deoarece boala și tratamentul acesteia afectează bunăstarea psihologică, socială și economică, precum și integritatea biologică a indivizilor, orice definiție ar trebui să cuprindă totul, permițând delimitarea componentelor individuale [2, 7, 14].

Calitatea vieții legată de sănătate este definită ca un „concept care se referă la percepția generală a pacientului cu privire la efectul bolii și tratamentului asupra fizicului, aspectelor psihologice și sociale ale vieții”. Acesta este un concept multidimensional care măsoară satisfacția și bunăstarea pacientului în diferite domenii ale vieții [2, 7, 14].

Conform rezultatelor studiilor recente, factorii determinanți ai calității vieții și a satisfacției la pacienții cu MM sunt: severitatea și tipul simptomelor, evenimentele adverse legate de tratament, capacitatea de a participa la activitățile zilnice, sarcina financiară, accesul la centrele de tratament și confortul tratamentului [6].

Problemele legate de MM, cum ar fi durerea, oboseala, inconveniențele induse de fracturile osoase, efectele secundare ale diferitelor tipuri de tratament utilizate pentru a controla maladia (infecțiile, neuropatia, tromboza, insuficiența renală, anemia, osteonecroza maxilarului, mucozitele), dar și intervențiile chirurgicale, reduc semnificativ calitatea vieții. Mediul social și economic al pacienților, participarea acestora în activitatea profesională, limitarea activității fizice, dificultățile financiare, schimbările în familie au un impact semnificativ asupra modificărilor stilului și calității vieții pacienților. Stigmatul afecțiunilor cronice și malignității contribuie, de asemenea, la dezvoltarea depresiei, influențând astfel calitatea vieții [15, 16].

Concomitent cu creșterea duratei bolii, calitatea vieții legată de sănătate la pacienții cu MM se deteriorează și ameliorările devin tot mai rare și mai limitate. Dimpotrivă, intervalul mai lung fără tratament a fost semnificativ asociat cu o calitate a vieții legată de sănătate mai bună [14]. Astfel, calitatea vieții legată de sănătate este în centrul atenției și a devenit un factor de prognostic – o calitate mai bună a vieții prevede un prognostic mai bun [2].

Însă, pentru evaluarea explicită și obiectivă a calității vieții sunt necesare instrumente validate. Actualmente dispunem de două categorii de instrumente de măsurare a calității vieții legată de sănătatea pacienților cu cancer. Chestionarele concepute special pentru boală explorează repercusiunile celor mai tipice simptome și efecte secundare și sunt adecvate pentru compararea diferitelor modalități de tratament sau modificări la pacienți. Instrumentele generice sunt aplicabile oricărei populații și sunt mai potrivite pentru studiile care urmăresc să constate repercusiunea bolii asupra calității vieții legată de sănătate, luând ca referință populația generală [2, 14].

Chestionarele generice sunt dezvoltate pentru a evalua calitatea vieții într-o populație diversă, cu sau fără boli cronice. Deși aceste instrumente sunt utilizate pentru a evalua calitatea vieții în multe grupuri de boli, este posibil să nu fie suficient de sensibile pentru a identifica modificările calității vieții într-o anumită maladie. Datele pot fi utilizate pentru a compara sarcina de boală a unei anumite afecțiuni cu cea a altor boli cronice și martorii sănătoși [2, 10, 17].

Instrumentele importante de măsurare a calității vieții pacienților, utilizate frecvent la nivel internațional, sunt Profilul de sănătate Nottingham (NHP), ancheta de sănătate SF-36, sistemul de evaluare funcțională a terapiei bolilor cronice (FACIT), evaluarea funcțională a terapiei pentru cancer (FACT) și scala specifică pentru MM (FACT-MM), chestionarul EuroQOL (EQ-5D), chestionarul WHOQOL și chestionarul Organizației Europene pentru Cercetarea și Tratamentul Cancerului (EORTC) – EORTC QLQ-C30 și modulul său specific pentru MM – EORTC QLQ-MY24/MY20 [2, 5, 9, 10, 13, 15, 18, 19, 20].

Chiar dacă niciun instrument nu este complet în ceea ce privește preocupările centrate pe pacient, evaluarea a indicat că chestionarul EORTC QLQ-C30 are o „validare psihometrică extinsă, urmat de modulul său specific MM EORTC QLQ-MY24/MY20” [2]. Aceste chestionare sunt instrumente specifice bolii, tradiționale, fiabile, validate în multe țări, concepute pentru a evalua scalele funcționale, scalele simptomelor, starea globală de sănătate și impactul financiar [2, 3, 4, 5, 10, 11, 12, 16, 21].

EORTC QLQ-C30, elaborat în 1993, este un chestionar de autoevaluare multidimensională cu 30 de itemi pentru a evalua calitatea vieții legată de sănătate, specifică cancerului. EORTC QLQ-C30 încorporează 9 scale cu mai multe articole: 5 scale funcționale (fizică, de rol, cognitivă, emoțională și socială), 3 scale de simptome (oboseală, durere și greață/vome), o scală a stării globale de sănătate și calitate a vieții și 6 elemente individuale (constipație, diaree, insomnie, dispnee, inapetență și impactul financiar). Chestionarul este disponibil în peste 120 de limbi. Scorurile la acest chestionar

variază de la 0 la 100 puncte. Scorurile mai mari pentru „scalele de simptome” și „itemii individuali” reprezintă o simptomatologie semnificativă, iar scorurile mai mari ale „stării globale de sănătate” și „scalele funcționale” au fost asociate cu răspuns bun la tratament, capacitate funcțională mai performantă, rată redusă de evenimente adverse și durată mai lungă a tratamentului [5, 11, 12, 15, 17, 18, 20, 22].

Modulul EORTC specific MM a fost dezvoltat în 1999 (EORTC QLQ-MY24) și revizuit în 2007 (EORTC QLQ-MY20) pentru a aborda în mod specific problemele și aspectele individuale ale calității vieții la pacienții cu MM în ultima săptămână, care variază în funcție de stadiul bolii și modalitatea de tratament (intervenție chirurgicală, chimioterapie, radioterapie și tratament hormonal). Chestionarul EORTC QLQ-MY20 a fost utilizat în studii intervenționale și observaționale, iar aplicarea în studiile clinice a crescut în timp. EORTC QLQ-MY20 este compus din 20 de itemi care abordează 4 domenii ale calității vieții legată de sănătate specifice MM: simptome ale bolii (dureri osoase, dureri de spate, dureri de șold, dureri de braț sau umăr, dureri toracice și dureri care se intensifică odată cu activitatea), efecte secundare ale tratamentului (somnolență, sete, senzație de rău, xerostomie, căderea părului, parestezii la nivelul membrelor, agitație, pirozis și dureri oculare), perspectiva viitoare (îngrijorarea cu privire la moarte și sănătate în viitor și gândul la maladie), imaginea corporală (atractivitatea fizică). Astfel, 16 articole sunt legate de simptome fizice și efecte secundare și 4 – de imaginea corpului și perspectiva viitoare. O constatare comună notabilă printre toate instrumentele care evaluează rezultatele legate de pacient este includerea minimă a elementelor emoționale, psihologice și socio-economice. Scorurile la acest chestionar variază de la 0 la 100 puncte. Scoruri mari pentru „simptomele bolii” și „efectele secundare ale tratamentului” reprezintă un nivel ridicat de simptomatologie și scoruri mari la „perspectivele de viitor” și „imaginea corpului” reflectă rezultate mai bune [3, 4, 5, 6, 10, 11, 12, 14, 17, 20, 21].

Analiza comparativă a chestionarelor EORTC a constatat că scorurile globale ale stării de sănătate a chestionarului EORTC QLQ-C30 au corelat bine cu cei 4 itemi ai chestionarului EORTC QLQ-MY20 [5, 17].

Cea mai utilizată scală a calității vieții în cazul MM este EORTC QLQ-MY20, care este cuprinzătoare, tradusă și utilizată în multe țări. Chestionarul este dezvoltat în baza modulului EORTC QLQ-C30 și este frecvent combinat cu acest chestionar. Aplicarea chestionarului EORTC QLQ-MY20 a constatat că persoanele cu MM au o calitate a vieții scăzută, strâns legată de starea lor fizică, depresie și anxietate, stadiul și diagnosticul precoce al bolii [10, 21].

În anul 2012 a fost elaborat chestionarul Evaluarea Funcțională a Terapiei pentru Cancer specifică pentru MM (FACT-MM – *Functional Assessment of Cancer Therapy - Multiple Myeloma*), pentru a evalua starea de sănătate și calitatea vieții pacienților în săptămâna precedentă. Modulul constă din 14 itemi care evaluează simptomele fizice ale bolii, inclusiv dureri osoase, dureri fizice, fatigabilitate, dificultăți de mers și creștere în greutate. Simptomele sunt raportate pe o scală de 0-4 puncte cu un scor mai mare care

indică o severitate mai gravă. Datorită complexității sale și concentrației pe simptomele psihiatrice, FACT-MM este cel mai popular instrument de evaluare a calității vieții pentru pacienții cu MM după EORTC QLQ-MY20 [10, 14, 23].

Inventarul de simptome MD Anderson – modulul Mielomul Multiplu (MDASI-MM – *M.D. Anderson Symptom Inventory Multiple Myeloma Module*) este o versiune specifică a MDASI, elaborat în 2013 pentru a evalua severitatea simptomelor și interferența acestora cu viața de zi cu zi în ultimele 24 de ore la persoanele cu MM. Instrumentul a fost conceput pentru a fi administrat ușor și a solicita pacienților să evalueze 26 de itemi: 13 elemente privind severitatea simptomelor principale (durere, fatigabilitate, greață, insomnie, disconfort emoțional, dificultăți de respirație, dificultăți de amintire, inapetență, somnolență, xerostomie, tristețe, vome și parestezii), 7 simptome specifice MM (dureri osoase, slăbiciune musculară, durere la nivelul gurii/gâtului, erupții cutanate, dificultăți de concentrare, constipație, diaree) și 6 elemente de interferență (activitate generală, dispoziție, muncă, relațiile cu alte persoane, mersul pe jos și bucuria vieții) [10, 24, 25, 26].

MDASI-MM poate fi utilizat pentru a obține 3 scoruri: scorul mediu de bază (13 scoruri MDASI pentru simptome de bază), severitatea medie (13 elemente de bază plus 7 elemente specifice MM) și interferența medie (6 articole de interferență). Articolele de interferență pot fi subdivizate în funcție de activitatea medie (interferența cu munca, activitatea generală și mersul pe jos) și dimensiunile legate de dispoziție (interferența cu relațiile cu oamenii, bucuria vieții și dispoziția). Fiecare element este evaluat pe o scală de la 0 la 10 puncte, unde 0 indică „fără simptome” sau „fără disconfort”, iar 10 reprezintă „cel mai rău disconfort imaginabil” sau „distres total”. Severitatea simptomelor este clasificată ca 0 (niciuna), 1-4 (ușoară), 5-6 (moderată) sau 7-10 (severă) [24, 25].

Scorul MDASI-MM este un instrument valid, fiabil, cuprinzător și concis, care corelează excelent cu subscale celor 2 instrumente EORTC (QLQ-C30 QLQ-MY20). Posedă o capacitate puternică de a distinge diferite grupuri de pacienți din punct de vedere clinic, sensibilitate sporită în detectarea modificărilor stării de performanță a pacienților și fiabilitate ridicată. Spre deosebire de EORTC QLQ-MY20 și FACT-MM, care includ evaluarea simptomelor, dar au fost dezvoltate pe baza unui cadru al calității vieții legate de sănătate, MDASI-MM a fost dezvoltat pe baza unui cadru de evaluare a simptomelor și este o scală exactă de evaluare a simptomelor. MDASI-MM permite măsurarea repetată a severității simptomelor pacientului, oferind un avantaj suplimentar pentru studiile longitudinale [10, 24].

Cel mai frecvent utilizat chestionar pentru a calcula utilitatea stării de sănătate este chestionarul EQ-5D (*EuroQol-5D*), un chestionar simplu care poate fi aplicat la pacienții cu orice tip de afecțiune [17]. Chestionarul EQ-5D, implementat în 1990, este un chestionar autoadministrat, format din 5 dimensiuni (mobilitate, îngrijire personală, durere, activități obișnuite și anxietate/depresie) și o scală de evaluare a stării de sănătate. Fiecare dimensiune are trei niveluri de severitate corespunzătoare gradului de probleme:

„niciuna”, „moderată” și „severă”. Chestionarul reflectă trei domenii: sănătatea fizică, funcționarea socială și sănătatea mintală. Scorurile chestionarului EQ-5D corelează cu scorurile calității vieții legate de sănătate din chestionarele EORTC QLQ-C30 și EORTC QLQ-MY20 [10, 17].

În 1991 a fost dezvoltat Sistemul de evaluare a simptomelor din Edmonton – ESAS (*Edmonton Symptom Assessment System*), care evaluează incidența și severitatea simptomelor fizice și mentale la pacienții cu cancer avansat și paliativ. Chestionarul este simplu, ușor de efectuat și are 9 simptome obligatorii, cum ar fi disconfortul, fatigabilitate, greață și inapetența, plus un simptom opțional [10].

Evaluările calității vieții în studiile clinice sunt foarte modeste. Există date limitate privind impactul terapiei la pacienții cu MM asupra calității vieții. Calitatea vieții legată de sănătate a pacientului cu MM oglindește activitatea bolii și profunzimea răspunsului: ameliorare în cazul terapiei de succes și agravare la momentul progresării maladiei [2, 14, 22].

Atât durata tratamentului, cât și varietatea agenților utilizați în tratament afectează semnificativ calitatea vieții pacienților cu MM. Importanța managementului efectelor secundare ale tratamentului, împreună cu administrarea tratamentului simptomatic adecvat au fost evidențiate ca factori eficienți în ceea ce privește calitatea vieții pacienților cu MM [20].

Majoritatea studiilor care au implicat agenți imuno-modulatori (talidomidă și lenalidomidă) pentru tratamentul inițial al pacienților cu MM nou diagnosticat au observat o ameliorare a scorului global de sănătate al chestionarului EORTC QLQ-C30 odată cu inițierea terapiei. Unele studii care au utilizat tratamentul de inducție pe bază de bortezomib au evidențiat o deteriorare inițială a scorului global de sănătate urmată de ameliorarea sănătății globale [14].

Durerea a fost redusă și activitatea fizică s-a ameliorat pe parcursul perioadei de urmărire post-transplant. Transplantul autolog de celule stem combinat cu doză redusă de melfalan a fost bine tolerat cu un nivel scăzut de toxicitate, deși a existat o reducere tranzitorie a calității vieții în timpul transplantului. Urmărirea post-transplant a constatat o ameliorare importantă a calității vieții legată de sănătatea generală, care reflectă semnificativ rezultatul afecțiunii [15].

Pacienții care au administrat tratament de întreținere cu inhibitori ai proteazomului (lenalidomidă, ixazomib) au avut cea mai pronunțată ameliorare a scorului global de sănătate și a funcționării fizice. Există o deteriorare tranzitorie a calității vieții legată de sănătate asociată cu terapia cu doze mari și transplantul autolog de celule stem [14].

Pacienții cu MM recidivant sau refractar tratați cu lenalidomidă pe termen lung au raportat îmbunătățiri relevante clinic ale unor scoruri ale calității vieții și ale simptomelor, indiferent de răspunsul la tratament [15].

Aproximativ jumătate dintre pacienții cu MM participanți la cursul de reabilitare au avut probleme moderate până la severe în calitatea vieții. Simptomele cel mai frecvent raportate au fost calitatea globală a vieții, funcționarea rolului, oboseala, durerea, neuropatia periferică și activitatea fizică. Durerea și oboseala au fost ambele extrem de coerente

cu afectarea activității fizice, iar aceste două simptome au explicat majoritatea deficiențelor calității vieții legată de sănătate. În general, participanții cu MM în remisie nu au raportat nicio schimbare în calitatea vieții legată de sănătate după programul de reabilitare de 12 săptămâni [8].

MM este asociat cu afectarea calității vieții legată de sănătate, care se deteriorează cu fiecare linie de terapie ulterioară [22, 27]. Ameliorare semnificativă și medie ale calității vieții legată de sănătate au fost raportate în timpul tratamentelor de primă linie. Nu au fost constatate modificări benefice sau deteriorări clinice ale scorurilor calității vieții globale sau ale fatigabilității în timpul tratamentului pentru recidive [28].

Așadar, există date limitate ale calității vieții legată de sănătate la pacienții cu MM. În general, calitatea vieții legată de sănătatea pacientului cu MM oglindește activitatea bolii și profunzimea răspunsului la tratament: ameliorarea cu terapia de succes și agravarea la momentul progresării maladiei. Există o deteriorare tranzitorie a calității vieții legată de sănătate asociată cu doze mari de medicamente și transplant autolog de celule stem. Lenalidomida administrată ca tratament de susținere nu este asociată cu deteriorarea calității vieții legată de sănătate [14].

Concluzii

1. Implementarea unor instrumente de evaluare obiective, standardizate și uniforme pentru cuantificarea cu acuratețe a simptomelor la pacienții cu mielom multiplu sunt esențiale pentru o gestionare eficientă a simptomelor și o planificare exactă a intervențiilor.

2. Chestionarul EORTCQLQ-C30 este instrumentul universal de evaluare a rezultatelor raportate de pacient, cel mai frecvent utilizat pentru a evalua calitatea vieții la persoanele cu mielom multiplu. Printre instrumentele specifice mielomului multiplu, chestionarele EORTC QLQ-MY20, FACT-MM și MDASI-MM sunt cele mai utilizate.

3. Evaluarea calității vieții pacienților cu mielom multiplu a devenit din ce în ce mai importantă în țările dezvoltate economic. Aceste măsurători devin un obiectiv primar, o parte actuală și integrantă a studiilor clinice cu medicamente noi și un factor important pentru luarea deciziilor în domeniul politicilor de sănătate.

4. Cercetările au arătat că instrumentele de evaluare a rezultatelor raportate de pacienții cu mielom multiplu se află într-o fază exploratorie. Există încă necesitatea de perfecționare a chestionarelor existente și elaborarea scalelor noi de înaltă calitate pentru mielomul multiplu, bazate pe punctele forte și punctele slabe ale instrumentelor existente.

Bibliografie

1. Tang C, Hou H, Huang K, Qiu H, Liu Y. Treatment evolution and improved survival in multiple myeloma in Taiwan. *Ann Hematol.* 2020; 99(2): 321-330. doi:10.1007/s00277-019-03858-w
2. Assessment of quality of life data in myeloma clinical trials between 2011 and 2021. *Myeloma Patients Europe (MPE): Brussels*, 2023. 44 p. Available at: <https://www.mpeurope.org/wp-content/uploads/2023/01/QoL-in-myeloma-report.pdf>
3. Forde K, Cocks K, Wells JR, McMillan I, Kyriakou C; EORTC Quality of Life Group. Use of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer multiple myeloma module (EORTC QLQ-MY20): a review of the literature 25 years after development. *Blood Cancer J.* 2023;13(1):79. doi:10.1038/s41408-023-00815-9
4. Malta JS, Silveira LP, Drummond PLM, et al. Validity and reliability of the QLQ-MY20 module for assessing the health-related quality of life in Brazilians with multiple myeloma. *Curr Med Res Opin.* 2021;37(7):1163-1169. doi:10.1080/03007995.2021.1929136
5. Mols F, Oerlemans S, Vos AH, et al. Health-related quality of life and disease-specific complaints among multiple myeloma patients up to 10 yr after diagnosis: results from a population-based study using the PROFILES registry. *Eur J Haematol.* 2012;89(4):311-319. doi:10.1111/j.1600-0609.2012.01831.x
6. Seitzler S, Finley-Oliver E, Simonelli C, Baz R. Quality of life in multiple myeloma: considerations and recommendations. *Expert Rev Hematol.* 2019;12(6):419-424. doi:10.1080/17474086.2019.1613886
7. Gadó K, Domján G. Quality of Life Issues of Patients with Multiple Myeloma. In: *Multiple Myeloma - A Quick Reflection on the Fast Progress* (ed. Hajek R). InTech, 2013, 275-288. doi:10.5772/56515. ISBN 978-953-51-1083-5
8. Nielsen LK, Larsen RF, Jarlbaek L, Möller S, Jespersen E. Health-related quality of life in patients with multiple myeloma participating in a multidisciplinary rehabilitation program. *Ann Hematol.* 2021;100(9):2311-2323. doi:10.1007/s00277-020-04356-0
9. Royle KL, Gregory WM, Cairns DA, et al. Quality of life during and following sequential treatment of previously untreated patients with multiple myeloma: findings of the Medical Research Council Myeloma IX randomised study. *Br J Haematol.* 2018;182(6):816-829. doi:10.1111/bjh.15459
10. Wang T, Lu Q, Tang L. Assessment tools for patient-reported outcomes in multiple myeloma. *Support Care Cancer.* 2023;31(7):431. Published 2023 Jun 30. doi:10.1007/s00520-023-07902-4
11. Graça Pereira M, Ferreira G, Pereira M, et al. Validation of the Quality of Life Multiple Myeloma Module Questionnaire (QLQ-MY20) in Portuguese myeloma patients. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2019;28(5):e13128. doi:10.1111/ecc.13128
12. Kontodimopoulos N, Samartzis A, Papadopoulos AA, Niakas D. Reliability and validity of the Greek QLQ-C30 and QLQ-MY20 for measuring quality of life in patients with multiple myeloma. *ScientificWorldJournal.* 2012;2012:842867. doi:10.1100/2012/842867
13. Osborne TR, Ramsenthaler C, de Wolf-Linder S, et al. Understanding what matters most to people with multiple myeloma: a qualitative study of views on quality of life. *BMC Cancer.* 2014;14:496. Published 2014 Jul 9. doi:10.1186/1471-2407-14-496
14. Nielsen LK, Abildgaard N, Jarden M, Klausen TW. Methodological aspects of health-related quality of life measurement and analysis in patients with multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2019;185(1):11-24. doi:10.1111/bjh.15759
15. Cömert M, Güneş AE, Sahin F, Saydam G. Quality of life and supportive care in multiple myeloma. *Turk J Haematol.* 2013;30(3):234-246. doi:10.4274/Tjh.2012.0192

16. Korde N, Tavitian E, Mastey D, et al. Association of patient activity bio-profiles with health-related quality of life in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a prospective observational cohort study. *EClinicalMedicine*. 2023;57:101854. doi:10.1016/j.eclinm.2023.101854
17. Proskorovsky I, Lewis P, Williams CD, et al. Mapping EORTC QLQ-C30 and QLQ-MY20 to EQ-5D in patients with multiple myeloma. *Health Qual Life Outcomes*. 2014;12:35. doi:10.1186/1477-7525-12-35
18. Saha V. Quality of life in patients with multiple myeloma: early rehabilitation is need of the hour. *Int J Sci Rep*. 2022;8(2):43-52. doi:10.18203/issn.2454-2156. IntJSciRep20220102
19. Fischer JK. Evaluation of health-related quality of life in patients with multiple myeloma by using standardized questionnaires of the EORTC. Dissertation thesis. Würzburg, 2022. 251 p. doi:10.25972/OPUS-31662
20. Gemici A, Serin İ, Erol V, Doğu M, İnce İ, Eren R et al. Quality of Life Assessment with EORTC QLQ in Patients with Multiple Myeloma: Multicenter Study. *Forbes J Med*. 2022;3(2):165-172. doi:10.4274/forbes.galenos.2022.04274
21. Ahmadzadeh A, Yekaninejad MS, Saffari M, Pakpour AH, Aaronson NK. Reliability and Validity of an Iranian Version of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Patients with Multiple Myeloma: the EORTC QLQ-MY20. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(1):255-259. doi:10.7314/apjcp.2016.17.1.255
22. Engelhardt M, Ihorst G, Singh M, et al. Real-World Evaluation of Health-Related Quality of Life in Patients With Multiple Myeloma From Germany. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021;21(2):e160-e175. doi:10.1016/j.clml.2020.10.002
23. Wagner LI, Robinson D Jr, Weiss M, et al. Content development for the Functional Assessment of Cancer Therapy-Multiple Myeloma (FACT-MM): use of qualitative and quantitative methods for scale construction. *J Pain Symptom Manage*. 2012;43(6):1094-1104. doi:10.1016/j.jpainsymman.2011.06.019
24. Jones D, Vichaya EG, Wang XS, et al. Validation of the M. D. Anderson Symptom Inventory multiple myeloma module. *J Hematol Oncol*. 2013;6:13. Published 2013 Feb 5. doi:10.1186/1756-8722-6-13
25. Wang T, Chen W, Lin Y, et al. Psychometric properties of the Chinese version of the M.D. Anderson symptom Inventory-Multiple Myeloma Module: a translation and validation study. *BMC Cancer*. 2025;25(1):640. doi:10.1186/s12885-025-14054-7
26. Cleeland CS, Mendoza TR, Wang XS, et al. Assessing symptom distress in cancer patients: the M.D. Anderson Symptom Inventory. *Cancer*. 2000;89(7):1634-1646. doi:10.1002/1097-0142(20001001)89:7<1634::aid-cnrcr29>3.0.co;2-v
27. Fleischer A, Zapf L, Allgaier J, et al. A patient survey indicates quality of life and progression-free survival as equally important outcome measures in multiple myeloma clinical trials. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2023;149(14):12897-12902. doi:10.1007/s00432-023-05137-8
28. Nielsen LK, Jarden M, Andersen CL, Frederiksen H, Abildgaard N. A systematic review of health-related quality of life in longitudinal studies of myeloma patients. *Eur J Haematol*. 2017;99(1):3-17. doi:10.1111/ejh.12882

Recepționat – 21.07.2025, acceptat pentru publicare – 14.08.2025

Autor corespondent: Gheorghe Buruiană, e-mail: gheorghe.buruiana@usmf.md

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

Declarația de finanțare: Autorii declară lipsa de finanțare.

Citare: Buruiană G, Chișlaru L, Olaru A, Sîrmeatnicov M. Evaluarea calității vieții la pacienții cu mielom multiplu [Evaluation of quality of life among patients with multiple myeloma]. *Arta Medica*. 2025;95(2):19-24.



DOI: 10.5281/zenodo.17508710

UDC: 616.42-006.441-08:575

ACTUALITĂȚI ÎN TRATAMENTUL LIMFOMULUI DIFUZ CU CELULE MARI B: SCHIMBAREA PARADIGMEI DE TRATAMENT

UPDATES IN THE TREATMENT OF DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA: CHANGING THE TREATMENT PARADIGM

Victor Tomacinschii^{1,2}, Cristina Dudnic², Sanda Buruiană¹, Maria Robu¹

¹ Disciplina de hematologie, Departament Medicină internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova;

² Departament Hematologie, IMSP Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova.

Rezumat

Obiective. Limfomul difuz cu celule B mari (LDCMB) este cea mai frecventă formă de limfom non-Hodgkin, caracterizată printr-o heterogenitate clinică, genetică și evolutivă importantă. Scopul acestui articol este de a sintetiza cele mai recente evoluții în tratamentul LDCMB, atât în prima linie, cât și în recăderi, și de a evidenția necesitățile clinice nesatisfăcute ale pacienților.

Metode. A fost realizată o analiză a literaturii recente prin consultarea bazelor de date științifice (PubMed, HINARI, Google Scholar), fiind selectate studii clinice, articole de sinteză și ghiduri relevante pentru evaluarea progreselor terapeutice în LDCMB, cu accent pe terapiile de primă linie și cele utilizate în recidivă sau boală refractară.

Rezultate. Regimul R-CHOP a rămas standardul în prima linie timp de decenii, fără îmbunătățiri semnificative. Recent, adăugarea polatuzumab vedotin în schema R-pola-CHP a demonstrat o eficiență superioară față de R-CHOP în supraviețuirea fără progresie și fără evenimente. În recidivele precoce și formele refractare, terapiile CAR-T, precum axicabtagene ciloleucl și lisocabtagene maraleucl, au arătat o eficacitate mai bună decât transplantul autolog de celule stem.

Concluzii. Deși noile terapii au adus beneficii clare în anumite subgrupuri de pacienți cu LDCMB, o parte considerabilă nu răspunde adecvat. Acest fapt subliniază necesitatea continuării cercetărilor pentru îmbunătățirea strategiilor terapeutice personalizate.

Cuvinte-cheie: Limfom difuz cu celule mari B, terapie țintită, tratament, terapii emergente

Summary

Objectives. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most common type of non-Hodgkin lymphoma, characterized by substantial clinical, genetic, and biological heterogeneity. This review aims to summarize recent advances in the management of DLBCL, both in the frontline setting and in relapsed/refractory disease, and to highlight the unmet clinical needs that persist despite therapeutic progress.

Methods. A comprehensive literature review was conducted using medical databases including PubMed, HINARI, and Google Scholar. The analysis focused on randomized clinical trials, systematic reviews, and current treatment guidelines evaluating standard regimens and emerging therapies for DLBCL, particularly in first-line therapy and relapse management.

Results. The R-CHOP regimen has remained the frontline standard for over two decades, with limited improvements in outcomes. However, the incorporation of polatuzumab vedotin into the R-pola-CHP regimen has demonstrated superior progression-free survival and event-free survival compared to R-CHOP in newly diagnosed patients. In the setting of early relapse or refractory disease, chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapies such as axicabtagene ciloleucl and lisocabtagene maraleucl have shown greater efficacy than autologous stem cell transplantation (ASCT), offering durable responses in selected patient populations.

Conclusions. While novel therapeutic strategies have improved outcomes for certain subsets of patients with DLBCL, a significant proportion still experience treatment failure or relapse. These challenges underscore the ongoing need for research into more effective, individualized treatment approaches to optimize long-term disease control and survival.

Keywords: Diffuse large B-cell lymphoma, targeted therapy, treatment, emerging therapies

Introducere

Limfomul difuz cu celula mare B (LDCMB), este cel mai răspândit tip de limfom non-Hodgkin, însumând aproximativ 30-40% din totalul limfoamelor non-Hodgkin [1, 2]. LDCMB reprezintă un grup heterogen de limfoame cu diverse caracteristici genetice și rezultate clinice variabile în dependență de subtip. Ca și prezentare clinică pacienții de obicei se prezintă cu masa tumorală ce crește rapid, cu localizare unică sau difuză, ce poate avea localizare ganglionară sau extraganglionară. Dintre subtipurile de LDCMB cel mai

des întâlnit este NOS (*not otherwise specified*) cuprinzând 80-85% din totalul cazurilor de LDCMB. Celelalte forme de LDCMB, sunt suficient de distincte din punct de vedere al localizărilor, caracterului imunofenotipic și imunogenetic încât să fie stratificate în subforme separate de LDCMB [1].

Pentru a investiga heterogenitatea moleculară neidentificată în LDCMB, Alizadeh și colab. [3] au cercetat profilul expresiei genice (GEP) folosind ADNc microarrays. Astfel, prin separare ierarhică, s-au conturat cel puțin două grupuri distincte în LDCMB: grupul asemănător celulelor B activate

(ABC) și grupul asemănător celulelor B din centrul germinal (GCB). Această clasificare este cunoscută actualmente ca algoritmul de clasificare al LDCMB în dependență de celula de origine (COO) [4].

Efectuarea analizei prin microarray la fiecare pacient cu LDCMB e un deziderat impractic, prin urmare au fost dezvoltate diverse algoritme imunohistochimice (IHC) pentru a traduce informațiile robuste din studiile molecular-genetice despre COO într-o platformă clinică ce poate fi utilizată în rutina clinică [5, 6]. Algoritmul ce folosește datele imunohistochimice care a fost dezvoltat de Hans și colab. [6], a fost primul algoritm pe larg acceptat pentru a separa subgrupurile GCB și ABC ale LDCMB. Algoritmul se bazează pe expresiile IHC ale proteinelor CD10 (cluster de Diferențiere 10), BCL6 (B Cell Lymphoma 6) și MUM1 (Multiple Myeloma 1). Avantajul utilizării algoritmului IHC Hans este că utilizează doar trei anticorpi ușor accesibili, ceea ce l-a făcut larg acceptat în comparație cu alte algoritme dezvoltate în LDCMB pentru a-l separa în funcție de COO. Studiile au arătat că algoritmul Hans corelează bine cu rezultatele profilului de expresie a genelor și arată diferențe clare de supraviețuire între grupurile LDCMB GCB și ABC [6].

În era imunochimioterapiei aproximativ 60-70% din pacienții cu LDCMB ating remisiunea completă (RC) grație tratamentului de prima linie ce include regimuri de chimioterapie pe baza de rituximab [7]. În același timp, sunt 30-40% de pacienți care nu răspund la terapia de primă linie și alții 30-40% bolnavi care pierd răspunsul inițial dezvoltând recidiva maladiei, mulți dintre ei dezvoltând recidive precoce (în mai puțin de 12 luni de la obținerea RC) [8]. Din păcate, rezultatele tratamentului sunt nesatisfăcătoare pentru cei care eșuează la terapia de primă linie. Astfel, în populația de pacienți primar refractari, doar 30-40% răspund la terapia de salvare, care ulterior poate fi consolidată prin transplant autolog de măduvă osoasă (ASCT), dacă pacientul este eligibil. Cu regret, însă, 50% din pacienți pot dezvolta o recidivă, chiar și după ASCT [8]. Aceste rezultate au stimulat comunitatea academică să inițieze în ultimul deceniu multiple studii care să impulsioneze rezultatele tratamentului LDCMB. Astfel, printr-o analiza comparativă a recomandărilor de tratament ale LDCMB de acum 10 ani și cele actuale, se pot observa diferențe colosale în stratificarea și alegerea terapiilor în fiecare linie de tratament.

Scopul acestui articol este de a rezuma datele din literatura de specialitate și ghidurile internaționale recente, oferind o sinteză comprehensivă asupra noilor opțiuni terapeutice ce pot fi integrate în tratamentul pacienților cu LDCMB.

Material și metode

Pentru realizarea acestei sinteze narrative a fost efectuată o cercetare a literaturii științifice relevante privind limfomul difuz cu celule B mari, utilizând baze de date recunoscute precum PubMed, MedLine, Scopus, Web of Science, HINARI și Google Scholar. Căutarea s-a efectuat utilizând cuvinte-cheie precum: "DLBCL", "diffuse large B-cell lymphoma", "histopathological diagnosis", "immunohistochemistry", "molecular classification", "cell of origin", "Hans algorithm",

"double-hit lymphoma", "treatment" și "management".

Au fost selectate surse de literatură care abordează epidemiologia, clasificarea actuală OMS, tehnicile de diagnostic morfologic și imunohistochimic, profilarea genetică și factorii de prognostic relevanți în DLBCL precum și strategiile actuale de management din perioada 2018-2025. Nu s-a ținut cont de criteriu de timp în cazul unor lucrări conceptuale ce definesc puncte de cotitură în abordarea LDCMB. Au fost excluse lucrările cu date incomplete, articolele neindexate și sursele care nu respectau standardele metodologice actuale sau nu aveau acces integral. În total, au fost selectate 50 de surse bibliografice care au demonstrat relevanță științifică și actualitate pentru obiectivele acestei sinteze narrative.

Rezultate

Linia întâi de tratament

De mai bine de 20 de ani, standardul de aur în tratamentul de prima linie a pacienților cu LDCMB este regimul terapeutic R-CHOP (rituximab, ciclofosamidă, doxorubicină, vincristin, prednisolon). Multiple tentative de a augmenta rezultatele regimului R-CHOP, așa numitele regimuri X-R-CHOP, prin suplimentarea cu medicamente din diferite clase de agenți, au fost încercate pe parcursul timpului, însă nici una din aceste tentative nu s-a soldat cu rezultate notabile în creșterea supraviețuirii globale (SG) și/sau progresiei libere de boală (PLB) [9].

În ultimii 5-7 ani, au fost publicate datele studiilor multicentrice de fază II și III privind adiția Polatuzumab Vedotin care este un conjugat anticorp-medicament compus din agentul antimitotic monometil auristatin E (MMAE) conjugat covalent cu un anticorp monoclonal direcționat către CD79b. Un studiu internațional de fază 3, dublu-orb și placebo-controlat (POLARIX), a evidențiat că regimul R-Pola-CHP a obținut rezultate superioare comparativ cu R-CHOP pentru pacienții adulți cu LDCMB nou diagnosticat, având risc intermediar sau crescut. Rata de supraviețuire globală (OS) a fost de 89% în ambele grupuri, însă R-pola-CHP a demonstrat o supraviețuire fără progresie (PFS) și o supraviețuire fără evenimente (EFS) superioare comparativ cu R-CHOP. Astfel, R-pola-CHP a fost asociat cu o PFS de 77% la doi ani, în comparație cu 70% pentru R-CHOP (hazard ratio [HR] 0,73 [95% CI 0,57-0,95]); HR pentru EFS a fost de 0,75 (95% CI 0,58-0,96) [10].

O analiză de subgrup a indicat un beneficiu semnificativ al adăugării polatuzumabului la pacienții de sex masculin cu vârsta peste 60 de ani, care aveau un IPI de 3-5 și un fenotip ABC. Această activitate diferențiată în funcție de COO a fost observată în mod consistent în diverse studii clinice care au evaluat polatuzumab, nu doar în studiul POLARIX. Diferite mecanisme au fost propuse pentru a explica eficacitatea mai mare a polatuzumabului în LDCMB de tip ABC, inclusiv posibila inhibare a semnalizării BCR prin internalizarea CD79b datorată legării polatuzumabului, având în vedere dependența mai mare de BCR în LDCMB ABC. Astfel, polatuzumab ar putea acționa printr-un mecanism dublu în cazurile ABC, implicând perturbarea microtubulilor de către agentul citotoxic MMAE și abrogarea semnalizării BCR [11]. În comparație cu regimurile R-Pola-CHP și R-CHOP,

niciun alt regim sau variație a administrării R-CHOP nu a demonstrat rezultate superioare, ba mai mult, unele regimuri alternative au prezentat o toxicitate mai mare. Studiile relevante includ investigarea regimurilor R-CHOP-21 versus R-CHOP-14. Două studii randomizate au demonstrat că R-CHOP-21 (cicluri de 21 de zile) și R-CHOP-14 (cicluri de 14 zile) au avut rezultate comparabile, deși R-CHOP-14 a prezentat o toxicitate mai mare. Unul dintre studii a alocat aleatoriu 1080 de pacienți cu LDCMB nou diagnosticat pentru opt cicluri de R-CHOP-21 comparativ cu șase cicluri de R-CHOP-14 plus două doze suplimentare de rituximab. Cu o perioadă mediană de urmărire de 46 luni, nu s-a constatat nicio diferență semnificativă în supraviețuirea globală (OS) sau supraviețuirea fără progresie (PFS) între cele două grupuri de tratament [12].

Un alt studiu a alocat aleatoriu 600 pacienți vârstnici cu DLBCL la opt cicluri de R-CHOP-14 comparativ cu opt cicluri de R-CHOP-21 și a raportat rate similare de supraviețuire globală (OS), supraviețuire fără evenimente (EFS) și rata de răspuns global (ORR) pentru ambele regimuri de tratament. Regimul R-CHOP-14 a fost asociat cu o toxicitate mai mare și un număr crescut de evenimente infecțioase [13].

Pacienții cu limfom dublu sau triplu, definit prin rearanjamentele MYC și BCL2 și/sau BCL6 detectate prin FISH, au un prognostic mai nefavorabil, independent de scorul lor IPI inițial. De obicei, acești pacienți sunt tratați cu un regim EPOCH (etoposid, prednison, vincristină, ciclofosamidă și doxorubicină) ajustat în funcție de doză, bazat pe un studiu de fază II la pacienți cu rearanjament MYC și o meta-analiză a 11 studii retrospective care au arătat

rezultate favorabile cu acest tratament intensiv (Figura 1) [14].

Linia a 2-a de tratament

Strategia standard de management al pacienților cu LDCMB refractari/recidivanți (R/R) la tratamentul de linia 1 a fost mult timp chimioterapia cu doze mari urmată de transplantul autolog de celule stem (ASCT) [15]. Totuși, în ultimul deceniu au fost publicate datele mai multor studii randomizate/multicentrice care au schimbat parțial conduita pacienților R/R. Abordarea actuală e bazată pe criteriu de timp în care este stabilită R/R. Astfel, din punct de vedere cronologic, se disting:

- Recidive precoce – recidive dezvoltate la mai puțin de 12 luni de la finalizarea terapiei de linia întâi sau LDCMB primar refractar
- Recidive tardive – recidive dezvoltate la mai mult de 12 luni după finalizarea tratamentului de linia întâi.

Diferența de abordare prin prisma criteriului temporalității e dictată de rezultatele studiului retrospectiv efectuat de Crump M. et al [19] care a arătat că chimioterapia intensivă urmată de ASCT a eșuat să demonstreze rezultate satisfăcătoare în cohorta de pacienți cu boală primar refractară sau recidivă precoce (în primele 12 luni) de la terapia de primă linie. În acest grup de pacienți, chimioterapia cu doze mari urmată de ASCT demonstrează o rată de răspuns obiectiv de 26% și doar 7% din pacienți ating RC, cu o OS de 6,3 luni [7].

Recidive precoce

În cazul bolii primar refractare sau în cazul recidivelor precoce, cea mai optimă terapie este administrarea celulelor

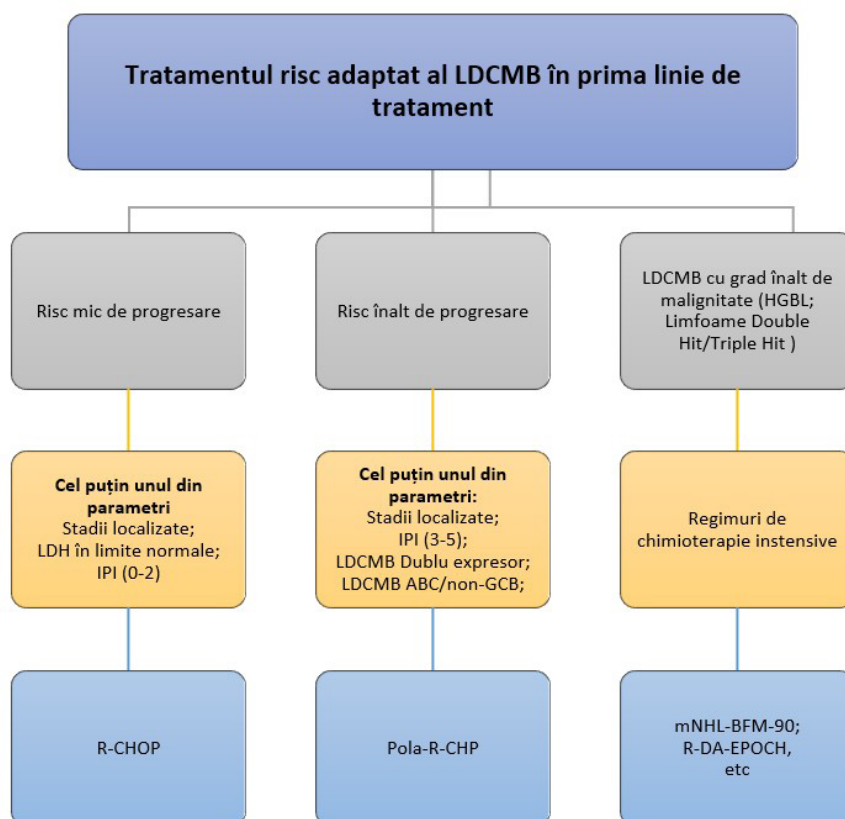


Figura 1. Algoritm de selectare a tratamentului de primă linie în cazul pacienților cu LDCMB

CAR-T (*chimeric antigen receptor T cells*) cu acțiune împotriva receptorului CD19. Axicabtagene ciloleucel or lisocabtagene maraleucel sunt cele două terapii celulare CAR-T care și-au demonstrat superioritate comparativ cu ASCT în cadrul a 2 studii randomizate [16, 17]. În cazul studiului ZUMA-7 au fost incluși 180 pacienți care au fost randomizați să li se administreze fie axicabtagene ciloleucel (axi-cel), fie terapia standard (2-3 cicluri de chimioimunoterapie urmată de ASCT). În perioada de supraveghere de 24,9 luni, mediana supraviețuirii fără evenimente (EFS) a fost de 8,3 luni în grupul axicabtagene ciloleucel și de 2,0 luni în grupul la care s-a administrat terapie standard. EFS la 24 de luni a fost de 41,0 %, și 16,0 %, respectiv, (risc relativ (RR) pentru eveniment sau deces, 0,40; interval de încredere (ÎI) 95%, 0,31 până la 0,51; $P < 0,001$). Ulterior, în 2022 au fost publicate datele studiului clinic randomizat TRANSFORM în care a analizat comparativ eficacitatea utilizării lisocabtagene maraleucel versus terapia standard în cazurile de LDCMB R/R. Astfel, în cazurile de utilizare a lisocabtagene maraleucel (liso-cel), după 17,5 luni de urmărire, mediana EFS nu a fost atinsă, spre deosebire de 2,4 luni EFS pentru tratamentul standard. Liso-cel a avut o rată de răspuns complet de 74%, comparativ cu 43% pentru terapia standard ($P < 0,0001$), la care mediană supraviețuirii fără progresie (PFS) care nu a fost atinsă față de 6,2 luni pentru terapia standard (raportul de risc [HR] = 0,400; $P < 0,0001$). Mediana OS, de asemenea, nu a fost atinsă în cazurile utilizării liso-cel, iar pentru terapia standard a constituit 29,9 luni (HR = 0,724; $P = 0,0987$). În cazurile de utilizare a liso-cel după tratamentul standard, rata OS la 18 luni a fost mai înaltă – 73%, spre deosebire de 54% pentru terapia standard (HR = 0,415) [17]. Însă, nu toate produsele CAR-T sunt superioare terapiei standard de linia a doua. De exemplu, într-un studiu clinic randomizat separat, tisagenlecleucel (produs CAR-T cell anti-CD19) nu a arătat rezultate mai bune comparativ cu transplantul autolog de celule stem hematopoietice [18].

Recidive tardive

Terapia standard în linia a doua constă în administrarea terapiei de salvare în tandem cu transplantul autolog de celule stem hematopoietice (ASCT). Superioritatea acestei combinații a fost demonstrată în studiile clinice de referință, precum PARMA, CORAL, NCIC-CTG LY.12, care au arătat că pacienții ce sunt compensați somatic și cu boală sensibilă la chimioterapia de linia a doua pot obține o perioadă lungă de remisiune. Analizele din practica clinică reală au confirmat aceste rezultate, evidențiind că mai mult de jumătate dintre pacienții care au primit ASCT au avut o perioadă lungă fără progresia bolii [19, 20]. Cu toate acestea, un procent dezamăgitor de mic de pacienți cu LDCMB R/R ajung să beneficieze de HDT-ASCT. Într-o analiză a bazei de date *Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-Medicare*, doar 6,3% dintre cei 6361 de pacienți analizați au primit ASCT între anii 2000 și 2011. Cei care au primit ASCT au fost preponderent persoane de o vârstă medie de 69 de ani și un indice de comorbiditate al Institutului Național de Cancer (NCI) mediu de < 1 [21]. Administrarea regimurilor de chimioimunoterapie de linia a doua au scopul de a diminua încărcătura tumorală înainte

de efectuarea ASCT și de a evalua sensibilitatea la tratament. Există diverse regimuri de salvare folosite înainte de ASCT, majoritatea bazându-se pe un agent cu platină, combinat cu alte medicamente citostatice. Printre cele mai utilizate regimuri de linia a doua se numără DHAP (dexametazonă, citarabină, cisplatină), ICE (ifosfamidă, carboplatină, etopozid), DHAC (dexametazonă, citarabină, carboplatină), GDP (gemcitabină, dexametazonă, cisplatină), GemOx (gemcitabină, oxaliplatină) și DHAox (dexametazonă, citarabină, oxaliplatină). Eficacitatea acestor regimuri este similară, dar moderată, cu o rată generală de răspuns (ORR) de aproximativ 40–60% și o rată de răspuns complet (CR), de 20–30% [22–25]. Un studiu randomizat (HOVON-44) a arătat că adăugarea rituximabului la chimioterapia de salvare poate îmbunătăți rezultatele. Alți anticorpi monoclonali anti-CD20 nu au demonstrat superioritate față de rituximab [26]. Studiul CORAL, un studiu internațional multicentric de faza 3, a comparat R-ICE cu R-DHAP la pacienții cu LDCMB rata generală de răspuns ORR) pentru R-ICE a fost de 63%, iar pentru R-DHAP de 64%, cu o rată de CR de 24% pentru R-ICE și 28% pentru R-DHAP. Întrucât niciun regim nu s-a dovedit a fi superior, în practica clinică, hematologii, aleg tipul de chimioterapie de salvare pe baza preferințelor instituționale și a profilului de toxicitate [15].

În cazul pacienților cu boală R/R LDCMB care nu întrunesc criteriile de eligibilitate și/sau nu sunt accesibile terapiile precum CAR-T sau ASCT în linia a 2-a de tratament mai sunt anticorpii monoclonali și conjugatele anticorp-medicament.

Anticorpi monoclonali

Tafasitamab - (MOR00208/MOR208/XmAb5574/tafasitamab-cxix) este un anticorp monoclonal umanizat, modificat cu Fc îndreptat împotriva antigenului pan-celular B CD19. CD19 este o glicoproteină de suprafață a celulelor B exprimată de-a lungul dezvoltării celulelor B în majoritatea limfoamelor cu celule B, inclusiv LDCMB. Tafasitamab utilizat în combinație cu lenalidomidă a fost aprobat în SUA (iulie 2020) și în Europa (august 2021) pentru tratamentul pacienților adulți cu LDCMB R/R, care nu au fost eligibili pentru ASCT. Studiul L-MIND, un trial de fază 2, a evaluat eficacitatea acestei combinații terapeutice la pacienții cu LDCMB R/R care nu au fost candidați pentru ASCT, inclusiv cei cu limfoame indolente transformate, dar cu cel mult trei linii anterioare de tratament. Pacienții cu LDCMB care au fost tratați anterior cu terapie anti-CD19 sau cu medicamente imunomodulatoare precum și cei cu afectare a sistemului nervos central sau cu boală refractară primară au fost excluși din studiu. După cinci ani de urmărire, durata mediană de răspuns, PFS a bolii și OS au fost de 43,9 luni, 11,6 luni și, respectiv, 33,5 luni. Neutropenia a fost cel mai frecvent efect advers grav, apărând la aproape jumătate dintre pacienți [28, 29].

Conjugate anticorp-medicament

Polatuzumab vedotin (PV) – Receptorul celulelor B (BCR) este format din imunoglobuline și un complex de proteine denumite CD79a și CD79b, care joacă un rol esențial în activarea celulelor B prin transmiterea semnalelor. CD79b apare pe suprafața celulelor B în stadiul pre-B și dispare în

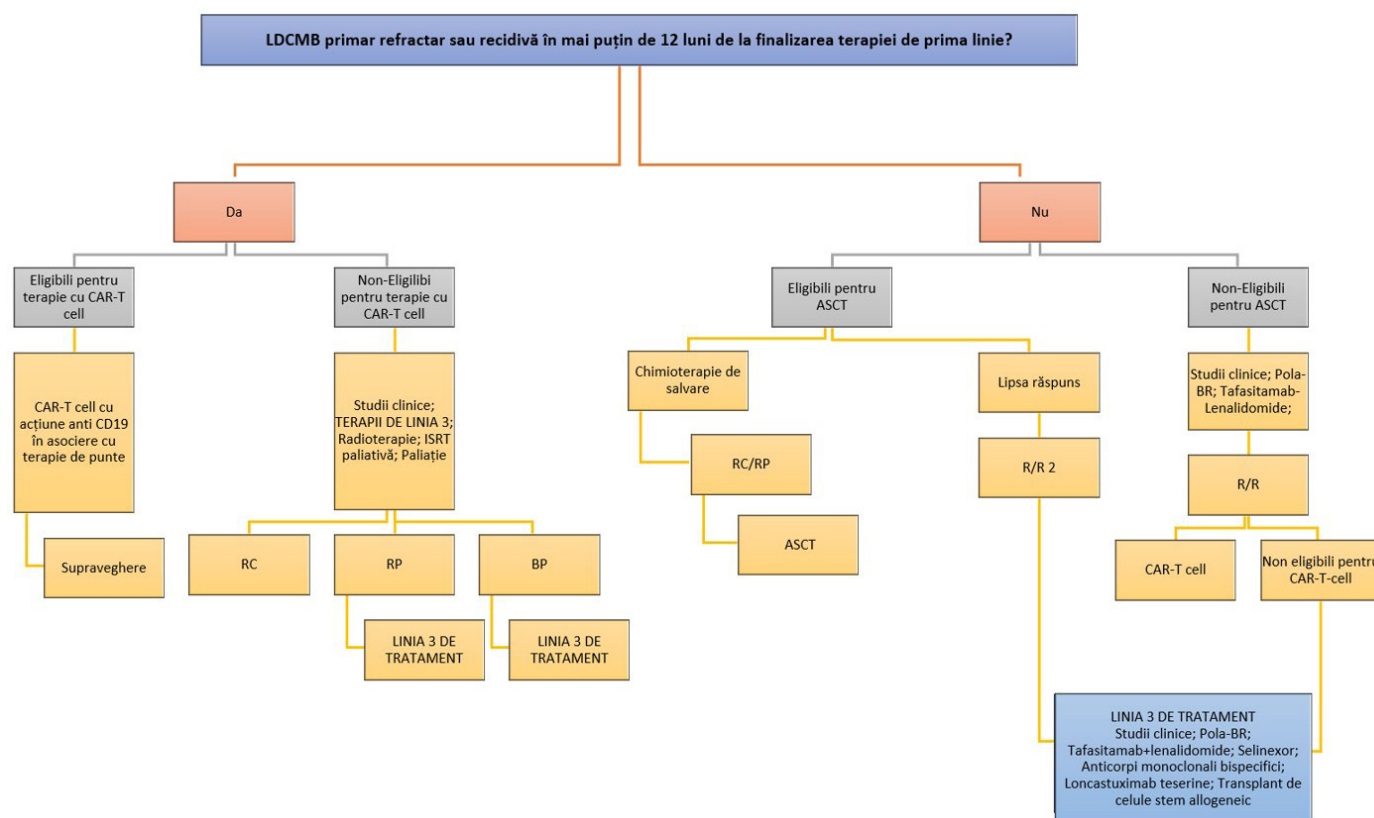


Figura 2. Algoritmul de conduită în selecția tratamentului unui LDCMB R/R. ASCT – transplant autolog de celule stem; RC – remisiune completă; RP – remisiune parțială; BP – boală progresivă; R/R 2 – Boală refractară în a doua recidivă

celulele plasmatic mature. Expresia sa variază în funcție de tipul de neoplasm al celulelor B, fiind absentă în leucemia limfoblastică acută B (B-ALL), dar prezentă în majoritatea neoplasmelor mature de linie B, cu excepția leucemiei limfocitare cronice. PV este un medicament inovator care combină un anticorp monoclonal ce țintește CD79b asociat cu un agent citotoxic (monomethyl auristatin E). După ce se leagă de CD79b, acest complex este internalizat în celulă, eliberând agentul citotoxic care oprește diviziunea celulară și induce moartea celulei. Studiile au arătat că PV este eficient împotriva multor linii celulare ale LDCMB, indiferent de subtipul celular sau de prezența mutațiilor în CD79b [30]. Aprobarea PV în linia 2 de tratament al LDCMB R/R vine în urma studiului de faza 1b/2 care a studiat combinația polatuzumab vedotin (PV), administrat prin perfuzie intravenoasă la o doză de 1,8 mg/kg la fiecare 21 de zile pentru 6 cicluri, în combinație cu bendamustină și rituximab (PolaBR), pentru pacienții adulți cu LDCMB R/R care nu sunt eligibili pentru ASCT. Combinația PolaBR a crescut semnificativ rata de remisiune completă (RC) până la 40,0%, comparativ cu rituximab-bendamustină (17,5%). În cohorta de extensie, s-au observat rate mai mari de răspuns și o PFS și OS mai lungi la pacienții care au primit PolaBR ca a doua linie de tratament, în cazurile care nu au fost refractare la terapiile anterioare și la cei fără boală refractară primară [31].

Loncastuximab-taserine – este un conjugat anticorp-medicament care țintește antigenul CD19 și utilizează o citotoxină pirrolobenzodiazepinică (PBD) puternică, ce provoacă cross-linkarea ADN-ului, inducând astfel moartea celulelor tumorale. Studiul LOTIS-2, care a dus la aprobarea

de către FDA în aprilie 2021 și ulterior de către EMA în decembrie 2022, a fost un studiu multicentric de fază 2 care a evaluat Loncastuximabul la pacienții cu LDCMB, limfom de grad înalt (HGBCL) și limfom primar mediastinal cu celule B (PMBCL), care au recidivat sau au devenit refractari după cel puțin două linii anterioare de tratament [32].

Studiul a arătat că Loncastuximab a avut o rată de răspuns general de 48%, cu un număr egal de pacienți care au obținut răspuns complet (44%) sau parțial (44%). Durata mediană de răspuns (DOR) a fost de 10,3 luni, iar supraviețuirea fără progresie a bolii (PFS) a fost de 5 luni. Eficacitatea tratamentului a fost similară și la pacienții cu forme agresive de LDCMB și la cei care au recidivat după terapia cu celule CAR-T. Printre cele mai comune efecte adverse s-au numărat neutropenia (26-40%), trombocitopenia (17-18%) și creșterea gamma-glutamyltransferazei (GGT) (17%). De asemenea, au fost raportate edeme periferice, efuziuni pleurale și pericardice, precum și reacții cutanate și fotosensibilitate, majoritatea fiind de intensitate ușoară până la moderată [33].

Linia 3 de tratament

Linia a treia de tratament pentru LDCMB vine cu provocări suplimentare, deoarece odată cu avansarea bolii, șansele unui răspuns semnificativ și durabil scad, iar toxicitatea acumulată din tratamentele anterioare crește. Obiectivele în această etapă sunt controlul simptomelor, gestionarea bolii și prelungirea supraviețuirii, cu un accent deosebit pe minimizarea toxicității asociate tratamentului.

Nu există o abordare standardizată pentru această linie de tratament, iar studiile nu au comparat direct eficacitatea și toxicitatea diferitelor opțiuni disponibile. Alegerea terapiei

depinde de o serie de factori, inclusiv disponibilitatea tratamentului, comorbiditățile pacientului, nivelul toxicității și preferințele individuale. În cazul unora din pacienți din contul statutului somatic decompensat, unica opțiune pentru care se poate opta este terapia de paliativă.

Pentru pacienții eligibili, care nu au fost tratați anterior cu celule CAR T, această terapie rămâne cea mai promițătoare opțiune pentru obținerea unor remisiuni profunde și durabile. În medie, aproximativ la o treime dintre pacienți se reușește menținerea unui control pe termen mediu-scurt asupra bolii, indiferent de produsul CAR T utilizat (axicabtagene ciloleucel or lisocabtagene maraleucel, tisagenlecleucel) [34-36].

Recidiva după tratamentul cu celule CAR T reprezintă o problemă majoră, iar în prezent nu există un consens privind gestionarea optimă a acesteia. Deși terapia cu celule CAR-T oferă beneficii semnificative, peste jumătate dintre pacienți pot experimenta o recidivă a bolii, având o supraviețuire mediană de șase luni sau mai puțin după acest eveniment. În aceste situații, chimioterapia convențională pare să fie constant inferioară terapiei țintite și imunoterapiei [34, 37]. Datele din Consorțiul CAR-T din SUA, care au inclus 136 de pacienți tratați cu inhibitori de puncte de control, lenalidomidă, chimioterapie și radioterapie după recidivă, au raportat o ORR cuprinsă între 20% și 40%, și o mediană PFS de scurtă durată, între 48 și 88 de zile [38].

Apariția mai multor agenți care acționează prin intermediul antigenului de suprafață CD19 ridică temeri cu privire la posibilitatea mascării sau scăderii expresiei acestui antigen pe suprafața tumorală, mai ales în contextul

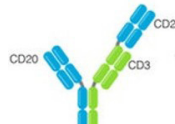
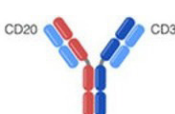
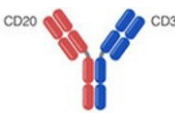
planificării terapiei cu celule CAR-T anti-CD19. E cunoscut că pierderea antigenului CD19 după terapia cu celule CAR-T este o cauză principală a evaziunii imune în leucemia limfoblastică acută de tip B (B-ALL) [39, 40]. Studii recente arată că acest fenomen apare și la pacienții cu limfom non-Hodgkin cu celule B (B-NHL) tratați cu celule CAR T, fiind observat în aproximativ 30% din cazuri. În ceea ce privește persistența CD19 după tratamentele cu tafasitamab sau loncastuximab, datele disponibile sunt limitate la câteva serii mici de pacienți sau rapoarte de caz. Totuși, dovezile actuale indică faptul că secvențierea agenților care vizează CD19 poate fi realizată cu succes [40].

Atunci când terapia CAR-T nu este o opțiune viabilă, opțiuni precum tafasitamab+lenalidomide, PolaBR sau Loncastuximab taserine, Selinexor pot fi opțiuni de alternativă. Un raport recent al unui consorțiu spaniol sugerează că utilizarea unor agenți noi, cum ar fi anticorpii bispecfici (BsAbs) cât și polatuzumab vedotin, în tratamentul de salvare post-CAR T, a fost asociată cu rate de răspuns și rezultate mai bune [41].

Anticorpii monoclonali bispecfici sunt unii dintre cei mai promițători agenți terapeutici în tratarea LDCMB recidivant/refractor. Aceștia combină țintirea suprafeței celulelor B, prin atașarea de clusterele de diferențiere CD20, CD19, CD22, și totodată induce activarea concomitentă a celulelor T prin atașarea la CD3 de pe suprafața celor din urmă. Aceste medicamente induc o activare eficientă a celulelor T, transformându-le în celule disponibile „gata de utilizare,” și prezintă o toxicitate care poate fi gestionată. Eficacitatea terapiei CD3/CD19 a fost inițial demonstrată

Tabelul 1

Analiza comparativă a particularităților distinctive ale anticorpilor monoclonali bispecfici utilizați în tratamentul LDCMB R/R

Nume anticorp monoclonal bispecific CD20xCD3	Mecanismul de legare	Reprezentare grafică	Descriere	Statut Aprobare FDA/EMA
Mosunetuzumab	CD20xCD3		- Anticorp heterodimeric IgG1 de la șoarece umanizat - Legare monovalentă CD20 și CD3 - Fc modificat, lipsit de legarea FcγR și de complement	Nu este aprobat explicit pentru LDCMB de către FDA/EMA
Glofitamab	(CD20) ₂ xCD3		- Anticorp IgG1 de la șoarece umanizat - Legare bivalentă CD20 și monovalentă CD3 - Fc modificat, lipsit de legarea FcγR și de complement	Aprobare accelerată FDA și autorizare condiționată EMA (pentru DLBCL)
Odronextamab	CD20xCD3		- Anticorp heterodimeric IgG4 complet uman - Legare monovalentă CD20 și CD3 - Anticorp Fc-dependent cu funcții efector minimize, cu Fc-ul lanțului greu anti-CD3 modificat pentru a reduce legarea de Proteina A	Aprobat în UE pentru DLBCL (EMA), dar nu este aprobat în SUA (FDA)
Epcoritamab	CD20xCD3		- Anticorp heterodimeric IgG1 de la șoarece umanizat - Legare monovalentă CD20 și CD3 - Fc modificat pentru a minimiza funcțiile efector dependente de Fc și pentru a controla schimbul de braț Fab al jumătăților de mAb, rezultând un randament ridicat de produs bispecific	Aprobare accelerată FDA și autorizare condiționată EMA

cu blinatumomab în cazul leucemiei acute limfoblastice B celulare [42].

Glofitamab, epcoritamab, mosunetuzumab și odronextamab reprezintă anticorpii monoclonali bispecfici (BsAbs) care țintesc simultan antigenele CD20 de pe celulele B și CD3 de pe celulele T, oferind soluții inovatoare și eficiente pentru tratamentul limfoamelor B, în special în cazul pacienților cu LDCMB R/R. O sinteză comparativă a particularităților distinctive a anticorpilor monoclonali bispecfici este sumarizată în Tabelul 1.

Glofitamab – se distinge prin configurația sa 2:1, care conferă bivalență pentru CD20 și monovalență pentru CD3, fiind administrat intravenos în cicluri de 14 sau 21 de zile. În studiul clinic de fază 2, glofitamab a demonstrat o rată de răspuns global (ORR) de 60%, cu o rată de CR de 40%, inclusiv la pacienți cu LDCMB după multiple linii de tratament. De asemenea, glofitamab a arătat eficacitate comparabilă atât la pacienții care au primit anterior terapie CAR-T, cât și la cei care nu au fost tratați cu această metodă [43]. Cu un profil de toxicitate gestionabil, sindromul de eliberare a citokinelor (CRS) a fost cea mai frecventă reacție adversă, dar majoritatea cazurilor au fost de grad scăzut. Glofitamab a primit aprobarea accelerată de la FDA în iunie 2023 pentru utilizarea la pacienți adulți cu DLBCL R/R, care au eșuat după cel puțin două linii de tratament sistemic [43,44].

Epcoritamab – este un anticorp bispecific de tip IgG1, administrat subcutanat, ceea ce asigură o creștere treptată a concentrației plasmatice și minimizează riscul eliberării crescute de citokine, reducând astfel riscul de CRS sever. Rezultatele studiilor de fază 1/2 au arătat o ORR de 63,1% și o CR de 38,9% la pacienții cu LDCMB sever refractar, inclusiv la cei care au recidivat după terapia CAR-T. Epcoritamab a demonstrat o activitate antitumorală puternică ca monoterapie și un profil de siguranță gestionabil, cu CRS și reacții la locul injectării fiind cele mai frecvente evenimente adverse [45]. De asemenea, acest anticorp a primit aprobarea accelerată de la FDA în mai 2023, devenind o opțiune viabilă pentru pacienții cu LDCMB recidivat după două sau mai multe linii de tratament [46].

Mosunetuzumab – un anticorp bispecific umanizat de tip IgG1, este disponibil atât pentru administrare intravenoasă, cât și subcutanată. Studiile clinice inițiale au evaluat mosunetuzumab în cicluri de trei săptămâni, obținând o ORR de 34,9% și o CR de 19,4% la pacienții cu DLBCL agresiv recidivat sau refractar, cu o durată mediană a răspunsului de 22,8 luni. Profilul de siguranță a fost favorabil cu CRS de grad scăzut și evenimente neurologice minore [47]. Luând în calcul că mosunetuzumab a arătat o activitate mai modestă în LDCMB, a dus la amânarea aprobării acestui anticorp monoclonal bispecific pentru pacienții cu acest tip al maladiei, spre deosebire de limfomul folicular, la care rezultatele utilizării lui sunt extrem de promițătoare [48].

Odronextamab – este un anticorp bispecific complet uman de tip IgG4, care se administrează inițial în doze progresive, urmate de administrare săptămânală sau bilunară. În studiile clinice, odronextamab a arătat o ORR de 53%, cu toate răspunsurile complete (CR) la pacienții cu LDCMB care nu au primit anterior terapie CAR-T. La pacienții refractari la CAR-T, odronextamab a demonstrat o ORR de 33,3% și o CR de 23,8%, cu o durată mediană a răspunsului de 2,8 luni [49, 50].

O sinteză grafică în conduita pacienților dublu refractari cu LDCMB la care e necesară inițierea terapiei de linia 3 este reprezentată în figura 3.

Concluzie

Strategiile terapeutice în LDCMB au evoluat considerabil în ultimul deceniu prin introducerea unor agenți inovatori precum terapiile CAR-T, anticorpii monoclonali cu ținte multiple, anticorpii bispecfici și inhibitorii de semnal intracelular. În prima linie, schema R-Pola-CHP s-a impus ca standard pentru pacienții cu risc intermediar-înalt. În cazul recăderilor precoce la pacienții eligibili, CAR-T reprezintă abordarea preferată, iar în recăderile ulterioare post-CAR-T, utilizarea anticorpilor bispecfici (BsAbs) devine o opțiune esențială. Această strategie secvențială permite o adaptare optimă a terapiei și crește probabilitatea obținerii unor remisiuni de durată fără progresie.

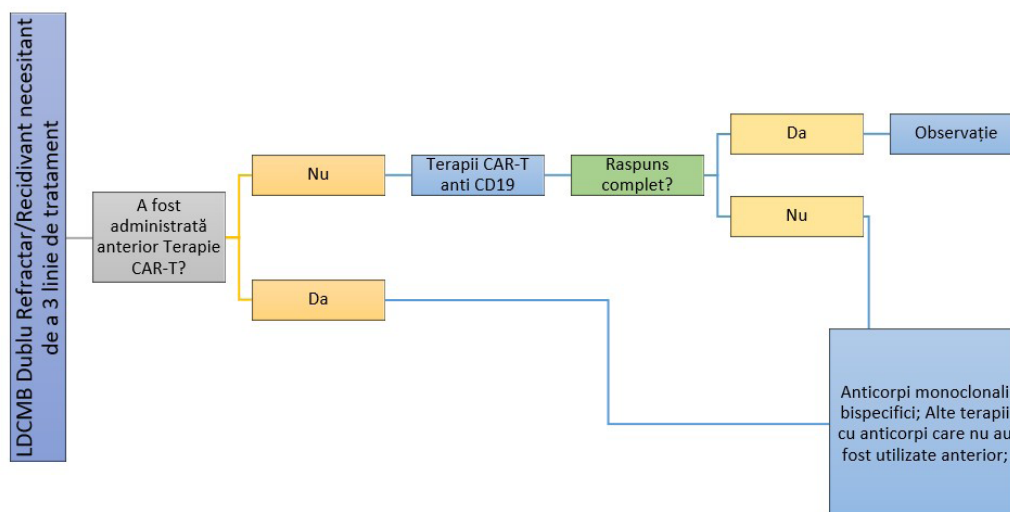


Figura 3. Algoritm de selectare a opțiunilor terapeutice în cazul pacienților cu LDCMB R/R în a doua recidivă.

Bibliografie

1. Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2021;384(9):842-858. doi:10.1056/NEJMra2027612
2. Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology*. 2018;50(1):74-87. doi:10.1016/j.pathol.2017.09.006
3. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*. 2000;403(6769):503-511. doi:10.1038/35000501
4. Tomacinschii V, Mosquera Orgueira A, Santos CA, Robu M, Buruiana S, Fraga Rodriguez MF. The implication of next-generation sequencing in the diagnosis and clinical management of non-Hodgkin lymphomas. *Front Oncol*. 2023;13:1275327. doi:10.3389/fonc.2023.1275327
5. Choi WW, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. A new immunostain algorithm classifies diffuse large B-cell lymphoma into molecular subtypes with high accuracy. *Clin Cancer Res*. 2009;15(17):5494-5502. doi:10.1158/1078-0432.CCR-09-0113
6. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*. 2004;103(1):275-282. doi:10.1182/blood-2003-05-1545
7. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017;130(16):1800-1808. doi:10.1182/blood-2017-03-769620
8. Maurer MJ, Habermann TM, Shi Q, et al. Progression-free survival at 24 months (PFS24) and subsequent outcome for patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) enrolled on randomized clinical trials. *Ann Oncol*. 2018;29(8):1822-1827. doi:10.1093/annonc/mdy203
9. Goy A. Succeeding in Breaking the R-CHOP Ceiling in DLBCL: Learning From Negative Trials. *J Clin Oncol*. 2017;35(31):3519-3522. doi:10.1200/JCO.2017.74.7360
10. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;386(4):351-363. doi:10.1056/NEJMoa2115304
11. Russler-Germain DA, Cliff ERS, Bartlett NL. Cell-of-origin effect of polatuzumab vedotin in diffuse large B-cell lymphoma: no ordinary subgroup analysis. *Blood*. 2023;142(25):2216-2219. doi:10.1182/blood.2023022048
12. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A, et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet*. 2013;381(9880):1817-1826. doi:10.1016/S0140-6736(13)60313-X
13. Delarue R, Tilly H, Mounier N, et al. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(6):525-533. doi:10.1016/S1470-2045(13)70122-0
14. Dunleavy K, Fanale MA, Abramson JS, et al. Dose-adjusted EPOCH-R (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, and rituximab) in untreated aggressive diffuse large B-cell lymphoma with MYC rearrangement: a prospective, multicentre, single-arm phase 2 study. *Lancet Haematol*. 2018;5(12):e609-e617. doi:10.1016/S2352-3026(18)30177-7
15. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*. 2010;28(27):4184-4190. doi:10.1200/JCO.2010.28.1618
16. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;386(7):640-654. doi:10.1056/NEJMoa2116133
17. Kamdar M, Solomon SR, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2022;399(10343):2294-2308. doi:10.1016/S0140-6736(22)00662-6
18. Bishop MR, Dickinson M, Purtil D, et al. Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;386(7):629-639. doi:10.1056/NEJMoa2116596
19. Jagadeesh D, Majhail NS, He Y, et al. Outcomes of rituximab-BEAM versus BEAM conditioning regimen in patients with diffuse large B cell lymphoma undergoing autologous transplantation. *Cancer*. 2020;126(10):2279-2287. doi:10.1002/cncr.32752
20. Wullenkord R, Berning P, Niemann AL, et al. The role of autologous stem cell transplantation (ASCT) in aggressive B-cell lymphomas: real-world data from a retrospective single-center analysis. *Ann Hematol*. 2021;100(11):2733-2744. doi:10.1007/s00277-021-04650-5
21. Purdum AG, Niecko T, Yang Y. Real world survival rates and healthcare utilization among SEER-Medicare patients treated with hematopoietic stem cell transplant (HSCT) for relapsed/refractory diffuse large b-cell lymphoma (RR-DLBCL). *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(15_suppl):e19502-e19502. doi:10.1200/JCO.2018.36.15_SUPPL.E19502
22. Tessoulin B, Thomare P, Delande E, et al. Carboplatin instead of cisplatin in combination with dexamethasone, high-dose cytarabine with or without rituximab (DHAC+/-R) is an effective treatment with low toxicity in Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas. *Ann Hematol*. 2017;96(6):943-950. doi:10.1007/s00277-017-2981-2
23. Lignon J, Sibon D, Madelaine I, et al. Rituximab, dexamethasone, cytarabine, and oxaliplatin (R-DHAX) is an effective and safe salvage regimen in relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2010;10(4):262-269. doi:10.3816/CLML.2010.n.055
24. Gopal AK, Press OW, Shustov AR, et al. Efficacy and safety of gemcitabine, carboplatin, dexamethasone, and rituximab in patients with relapsed/refractory lymphoma: a prospective multi-center phase II study by the Puget Sound Oncology Consortium. *Leuk Lymphoma*. 2010;51(8):1523-1529. doi:10.3109/10428194.2010.491137
25. Chau I, Webb A, Cunningham D, et al. An oxaliplatin-based chemotherapy in patients with relapsed or refractory intermediate and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol*. 2001;115(4):786-792. doi:10.1046/j.1365-2141.2001.03181.x
26. Vellenga E, van Putten WL, van 't Veer MB, et al. Rituximab improves the treatment results of DHAP-VIM-DHAP and ASCT in relapsed/progressive aggressive CD20+ NHL: a prospective randomized HOVON trial. *Blood*. 2008;111(2):537-543. doi:10.1182/blood-2007-08-108415

27. Hoy SM. Tafasitamab: First Approval. *Drugs*. 2020;80(16):1731-1737. doi:10.1007/s40265-020-01405-w
28. Duell J, Abrisqueta P, Andre M, et al. Tafasitamab for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: final 5-year efficacy and safety findings in the phase II L-MIND study. *Haematologica*. 2024;109(2):553-566. doi:10.3324/haematol.2023.283480
29. Salles G, Duell J, González Barca E, et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(7):978-988. doi:10.1016/S1470-2045(20)30225-4
30. McCarron KF, Hammel JP, Hsi ED. Usefulness of CD79b expression in the diagnosis of B-cell chronic lymphoproliferative disorders. *Am J Clin Pathol*. 2000;113(6):805-813. doi:10.1309/G689-2J36-KCTC-WD5N
31. Sehn LH, Hertzberg M, Opat S, et al. Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data. *Blood Adv*. 2022;6(2):533-543. doi:10.1182/bloodadvances.2021005794
32. Lee A. Loncastuximab Tesirine: First Approval. *Drugs*. 2021;81(10):1229-1233. doi:10.1007/s40265-021-01550-w
33. Caimi PF, Ai WZ, Alderuccio JP, et al. Loncastuximab tesirine in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: long-term efficacy and safety from the phase II LOTIS-2 study. *Haematologica*. 2024;109(4):1184-1193. doi:10.3324/haematol.2023.283459
34. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377(26):2531-2544. doi:10.1056/NEJMoa1707447
35. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2019;380(1):45-56. doi:10.1056/NEJMoa1804980
36. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet*. 2020;396(10254):839-852. doi:10.1016/S0140-6736(20)31366-0
37. Bastos-Oreiro M, Gutierrez A, Reguera JL, et al. Best Treatment Option for Patients With Refractory Aggressive B-Cell Lymphoma in the CAR-T Cell Era: Real-World Evidence From GELTAMO/GETH Spanish Groups. *Front Immunol*. 2022;13:855730. doi:10.3389/fimmu.2022.855730
38. Nastoupil LJ, Jain MD, Feng L, et al. Standard-of-Care Axicabtagene Ciloleucel for Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Results From the US Lymphoma CART Consortium. *J Clin Oncol*. 2020;38(27):3119-3128. doi:10.1200/JCO.19.02104
39. Fitzgerald KN, Quesada AE, von Keudell G, et al. CD19 epitope masking by tafasitamab leads to delays in subsequent use of CD19 CAR T-cell therapy in two patients with aggressive mature B-cell lymphomas. *Leuk Lymphoma*. 2022;63(3):751-754. doi:10.1080/10428194.2021.1992622
40. Plaks V, Rossi JM, Chou J, et al. CD19 target evasion as a mechanism of relapse in large B-cell lymphoma treated with axicabtagene ciloleucel. *Blood*. 2021;138(12):1081-1085. doi:10.1182/blood.2021010930
41. Iacoboni G, Iraola-Truchuelo J, Mussetti A, et al. Salvage treatment with novel agents is preferable to standard chemotherapy in patients with large B-cell lymphoma progressing after chimeric antigen receptor T-cell. *Blood*. 2022;140(Suppl 1):378-380. doi: 10.1182/blood-2022-169219
42. Viardot A, Hess G, Bargou RC, et al. Durability of complete response after blinatumomab therapy for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2020;61(11):2767-2770. doi:10.1080/10428194.2020.1783442
43. Hutchings M, Mous R, Clausen MR, et al. Dose escalation of subcutaneous epcoritamab in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: an open-label, phase 1/2 study. *Lancet*. 2021;398(10306):1157-1169. doi:10.1016/S0140-6736(21)00889-8
44. Engelberts PJ, Hiemstra IH, de Jong B, et al. DuoBody-CD3xCD20 induces potent T-cell-mediated killing of malignant B cells in preclinical models and provides opportunities for subcutaneous dosing. *EBioMedicine*. 2020;52:102625. doi:10.1016/j.ebiom.2019.102625
45. Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, et al. Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;387(24):2220-2231. doi:10.1056/NEJMoa2206913
46. Shirley M. Glofitamab: First Approval. *Drugs*. 2023;83(10):935-941. doi:10.1007/s40265-023-01894-5
47. Schuster SJ, Bartlett NL, Assouline S, et al. Mosunetuzumab Induces Complete Remissions in Poor Prognosis Non-Hodgkin Lymphoma Patients, Including Those Who Are Resistant to or Relapsing After Chimeric Antigen Receptor T-Cell (CAR-T) Therapies, and Is Active in Treatment through Multiple Lines. *Blood*. 2019;134(Suppl 1):6. doi:10.1182/blood-2019-123742
48. Budde LE, Assouline S, Sehn LH, et al. Single-Agent Mosunetuzumab Shows Durable Complete Responses in Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Lymphomas: Phase I Dose-Escalation Study. *J Clin Oncol*. 2022;40(5):481-491. doi:10.1200/JCO.21.00931
49. Ayyappan S, Kim WS, Kim TM, et al. Final Analysis of the Phase 2 ELM-2 Study: Odronektamab in Patients with Relapsed/Refractory (R/R) Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). *Blood*. 2023;142(Suppl 1):436-436. doi:10.1182/blood-2023-179818
50. Bannerji R, Arnason JE, Advani RH, et al. Odronektamab, a human CD20×CD3 bispecific antibody in patients with CD20-positive B-cell malignancies (ELM-1): results from the relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma cohort in a single-arm, multicentre, phase 1 trial. *Lancet Haematol*. 2022;9(5):e327-e339. doi:10.1016/S2352-3026(22)00072-2

Recepționat – 16.07.2025, acceptat pentru publicare – 12.08.2025

Autor corespondent: Victor Tomacinschii, e-mail: victortom26@gmail.com

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

Declarația de finanțare: Autorii declară lipsa de finanțare.

Citare: Tomacinschii V, Dudnic C, Buruiană S, Robu M. Actualități în tratamentul limfomului difuz cu celule mari B: Schimbarea paradigmei de tratament [Updates in the treatment of diffuse large B-cell lymphoma: Changing the treatment paradigm]. *Arta Medica*. 2025;95(2):25-33.



DOI: 10.5281/zenodo.17508758

UDC: 616.28-002.3-036.12-02-036.22-07

OTITA MEDIE CRONICĂ SUPURATĂ - ETIOPATOGENIE, EPIDEMIOLOGIE, CLASIFICARE ȘI DIAGNOSTIC

CHRONIC SUPPURATIVE OTITIS MEDIA – ETIOPATHOGENESIS, EPIDEMIOLOGY, CLASSIFICATION AND DIAGNOSIS

Iurie Noroc^{1,2}, asist. univ., Sergiu Vetrician^{1,2}, dr. hab. în șt. med., conf. univ., Leonid Chișlaru³, dr. în șt. med., conf. cerc.

¹ Catedra otorinolaringologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova;

² Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, Chișinău, Republica Moldova;

³ Academia de Științe din Moldova, Chișinău, Republica Moldova.

Rezumat

Obiective. Elaborarea unei sinteze narative privind etiologia, patogeneza, epidemiologia, clasificarea și diagnosticul otitei medii cronice supurate.

Metode. Au fost studiate publicațiile științifice din bazele de date PubMed, Hinari, SpringerLink, National Center of Biotechnology Information și Medline pentru evaluarea etiopatogenei, epidemiologiei, clasificării și diagnosticului pacienților cu otită medie cronică supurată, folosind cuvintele cheie: „otită medie cronică”, „otită medie cronică supurată”, „etiologie”, „patogeneza”, „epidemiologie”, „clasificare”, „diagnostic”, „complicații” și „prognostic”. Au fost selectate 26 surse bibliografice relevante, reprezentative pentru materialele publicate la tema acestui articol de sinteză.

Rezultate. În țările dezvoltate prevalența otitei medii cronice supurate este relativ scăzută (<1%), iar în țările cu venituri mici aceasta variază de la 7% până la 46%. Agenții patogeni cauzali sunt bacteriile aerobe (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*), bacteriile anaerobe (*Bacteroides spp.*, *Clostridium spp.*, *Prevotella spp.*) sau infecțiile fungice (*Aspergillus spp.* și *Candida spp.*). Diagnosticul otitei medii cronice supurate se bazează pe o combinație de istoric clinic, examen otoscopic, evaluare audiologică și examen imagistic. Complicațiile maladiei sunt clasificate în extracraniene și intracraniene. Otita medie cronică supurată produce hipoacuzie conductivă ușoară (o creștere cu aproximativ 10-20 dB a pragurilor de auz) până la moderată (o creștere cu aproximativ 50-70 dB a pragurilor de auz) în 50-60% din cazuri, cauzată de perforația și mobilitatea redusă a membranei timpanice, efuziunea și/sau discontinuitatea lanțului oscilar.

Concluzii. Otita medie cronică supurată este un proces inflamator cronic localizat în sistemul urechii medii, rezultatul unui episod inițial de otită medie acută, care se manifestă prin otoree supurată continuă sau intermitentă, perforație constantă a membranei timpanice și hipoacuzie progresivă de transmisie sau mixtă.

Cuvinte-cheie: otita medie cronică, otita medie supurativă, etiologie, patogeneza, epidemiologie, diagnostic, complicații, prognostic

Summary

Objectives. To develop a narrative synthesis regarding the etiology, pathogenesis, epidemiology, classification, and diagnosis of chronic suppurative otitis media.

Methods. Scientific publications from the databases PubMed, Hinari, SpringerLink, National Center of Biotechnology Information, and Medline were reviewed to evaluate the etiopathogenesis, epidemiology, classification, and diagnosis of patients with chronic suppurative otitis media, using the keywords: "chronic otitis media", "chronic suppurative otitis media", "etiology", "pathogenesis", "epidemiology", "classification", "diagnosis", "complications" and "prognosis." A total of 26 relevant and representative bibliographic sources were selected, covering materials published on the topic of this review article.

Results. In developed countries, the prevalence of chronic suppurative otitis media is relatively low (<1%), whereas in low-income countries, it ranges from 7% to 46%. The causative pathogens include aerobic bacteria (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*), anaerobic bacteria (*Bacteroides spp.*, *Clostridium spp.*, *Prevotella spp.*), or fungal infections (*Aspergillus spp.* and *Candida spp.*). The diagnosis of chronic suppurative otitis media is based on a combination of clinical history, otoscopic examination, audiological assessment, and imaging studies. The complications of the disease are classified as extracranial and intracranial. Chronic suppurative otitis media causes mild conductive hearing loss (an increase of approximately 10–20 dB in hearing thresholds) to moderate hearing loss (an increase of approximately 50–70 dB in hearing thresholds) in 50–60% of cases, due to tympanic membrane perforation and reduced mobility, effusion, and/or discontinuity of the ossicular chain.

Conclusions. Chronic suppurative otitis media is a chronic inflammatory process located in the middle ear system, resulting from an initial episode of acute otitis media. It is characterized by continuous or intermittent purulent otorrhea, persistent tympanic membrane perforation, and progressive conductive or mixed hearing loss.

Keywords: chronic otitis media, suppurative otitis media, etiology, pathogenesis, epidemiology, diagnosis, complications, prognosis

Introducere

Otita medie cronică supurată (OMCS) constituie o problemă majoră de sănătate publică la copii și adulți, în special în țările în curs de dezvoltare. Afecțiunea reprezintă atât o provocare medicală care necesită un management

clinic complicat, cât și o problemă de sănătate publică cu implicații și costuri socio-economice semnificative [1, 2, 3, 4, 5].

OMCS are un impact sporit asupra stării fizice, sociale și psihologice ale pacienților. O consecință importantă a

OMCS este pierderea auzului și tendința la infecții recurente cu efuzie. Prevalența OMCS care se complică cu hipoacuzie variază de la 9% până la 83%. Pierderea auzului este o problemă majoră de sănătate publică, cu cheltuieli enorme și este asociată cu mai multe rezultate negative. Hipoacuzia cauzează afectarea performanței intelectuale, lingvistice și psihosociale generale și prezintă un risc crescut de dezvoltare dezadaptativă la copii, dificultăți de comunicare, socializare, independență, relații interpersonale în viața familială și viață profesională, afectarea sănătății mintale (inclusiv depresia și demența) și a calității vieții la adulți [6, 7].

În contextul celor expuse, acest articol rezumă cele mai recente date privind etiologia, patogenеза, epidemiologia, diagnosticul, complicațiile și prognosticul pacienților cu OMCS. Scopul nostru este să oferim cea mai actualizată percepere a maladiei pentru a oferi recomandări de prevenire, control și management al acestei afecțiuni.

Material și metode

Pentru atingerea obiectivului studiului, a fost realizată o analiză sistematică a literaturii de specialitate privind otita medie cronică supurată (OMCS). Căutarea publicațiilor a fost efectuată prin motorul de căutare Google Search și bazele de date PubMed, Hinari (Health Internet Work Access to Research Initiative), SpringerLink, National Center for Biotechnology Information (NCBI) și Medline. Strategia de căutare a utilizat termenii principali „otită medie cronică” și „otită medie cronică supurată”, combinați cu cuvinte-cheie precum „etiologie”, „patogeneza”, „epidemiologie”, „clasificare”, „diagnostic”, „complicații” și „prognostic”, pentru a obține un set extins și relevant de surse științifice.

Au fost selectate articole publicate în perioada 2000–2024, redactate în limba engleză și disponibile integral. Pe baza titlurilor și rezumatelor, au fost incluse articole originale, revizuirii narative și sistematice, meta-analize și editoriale

care prezentau date actualizate privind etiologia, patogenеза, epidemiologia și managementul clinic al OMCS. Pentru completarea rezultatelor, au fost examinate listele de referințe ale lucrărilor identificate, ceea ce a permis identificarea unor surse suplimentare relevante.

Informațiile extrase au fost evaluate critic și sintetizate, evidențiind conceptele contemporane privind etiologia, clasificarea, complicațiile și prognosticul bolii. Selecția articolelor a fost realizată în comun de către autori, aplicând criterii clare de includere și excludere. Publicațiile duplicate, necorespunzătoare scopului cercetării sau fără acces complet la text au fost eliminate, iar la necesitate au fost consultate surse suplimentare pentru clarificarea unor noțiuni.

Rezultate și discuții

În urma căutării efectuate prin Google Search și bazele de date PubMed, Hinari, SpringerLink, National Center for Biotechnology Information (NCBI) și Medline, conform criteriilor stabilite, au fost identificate 205 publicații care abordau aspecte privind etiologia, patogenеза, epidemiologia, diagnosticul, clasificarea, complicațiile și prognosticul pacienților cu otită medie cronică supurată (OMCS).

După analiza titlurilor, rezumatelor și conținutului integral, au fost selectate 26 de articole considerate relevante și incluse în bibliografia finală ca surse reprezentative pentru tema studiului (figura 1). Publicațiile care nu reflectau subiectul analizat, precum și cele inaccesibile integral prin baza Hinari sau biblioteca științifică medicală a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, au fost eliminate din listă.

Definiție. Otita medie cronică supurată este un proces inflamator cronic localizat în sistemul urechii medii, rezultatul unui episod inițial de otită medie acută, care se manifestă prin triada semnelor clinice: otoree supurată continuă sau intermitentă din urechea afectată, perforație

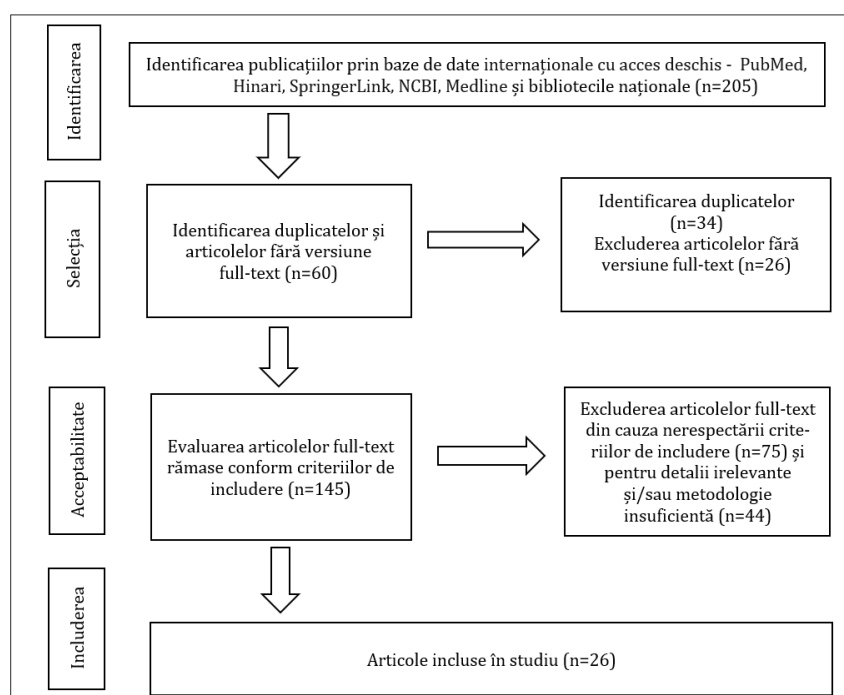


Figura 1. Algoritm de căutare a literaturii

constantă a membranei timpanice (MT) și hipoacuzie progresivă de transmisie sau mixtă de diverse grade [1, 6, 8, 9].

Cu toate acestea, nu există un consens cu privire la definiția OMCS în funcție de durata simptomelor. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) definește OMCS ca o inflamație persistentă a urechii medii și a cavității mastoide, caracterizată prin perforarea MT cu otoree recurentă sau continuă care durează mai mult de 2 săptămâni [1, 2, 10, 11]. Cu toate acestea, otorinolaringologii tind să adopte o durată mai lungă, de la 6 săptămâni până 3 luni de boală activă [6, 10].

Epidemiologie. Ratele exacte ale incidenței și prevalenței OMCS sunt dificil de stabilit, având în vedere gama largă de definiții pentru această afecțiune. Conform datelor din literatura contemporană, circa 1,5-4% din populația globului pământesc suferă de diferite forme ale OMCS [7, 8]. Potrivit raportului OMS, în anul 2021 incidența OMCS la nivel mondial a fost de 4,76% [12]. Câteva studii pe toate grupele de vârstă au raportat că rata prevalenței OMCS a fost de 4% în China, 7,4% în Nepal, 7,8% în India și Asia de Sud-Est, 14,0% în Tanzania și Groenlanda [13, 14, 15]. Peste 90% din povara acestei maladii este suportată de țările din Asia de Sud-Est, Africa și mai multe minorități etnice din zona Pacificului, unde o mare proporție este deja stabilită în copilărie. OMCS este rară în America, Europa, Orientul Mijlociu și Australia [5, 6, 10, 16].

Astfel, incidența OMCS variază semnificativ la nivel mondial și în funcție de rasă. În țările dezvoltate este o prevalență relativ scăzută (<1%), în timp ce în țările cu venituri mici, cu subnutriție, supraaglomerare, igienă precară, infecții frecvente ale tractului respirator superior și îngrijire medicală insuficientă, OMCS este destul de frecventă, incidența fiind de 7-46%, iar prevalența poate fi de până la trei ori mai mare [3, 11, 13, 14, 15, 17].

OMCS este cea mai frecventă boală cronică infecțioasă la copii (22,6% din toate cazurile de OMCS), probabil datorită sistemului imunitar imatur și neglijenței în ceea ce privește igiena personală. Afecțiunea este considerată principala cauză a hipoacuziei dobândite (50-60%), în special în țările în curs de dezvoltare, unde accesul limitat la asistență medicală exacerbează prevalența și impactul acesteia. În plus, colesteatomul este diagnosticat până la 10% dintre persoanele cu OMCS [5, 6].

OMS estimează că o prevalență a OMCS de circa 1% la copiii dintr-o comunitate indică existența unei „probleme evitabile a maladii”, iar o rată de prevalență de 4% sau mai mare este considerată un indicator al unei „probleme majore de sănătate publică” [10, 14].

În Republica Moldova prevalența bolilor urechii și apofizei mastoidiene a constituit în anul 2006 – 104,3 cazuri la 10.000 locuitori. Un studiu realizat în anul 1995 a arătat că aproximativ 1,92% din populație suferea de această patologie. Conform datelor statistice a Spitalului Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, din numărul total de pacienți cu OMCS, ponderea celor cu mezotimpanită cronică supurată este de 65-67% și cu epitimpanită cronică supurată – de 26-31%, iar 2-7% pacienți dezvoltă „maladia urechii operate” după

evidarea petromastoidiană totală [8].

Etiologie. În majoritatea cazurilor de OMCS se depistează o floră bacteriană polimorfă, pentru mezotimpanită fiind caracteristică preponderent flora aerobă, iar în epitimpanită cea anaerobă [9].

În conformitate cu rezultatele studiilor din ultimii 10-15 ani, în OMCS, bacteriile pot fi aerobe (*Pseudomonas aeruginosa* – 21,6-44,0%, *Staphylococcus aureus* – 17,0-42,5%, *Klebsiella pneumoniae* – 4-7%, *Proteus mirabilis* – 3-20%, *Escherichia coli* – 1-21%, *Streptococcus pyogenes* – 1-3%) sau anaerobe (*Bacteroides spp.* – 4-8%, *Clostridium spp.* – 3-6%, *Prevotella spp.* – 1-3%). Printre aceste bacterii, *Pseudomonas aeruginosa* este considerată clinic semnificativă datorită capacităților sale de a dezvolta biofilme și rezistență la antibiotice, dar și pentru distrugerea profundă și progresivă a urechii medii și a structurilor mastoide prin generarea toxinelor și enzimelor (tabelul 1) [1, 4, 6, 12, 13, 15, 16, 17].

Tabelul 1

Agenții patogeni depistați la pacienții cu otită medie cronică supurată

Agenții patogeni	Frecvența (%)
Bacterii aerobe	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	21,6-44,0
<i>Staphylococcus aureus</i>	17,0-42,5
<i>Escherichia coli</i>	1,0-21,0
<i>Proteus mirabilis</i>	3,0-20,0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4,0-7,0
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,0-3,0
Bacterii anaerobe	
<i>Bacteroides spp.</i>	4,0-8,0
<i>Clostridium spp.</i>	3,0-6,0
<i>Prevotella spp.</i>	1,0-3,0
Infecții fungice	
<i>Candida spp.</i>	0,9-23,0
<i>Aspergillus spp.</i>	3,0-20,0

În zonele cu condiții geografice specifice sau în rândul persoanelor imunocompromise, infecțiile fungice, precum *Aspergillus spp.* (3-20%) și *Candida spp.* (0,9-23%), pot contribui la progresarea afecțiunii. În plus, prezența fungilor se poate datora tratamentului topic cu antibiotice, care determină suprimarea florei bacteriene și apariția florei fungice [1, 4, 6, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18].

În studiile recente, culturi pozitive au fost constatate în 77,2-97,3% cazuri, inclusiv infecțiile polimicrobiene în 5-10% din cazuri, iar rezultate negative în cultură au fost determinate în 3,63-15,5% din probe. Este important de menționat faptul că cel mai frecvent izolat organism la pacienții cu OMCS în unele studii a fost *Staphylococcus aureus*, iar alte studii *Pseudomonas aeruginosa* [4, 15, 17, 19].

Biofilmele mucoasei mastoidiene au fost constatate la pacienții cu OMCS cu sau fără colesteatom. Biofilmele bacteriene au fost prezente la 61,5-85,0% dintre pacienții cu colesteatom al urechii medii, 70-92% dintre pacienții

cu OMCS și 16% dintre pacienți cu perforarea MT. Aceste rezultate sugerează că biofilmele bacteriene sunt foarte frecvente în OMCS și colesteatoamele urechii medii [18].

Fiziopatologie. Otita medie este o boală multifactorială care decurge din interacțiunile complexe dintre factorii de risc de mediu, bacterieni, ai gazdei și genetici [1, 6, 11, 15, 16]. În majoritatea cazurilor OMCS este rezultatul unei inflamații acute a mucoasei sistemului urechii medii, în care există o perforație persistentă a MT. Rolul central în dezvoltarea afecțiunii aparține microflorei cu virulență sporită care ajunge în urechea medie preponderent pe calea rino-tubară [2, 6, 9, 10, 11].

Factorii de risc pentru OMCS variază în diferite situații: infecțiile tractului respirator superior, alergiile și disfuncția trompei lui Eustachio au un rol crucial în dezvoltarea OMCS. Inflamația cronică duce la deteriorarea țesuturilor și perforarea MT, facilitând intrarea agenților patogeni în urechea medie. Progresarea maladiei este adesea exacerbată de diagnosticul întârziat și tratamentul inadecvat [1, 3, 5, 10, 11].

Factorii favorizanți ai OMCS la adulți sunt generali (hipotrofia, avitaminoze, afecțiuni cronice, care duc la diminuarea rezistenței organismului, stări alergice, stări imunodeficitare, etc.) și locali (tratamentul nerațional al otitei medii acute, afecțiuni ale nasului și sinusurilor paranazale, vegetații adenoidale, care determină dezvoltarea disfuncțiilor tubare, a pneumatizării dificile a apofizei mastoidiene) [5, 9, 11].

Alți factori de risc includ factorii gazdei și de mediu, cum ar fi viața într-un mediu poluat sau supraaglomerat, igiena precară, statutul socio-economic scăzut, educație precară, accesul limitat la instituțiile medicale, resursele medicale inadecvate, predispoziția genetică și malnutriția [3, 10, 11, 14, 17].

Clasificare. OMCS este clasificată în maladie activă și inactivă. Termenul OMCS activă este folosit pentru a se referi la perforația asociată cu infecție, în timp ce o perforație cronică în absența infecției este denumită maladie inactivă [10].

În funcție de caracteristicile histologice ale mucoasei urechii medii și marginile perforației MT, OMCS este subdivizată în „mucoasă” și „scuamoasă”. În funcție de localizarea anatomică a perforației MT OMCS este subdivizată în:

- OMCS tubotimpanică sau „sigură” sau „benignă” (86,0%), caracterizată prin perforarea *pars tensa* (inferioară), risc scăzut de complicații și diagnosticată la pacienții de ambele sexe;
- OMCS aticoantrală sau „nesigură” sau „malignă” (14,0%), care implică partea postero-superioară a urechii medii (inclusiv spațiul atic, antrumul și mastoidul) cu perforație marginală sau atică a membranei timpanice (*pars flaccida* – superioară), caracterizată prin formarea unui buzunar de retracție cu producerea colesteatomului, apariția diverselor complicații și mai frecvent diagnosticată la pacienții de sex masculin. Aceste complicații se datorează țesutului de granulație și colesteatomului care provoacă eroziune osoasă și necroză și pot implica structurile vitale,

cum ar fi nervul facial, urechea internă, lanțul osicular și componentele creierului [9, 17, 19, 20].

Cu toate acestea, unii savanți consideră termenii OMCS „sigură” și „nesigură” incorecți și înșelători, deoarece complicații pot apărea de la orice ureche cu OMC activă, indiferent de patologie [21].

Colesteatomul este stadiul final al retractiilor ale *pars tensa* sau *pars flaccida* din cauza presiunii negative a urechii medii. Colesteatomul este o infecție cronică, un fenomen distructiv de creștere și expansiune a unui epiteliu scuamos keratinizant în urechea medie și/sau în procesul mastoidian cu eroziune osoasă progresivă, ducând la complicații intratemporale sau intracraniene. Una dintre cele mai frecvente localizări ale colesteatomului osului temporal este colesteatomul atic dobândit. Lăsat netratat, colesteatomul atic dobândit se răspândește frecvent în antrum și mastoidă și pe măsură ce cuprinde osiculele se extinde în hipotimpan și sinusul timpanic [21].

Colesteatomul poate recidiva după o rezecție chirurgicală aparent completă și poate fi complicat de infecții recurente, otoree, hipoacuzie neurosenzorială și conductivă, paralizie a nervului facial, vertij, tinitus, otalgie, cefalee sau meningită. Frecvența recidivelor variază de la 5% până la 15%, dar poate ajunge și până la 61%, în special după tehnicile de mastoidectomie cu peretele intact. Odată diagnosticat, tratamentul chirurgical al colesteatomului este inevitabil din cauza caracterului său distructiv progresiv și a potențialului de a provoca pierderi funcționale și complicații severe [22].

Diagnostic. Principiile contemporane de diagnostic a OMCS includ:

1) Analiza minuțioasă a acuzelor bolnavului: otoree purulentă intermitentă sau permanentă și nedureroasă printr-o MT perforată, hipoacuzie, tinitus (acufene), otalgie, plenitudine auditivă, cefalee, febră și, în cazuri mai avansate, vertijul, cefaleea severă sau paralizia nervului facial sunt dovezi ale complicațiilor.

2) Studierea istoricului dezvoltării maladiei (debutul bolii, identificarea cauzei posibile a bolii, durata bolii, durata otoreei, tratamentul efectuat anterior și eficiența acestuia, frecvența și durata remisiunilor).

3) Datele obținute la examenul otoscopic (prezența, caracterul, cantitatea și mirosul eliminărilor în conductul auditiv extern, localizarea și dimensiunile perforației MT, starea mucoasei cavității timpanice, prezența țesutului de granulație și a colesteatomului) [1, 2, 6, 9, 19, 23].

Analizând datele examenului clinic cu ușurință se stabilește nu numai prezența, dar și forma procesului inflamator cronic supurat al sistemului urechii medii. Pentru o determinare mai certă a formei afecțiunii, a gradului de reversibilitate, răspândirii procesului patologic și pentru selectarea metodei optime de tratament și determinarea prognosticului afecțiunii sunt necesare metode suplimentare de diagnostic. O examinare mai minuțioasă a stării urechii medii este posibilă la *otoscopia optică*, *otomicroscopie* și *otoendoscopie* cu utilizarea endoscoapelor rigide cu diferite unghiuri de vizualizare [1, 9, 21, 23].

Examenul funcției auditive prin acumetria vocală (vocea sopțită, vocea conversată), acumetria instrumentală (probele

cu diapazoane) și examenul audiometric (audiometria tonală liminară) permit determinarea caracterului și gradului afectării funcției auditive [1, 9, 19, 23].

Examenul funcției auditive este crucial pentru diagnostic, deoarece evidențiază hipoacuzie conductivă în urechea afectată, caracterizată printr-o pierdere a conducerii aerului de 50-60 dB pe audiograma tonală, în timp ce conducerea osoasă rămâne intactă. La urechea afectată testul Rinne este negativ, testul Schwabach prelungit și testul Weber lateralizat pe partea afectată [7].

Investigațiile microbiologice. Studiarea caracterului eliminărilor patologice din ureche și analiza lor microbiologică au fost și vor rămâne manevre necesare de diagnostic în OMCS, în baza rezultatelor obținute se indică tratamentul antibacterian adecvat și rațional [9].

Investigațiile imagistice. Progresele recente în tehnicile imagistice precum tomografia computerizată (TC) de înaltă rezoluție și imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) au îmbunătățit semnificativ diagnosticul și managementul OMCS. Imagistica prin TC de înaltă rezoluție oferă imaginea anatomică și amploarea maladiei mult mai clar, inclusiv vizualizarea detaliată a celulelor pneumatice mastoidiene, permite detectarea semnelor de inflamație (acumularea de lichid, osteoliza, distrugerea septurilor osoase), detectarea leziunilor lanțului osicular și este utilă pentru selectarea procedurii chirurgicale adecvate în scopul minimizării complicațiilor post-chirurgicale [7, 22].

IRM are avantajul suplimentar de caracterizare superioară a țesuturilor moi, fapt care permite de a distinge între fluid, țesut de granulație și colesteatom. În plus, IRM este investigația de elecție pentru diagnosticul unei tromboze venoase intracraniene [22].

Astfel, diagnosticul OMCS se bazează pe o combinație de istoric clinic, examen otoscopic și evaluare audiologică. Radiologia convențională are valoare pentru a demonstra patologia sau pentru a identifica variații în anatomia osului temporal. TC a osului temporal este adesea folosită pentru a evalua amploarea bolii și pentru a detecta complicațiile precum colesteatomul sau mastoidita. Perforațiile cronice, colesteatoamele, pungile de retracție și aderențele pot reprezenta toate un spectru diferit al bolii. Analiza microbiologică a secreției urechii ajută la identificarea agenților patogeni cauzali și la ghidarea terapiei antimicrobiene adecvate. Progresele recente includ utilizarea modalităților de otoendoscopie și imagistică pentru a îmbunătăți acuratețea diagnosticului [1, 20].

Complicații. Înaintea erei antibiotice, rata de complicații a OMCS a fost de 2,3-4%. Odată cu apariția noilor antibiotice și tehnicilor medicale chirurgicale și radiologice rata complicațiilor, în primul rând a complicațiilor severe, s-a redus foarte mult – până la 0,15-0,04% și mortalitatea a scăzut de la 25% până la 8%. Acest fapt se atribuie administrării precoce a antibioticelor de ultimă generație și îmbunătățirii tehnicilor de diagnostic, management și microchirurgie. În pofida acestui declin general, complicațiile OMCS care amenință viața încă persistă, îndeosebi în țările în curs de dezvoltare [24, 25].

În general, complicațiile OMCS sunt clasificate în

extracraniene (paralizia nervului facial, mastoidită, labirintită seroasă sau purulentă, petrozită, fistulă labirintică) și intracraniene (tromboza sinusală, meningită, abces extradural, subdural sau intracerebral, hidrocefalie otică). Meningita și abcesele cerebrale sunt principalele cauze de deces rezultate din OMCS (tabelul 2) [5, 17, 25].

Tabelul 2

Complicațiile otitei medii cronice supurate

Complicații	Frecvența (%) ^a
Extracraniene	
Mastoidită	14-74
Abces subperiosteal	40-68
Paralizia nervului facial	13-58
Labirintită	6,81-34,0
Abces Bezold	5-10
Petrozită	1,1
Fistulă labirintică	1,5-20,5
Intracraniene	
Meningită	17,6-72,0
Abces cerebral	4,4-42,0
Tromboză sinusului lateral	2-26
Abces extradural	2,8-22,7
Hidrocefalie otică	5-11
Encefalită	2,2

^a - rata este calculată din toate complicațiile extracraniene sau din toate complicațiile intracraniene.

Conform unei revizuirii sistematice a literaturii, publicate în 2006, rata de complicații în OMCS variază de la 0,7% până la 3,2%: complicațiile extracraniene – de la 0,5% până la 1,4% și complicațiile intracraniene – de la 0,3% până la 2,0% [11].

Circa 88,8% pacienți cu OMCS prezintă o complicație, 10,2% – două complicații și 1,0% – trei sau mai multe complicații [25]. Mastoidita reprezintă 70% din complicațiile extracraniene, urmată de pareza nervului facial (12%), abcesul Bezold (10%), labirintita, hipoacuzia neurosenzorială, encefalocelul și apicita petroasă reprezentând până la 2% [14].

Meningita este cea mai frecventă complicație intracraniană, reprezentând 51% dintre aceste complicații. Abcesele cerebrale sunt mai puțin frecvente (42%), urmate de tromboza sinusului sigmoid (19%). Complicațiile intracraniene multiple pot apărea în 25% din cazurile raportate în țările în curs de dezvoltare [14].

OMCS produce hipoacuzie conductivă ușoară (o creștere cu aproximativ 10-20 dB a pragurilor de auz) până la moderată (o creștere cu aproximativ 50-70 dB a pragurilor de auz) în 50-60% din cazuri, cauzată de perforația MT, mobilitatea redusă a MT, efuziunea și/sau discontinuitatea osiculară. Aceasta rezultă din perturbarea ansamblului timpanului și osiculelor (hipoacuzie conductivă) sau din deteriorarea celulelor păroase prin infecția bacteriană care a pătruns în urechea internă (hipoacuzie neurosenzorială) sau

din ambele cauze (hipoacuzie mixtă) [6, 14, 15, 19, 26].

Prognostic. Istoria naturală a OMCS este puțin înțeleasă. Perforația se poate închide spontan într-un număr necunoscut de cazuri, dar când marginile perforației sunt acoperite de epiteliu scuamos stratificat, o perforație devine permanentă și nu se vindecă spontan, dar persistă, ducând la deficiențe de auz. Dacă nu este tratată precoce și corespunzător, dimensiunea perforației MT poate crește în timp cu distrugerea lanțului osicular și modificarea mucoasei timpanice. Evoluția unei astfel de situații duce la agravarea hipoacuziei și adesea la complicații intracraniene severe și fatale [4, 17].

În general, prognosticul pentru OMCS este favorabil, cu condiția asigurării tratamentului adecvat și evitarea complicațiilor. Pacienții cu OMCS au un prognostic bun în ceea ce privește controlul infecției, iar recuperarea hipoacuziei asociate variază în funcție de cauză [17].

Concluzii

1. Otita medie cronică supurată este un proces inflamator cronic localizat în sistemul urechii medii, rezultatul unui episod inițial de otită medie acută, care se manifestă prin otoree supurată continuă sau intermitentă, perforație constantă a membranei timpanice și hipoacuzie progresivă de transmisie sau mixtă. Incidența otitei medii cronice supurate variază semnificativ la nivel mondial. În țările dezvoltate este o prevalență relativ scăzută (<1%), în timp ce în țările cu venituri mici aceasta variază de la 7% până la 46%.

2. Agenții patogeni cauzali în otita medie cronică supurată sunt bacteriile aerobe (*Pseudomonas aeruginosa* – 21,6-44,0%, *Staphylococcus aureus* – 17,0-42,5%, *Klebsiella*

pneumoniae – 4-7%, *Proteus mirabilis* – 3-20%, *Escherichia coli* – 1-21%, *Streptococcus pyogenes* – 1-3%), bacteriile anaerobe (*Bacteroides spp.* – 4-8%, *Clostridium spp.* – 3-6%, *Prevotella spp.* – 1-3%) sau infecțiile fungice (*Aspergillus spp.* – 3-20% și *Candida spp.* – 0,9-23%).

3. Diagnosticul otitei medii cronice supurate se bazează pe o combinație de istoric clinic, examen otoscopic și evaluare audiologică. Radiologia convențională are valoare pentru a demonstra patologia sau pentru a identifica variații în anatomia osului temporal. TC a osului temporal este adesea folosită pentru a evalua amploarea bolii și pentru a detecta complicațiile. Analiza microbiologică a secreției urechii ajută la identificarea agenților patogeni cauzali și la ghidarea terapiei antimicrobiene adecvate.

4. Otita medie cronică supurată produce hipoacuzie conductivă ușoară (o creștere cu aproximativ 10-20 dB a pragurilor de auz) până la moderată (o creștere cu aproximativ 50-70 dB a pragurilor de auz) în 50-60% din cazuri, cauzată de perforația și mobilitatea redusă a membranei timpanice, efuziunea și/sau discontinuitatea lanțului osicular.

5. Complicațiile otitei medii cronice supurate sunt clasificate în extracraniene (otita externă cronică, stenoza meatală, eroziunea și discontinuitatea osiculară, aderențe ale urechii medii, timpanoscleroză, paralizia nervului facial, mastoidită, labirintită seroasă sau purulentă, petrozită, fistulă labirintică) și intracraniene (tromboza sinusală, meningită, abces extradural, subdural sau intracerebral, hidrocefalie otică).

6. Diagnosticul timpuriu, managementul prompt în timp util și optim și măsurile eficiente de sănătate publică sunt esențiale pentru a reduce incidența și progresarea otitei medii cronice supurate și a preveni complicațiile acesteia.

Bibliografie

- Sharma Y. Chronic suppurative otitis media: A comprehensive review. *Int. J. Res. Med. Sci.* 2024;6(2):91-93. doi:10.33545/26648733.2024.v6.i2b.77
- Bhutta MF, Leach AJ, Brennan-Jones CG. Chronic suppurative otitis media. *Lancet.* 2024;403(10441):2339-2348. doi:10.1016/S0140-6736(24)00259-9
- Onotai L, Ureh O. Challenges in the Management of Adult Chronic Suppurative Otitis Media in Port Harcourt Nigeria. *IOSR-JDMS.* 2017;16(1):86-90. doi:10.9790/0853-1601088690
- Taoussi AA, Malloum MS, Ali YA. Prevalence and clinico-bacteriological aspects of chronic suppurative otitis media at the Renaissance University Hospital in N'Djamena, Chad. *Egypt J Otolaryngol.* 2023;39(1):72. doi:10.1186/s43163-023-00437-9
- Hidayat R. Pathophysiological to Clinical Aspects of Chronic Suppurative Otitis Media (CSOM): Narrative Literature Review. *Med Case Rep.* 2022;3(2):246-255. doi:10.37275/amcr.v3i2.175
- WHO. Chronic suppurative otitis media. Burden of Illness and Management Options. WHO: Geneva, Switzerland, 2004. 84 p.
- Popescu C, Văruț R, Popescu M, Popescu A, Singer C. Audiometric Outcomes in Chronic Otitis Media with Mastoid Involvement: A Five-Year Clinical Overview. *Diagnostics (Basel).* 2024;14(22):2546. doi:10.3390/diagnostics14222546
- Otita medie cronică supurată la adult. Protocol clinic național. PCN – 31. Chișinău, 2016. 26 p.
- Ababii Ion. Otorinolaringologie. Chișinău: Centrul Editorial-Poligrafic „Medicina”, 2019. 430 p.
- Prunty S, Ha J, Vijayasekaran S. Chapter: 12. Management of Chronic Suppurative Otitis Media. In: *Otitis Media: State of the Art Concepts and Treatment* (ed. Diego Preciado). Publisher: Springer, 2015, p. 117-122. doi:10.1007/978-3-319-17888-2_12
- Verhoeff M, van der Veen E, Rovers M, Sanders E, Schilder A. Chronic suppurative otitis media: a review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2006;70(1):1-12. doi:10.1016/j.ijporl.2005.08.021
- Suttle T, Els T, Toman J, Curtis D, McNab R, Sizemore A et al. Chronic Suppurative Otitis Media: A Prospective Descriptive Study of the Microbiology and Antimicrobial Susceptibility Patterns. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2024;171(1):90-97. doi:10.1002/ohn.708
- Maharjan R, Sigdel B, Nepali R. Bacteriological Profile and Drug Susceptibility in Mucosal type Chronic Suppurative Otitis Media. *J Nepal Health Res Council.* 2023;21(1):23-28. doi:10.33314/jnhrc.v21i1.4137
- Master A, Wilkinson E, Wagner R. Management of Chronic Suppurative Otitis Media and Otosclerosis in Developing Countries. *Otolaryngol Clin North Am.* 2018;51(3):593-605. doi:10.1016/j.otc.2018.01.017

15. Mittal R, Lisi C, Gerring R, Mittal J, Mathee K, Narasimhan G et al. Current concepts in the pathogenesis and treatment of chronic suppurative otitis media. *J Med Microbiol.* 2015;64(10):1103-1116. doi:10.1099/jmm.0.000155
16. Suryani L, Widuri A. Chronic Suppurative Otitis Media Characteristic in Secondary Hospital in Yogyakarta. *Open Access Macedonian J Med Sci.* 2022;10(T7):92-96. doi:10.3889/oamjms.2021.7860
17. Khairkar M, Deshmukh P, Maity H, Deotale V. Chronic Suppurative Otitis Media: A Comprehensive Review of Epidemiology, Pathogenesis, Microbiology, and Complications. *Cureus.* 2023;15(8):e43729. doi:10.7759/cureus.43729
18. Gu X, Keyoumu Y, Long L, Zhang H. Detection of bacterial biofilms in different types of chronic otitis media. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014;271(11):2877-2883. doi:10.1007/s00405-013-2766-8
19. Nasution R, Sangging A, Himayani, R. Diagnosis and Management of Chronic Suppurative Otitis Media. *Med Prof J Lampung.* 2023;13(4.1):56-62. doi:10.53089/medula.v13i4.1.701
20. Parupalli R, Ponnuru P, Indira Devi S. To Correlate Clinical, Radiological and Operative Findings of Chronic Suppurative Otitis Media. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2023;75(Suppl 1):491-497. doi:10.1007/s12070-023-03619-2
21. Venkitaraman L. Quality-of-Life Outcomes for Surgical Intervention in Chronic Otitis Media. Dissertation submitted to obtain the degree of Doctor of Medical Sciences. Manipal Hospital, Bangalore. 2021, 86 p.
22. Kavanagh R, Liddy S, Carroll A, Purcell Y, Smyth A, Khoo S et al. Rapid diffusion-weighted MRI for the investigation of recurrent temporal bone cholesteatoma. *Neuroradiol J.* 2020;33(3):210-215. doi:10.1177/1971400920920784
23. Mahdiani S, Lasminingrum L, Anugrah D. Management evaluation of patients with chronic suppurative otitis media: A retrospective study. *Ann Med Surg (Lond).* 2021;67:102492. doi:10.1016/j.amsu.2021.102492
24. Verma P, Gargava A, Saxena S, Narvey V. To Study the Prevalence of Extracranial & Intracranial Complications in Chronic Suppurative Otitis Media. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2022;74(Suppl 1):608-611. doi:10.1007/s12070-021-02423-0
25. Wu J, Jin Z, Yang J, Liu Y, Duan M. Extracranial and intracranial complications of otitis media: 22-year clinical experience and analysis. *Acta Otolaryngol.* 2012;132(3):261-265. doi:10.3109/00016489.2011.643239
26. Xia A, Thai A, Cao Z, Chen X, Chen J, Bacacao B et al. Chronic suppurative otitis media causes macrophage-associated sensorineural hearing loss. *J Neuroinflammation.* 2022;19(1):224. doi:10.1186/s12974-022-02585-w

Recepționat – 18.07.2025, acceptat pentru publicare – 19.08.2025

Autor corespondent: Iurie Noroc, e-mail: iurie.noroc@mail.ru

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

Declarația de finanțare: Autorii declară lipsa de finanțare.

Citare: Noroc I, Vetrician S, Chișlaru L. Otita medie cronică supurată - etiopatogenie, epidemiologie, clasificare și diagnostic [Chronic suppurative otitis media – etiopathogenesis, epidemiology, classification and diagnosis]. *Arta Medica.* 2025;95(2):34-40.



DOI: 10.5281/zenodo.17508818

UDC: 616.12-073.43

ECOCARDIOGRAFIA PRIN SPECKLE TRACKING: UN INSTRUMENT AVANSAT PENTRU DIAGNOSTICUL PRECOCE ȘI STRATIFICAREA RISCULUI ÎN PATOLOGIA CARDIOVASCULARĂ

SPECKLE TRACKING ECHOCARDIOGRAPHY: AN ADVANCED TOOL FOR EARLY DIAGNOSIS AND RISK STRATIFICATION IN CARDIOVASCULAR DISEASE

Ecaterina Argint¹, Ana Garaz¹, Viorica Ochișor¹, Valeriu Revenco¹

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

Rezumat

Introducere. Bolile cardiovasculare sunt principala cauză de mortalitate globală, impunând necesitatea unor metode diagnostice performante pentru depistarea precoce a disfuncției miocardice, fapt ce a condus la emergența ecocardiografiei prin speckle tracking ca o tehnică ultrasonografică complexă și avansată.

Scopul studiului. Investigarea exhaustivă a resurselor bibliografice de specialitate și elucidarea importanței ecocardiografiei prin speckle tracking în detecția precoce și stratificarea riscului în cadrul patologiei cardiovasculare, cu o emfază asupra identificării parametrilor ecocardiografici fundamentali relevanți în acest context.

Materiale și metode. S-a propus analiza literaturii de specialitate din perioada 2019-2025 privind rolul și utilitatea clinică a ecocardiografiei prin speckle tracking în diverse patologii cardiovasculare.

Rezultate. Ecocardiografia prin speckle tracking și-a demonstrat utilitatea clinică în diverse entități nosologice: stenoza aortică, insuficiența cardiacă, boala coronariană ischemică, cardiomiopatii, cardiotoxicitatea indusă de chimioterapie; dar și predictibilitatea evenimentelor cardiovasculare majore, adesea superioară ecocardiografiei convenționale și a scorurilor de risc tradiționale. Pe parcursul studiului s-au evidențiat o serie de parametri ecocardiografici: deformarea longitudinală globală (GLS) a ventriculului stâng (VS), deformarea circumferențială globală (GCS), deformarea longitudinală atrială de vârf (PALS) și deformarea contractilă atrială de vârf (PACS), care s-au remarcat prin sensibilitatea lor în detecția precoce și în predicția evenimentelor cardiovasculare majore.

Concluzii. Ecocardiografia prin speckle tracking reprezintă o modalitate imagistică avansată cu un rol tot mai important în diagnosticarea precoce, stratificarea riscului și ghidarea terapeutică în cadrul unui spectru larg de afecțiuni cardiovasculare, oferind informații funcționale detaliate care completează evaluarea ecocardiografică standard și contribuie la îmbunătățirea managementului clinic al pacienților.

Cuvinte cheie: Ecocardiografia prin speckle tracking, deformarea longitudinală globală a ventriculului stâng, deformarea circumferențială globală, deformarea longitudinală atrială de vârf, deformarea contractilă atrială de vârf, diagnosticare precoce, stratificarea riscului

Summary

Introduction. Cardiovascular diseases represent the leading cause of global mortality, highlighting the need for high-performance diagnostic tools to enable early detection of myocardial dysfunction. This necessity has led to the emergence of speckle tracking echocardiography as a complex and advanced ultrasonographic technique.

Aim of the study. To comprehensively analyze current specialized literature and highlight the role of speckle-tracking echocardiography in the early detection and risk stratification of cardiovascular disease, with a focus on identifying the most relevant fundamental echocardiographic parameters.

Materials and Methods. A review of the specialized literature published between 2019 and 2025 was conducted, focusing on the role and clinical utility of speckle tracking echocardiography across various cardiovascular conditions.

Results. Speckle tracking echocardiography has proven its clinical utility in a wide range of nosological entities, including aortic stenosis, heart failure, ischemic heart disease, cardiomyopathies, and chemotherapy-induced cardiotoxicity. Furthermore, it has demonstrated a superior ability to predict major cardiovascular events compared to conventional echocardiography and traditional risk scores. Throughout the study, several echocardiographic parameters were highlighted for their high sensitivity in detecting and preventing major cardiovascular events: global longitudinal strain (GLS) of the left ventricle (LV), global circumferential strain (GCS), peak atrial longitudinal strain (PALS), and peak atrial contraction strain (PACS), which have demonstrated high sensitivity for early detection and prognostication of major adverse cardiovascular events (MACE).

Conclusions. Speckle tracking echocardiography is an advanced imaging modality playing an increasingly significant role in early diagnosis, risk stratification, and therapeutic guidance in a broad spectrum of cardiovascular diseases. It provides detailed functional information that complements standard echocardiographic assessment and contributes to improved clinical management of patients.

Keywords: Speckle tracking echocardiography, global longitudinal strain of the left ventricle, global circumferential strain, peak atrial longitudinal strain, peak atrial contraction strain, early diagnosis, risk stratification

Introducere

Bolile cardiovasculare (BCV) reprezintă principala cauză de mortalitate la nivel global, reflectând o problemă de sănătate publică cu implicații majore. Se estimează că circa 17,9 milioane persoane decedează anual din cauza BCV, cum ar fi: sindromul coronarian acut, sindromul coronarian cronic, insuficiența cardiacă (IC), valvulopatiile, bolile cardiace congenitale, etc [1]. Ecocardiografia bidimensională (2D) rămâne o modalitate imagistică fundamentală în evaluarea cardiovasculară, furnizând informații esențiale privind morfologia și funcția miocardică, structura aparatului valvular, dimensiunile camerelor cardiace, precum și aspectul vaselor magistrale. Deși ecocardiografia 2D furnizează informații valoroase privind structura și funcția cardiacă, aceasta prezintă limitări în detectarea modificărilor miocardice subtile, care pot predispute la evenimente cardiovasculare majore. Având în vedere impactul semnificativ al morbidității și mortalității cardiovasculare, este imperativă utilizarea unor metode diagnostice funcționale cu sensibilitate și specificitate înalte, concomitent cu o aplicabilitate clinică facilă. În acest context, ne-am propus cercetarea studiilor clinice, a surselor bibliografice de specialitate recente, centrate pe ecocardiografia prin speckle-tracking (EST) – metodă de diagnostic ce emerge ca o tehnică ultrasonografică avansată, cu utilitate clinică în creștere. În prezent, utilitatea EST este puternic susținută de literatura de specialitate, facilitând astfel implementarea sa în cadrul protocoalelor clinice aplicabile într-o gamă variată de entități nosologice. EST își găsește tot mai mult aplicație în identificarea precoce și rapidă a stadiilor incipiente ale diverselor maladii cardiace: sindrom coronarian acut și cronic, insuficiența cardiacă (IC), valvulopatii, boli infiltrative, aritmii cardiace, precum și în aprecierea probabilității afectării cordului la persoanele aparent sănătoase [2].

Materiale și metode

Pentru realizarea scopului propus au fost studiate surse de literatură de specialitate date din perioada anilor 2019-2025. Pentru revizuirea publicațiilor și articolelor s-au accesat bazele de date: PubMed, Medline, site-urile oficiale ale Societății Europene de Cardiologie și Societății Europene de Imagistică Cardiovasculară. Au fost selectate minuțios 19 articole și publicații în limba engleză, cu acces deschis al textului integral. Criteriul de bază în selecția surselor bibliografice a constituit prezentarea unor informații relevante, inovative ce vin în susținerea subiectului vizat în acest review.

Rezultate

EST reprezintă o tehnică imagistică avansată, bazată pe cuantificarea deformării miocardice, denumită "strain", și a ratei de deformare, "strain rate", utilizând algoritmi software specifici semi-automatizați. Deformația miocardică este definită ca modificarea dimensională a fibrelor miocardice în timpul ciclului cardiac, reflectând elongarea și scurtarea acestora. Inițial aplicată pentru evaluarea funcției VS, EST a fost ulterior extinsă pentru a analiza și alte camere cardiace.

Principiul metodologic al EST se bazează pe analiza imaginilor ecocardiografice în scală de gri, fie bidimensionale (2D), fie tridimensionale (3D), prin urmărirea mișcării "speckle-urilor", reprezentând markeri acustici naturali rezultați din interacțiunea ultrasunetelor cu miocardul. Fiecare regiune miocardică prezintă un profil "speckle" unic, similar unei "amprente tisulare", care este urmărit cadru cu cadru pe parcursul ciclului cardiac. Software-urile specializate permit vizualizarea și cuantificarea mișcării și deformării acestor markeri acustici, oferind informații detaliate privind funcția miocardică regională și globală [3, 4].

EST cuantifică deformarea longitudinală globală (GLS), care este un indicator mult mai sensibil și mai precis al activității sistolice a VS comparativ cu fracția de ejeție a VS dată de ecocardiografia convențională 2D, precum și determină deformarea radială și mișcarea de torsiune ("twist") a VS [2, 4, 5, 6]. Deformarea longitudinală se caracterizează printr-o valoare numerică negativă, reflectând reducerea lungimii miocardului în timpul sistolei. Rata deformării, definită ca raportul dintre deformarea cardiacă și intervalul temporal în care aceasta se produce, prezintă o corelație invers proporțională cu durata procesului de deformare; astfel, o deformare care survine într-un interval temporal redus se asociază cu o rată a deformării crescută.

Un GLS inferior valorii prag de -16% este considerat un indicator sugestiv pentru prezența disfuncției miocardice semnificative [7]. În comparație cu fracția de ejeție a ventriculului stâng, GLS demonstrează o capacitate superioară în detectarea precoce a afectării ischemice miocardice, inclusiv a leziunilor ischemice localizate la nivel subendocardic. Aceasta se datorează faptului că deteriorarea miocardică și scăderea fracției de ejeție a VS se produce doar în stadiile mai avansate ale maladii cardiace [8].

EST - instrument de diagnostic precoce al maladiilor cardiace

Numeroase studii au evidențiat potențialul EST ca instrument predictiv relevant chiar și în rândul pacienților fără antecedente medicale semnificative de boală cardiovasculară și/sau în absența manifestărilor clinice caracteristice de afectare cardiacă. Datele obținute în câteva studii clinice au demonstrat importanța practică a următorilor indicatori de EST: GLS și a deformării globale circumferențiale (GCS) [3, 5, 8]. GLS reprezintă un parametru ecocardiografic cu o sensibilitate superioară în identificarea disfuncției sistolice incipiente a VS, putând evidenția alterări semnificative chiar în prezența unei fracții de ejeție a VS păstrate. Studiile clinice au demonstrat o corelație robustă între modificările valorilor GLS și incidența evenimentelor cardiovasculare majore, incluzând infarctul miocardic acut (IMA), accidentul vascular cerebral (AVC), insuficiența cardiacă și decesul de cauză cardiovasculară. În particular, o creștere de 1% a valorii absolute a GLS a fost asociată cu o majorare de 5% a riscului de mortalitate de etiologie cardiovasculară. În consecință, GLS a fost propus ca un predictor independent al insuficienței cardiace și al evenimentelor cardiovasculare majore, cu o capacitate predictivă comparabilă cu cea

oferită de scorurile de risc Framingham și SCORE [8, 9]. GCS reprezintă un instrument valoros pentru o evaluare mai cuprinzătoare a funcției sistolice a ventriculului stâng, furnizând informații prognostice incrementale dincolo de parametrii ecocardiografici tradiționali și contribuind la stratificarea riscului și la managementul unui spectru larg de afecțiuni cardiovasculare. Studii au sugerat că reducerea GCS este asociată cu un risc crescut de aritmii ventriculare și moarte subită cardiacă, în special la pacienții cu cardiomiopatia hipertrofică [10]. GCS, alături de GLS, poate contribui la predicția pacienților care sunt mai susceptibili să beneficieze de terapia de resincronizare cardiacă (CRT). La pacienții supuși intervențiilor chirurgicale cardiace, GCS a demonstrat potențial în predicția rezultatelor adverse postoperatorii [7, 9].

Alți doi parametri cuantificați prin EST, respectiv deformarea longitudinală atrială de vârf (PALS) și deformarea contractilă atrială de vârf (PACS), evidențiază o relevanță clinică semnificativă în evaluarea pacienților cu comorbidități asociate, precum fibrilația atrială (FiA), care induce remodelare atrială, și hipertensiunea arterială (HTA), care determină remodelare concentrică a ventriculului stâng. PALS oferă informații asupra rezervei funcționale atriale, în timp ce PACS evaluează capacitatea contractilă a atriilor de a propulsa volumul sanguin recepționat în diastolă către circulația sistemică și pulmonară. Rolul acestor parametri este esențial în stratificarea riscului de dezvoltare a complicațiilor aritmogene, trombotice și a progresiei insuficienței cardiace [11, 12].

Pacienții cu infarct miocardic (IM) tratați prin angioplastie coronariană percutană (PCI) ce aveau un PALS < 19% au avut o rată mai înaltă de complicații (mortalitate din toate cauze, decompensare IC, reinfarctizare, etc.) comparativ cu cei ce au avut un PALS în limitele valorilor de referință [8, 11]. Pacienții cu FiA permanentă și risc crescut de AVC au avut un PALS ≤ 13.5%. În plus, PALS ar putea constitui un indicator predictiv al menținerii ritmului sinusal după ablația transcateter a FiA persistente sau paroxismale, deoarece absența restabilirii funcției contractile atriale, definită printr-o valoare PALS ≤ 13.5%, se asociază cu o probabilitate crescută de recurență a FiA [12, 13].

Un studiu ce a inclus 385 persoane (bărbați și femei) fără comorbidități și a avut drept scop evaluarea predispoziției către IC, moarte cardiacă subită, boală coronariană ischemică, a demonstrat capacitatea de predicție a evenimentelor cardiovasculare prin utilizarea PALS și PACS. Pacienții au fost monitorizați pe parcursul în medie a 12,6 ani. La finalizarea studiului, 13,3% din pacienții înrolați cu o rezerva atrială scăzută, au dezvoltat cel puțin una din complicațiile cardiovasculare sus-numite [5]. Mai mult ca atât, PALS și PACS au demonstrat o capacitate predictivă superioară în cadrul populației feminine [11].

EST deține un rol important în diagnosticarea ischemiei miocardice chiar și în fazele subclinice. Această capacitate derivă din posibilitatea de a cartografia traiectoria markerilor acustici ("speckle") la nivelul celor trei straturi miocardice – epicard, miocard și endocard – și de a cuantifica GLS. Prin urmare, EST permite diferențierea leziunilor microvasculare

de cele cauzate de afectarea vaselor coronariene de calibru mai mare, oferind o evaluare detaliată a perfuziei și funcției miocardice [3, 8, 14].

Societatea Europeană de Cardiologie a actualizat ghidurile de management al sindromului coronarian acut și al sindromului coronarian cronic, recomandând evaluarea prin EST la pacienții cu simptomatologie anginoasă tipică persistentă și rezultate paraclinice neconcludente (electrocardiogramă fără modificări, absența anomaliilor de cinetică parietală la ecocardiografia bidimensională, markeri de necroză cardiacă negativi). Valorile de referință pentru GLS > -18.8% și GCS > -21.7% au demonstrat o sensibilitate de 86% și o specificitate de 73% în detectarea stenozei arterelor coronare [1, 8, 10]. La fel a fost investigată importanța EST la pacienții cu boală coronariană, ale căror rezultate sunt sintetizate în tabelul 1.

Tabelul 1

Valorile de referință ale parametrilor de bază, evaluate prin EST în sindroamele coronariene acute [15].

	Valoare cutoff	Predicție
GLS	≤ 14%	Mortalitate pe termen lung, IC
GLS	≤ 12.8%	AVC, IM, deces
GLS	≤ 13%	Deces, spitalizări de cauză IC, reinfarctizare
GLS	≤ 12%	Dinamică negativă a remodelării VS
PALS	≤ 19%	Mortalitate, reinfarctizare, spitalizare de cauză IC
Torsiune	≤ 1.44 */cm	Remodelare VS
GLSVD	≤ 22%	Mortalitate pe termen lung și IC
LS fwVD	≤ 20 %	Supraviețuire globală

GLS, deformarea longitudinală globală; PALS, deformarea longitudinală atrială de vârf; GLS VD, deformarea longitudinală globală a ventriculului drept; LS fwVD, deformarea longitudinală a peretelui liber al ventriculului drept; IC, insuficiența cardiacă; VS, ventricul stâng; IM, infarct miocardic; AVC, atac vascular cerebral.

Societatea Europeană de Imagistică Cardiovasculară, precum și Societatea Europeană de Ecocardiografie mai propune și alți parametri de diagnostic și predicție, care pot fi obținute prin EST: GLS al ventriculului drept (VD) și deformarea longitudinală a peretelui liber al VD (LS fwVD) la cei cu fracția de ejeție a VS ușor redusă și redusă. Acești parametri prezintă o sensibilitate sporită în identificarea predispoziției la evenimente cardiace recurente sau la decompensarea unei afecțiuni cardiovasculare preexistente [2, 6, 16].

Funcția VD reprezintă un factor determinant în prognosticul IC, iar evaluarea sa precisă este esențială pentru stratificarea riscului și managementul pacienților. În acest context, indicatorii de disfuncție ai VD, cum ar fi GLS a VD și LS fwVD, au demonstrat o valoare prognostică semnificativă în ceea ce privește decompensarea IC. Acești parametri ecocardiografici oferă informații comparabile cu cele obținute prin evaluarea invazivă a funcției VD prin cateterism cardiac drept, reprezentând astfel alternative non-

invazive valoroase. Mai mult, evaluarea funcției VD prin GLS și LS fwVD este crucială în selectarea pacienților eligibili pentru implantarea unui dispozitiv de asistare ventriculară stângă (LVAD), având în vedere importanța primordială a prezervării funcției VD în contextul acestei proceduri. Disfuncția VD reprezintă o complicație majoră post-LVAD, iar identificarea preoperatorie a pacienților cu risc crescut este esențială pentru optimizarea rezultatelor clinice [1, 5, 7].

Într-o cohortă de 1185 pacienți care au beneficiat de terapia de resincronizare cardiacă (CRT), un studiu a demonstrat că o creștere a GLS VS cu peste 5% și o reducere a volumului ventriculului stâng cu peste 15% au fost asociate cu o ameliorare semnificativă a funcției de pompă cardiacă [2, 9].

EST se afirmă și în depistarea cardiomiopatiilor (hipertrofică, dilatativă), mai ales în stadiile incipiente, când este primordială alegerea abordării terapeutice (conservativă, implantare de dispozitive intracardice, mioectomie). Pentru cardiomiopatia dilatativă s-a determinat o valoare de referință a GLS VS de $\leq 8,3\%$, iar pentru cardiomiopatia hipertrofică GLS VS $\leq 9,65\%$ [9].

Un domeniu de interes clinic semnificativ îl reprezintă cardiotoxicitatea indusă de agenții chimioterapeutici. În acest context, GLS a VS se afirmă ca un indice diagnostic de valoare, permițând identificarea precoce a disfuncției miocardice subclinice și, implicit, intervenția terapeutică promptă pentru atenuarea efectelor adverse. Această utilitate clinică a fost validată printr-o meta-analiză cuprinzătoare, care a inclus 21 de studii și un total de 1782 de pacienți tratați cu antracicline, cu sau fără trastuzumab [15].

Ecocardiografia prin speckle tracking în contexte clinice specifice

EST și stenoza valvei aortice. Stenoza aortică severă simptomatică sau asimptomatică, cu impact hemodinamic semnificativ, reprezintă o indicație majoră pentru intervenția chirurgicală de înlocuire a valvei aortice. Această abordare terapeutică are ca scop ameliorarea simptomatologiei, îmbunătățirea calității vieții și prelungirea supraviețuirii pacienților afectați. În ceea ce privește cuantificarea funcției VS prin EST în stenoza aortică, valorile reduse ale GLS a VS înainte de intervenția chirurgicală au fost descrise ca predictori ai unui rezultat nefavorabil, de exemplu, nepotrivirea proteză-pacient, remodelarea post-operatorie a VS, necesitatea înlocuirii ulterioare a valvei aortice (valoarea absolută GLS $\leq 13\%$) și evenimente cardiace adverse majore (pentru GLS VS $\leq 10\%$ (valoare absolută), $p = 0,009$; GLS VS prin ecocardiografie 3D $\leq 14,5\%$ (valoare absolută), $p = 0,004$). Printre parametrii funcționali ai atriului stâng, funcția de rezervor a AS s-a dovedit a fi asociată cu un prognostic nefavorabil la pacienții cu stenoza aortică. A fost constatat că PALS $\leq 21\%$ este un predictor semnificativ al evenimentelor cardiace adverse majore la pacienții cu stenoza aortică severă (sensibilitate 90%, specificitate 40%, $p = 0,01$) [4, 5]. În plus, într-o cohortă de pacienți trimiși pentru înlocuirea valvei aortice pentru stenoza aortică, PALS preoperator $\leq 16,9\%$ a prezis dezvoltarea fibrilației atriale (FA) post-chirurgicale [7].

EST și insuficiența cardiacă. EST reprezintă o modalitate imagistică avansată, cu aplicabilitate crescută în evaluarea, monitorizarea și ghidarea terapeutică a IC, atât în formele cronice, cât și în cele acute. În contextul IC cronice, caracterizată prin creșterea progresivă a presiunii de umplere și remodelarea consecutivă a VS și AS, parametrii de deformare miocardică, respectiv GLS și PALS, furnizează informații esențiale privind severitatea disfuncției miocardice. Această metodologie permite detectarea modificărilor subtile ale miocardului, chiar în condițiile unei fracții de ejeție a VS păstrate, facilitând astfel inițierea precoce a terapiei optime cu inhibitori ai cotransportorului sodiu-glucoză de tip 2 și inhibitori ai receptorilor angiotensinei-neprilisină [2, 5, 17].

În contextul pacienților eligibili pentru terapia de resincronizare cardiacă (CRT) sau terapia de asistare a ventriculului stâng, parametrii ecocardiografici de GLS VD) și LS fwVD demonstrează o valoare prognostică semnificativă în stratificarea riscului de evenimente cardiace adverse majore și a mortalității post-procedurale. În mod particular, un GLS VD $\leq 5,8\%$ a fost identificat ca predictor independent al mortalității crescute.

Într-un studiu retrospectiv care a inclus 93 de pacienți supuși implantului de CRT, s-a demonstrat că GLS VD și LS fwVD constituie indicatori independenți ai supraviețuirii la 6 luni post-intervenție. Astfel, o valoare a GLS VD $\leq 10,4\%$ se asociază cu o reducere semnificativă a ratei de supraviețuire în această populație [18].

EST și boala coronariană ischemică. EST se afirmă ca o modalitate imagistică esențială nu doar în detectarea precoce a disfuncției miocardice ischemice la nivel endocardic, ci și în stratificarea riscului și prognosticului pacienților cu IM. Un studiu care a inclus 70 de pacienți cu IM cu sau fără supradenivelare de segment ST, evidențiind valori anormale ale GLS VS și/sau absența ameliorării dinamice a acestui parametru post-revascularizare (< 72 de ore), a demonstrat o asociere semnificativă cu remodelarea ireversibilă a VS și complicații subsecvente, precum insuficiența cardiacă, aritmiile ventriculare maligne, anevrismul ventricular stâng, reinfarctizarea și formarea cicatricilor miocardice [2, 6, 14, 19]. Capacitatea EST de a cuantifica gradul de afectare a peretelui miocardic facilitează selectarea strategiei terapeutice optime pentru prevenirea remodelării miocardice adverse [3].

Discuții

În concordanță cu prevalența globală semnificativă a bolilor cardiovasculare ca principală cauză de morbiditate și mortalitate, devine imperativă implementarea unor metode de diagnostic instrumental care să faciliteze atât prevenția primară și secundară, cât și detecția precoce a acestor afecțiuni.

Această revizuire sistematică a literaturii de specialitate evidențiază fezabilitatea, reproductibilitatea și acuratețea EST. Aceste atribute au fundamentat integrarea ulterioară a acestei modalități imagistice avansate în algoritmi de diagnostic și în ghidurile de management clinic pentru diverse patologii cardiovasculare, incluzând IC, IM, cardiomiopatiile, FiA și altele. Parametrii derivați din EST, precum GLS, GCS,

PALS și PACS, permit o evaluare aprofundată a funcției cardiace (incluzând velocitățile miocardice, precum și dereglările structurale și/sau funcționale la nivelul cavităților cardiace) și identificarea timpurie a anomaliilor. Informațiile furnizate de GLS, în particular, pot evidenția disfuncția miocardică subclinică (în contrast cu datele obținute prin ecocardiografia bidimensională convențională) în contextul cardiomiopatiilor, al evaluării cardiotoxicității agenților chimioterapeutici sau al afectării organelor țintă (în acest caz, cordul) în cadrul diverselor boli sistemice [3].

În consecință, această review subliniază valoarea predictivă robustă a parametrilor ecocardiografici menționați (detectați prin EST) în anticiparea evenimentelor cardiovasculare cu risc vital. De asemenea, se accentuează contribuția esențială a acestora în ghidarea strategiilor terapeutice medicamentoase și/sau intervenționale pentru un spectru variat de nosologii cardiovasculare.

Concluzii

Ecocardiografia prin speckle tracking reprezintă o tehnică ecocardiografică avansată, care permite clinicienilor să evalueze funcția cardiacă și să detecteze precoce leziunile miocardice. Capacitatea acestora de a furniza informații prognostice suplimentare, complementare indicilor ecocardiografici tradiționali, este susținută extensiv de datele științifice disponibile. În plus, ecocardiografia prin speckle tracking depășește anumite limitări ale ecocardiografiei bidimensionale și demonstrează o fezabilitate și reproductibilitate înaltă. Puterea sa prognostică a fost aplicată într-o gamă largă de scenarii clinice, atât cardiace, cât și non-cardiace, evidențiind rezultate favorabile, ceea ce ar putea stimula interesul cercetătorilor pentru dezvoltarea unor studii de validare de amploare în fiecare context clinic specific.

Bibliografie

1. Witso M, Luo H, Holm T, et al. Feasibility of non-invasive echocardiographic estimates of intraventricular pressure differences by blood speckle tracking in adults. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2025;26(Suppl 1):jeae333.081. doi:10.1093/ehjci/jeae333.081
2. Pastore MC, De Carli G, Mandoli GE, et al. The prognostic role of speckle tracking echocardiography in clinical practice: evidence and reference values from the literature. *Heart Fail Rev*. 2021;26(6):1371-1381. doi:10.1007/s10741-020-09945-9
3. Gherbesi E, Gianstefani S, Angeli F, et al. Myocardial strain of the left ventricle by speckle tracking echocardiography: From physics to clinical practice. *Echocardiography*. 2024;41(1):e15753. doi:10.1111/echo.15753
4. Nabeshima Y, Seo Y, Takeuchi M. A review of current trends in three-dimensional analysis of left ventricular myocardial strain. *Cardiovasc Ultrasound*. 2020;18(1):23. doi:10.1186/s12947-020-00204-3
5. Martini L, Lisi M, Pastore MC, et al. The Role of Speckle Tracking Echocardiography in the Evaluation of Advanced-Heart-Failure Patients. *J Clin Med*. 2024;13(14):4037. doi:10.3390/jcm13144037
6. Schroeder J, Hamada S, Gründlinger N, et al. Myocardial deformation by strain echocardiography identifies patients with acute coronary syndrome and nondiagnostic ECG presenting in a chest pain unit: a prospective study of diagnostic accuracy. *Clin Res Cardiol*. 2016; 105(3):248-256. doi:10.1007/s00392-015-0916-2
7. Zhang K, Sheu R, Zimmerman NM, et al. A Comparison of Global Longitudinal, Circumferential, and Radial Strain to Predict Outcomes After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33(5):1315-1322. doi:10.1053/j.jvca.2018.10.031
8. Pastore MC, Mandoli GE, Contorni F, et al. Speckle Tracking Echocardiography: Early Predictor of Diagnosis and Prognosis in Coronary Artery Disease. *Biomed Res Int*. 2021;2021:6685378. doi:10.1155/2021/6685378
9. Van der Bijl P, Kostyukevich MV, Khidir M, Marsan NA, Delgado V, Bax JJ. Left ventricular remodelling and change in left ventricular global longitudinal strain after cardiac resynchronization therapy: prognostic implications. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(10):1112-1119. doi:10.1093/ehjci/jez072
10. Faro DC, Losi V, Rodolico MS, Licciardi S, Monte IP. Speckle tracking echocardiography-derived parameters as new prognostic markers in hypertrophic cardiomyopathies. *Eur Heart J Open*. 2023;3(2):oead014. doi:10.1093/ehjopen/oead014
11. Badano LP, Kolias TJ, Muraru D, et al. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(6):591-600. doi:10.1093/ehjci/jez042
12. Modin D, Biering-Sørensen SR, Møgelvang R, Alhakak AS, Jensen JS, Biering-Sørensen T. Prognostic value of left atrial strain in predicting cardiovascular morbidity and mortality in the general population. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(7):804-815. doi:10.1093/ehjci/jez181
13. Petre I, Onciul S, Iancovici S, et al. Left Atrial Strain for Predicting Atrial Fibrillation Onset in Hypertensive Patients. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2019;26(4):331-337. doi:10.1007/s40292-019-00326-4
14. Hagemann CA, Hoffmann S, Hagemann RA, et al. Usefulness of layer-specific strain in diagnosis of coronary artery disease in patients with stable angina pectoris. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019;35(11):1989-1999. doi:10.1007/s10554-019-01652-3
15. Ebaid HH, Sarhan RSR, Mansour AE. Early detection of cardiotoxicity in patients receiving cancer chemotherapy using three-dimensional and speckle tracking echocardiography. *Int J Cardiovasc Acad*. 2020;6(4):169-175. doi:10.4103/IJCA.IJCA_43_20
16. Lee JH. Speckle tracking echocardiography: a reliable tool for right ventricle function evaluation in severe tricuspid regurgitation. *J Cardiovasc Imaging*. 2024;32(1):31. doi:10.1186/s44348-024-00034-1
17. Mandoli GE, Pastore MC, Vasilijevaite K, et al. Speckle tracking stress echocardiography: a valuable diagnostic technique or a burden for everyday practice? *Echocardiography*. 2020;37(12):2123-2129.
18. Sperlongano S, Benfari G, Ilardi F, et al. Role of speckle tracking echocardiography beyond current guidelines in cardiac resynchronization therapy. *Int J Cardiol*.

2024;402:131885. doi:10.1016/j.ijcard.2024.131885

19. Mele D, Trevisan F, D'Andrea A, et al. Speckle Tracking Echocardiography in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *Curr Probl Cardiol.* 2021;46(3):100418. doi:10.1016/j.cpcardiol.2019.03.007

Recepționat – 18.05.2025, acceptat pentru publicare – 11.08.2025

Autor corespondent: Ana Garaz, e-mail: ankabn15@gmail.com

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

Declarația de finanțare: Autorii declară lipsa de finanțare.

Citare: Argint E, Garaz A, Ochișor V, Revenco V. Ecocardiografia prin Speckle Tracking: un instrument avansat pentru diagnosticul precoce și stratificarea riscului în patologia cardiovasculară [Speckle Tracking Echocardiography: an advanced tool for early diagnosis and risk stratification in cardiovascular disease]. *Arta Medica.* 2025;95(2):41-46.



DOI: 10.5281/zenodo.17508859

UDC: 614.2:632.95.024.391(478)

БИОМОНИТОРИНГ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПЕСТИЦИДОВ НА ЧЕЛОВЕКА И БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАТРИЦЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

BIOMONITORIZAREA EXPUNERII UMANE LA PESTICIDE ȘI MATRICI BIOLOGICE: REVISTA LITERATURII

BIOMONITORING OF HUMAN EXPOSURE TO PESTICIDES AND BIOLOGICAL MATRICES: A LITERATURE REVIEW

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

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

Резюме

Цель. В статье представлен обзор литературы о современных тенденциях биомониторинга воздействия пестицидов на человека с использованием различных биологических матриц (кровь, моча, волосы и др.). Цель исследования - определение оптимальной биологической матрицы для дальнейшей разработки и внедрения эффективного алгоритма оценки воздействия пестицидов на здоровье населения Молдовы.

Методы исследования включают обзор научной литературы по биомониторингу воздействия пестицидов на человека, в том числе основные пути их поступления и применение различных биологических матриц. Были использованы базы данных Hinari (BO3), Medscape, «ScienceDirect, Cochrane-Library, PubMed/MEDLINE», Medscape, Google Scholar по ключевым словам: биомониторинг; пестициды; биологические матрицы; риски для здоровья.

Результаты. В статье рассмотрены современные методы биомониторинга воздействия пестицидов на человека, анализируются преимущества и недостатки различных биологических матриц с целью определения оптимальной биологической матрицы для эффективного алгоритма оценки рисков здоровью в практике общественного здравоохранения Молдовы.

Выводы. Биомониторинг является эффективным методом в системе охраны здоровья работающих с пестицидами и населения, проживающего в местах их применения. Результаты биомониторинга позволяют выявлять уровни воздействия пестицидов на население, группы риска, оценивать эффективность профилактических мероприятий. Выбор биологической матрицы определяется физико-химическими свойствами пестицида, доступностью и удобством получения биоматериала, возможностью его надлежащего хранения и обработки, соблюдением этических норм обследования. Выбранная матрица должна быть совместима с аналитическим методом, обеспечивающим точность и надежность обнаружения конкретного пестицида или его метаболита.

Ключевые слова: биомониторинг, пестициды, биологические матрицы, риск здоровью

Rezumat

Scop. Acest articol prezintă o analiză a literaturii de specialitate privind tendințele actuale în biomonitorizarea expunerii umane la pesticide utilizând diverse matrici biologice (sânge, urină, păr etc.). Obiectivul studiului este de a identifica matricea biologică optimă pentru dezvoltarea și implementarea ulterioară a unui algoritm eficient de evaluare a expunerii la pesticide asupra sănătății populației din Republica Moldova.

Metodele de studiu includ o analiză a literaturii științifice privind biomonitorizarea expunerii umane la pesticide, inclusiv principalele căi de expunere și utilizare a diferitelor matrici biologice. Au fost utilizate următoarele baze de date: Hinari (OMS), Medscape, ScienceDirect, Cochrane-Library, PubMed/MEDLINE, Medscape și Google Scholar, utilizând următoarele cuvinte cheie: biomonitorizare; pesticide; matrici biologice; riscuri pentru sănătate.

Rezultate. Acest articol examinează metodele actuale de biomonitorizare a expunerii umane la pesticide și analizează avantajele și dezavantajele diferitelor matrici biologice pentru a determina matricea biologică optimă pentru un algoritm eficient de evaluare a riscurilor pentru sănătate în practica de sănătate publică din Republica Moldova.

Concluzii. Biomonitorizarea este o metodă eficientă pentru protejarea sănătății celor care lucrează cu pesticide și a populației care locuiește în zonele în care acestea sunt utilizate. Rezultatele biomonitorizării ne permit să identificăm nivelurile de expunere la pesticide în rândul populației și al grupurilor de risc și să evaluăm eficacitatea măsurilor preventive. Alegerea matricei biologice este determinată de proprietățile fizico-chimice ale pesticidului, disponibilitatea și ușurința obținerii biomaterialului, posibilitatea depozitării și procesării corespunzătoare a acestuia și respectarea standardelor etice de testare. Matricea selectată trebuie să fie compatibilă cu metoda analitică ce asigură acuratețea și fiabilitatea detectării unui anumit pesticid sau a metabolitului său.

Cuvinte cheie: biomonitorizare, pesticide, matrici biologice, risc pentru sănătate

Summary

Purpose. This article presents a comprehensive literature review on current approaches and trends in biomonitoring of human exposure to pesticides, using various biological matrices such as blood, urine, hair, etc. The primary objective of the study is to identify the most suitable biological matrix for the development and implementation of an effective algorithm to assess the health impact of pesticide exposure among the population of Moldova.

Methods. A systematic review of scientific literature was conducted, focusing on biomonitoring studies related to pesticide exposure in humans, major exposure pathways, and the application of different biological matrices. The search covered the following databases: Hinari (WHO), Medscape, ScienceDirect,

Cochrane Library, PubMed/MEDLINE, and Google Scholar. Key search terms included: biomonitoring, pesticides, biological matrices, health risks.

Results. The analysis highlights contemporary biomonitoring techniques used to assess human exposure to pesticides, along with a critical evaluation of the advantages and limitations of various biological matrices. Based on the reviewed evidence, this study proposes criteria for selecting the most effective matrix to support reliable and reproducible pesticide exposure assessment within the framework of public health monitoring in Moldova.

Conclusions. Biomonitoring represents an essential tool in occupational and environmental health for evaluating pesticide exposure among both workers and the general population living in agricultural areas. The results of biomonitoring facilitate the identification of exposure levels, risk groups, and the effectiveness of preventive and regulatory measures. Selection of an appropriate biological matrix should take into account the physicochemical properties of the pesticide, sample accessibility, practicality of collection and storage, and adherence to ethical standards. Furthermore, the matrix must be compatible with the analytical method to ensure accuracy, sensitivity, and reliability in detecting specific pesticides or their metabolites.

Keywords: biomonitoring, pesticides, biological matrices, health risk

Введение

Применение средств фитосанитарного назначения (СФСН) в сельском хозяйстве получило широкое распространение, что способствовало повышению урожайности сельскохозяйственных культур. Согласно прогнозам, в ближайшие годы не ожидается сокращение объемов использования СФСН - мировое производство химических веществ удвоится к 2030 году, возрастет также и использование химикатов в потребительских товарах [1, 2, 3]. Интенсивное применение СФСН вызывает ряд экологических проблем, связанных с загрязнением почвы, грунтовых и поверхностных вод, накоплением вредных веществ в сельскохозяйственной продукции, питьевой воде, что представляет угрозу здоровью людей, препятствует их доступу к чистой воде и воздуху, нарушает право на достойный и безопасный труд [3, 4, 5, 6]. Эта тенденция подтверждает необходимость усиления контроля за использованием пестицидов в сельском хозяйстве и проведения систематического биомониторинга воздействия пестицидов на человека с целью разработки мер по защите окружающей среды и снижению риска для здоровья населения.

Материал и методы

Данное исследование посвящено обзору научной литературы по биомониторингу воздействия пестицидов на человека, включая пути их поступления в организм человека и использование различных биологических матриц. Цель - разработка и внедрение в практику общественного здравоохранения Республики Молдова эффективного алгоритма биомониторинга воздействия пестицидов на человека для оценки рисков для здоровья населения. Обзор научной литературы был проведен путем целенаправленного поиска статей за период с 1995 по 2025 год в базах данных Hinari (BO3), Medscape, «ScienceDirect, Cochrane-Library, PubMed/MEDLINE», Medscape, Google Scholar. Использованы результаты собственных научных исследований и публикаций по данной теме. Анализ этих данных позволил собрать и систематизировать большой объем информации по теме исследования.

Результаты и их обсуждение

Сельское хозяйство в общем объеме производства Республики Молдова в 2024 году составляло 7,11%, вносит значительный вклад в экспорт страны и является одним из ключевых секторов экономики [7]. Специ-

ализация аграрного сектора Молдовы определяет интенсивное использование СФСН, что соответствует общемировой тенденции в отрасли [8, 9, 10]. В настоящее время значительные группы населения и большинство обитателей животного мира неизбежно подвергаются воздействию пестицидов из-за загрязнения окружающей среды или целенаправленного их применения [11, 12, 13, 14]. Взаимодействие различных групп пестицидов, используемых в разных местах и для разных целей, приводит к перекрестному загрязнению окружающей среды, накоплению их в пищевых цепях, а также к непреднамеренному воздействию новых, более токсичных химических соединений на людей через пищу, воду, воздух и при непосредственной работе с ними без средств индивидуальной защиты [13, 15, 16]. Несмотря на структурные различия, пестициды могут попадать в организм человека через кожу, ингаляционным или пероральным путем. Проблемы перорального воздействия пестицидов на население, включая группы повышенного риска, такие как дети и матери, возникают через потребление продуктов питания и воды, загрязненных пестицидами, а также при бытовом использовании пестицидов [17, 18]. Для сельскохозяйственных работников пероральный путь, как правило, маловероятный. Они подвергаются воздействию в первую очередь через кожу и дыхательные пути во время применения пестицидов или при возвращении на обработанные пестицидами поля [19]. Кожа является наиболее подверженным органом при распылении пестицидов на полях. Возможно также воздействие пестицидов на кожу работников, работающих в теплице для выращивания овощей [20]. Пестициды могут попасть в организм через слизистую оболочку глаз, вызывая раздражение, воспаление, зуд и даже химический ожог [21]. Помимо кожного и перорального, значительную опасность представляет ингаляционный путь воздействия пестицидов, особенно при распылении их на обрабатываемых полях или в условиях плохой вентиляции при смешивании, загрузке пестицида, при очистке оборудования и утилизации пустых контейнеров [22]. Вдыхание аэрозоли и пыли, содержащих пестициды, представляет собой реальный риск для здоровья людей, проживающих вблизи обрабатываемых полей [22]. Другие виды деятельности, связанные с потенциальным воздействием пестицидов, включают посев семян, обработанных пестицидами, а также прополку и сбор ранее обработанных культур. Защитные перчатки не обеспечивают надлежащую защиту рук рабочих и

могут быть источником значительного вторичного воздействия [20]. В бытовых условиях возможны случаи преднамеренного или случайного воздействия пестицидов на человека, которые происходят различными путями (проглатывание, контакт с кожей, вдыхание), часто из-за неправильного хранения, обращения или использования пестицидов.

Существуют убедительные доказательства связи воздействия пестицидов с экологическим стрессом и долгосрочными последствиями для здоровья, включая онкологические заболевания, неврологические расстройства и эндокринные нарушения [23, 24]. На степень риска для здоровья влияют тип и доза пестицидов, физические нагрузки и условия труда [8, 24, 25]. Хотя имеющиеся данные указывают на тесную связь воздействия пестицидов с рядом хронических заболеваний, необходимы дополнительные исследования для выяснения дозозависимых взаимосвязей и механизмов действия [24]. Однако, несмотря на вред пестицидов, интенсивное их применение необходимо для повышения урожайности с целью накормить растущее население мира, особенно в свете негативного воздействия изменений климата и глобальной нехватки сельскохозяйственных земель [26].

Традиционный подход к оценке воздействия пестицидов на человека основывается на сравнении концентрации химических веществ с научно обоснованными нормами или ориентировочно безопасными уровнями воздействия. Однако такой метод не даёт представления о суммарном воздействии пестицидов, фактически поступивших в организм человека [27]. Концентрации отдельных веществ могут быть ниже установленных норм, но их кумулятивный эффект может превышать безопасные уровни [28]. В связи с этим предлагается другой, альтернативный подход, основанный на методологии биологического мониторинга (биомониторинг), позволяющего более объективно оценить фактическое поступление пестицидов в организм [29, 30]. Биомониторинг был определен как «измерение и оценка агентов или их метаболитов в тканях, секрете, экскрементах, выдыхаемом воздухе или любой их комбинации для оценки воздействия и риска для здоровья по сравнению с соответствующим эталоном» [31]. Данный метод позволяет выявлять новые химические воздействия, отслеживать тенденции воздействия, устанавливать распределение воздействия среди различных групп населения, а также выявлять группы населения и районы с повышенным риском воздействия и экологических угроз при относительно небольших затратах [30, 32]. Это делает его надежным научным и практическим инструментом для оценки воздействия химических веществ различного происхождения, поступающих в организм человека разными путями в определенные периоды жизни, что способствует управлению рисками для здоровья населения и окружающей среды [30, 32, 33]. Биомониторинг человека нашел широкое применение для разработки политик в области охраны окружающей среды, защиты уязвимых групп населения и содействия устойчивому управлению химическими веществами и отходами, по-

могает решать важные вопросы общественного здравоохранения [27, 34]. Он позволяет провести оценку воздействия на организм человека большинства природных и синтетических химических веществ, посредством измерения биомаркеров в биологических матрицах: кровь, моча, слюна, грудное молоко, пот, кал, волосы, зубы и ногти [12, 30, 35, 36, 37, 38]. В последнее десятилетие также наблюдается растущий интерес к анализу волос и мекония [39, 40]. Однако, двумя основными биологическими матрицами, используемыми для биомониторинга химических веществ, являются моча и кровь (сыворотка, плазма, клетки крови и т. д.), они считаются наиболее информативными для этой цели [41, 42, 43, 44, 45].

Моча, как биологическая матрица, является одной из наиболее предпочтительных биологических жидкостей для массового и регулярного биомониторинга, в первую очередь благодаря неинвазивному сбору, доступности и более высоким концентрациям метаболитов по сравнению с кровью. Так, оценка воздействия быстровыводимых эндокринных разрушителей, таких как фталаты и бисфенолы, проводилась посредством определения их биомаркеров в моче [46]. Моча является одной из основных биологических матриц для определения остаточных количеств пестицидов с помощью жидкостной и газовой хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией [47]. Наиболее репрезентативные результаты получаются при анализе первой утренней порции мочи [35]. Однако сбор суточной мочи может быть обременительным и приводить к несоблюдению рекомендаций обследуемым [48]. Необходимо также учитывать, что биомаркеры пестицидов в моче отражают лишь недавнее воздействие пестицидов, поскольку скорость выведения почками пестицидов и их метаболитов может варьировать от быстрой до замедленной [49, 50, 51]. Вариабельность объема собираемой мочи и концентрации метаболитов пестицидов, обусловленная быстрой экскрецией в сочетании с частым, но низким или непостоянным уровнем воздействия, является существенным ограничением для точной оценки долгосрочного воздействия пестицидов [13, 20, 46]. Следовательно, уровни биомаркеров в моче предоставляют лишь ограниченные доказательства воздействия пестицидов. Однако в случае хронического воздействия, после достижения устойчивого состояния, пестицид или метаболит, присутствующий в моче, остается на относительно постоянном уровне и отражает среднюю экспозицию [13]. Выявление взаимосвязи между уровнями пестицидов и их метаболитов в моче и оценками воздействия пестицидов зависят от различий во вкладе каждого пути воздействия, который может варьироваться в зависимости от типа пестицида, его препаративной формы, интенсивности воздействия, индивидуальных особенностей организма и условий проживания [50, 52, 53, 54]. Оценка воздействия пестицида на человека, основанная на измерении метаболита в моче, собранной однократно за сельскохозяйственный сезон, не является надёжным индикатором воздействия. Для повышения точности оценки требуется многократное определение метаболитов, а также сбор нескольких

образцов у каждого обследуемого в течение сезона [53]. Хотя моча является популярной биологической матрицей, интерпретация полученной информации часто осложняется сопутствующими воздействиями, разбавлением мочи, специфичностью измерений и непостоянством экспозиции пестицидов [55].

Кровь, наряду с мочой, является одной из основных биологических матриц для анализа биомаркеров пестицидов [41, 42, 43, 44, 45, 56, 57]. Для определения химических веществ в крови обычно используют газохроматографический анализ [58, 59, 60]. Однако, короткий период полураспада некоторых пестицидов и их быстрый метаболизм приводят к тому, что однократное измерение уровня пестицидов в крови, не отражает истинный уровень их воздействия в течение того же дня, не говоря уже о более длительных периодах [24, 49, 61, 62, 63]. В результате затруднено выявление корреляции между уровнем пестицидов в крови и конечными показателями здоровья, что требует многократных измерений с учетом времени воздействия пестицида [12]. Измерение химического вещества в крови само по себе выгодно, поскольку объём крови известен, и мы можем рассчитать нагрузку на организм точнее, чем при измерении химического вещества или его метаболита в моче [64]. Кроме того, использование крови обеспечивает высокую специфичность измерений, поскольку обычно измеряется исходное химическое вещество, а не его метаболит [38, 65]. В то же время исследование метаболитов крови должно проводиться незамедлительно после сбора образца, так как существуют ограничения по их хранению и стабильности при комнатной температуре, а их концентрации могут быстро меняться из-за ферментативной и метаболической активности в крови [64]. Основным недостатком анализа крови является риск, связанный с инвазивным сбором крови (венепункция), которая может вызвать болевые ощущения, гематомы, повреждение нервов и риск инфицирования, а также существуют этические ограничения на забор крови у детей и беременных женщин [6, 26, 49, 61, 66, 67]. Эти факторы ограничивают использование крови при проведении масштабных экологических и профессиональных исследований.

Слюна представляет большой интерес и потенциал в качестве альтернативной биологической матрицы для биомониторинга воздействия пестицидов на человека благодаря простоте, неинвазивности и экономичности анализа, а также высокой точности отражения концентрации пестицидов и их метаболитов в слюне как показателя их уровня в тканях [38]. Слюна успешно использовалась для оценки широкого спектра биомаркеров, лекарственных препаратов, тяжелых металлов, пестицидов, гербицидов, органических растворителей, катенина и некоторых специфических микроэлементов в сельскохозяйственных регионах Египта, Аргентины, штата Огайо (США) [68, 69, 70, 71]. Измерения экспозиции пестицидов атразина, диазинона и хлорпирифоса с использованием слюны были проведены в исследованиях на животных и людях в США, Никарагуа и Таиланде,

хотя и с разной степенью успешности и сложностью для каждого пестицида [72]. Метаанализ 23-х исследований показал, что слюна является перспективной матрицей для оценки недавнего профессионального воздействия металлов и тяжелых металлов, летучих органических соединений и пестицидов (атразина, диазинона и этиона) у работников сельского хозяйства и промышленности [73]. Авторы многочисленных исследований утверждают, что слюна является простой, легкодоступной и экономичной биологической матрицей, может быть получена неинвазивным путем, позволяет провести масштабные полевые исследования, а концентрация пестицидов в слюне дает достоверную оценку экспозиции химических веществ [68, 69, 70, 71, 72, 73]. Более того, в ряде случаев слюна имеет больший потенциал для биомониторинга по сравнению с кровью и мочой.

Помимо ряда преимуществ слюны как биологической матрицы, её использование сопряжено с существенными ограничениями. К ним относятся сложные взаимодействия между компонентами слюны и токсическими веществами, наличие более низких концентраций веществ по сравнению с кровью, а также необходимость стандартизации процедуры сбора и условий хранения проб, подготовки образцов, их анализа, что затрудняет сопоставимость и интерпретацию результатов различных исследований [70, 72, 74]. Более низкие концентрации аналитов в слюне по сравнению с кровью требуют применения высокочувствительных аналитических методов диагностики, также необходимо учитывать контаминацию (например, кровью) и индивидуальную вариабельность (возраст, диета и т. д.), что снижает диагностическую ценность слюны [74].

Таким образом, слюна является перспективной биологической матрицей для биомониторинга воздействия пестицидов, поскольку её легко и неинвазивно собирать, она позволяет точно определить уровень пестицидов в тканях, способна отражать недавнее воздействие химических веществ и является экономически эффективной по сравнению с другими образцами, такими как кровь. Эти преимущества делают её перспективной матрицей для скрининга воздействия пестицидов на большие группы людей.

В последнее десятилетие наблюдается растущий интерес к использованию волос как удобного и неинвазивного источника данных о воздействии различных химических веществ на организм [52, 75, 76, 77, 78, 79]. Волосы рассматриваются как перспективная альтернатива моче и крови, поскольку токсические вещества длительное время сохраняются в белковом кератине, отражая хроническое воздействие в течение месяцев или лет, в отличие от мочи и крови, которые дают лишь краткосрочную картину воздействия из-за более высокой скорости выведения. Кроме того, волосы содержат информацию о биохимических процессах в организме и могут быть использованы для определения содержания микроэлементов и токсинов в организме [52]. Результаты пилотного когортного биомониторингового исследования показали, что анализ волос предоставляет более полную

информацию о воздействии пестицидов на беременных женщин, чем анализ мочи [80]. Исследование, проведенное среди сельских детей и их родителей, проживающих вблизи виноградников, выявило обратную зависимость между уровнем пестицидов в волосах и расстоянием от дома до виноградников [81]. Данная корреляция подтверждает целесообразность использования волос для оценки кумулятивного воздействия пестицидов, особенно в уязвимых группах населения, таких как дети. У лиц, применяющих пестициды и у жителей, не занимающихся фермерством, изучалось воздействие пестицидов посредством анализа образцов волос с помощью жидкостной хроматографии-тандемной масс-спектрометрии, что обеспечило высокую чувствительность и селективность анализа, необходимые для обнаружения пестицидов [52]. Биомониторинг волос применялся для оценки как хронического, так и недавнего воздействия антихолинэстеразных пестицидов в эпидемиологическом исследовании сельского населения о. Крит [82]. Кроме того, образцы волос использовались при масштабном исследовании воздействия на человека 30-ти эндокринных разрушителей в шести европейских странах [77]. Анализ выявил ряд широко распространённых пестицидов, что свидетельствует о хроническом воздействии этих химических веществ на население. Результаты экспериментальных исследований на лабораторных животных также подтвердили возможность применения волос для биомониторинга воздействия пестицидов [75, 76, 83]. По сравнению с результатами исследований мочи и плазмы крови, анализ волос продемонстрировал более комплексную, а иногда и более точную оценку экспозиции множества химических веществ, что делает его ценным инструментом в эпидемиологических исследованиях [80, 83].

Таким образом, волосы являются уникальным и надёжным инструментом биомониторинга из-за их медленного роста, примерно на 1 см в месяц, и анализ каждого сантиметра волос даёт информацию о среднем воздействии за месячный период [75, 76, 77]. Существенным преимуществом использования волос является простота и неинвазивность их сбора, который не требует участия медицинского персонала. Кроме того, образцы волос очень стабильны, их можно хранить и транспортировать при комнатной температуре, при этом риск деградации матрицы и аналита низок.

Пот является эффективной неинвазивной биологической матрицей для биомониторинга воздействия пестицидов, так как через кожу могут выделяться как сами пестициды, так и их метаболиты [22, 31]. В отличие от крови или мочи, пот, особенно собранный с помощью специальных пластырей, обеспечивает долгосрочное отслеживание воздействия вредных веществ [84]. Имеются данные о проведенных исследованиях уровня пестицидов у сельскохозяйственных рабочих, а также общего уровня алкоголя и наркотиков в крови путём анализа пота, что подтверждает перспективность использования этого метода для биомониторинга пестицидов [22].

В токсикологии и оценке риска для здоровья в каче-

стве альтернативных биологических матриц применяют амниотическую жидкость, выдыхаемый воздух и меконий в дополнение к традиционным образцам, таким как кровь, моча [55]. Поскольку многие из этих биологических матриц используются не так часто, полученные данные о концентрации в них химических веществ сложно сопоставить с измерениями, выполненными в традиционных матрицах [55]. Однако, поскольку многие из альтернативных биологических матриц доступны и могут предоставить потенциально полезную информацию, их не следует сбрасывать со счетов. Вместо этого рекомендуется провести исследования, оценивающие распределение химических веществ в различных матрицах, что позволит сравнивать данные между ними. Эти альтернативные биологические матрицы также предоставляют уникальные возможности для оценки воздействия химических веществ, например, на плод и могут быть собраны, когда другие образцы недоступны.

Заключение

Пестициды, широко применяемые в сельском хозяйстве, могут попадать в организм с загрязненной пищей и водой, через кожу и дыхательные пути, что может привести к острому и хроническому отравлению и различным долгосрочным проблемам со здоровьем.

Для точной оценки индивидуального воздействия пестицидов, определения их кумулятивной дозы из разных источников и установления связи между воздействием и проблемами со здоровьем целесообразно использовать биомониторинг - измерение концентраций пестицидов или их метаболитов в различных биологических матрицах с использованием высокочувствительных хроматографических методов.

Моча и кровь остаются основными биологическими матрицами для биомониторинга воздействия пестицидов, однако концентрации токсических веществ в этих жидкостях отражают лишь недавнее, краткосрочное воздействие и высокую вариабельность концентраций пестицидов. Эти ограничения требуют использования альтернативных матриц, например, волос, грудного молока, которые лучше подходят для оценки долгосрочного или хронического воздействия благодаря своей способности накапливать и отражать исторические уровни воздействия

Неинвазивные матрицы - моча, волосы или слюна предпочтительны для долгосрочного биомониторинга, поскольку позволяют избежать стресса, связанного с инвазивными заборами крови, обеспечивают более точную долгосрочную оценку, но требуют сложных аналитических методов и тщательного планирования исследований для преодоления высокой вариабельности.

К основным проблемам при биомониторинге человека относятся: соблюдение этических норм обследования, обеспечение качества и стандартизация биологических образцов и аналитических исследований, а также стоимость проведения анализов.

Биомониторинг - информативный метод оценки воздействия пестицидов на человека, требующий исполь-

зования по возможности неинвазивных биологических матриц, тщательного отбора биомаркеров и аналитов, применения чувствительных аналитических методов для точной оценки совокупного воздействия пестицидов из профессиональных, экологических и пищевых источников. На основе анализа современных методов биомониторинга воздействия пестицидов на человека,

преимуществ и недостатков различных биологических матриц сделан вывод о необходимости учета всех этих факторов для определения оптимальной биологической матрицы с целью разработки эффективного алгоритма оценки рисков здоровью и внедрению его в практику общественного здравоохранения Молдовы.

Библиография

1. UN. The Global Framework on Chemicals – For a Planet Free of Harm from Chemicals and Waste. Bonn, Germany. 2023:21. Available at: <https://www.chemicalsframework.org/page/text-global-framework-chemicals>
2. UN. Environmental and health impacts of pesticides and fertilizers and ways of minimizing them. Envisioning a chemical-safe world. 5. 1972-2022:24. Available at: <https://wedocs.unep.org/xmlui/bitstream/handle/20.500.11822/34463/JSUNEPPF.pdf?sequence=15>
3. ВОЗ. Роль сектора здравоохранения в обеспечении безопасного обращения с химическими веществами. Доклад Секретариата. A69/19. 04.03.2016 [VOZ. Rol' sektora zdravookhraneniya v obespechenii bezopasnogo obrashcheniya s khimicheskimi veshchestvami. A69/19. 04.03.2016 (In Russ.)]. Available at: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA69/A69_19-ru.pdf
4. UN. Strategic Approach to International Chemicals Management. SAICM/ICCM.5/4. Bonn, Germany, 25–29.09.2023 Available at: https://www.chemicalsframework.org/sites/default/files/documents/Report-%20SAICM-ICCM.5-4_27022024.pdf
5. Zhang P, Carlsten C, Chaleckis R, et al. Defining the Scope of Exposome Studies and Research Needs from a Multidisciplinary Perspective. *Environ Sci Technol Lett*. 2021;8(10):839-852. doi:10.1021/acs.estlett.1c00648
6. Sun J, Fang R, Wang H, et al. A review of environmental metabolism disrupting chemicals and effect biomarkers associating disease risks: Where exposomics meets metabolomics. *Environ Int*. 2022;158:106941. doi:10.1016/j.envint.2021.106941
7. Молдова: Доля сельского хозяйства в ВВП. The Global Economy. Com. [Moldova: Dolya sel'skogo khozyaystva v VVP. The Global Economy. Com. (In Russ)]; Available at: <https://ru.theglobaleconomy.com/>
8. Пынзару Ю, Берник В, Мирон И, Бебых В. Проблема эндокринных разрушителей в Республике Молдова [The problem of endocrine disruptors in the Republic of Moldova]. *Arta Medica*. 2023;89(4):52-61
9. AgroExpert. В Молдове объем использования пестицидов составляет от 1,6 кг/га до 4,6 кг/га. AgroExpert,com. 20.03.2022. [AgroExpert. V Moldove ob'yem ispol'zovaniya pestitsidov sostavlyayet ot 1,6 kg/ga do 4,6 kg/ga. AgroExpert,com. 20.03.2022 (In Russ.)]. Available at: <https://agroexpert.md/rus/v-moldove/v-moldove-objem-ispolizovaniya-pestitsidov-sostavlyayet-ot-1-6-kg-ga-do-4-6-kg-ga>
10. IPEN. The International POPs Elimination Project. Moldova without Persistent Organic Pollutants. Moldova; November 2004:8. Available at: https://ipen.org/sites/default/files/documents/1mol_moldova_without_pops-en.pdf
11. Hayes TB, Case P, Chui S, et al. Pesticide mixtures, endocrine disruption, and amphibian declines: are we underestimating the impact?. *Environ Health Perspect*. 2006;114 Suppl 1(Suppl 1):40-50. doi:10.1289/ehp.8051
12. Woodruff TJ, Zota AR, Schwartz JM. Environmental chemicals in pregnant women in the United States: NHANES 2003-2004. *Environ Health Perspect*. 2011;119(6):878-885. doi:10.1289/ehp.1002727
13. Kapka-Skrzypczak L, Cyranka M, Skrzypczak M, Kruszewski M. Biomonitoring and biomarkers of organophosphate pesticides exposure - state of the art. *Ann Agric Environ Med*. 2011;18(2):294-303.
14. Bolognesi C. Genotoxicity of pesticides: a review of human biomonitoring studies. *Mutat Res*. 2003;543(3):251-272. doi:10.1016/s1383-5742(03)00015-2
15. IPEN. Brosché, S. The Global Threat from Highly Hazardous Pesticides. IPEN. February 2024:36. Available at: https://ipen.org/sites/default/files/documents/hhps_report-2023-final-2.pdf
16. Das PP, Shaik AP, Jamil K. Genotoxicity induced by pesticide mixtures: in-vitro studies on human peripheral blood lymphocytes. *Toxicol Ind Health*. 2007;23(8):449-458. doi:10.1177/0748233708089040
17. Luo Y, Zhang M. Multimedia transport and risk assessment of organophosphate pesticides and a case study in the northern San Joaquin Valley of California. *Chemosphere*. 2009;75(7):969-978. doi:10.1016/j.chemosphere.2009.01.005
18. Trunelle KJ, Bennett DH, Tancredi DJ, et al. Pyrethroids in house dust from the homes of farm worker families in the MICASA study. *Environ Int*. 2013;61:57-63. doi:10.1016/j.envint.2013.09.007
19. Willenbockel CT, Prinz J, Dietrich S, et al. A Critical Scoping Review of Pesticide Exposure Biomonitoring Studies in Overhead Cultures. *Toxics*. 2022;10(4):170. Published 2022 Mar 31. doi:10.3390/toxics10040170
20. Jurewicz J, Hanke W, Sobala W, Ligocka D. Assessment of the dermal exposure to azoxystrobin among women tending cucumbers in selected Polish greenhouses after restricted entry intervals expired--the role of the protective gloves. *Int J Occup Med Environ Health*. 2009;22(3):261-267. doi:10.2478/v10001-009-0026-3
21. Jaga K, Dharmani C. Ocular toxicity from pesticide exposure: A recent review. *Environ Health Prev Med*. 2006;11(3):102-107. doi:10.1265/ehpm.11.102
22. Yusa V, Coscolla C, Millet M. New screening approach for risk assessment of pesticides in ambient air. *Atmospheric Environment*. 2014;96:322-330. doi:10.1016/j.atmosenv.2014.07.047
23. Ahmad MF, Ahmad FA, Alsayegh AA, et al. Pesticides impacts on human health and the environment with their mechanisms of action and possible countermeasures. *Heliyon*. 2024;10(7):e29128. doi:10.1016/j.heliyon.2024.e29128

24. Shekhar C, Khosya R, Thakur K, et al. A systematic review of pesticide exposure, associated risks, and long-term human health impacts. *Toxicol Rep.* 2024;13:101840. doi:10.1016/j.toxrep.2024.101840
25. Fucic A, Duca RC, Galea KS, et al. Reproductive Health Risks Associated with Occupational and Environmental Exposure to Pesticides. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(12):6576. doi:10.3390/ijerph18126576
26. UN. Human Rights Council, Report of the Special Rapporteur on the right to food, A/HRC/34/48, 24 January 2017. Available at: <https://www.refworld.org/reference/themreport/unhrc/2017/en/115614>
27. Пынзару Ю, Берник В, Бебых В. Перспективы биомониторинга для оценки здоровья при воздействии приоритетных химических веществ в Республике Молдова. [Perspectives of biomonitoring for health assessment of the impact of priority chemical substances in the Republic of Moldova]. *Arta Medica.* 2024;90(1):39-43.
28. Van Broekhuizen FA, Posthuma L, Traas TP. Addressing combined effects of chemicals in environmental safety assessment under REACH - A thought starter. RIVM Letter report. 2016-0162:36. Available at: <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2016-0162.pdf>
29. American Chemistry Council. Chemistry Creates America Competes. Biomonitoring. 2025. Available at: <https://www.americanchemistry.com/industry-groups/diisocyanates-dii/scientific-concepts/biomonitoring>
30. WHO. Human biomonitoring: facts and figures. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2015:104. Available at: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/164588/WHO-EURO-2015-3209-42967-60040-eng.pdf?sequence=3>
31. ILO. Encyclopaedia of Occupational Health & Safety. Part IV. Tools and Approaches. 27. Biological Monitoring. 2011. Available at: <https://www.iloencyclopaedia.org/part-iv-23957>
32. WHO. Human biomonitoring programmes: importance for sound chemicals management. Technical summary. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2023:20. Available at: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/368102/WHO-EURO-2023-7572-47339-69476-eng.pdf?sequence=3>
33. WHO. Human biomonitoring. Basics: educational course. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2023:290. Available at: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289060097>
34. Barr DB. Biomonitoring of exposure to pesticides. *J. Chem. Health Saf.* 2008;15(6):20-29. doi: 10.1016/j.jchas.2008.07.001
35. Angerer J, Ewers U, Wilhelm M. Human biomonitoring: state of the art. *Int J Hyg Environ Health.* 2007;210(3-4):201-228. doi:10.1016/j.ijheh.2007.01.024
36. Mueller W, Jones K, Fuhrmann S, et al. Factors influencing occupational exposure to pyrethroids and glyphosate: An analysis of urinary biomarkers in Malaysia, Uganda and the United Kingdom. *Environ Res.* 2024;242:117651. doi:10.1016/j.envres.2023.117651
37. ООН, ЮНЕП. Стокгольмская конвенция о стойких органических загрязнителях с поправками, внесенными в 2009 году. 66 с. [OON, YUNEP. Stokgol'mskaya konventsiya o stoykikh organicheskikh zagryaznitelyakh s popravkami, vnesennymi v 2009 godu. 66 s. (In Rus.)]; Available at: https://chm.pops.int/Portals/0/sc10/files/a/stockholm_convention_text_r.pdf
38. Barr DB, Thomas K, Curwin B, et al. Biomonitoring of exposure in farmworker studies. *Environ Health Perspect.* 2006;114(6):936-942. doi:10.1289/ehp.8527
39. Hardy EM, Dereumeaux C, Guldner L, et al. Hair versus urine for the biomonitoring of pesticide exposure: Results from a pilot cohort study on pregnant women. *Environ Int.* 2021;152:106481. doi:10.1016/j.envint.2021.106481
40. ВОЗ. Биомаркеры и оценка риска: концепции и принципы (Гигиенические критерии состояния окружающей среды; 155). 1996; 96 с. [VOZ. Biomarkery i otsenka riska: kontseptsii i printsipy (Gigiyenicheskiye kriterii sostoyaniya okruzhayushchey sredy; 155). 1996; 96 s. (In Rus.)]. Available at: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/139694/5225032605.pdf?sequence=1>
41. Moreira A, Guedes J, Vieira da Silva M. New Methodologies and Techniques for Biomonitoring Pesticide Exposure in Agricultural Workers: A Systematic Review. *Toxics.* 2025;13(2):104. doi:10.3390/toxics13020104
42. Hakme E, Poulsen ME, Lassen AD. A Comprehensive Review on Pesticide Residues in Human Urine. *J Agric Food Chem.* 2024;72(32):17706-17729. doi:10.1021/acs.jafc.4c02705
43. Barr DB, Wilder LC, Caudill SP, Gonzalez AJ, Needham LL, Pirkle JL. Urinary creatinine concentrations in the U.S. population: implications for urinary biologic monitoring measurements. *Environ Health Perspect.* 2005;113(2):192-200. doi:10.1289/ehp.7337
44. Sexton K, Needham LL, Pirkle JL. Human Biomonitoring of Environmental Chemicals: Measuring chemicals in human tissues is the "gold standard" for assessing people's exposure to pollution. *American Scientist.* 2004;92(1):38-45.
45. Pirkle JL, Sampson EJ, Needham LL, Patterson DG, Ashley DL. Using biological monitoring to assess human exposure to priority toxicants. *Environ Health Perspect.* 1995;103 Suppl 3(Suppl 3):45-48. doi:10.1289/ehp.95103s345
46. Fäys F, Hardy EM, Palazzi P, Haan S, Beausoleil C, Appenzeller BMR. Biomonitoring of fast-elimination endocrine disruptors - Results from a 6-month follow up on human volunteers with repeated urine and hair collection. *Sci Total Environ.* 2021;778:146330. doi:10.1016/j.scitotenv.2021.146330
47. Birolli WG, Lanças FM, Dos Santos Neto AJ, Silveira HCS. Determination of pesticide residues in urine by chromatography-mass spectrometry: methods and applications. *Front Public Health.* 2024;12:1336014. doi:10.3389/fpubh.2024.1336014
48. Kissel JC, Curl CL, Kedan G, et al. Comparison of organophosphorus pesticide metabolite levels in single and multiple daily urine samples collected from preschool children in Washington State. *J Expo Anal Environ Epidemiol.* 2005;15(2):164-171. doi:10.1038/sj.jea.7500384
49. Barr DB, Angerer J. Potential uses of biomonitoring data: a case study using the organophosphorus pesticides chlorpyrifos and malathion. *Environ Health Perspect.* 2006;114(11):1763-1769. doi:10.1289/ehp.9062
50. Egeghy PP, Cohen Hubal EA, Tolve NS, et al. Review of pesticide urinary biomarker measurements from selected US EPA children's observational exposure studies. *Int J Environ Res Public Health.* 2011;8(5):1727-1754. doi:10.3390/ijerph8051727
51. Klimowska A, Amenda K, Rodzaj W, Wileńska M, Jurewicz J, Wielgomas B. Evaluation of 1-year urinary excretion of eight metabolites of synthetic pyrethroids, chlorpyrifos, and neonicotinoids. *Environ Int.* 2020;145:106119. doi:10.1016/j.envint.2020.106119
52. ILO. Encyclopaedia of Occupational Health & Safety. Часть IV. Инструменты и подходы. Токсикология. Методы токсикологических испытаний. 2011.

- [Vsemirnaya organizatsiya zdavookhraneniya. Encyclopaedia of Occupational Health & Safety. Chast' IV. Instrumenty i podkhody. Toksikologiya. Metody toksikologicheskikh ispytaniy. 2011 (In Rus.)]. Available at: <https://www.iloencyclopaedia.org/ru/part-iv-66769/toxicology-57951/toxicology-test-methods>
53. Fernández SF, Pardo O, Adam-Cervera I, et al. Biomonitoring of non-persistent pesticides in urine from lactating mothers: Exposure and risk assessment. *Sci Total Environ.* 2020;699:134385. doi:10.1016/j.scitotenv.2019.134385
 54. Arcury TA, Grzywacz JG, Isom S, et al. Seasonal variation in the measurement of urinary pesticide metabolites among Latino farmworkers in eastern North Carolina. *Int J Occup Environ Health.* 2009;15(4):339-350. doi:10.1179/oeh.2009.15.4.339
 55. Barr DB, Wang RY, Needham LL. Biologic monitoring of exposure to environmental chemicals throughout the life stages: requirements and issues for consideration for the National Children's Study. *Environ Health Perspect.* 2005;113(8):1083-1091. doi:10.1289/ehp.7617
 56. Yusa V, Millet M, Coscolla C, Roca M. Analytical methods for human biomonitoring of pesticides. A review. *Anal Chim Acta.* 2015;891:15-31. doi:10.1016/j.aca.2015.05.032
 57. Hakme E, Poulsen ME, Lassen AD. A Comprehensive Review on Pesticide Residues in Human Urine. *J Agric Food Chem.* 2024;72(32):17706-17729. doi:10.1021/acs.jafc.4c02705
 58. Alegretti AP, Thiesen FV, Maciel GP. Analytical method for evaluation of exposure to benzene, toluene, xylene in blood by gas chromatography preceded by solid phase microextraction. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2004;809(1):183-187. doi:10.1016/j.jchromb.2004.06.016
 59. Angerer J, Hörsch B. Determination of aromatic hydrocarbons and their metabolites in human blood and urine. *J Chromatogr.* 1992;580(1-2):229-255. doi:10.1016/0378-4347(92)80537-z
 60. Barr DB, Barr JR, Maggio VL, et al. A multi-analyte method for the quantification of contemporary pesticides in human serum and plasma using high-resolution mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2002;778(1-2):99-111. doi:10.1016/s0378-4347(01)00444-3
 61. Albertini R, Bird M, Doerrer N, et al. The use of biomonitoring data in exposure and human health risk assessments. *Environ Health Perspect.* 2006;114(11):1755-1762. doi:10.1289/ehp.9056
 62. LaKind JS, Barra J, Tran N, Aylward LL. Environmental chemicals in people: challenges in interpreting biomonitoring information. *J Environ Health.* 2008;70(9):61-64.
 63. Flesch IM, Cattani SA, Domingues D, et al. The importance of blood trace elements in the biomonitoring of agrochemicals exposure and effects on DNA and epigenetic alterations. *J Trace Elem Med Biol.* 2025;89:127647. doi:10.1016/j.jtemb.2025.127647
 64. Barr DB, Barr JR, Driskell WJ, et al. Strategies for biological monitoring of exposure for contemporary-use pesticides. *Toxicol Ind Health.* 1999;15(1-2):168-179. doi:10.1191/074823399678846556
 65. Ross JH, Driver JH, Cochran RC, Thongsinthusak T, Krieger RI. Could pesticide toxicology studies be more relevant to occupational risk assessment?. *Ann Occup Hyg.* 2001;45 Suppl 1:S5-S17. doi:10.1016/s0003-4878(00)00095-8
 66. Muniz JF, McCauley L, Scherer J, et al. Biomarkers of oxidative stress and DNA damage in agricultural workers: a pilot study. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2008;227(1):97-107. doi:10.1016/j.taap.2007.10.027
 67. Spiewak R. Pesticides as a cause of occupational skin diseases in farmers. *Ann Agric Environ Med.* 2001;8(1):1-5.
 68. Timchalk C, Poet TS, Kousba AA, Campbell JA, Lin Y. Noninvasive biomonitoring approaches to determine dosimetry and risk following acute chemical exposure: analysis of lead or organophosphate insecticide in saliva. *J Toxicol Environ Health A.* 2004;67(8-10):635-650. doi:10.1080/15287390490428035
 69. Filippi I, Fernández P, Grimalt JO, Butinof M, Amé MV, et al. Glyphosate and AMPA in saliva and other traditional human matrices. New findings for less invasive biomonitoring to the exposure to pesticides. *Environmental Advances.* 2024;(15):100474. doi:10.1016/j.envadv.2023.100474
 70. Michalke B, Rossbach B, Göen T, Schäferhenrich A, Scherer G. Saliva as a matrix for human biomonitoring in occupational and environmental medicine. *Int Arch Occup Environ Health.* 2015;88(1):1-44. doi:10.1007/s00420-014-0938-5
 71. Denovan LA, Lu C, Hines CJ, Fenske RA. Saliva biomonitoring of atrazine exposure among herbicide applicators. *Int Arch Occup Environ Health.* 2000;73(7):457-462. doi:10.1007/s004200000174
 72. Lu C. Using Salivary Biomarker for Pesticide Exposure and Risk Assessment: Possibilities and Pitfalls. *Epidemiology.* 2006;17(6):S135.
 73. Sousa G, Delerue-Matos C, Wang X, Rodrigues F, Oliveira M. Potential of Saliva for Biomonitoring of Occupational Exposure: Collection of Evidence from the Literature. *Occupational and Environmental Safety and Health IV.* 2023;449:587-598. doi:10.1007/978-3-031-125-8_47
 74. Kang JH, Kho HS. Blood contamination in salivary diagnostics: current methods and their limitations. *Clin Chem Lab Med.* 2019;57(8):1115-1124. doi:10.1515/cclm-2018-0739
 75. Smith-Baker C, Saleh MA. Hair as a marker for pesticides exposure. *J Environ Sci Health B.* 2011;46(7):648-653. doi:10.1080/03601234.2012.597701
 76. Tutudaki M, Tsakalof AK, Tsatsakis AM. Hair analysis used to assess chronic exposure to the organophosphate diazinon: a model study with rabbits. *Hum Exp Toxicol.* 2003;22(3):159-164. doi:10.1191/0960327103ht3340a
 77. IRES. Pesticides found in Hair samples. ANALYSIS REPORT | 180907-02. Version 2. 2018:84. Available at: <https://www.greens-efa.eu/files/doc/docs/3a09fba8ed8028317aebdac4c43145db.pdf>
 78. Appenzeller BM, Tsatsakis AM. Hair analysis for biomonitoring of environmental and occupational exposure to organic pollutants: state of the art, critical review and future needs. *Toxicol Lett.* 2012;210(2):119-140. doi:10.1016/j.toxlet.2011.10.021
 79. Yin S, Been F, Liu W, Covaci A. Hair as an alternative matrix to monitor human exposure to plasticizers - Development of a liquid chromatography - tandem mass spectrometry method. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2019;1104:94-101. doi:10.1016/j.jchromb.2018.09.031
 80. Hardy EM, Dereumeaux C, Guldner L, et al. Hair versus urine for the biomonitoring of pesticide exposure: Results from a pilot cohort study on pregnant women. *Environ Int.* 2021;152:106481. doi:10.1016/j.envint.2021.106481
 81. Polledri E, Mercadante R, Consonni D, Fustinoni S. Cumulative Pesticides Exposure of Children and Their Parents Living near Vineyards by Hair Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(7):3723. doi:10.3390/ijerph18073723

82. Tsatsakis, A., Toutoudaki, M., Tzatzarakis, M. Assessing Chronic Exposure to Anticholinesterase Pesticides by Hair Analysis. In: Dishovsky, C., Pivovarov, A. (eds) Counteraction to Chemical and Biological Terrorism in East European Countries. NATO Science for Peace and Security Series A: Chemistry and Biology. Springer, Dordrecht. 2009:203-211. doi:10.1007/978-90-481-2342-1_24
83. Appenzeller BMR, Hardy EM, Grova N, et al. Hair analysis for the biomonitoring of pesticide exposure: comparison with blood and urine in a rat model. Arch Toxicol. 2017;91(8):2813-2825. doi:10.1007/s00204-016-1910-9
84. ОМБ. Пот - наиболее перспективный биологический материал для неинвазивных методов тестирования 20.03.2019; [OMB. Pot - naiboleye perspektivnyy biologicheskiy material dlya neinvazivnykh metodov testirovaniya 20.03.2019 (In Russ)]. Available at: <https://omb.ru/news/market/37201/>

Получено – 09.08.2025, принято к публикации – 27.08.2025

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

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

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

Цитирование: Пынзару Ю, Мирон И, Берник В, Бебых В. Биомониторинг воздействия пестицидов на человека и биологические матрицы: обзор литературы [Biomonitoring of human exposure to pesticides and biological matrices: a literature review]. Arta Medica. 2025;95(2):47-55.

CLINICAL STUDIES



DOI: 10.5281/zenodo.17508921

UDC: [616.711.18-007.271:616.711.6]-073.75

ASPECTE IMAGISTICE ȘI CLINICE ÎN STENOZA CANALULUI MEDULAR LOMBAR: CORELAȚIILE IMAGISTICII PRIN REZONANȚĂ MAGNETICĂ – TABLOU CLINIC

IMAGING AND CLINICAL ASPECTS IN LUMBAR SPINAL CANAL STENOSIS: CORRELATIONS BETWEEN MAGNETIC RESONANCE IMAGING AND CLINICAL PRESENTATION

Victoria Seu¹, asist. univ., Oxana Maliga¹, dr. șt. med., conf. univ.

¹ Catedra de radiologie și imagistică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Obiective. Durerea localizată în regiunea lombară inferioară este frecvent raportată de pacienții cu stenoză lombară, însă aceasta nu este cauzată direct de stenoză, ci reprezintă o consecință a modificărilor degenerative la nivelul coloanei vertebrale lombare, modificări care contribuie la apariția stenozei. Imagistica prin rezonanță magnetică este considerată metoda de elecție pentru diagnosticarea stenozei spinale. Studiul a avut ca obiectiv să aprecieze semnele clinice, în corelare cu datele Imagisticii prin Rezonanță Magnetică în cazul stenozei canalului medular lombar.

Material și metode. Studiul a inclus 51 de pacienți cu durere lombară cu iradiere în picior. Toți pacienții au fost supuși unui examen clinic neurologic și imagistic (în special examenului IRM a regiunii lombare a coloanei vertebrale).

Rezultate. La 11 pacienți (91,7%) care prezentau semne imagistice de îngustare a canalului medular, s-a identificat o combinație de modificări degenerative. Dintre aceștia la un pacient (9,1%) prezenta îngustare a canalului medular asociată cu extruzie de disc intervertebral la nivelul L5-S1; la zece pacienți (90,9%) aveau îngustare a canalului medular asociată cu diferite forme de prolabare polisegmentară a discului intervertebral. La un singur pacient (8,3%) s-a evidențiat o asociere între îngustarea canalului medular și perturbarea fluxului lichidului cefalorahidian, stenoza fiind de natură congenitală.

Concluzii. Stenoza canalului medular al coloanei vertebrale lombare, determinată prin IRM poate fi corelată cu semnele clinice care sunt relevate de datele statistice.

Cuvinte cheie: stenoză vertebrală lombară, examenul clinic, examenul prin IRM

Summary

Objectives. Pain localized in the lower lumbar region is frequently reported by patients with lumbar stenosis; however, it is not directly caused by the stenosis itself but rather represents a consequence of degenerative changes in the lumbar spine, which contribute to the development of stenosis. Magnetic Resonance Imaging is considered the method of choice for diagnosing spinal stenosis. The aim of the study was to evaluate the clinical signs in correlation with Magnetic Resonance Imaging findings in cases of lumbar spinal canal stenosis.

Materials and Methods. The study included 51 patients presenting with low back pain radiating to the lower limb. All patients underwent clinical neurological examination and imaging, particularly MRI of the lumbar spine.

Results. In 11 patients (91.7%) who presented imaging signs of spinal canal narrowing, a combination of degenerative changes was identified. Among them, one patient (9.1%) had spinal canal narrowing associated with intervertebral disc extrusion at the L5-S1 level; ten patients (90.9%) had canal narrowing associated with various forms of multilevel disc prolapse. In one patient (8.3%), an association between spinal canal narrowing and cerebrospinal fluid flow disturbance was observed, with the stenosis being congenital in origin.

Conclusions. Lumbar spinal canal stenosis, as determined by MRI, may be correlated with clinical signs, supported by statistical data.

Keywords: lumbar spinal stenosis, clinical examination, MRI examination

Introducere

Stenoza lombară a coloanei vertebrale este o afecțiune anatomică ce afectează frecvent pacienții cu vârsta de peste 60 de ani. Stenoza lombară degenerativă a coloanei vertebrale este cauzată de scăderea spațiului pentru elementele neuronale și vasculare din canalul lombar, secundară modificărilor lombare degenerative [1]. Stenoza coloanei vertebrale poate apărea ca o problemă congenitală de dezvoltare cu un calibru mic al canalului spinal, dar este de obicei dobândită, stare datorată prolabării discului, herniilor, hipertrofiei

fațetelor și hipertrofiei ligamentului flavum. Pacienții cu stenoză de canal lombar pot prezenta dureri fesiere sau la nivelul extremităților inferioare, radiculopatie sau claudicație neurogenă. Claudicația neurogenă este definită ca radiculopatie sau durere și slăbiciune la o extremitate sau la ambele extremități inferioare, care se agravează odată cu mersul și pot fi ameliorate dacă pacientul se oprește sau dacă se aplecă înainte [2, 3]. IRM fără administrarea substanței de contrast este considerată cea mai bună modalitate imagistică pentru diagnosticarea stenozei spinale [3, 4, 5]. Durerea în

regiunea inferioară a spatelui este foarte frecventă la pacienții cu stenoză lombară, durere ce nu se datorează stenozei, ci rezultă din modificările degenerative la nivelul coloanei vertebrale lombare, care tocmai duce la stenoză [6].

Stenoza lombară a coloanei vertebrale este, de obicei, cauzată de îngustarea canalului spinal sau a foramenelor, ca urmare a unei combinații de modificări degenerative, cum ar fi osteoartroză articulațiilor fațetare, hipertrofia ligamentului flavum și herniile de disc. Diametrul canalului spinal antero-posterior mai mic de 12 mm este sugestiv pentru stenoză [7]; totuși, aria secțiunii transversale a sacului dural este mai potrivită în diagnosticul stenozei canalului spinal. Valorile ariei secțiunii transversale a sacului dural $<76 \text{ mm}^2$ sunt considerate stenoze severe, în timp ce valorile cuprinse între $76-100 \text{ mm}^2$ sunt considerate stenoze moderate [8, 9].

Se consideră că simptomele stenozei spinale lombare apar ca urmare a congestiei venoase sau ischemiei rădăcinilor nervoase, generate de compresia mecanică exercitată asupra acestora [10]. Studii experimentale au demonstrat că presiunea moderată, indusă artificial prin constricție, afectează nutriția rădăcinilor nervoase, susținând astfel ipoteza legăturii dintre compresie și afectarea neurologică [11, 12]. Impactul clinic al acestor modificări depinde în mare măsură de viteza cu care se instalează compresia asupra structurilor nervoase [13, 14].

Stenoza lombară degenerativă poate afecta, din punct de vedere anatomic, canalul medular, recesurile laterale, foramele intervertebrale sau orice combinație a acestora.

Stenoza canalului medular este determinată de reducerea diametrului anteroposterior, transversal sau combinată, fiind adesea asociată cu scăderea înălțimii discului intervertebral — cu sau fără prolaps discal — precum și cu hipertrofia articulațiilor fațetare și a ligamentului flavum. Fibroza reprezintă principala cauză a hipertrofiei ligamentului flavum, apărând în special în porțiunea dorsală a acestuia, ca urmare a compresiunii cronice. Factorul de creștere transformator beta ($\text{TGF-}\beta$), eliberat de celulele endoteliale, joacă un rol important în stimularea fibrozei, în special în fazele incipiente ale hipertrofiei ligamentare [15].

Procese degenerative — precum reducerea înălțimii discului intervertebral, hipertrofia articulațiilor fațetare (cu sau fără prezența unei spondilolisteze), modificările plăcilor terminale vertebrale și formarea de osteofite — pot conduce și la stenoza recesului lateral.

Stenoza foraminală poate apărea în două planuri:

- În plan transversal, este rezultatul unei combinații între îngustarea spațiului discal și creșterea excesivă a structurilor anterioare capsulei articulare fațetare;
- În plan vertical, poate fi determinată de prezența osteofitelor posterolaterale provenite de la plăcile terminale vertebrale, care proeminează în interiorul foramenului, asociate adesea cu bombarea laterală a inelului fibros sau cu hernierea discului, determinând compresia rădăcinii nervoase împotriva pediculului superior [16].

Stenoza foraminală afectează cel mai frecvent rădăcina nervoasă L5, deoarece foramenul L5-S1 are dimensiuni mai reduse comparativ cu celelalte forame radiculare [16].

Material și metode

Studiul a inclus 51 de pacienți cu durere lombară și iradiere în picior (51,0% din pacienți au fost femei ($n=26$) și 49,0% au fost bărbați ($n=25$)), aleși randomizat. Toți pacienții au fost supuși unui examen clinic neurologic și imagistic (în special examenului IRM a regiunii lombare a coloanei vertebrale).

Criterii de includere:

- ✓ Pacienți adulți;
- ✓ Pacienți diagnosticați clinic cu dureri radiculare;
- ✓ Persoane fără contraindicații absolute pentru efectuarea investigației prin rezonanță magnetică (IRM).

Criterii de excludere:

- ✓ Pacienți care prezintă sindrom de abdomen acut;
- ✓ Pacienți diagnosticați cu tumori, malformații arterio-venoase sau infecții ale coloanei vertebrale;
- ✓ Pacienți cu traumatisme la nivelul coloanei vertebrale;
- ✓ Pacienți care prezintă orice formă de instabilitate a discului intervertebral;
- ✓ Persoane care au contraindicații absolute la efectuarea investigației prin IRM.

Examenul clinic a inclus:

1. Anamnestical bolii;
2. Scala Vizuală Analogică a Durerii – indiferent de durata persistenței simptomelor clinice, toți pacienții au avut dureri în picior de diferit grad de expresie. La o parte din pacienți durerea în picior a fost însoțită de dureri exprimate în regiunea lombară. Intensitatea durerii în majoritatea cazurilor a constituit 8-10 puncte.
3. Scala de apreciere a modificărilor psihologice (scala HADS) – s-a stabilit un scor de 7 puncte și mai mult la majoritatea pacienților;
4. Aprecierea tulburărilor de adaptare socială și profesională (scala ODI) – în majoritatea cazurilor s-a determinat dizabilitatea severă;
5. Satisfacția pacienților – în majoritatea cazurilor satisfacția pacienților a fost determinată satisfăcător și parțial satisfăcător;
6. Calitatea vieții (EQ-5D – Euro Quality of Life 5 Dimension) – la toți pacienți calitatea vieții a fost perturbată; teste specifice, examenul neurologic.

Imagistica prin rezonanță magnetică a fost efectuată cu ajutorul aparatului Siemens Magnetom Skyra de tip închis, cu puterea câmpului magnetic de 3 Tesla. Toate planurile de examinare au fost realizate cu un pas de 4 mm, folosind secvențele T1 și T2 ponderate, T2 FS (cu supresie de grăsimi), PD FS.

Rezultatele obținute au fost procesate în tabele Excel. Datele au fost prelucrate electronic. Pentru estimarea diferențelor semnificative ale datelor imagistice și ale semnelor clinice, în lotul de studiu a fost utilizat testul exact Fisher. Pragul de semnificație a fost considerat obținerea unui $p<0,10$. Datele sunt prezentate drept valori absolute și relative sau drept medie și deviere standard.

Utilizarea unui prag de semnificație $p<0,10$ în acest studiu se justifică prin:

1. Numărul redus de cazuri pozitive (eșantion mic). 12 pacienți cu stenoză a canalului vertebral lombar, respectiv 4 pacienți cu perturbări ale fluxului lichidului cefalorahidian,

limitează puterea statistică a testelor aplicate, crescând riscul de a omite asocieri potențial relevante din punct de vedere clinic. În astfel de situații, adoptarea unui prag de semnificație mai permisiv ($p < 0,10$) este o practică acceptată, oferind un echilibru între sensibilitate și specificitate în detectarea unor tendințe sau corelații preliminare.

2. Caracterul exploratoriu al cercetării, vizând identificarea unor posibile asocieri între modificările imagistice și simptomatologia clinică.

3. Dorința de a evidenția posibile asocieri clinice relevante. În cazul patologiei degenerative a coloanei vertebrale, unde manifestările clinice sunt multifactoriale și influențate de o combinație de factori anatomici și funcționali, aplicarea unui prag de semnificație extrem de restrictiv (precum $p < 0,05$) ar putea conduce la subestimarea unor corelații cu relevanță practică.

4. Necesitatea de a genera ipoteze pentru studii viitoare, cu eșantioane mai mari

Rezultate

Repartizarea pacienților în lotul de studiu, în funcție de vârstă și gen, este redată în Tabelul 1. Distribuția între sexe este relativ echilibrată pe întregul lot. Cea mai numeroasă grupă de vârstă este cea cuprinsă între 30 și 39 de ani, totalizând 15 pacienți (5 femei și 10 bărbați). Cele mai puține cazuri s-au înregistrat în grupa de vârstă 60-69 ani, cu doar 6 pacienți (4 femei și 2 bărbați).

Tabelul 1

Repartizarea pacienților în lotul de studiu în funcție de vârstă și gen

Grupe de vârstă	Femei	Bărbați	Total
20 - 29 ani	2	3	5
30 - 39 ani	5	10	15
40 - 49 ani	7	5	12
50 - 59 ani	8	5	13
60 - 69 ani	4	2	6
Total	26	25	51

Repartizarea pacienților în lotul de studiu în funcție de acuze și gen este redată în Tabelul 2. Aceste date evidențiază o simptomatologie complexă, cu unele variații în funcție de gen. Amorteala a fost raportată de 12 femei și 9 bărbați, iar pierderea sensibilității a predominat în rândul bărbaților (13 cazuri față de 6 la femei). Dereglările de mers au fost semnalate mai frecvent la bărbați (16 cazuri) decât la femei (7 cazuri), iar slăbiciunea în membru a fost prezentă cu o ușoară predominanță masculină (13 bărbați față de 11 femei). Durere lombară cu iradiere în membrul inferior au prezentat câte 26 de femei și câte 25 de bărbați.

Diverse grade de stenoza a canalului medular lombar au fost înregistrate la 12 (23,5%) dintre pacienții investigați imagistic, corelarea cu simptomatologia clinică fiind redată în Tabelul 3, iar o imagine IRM reprezentativă – în Figura 1.

Diverse grade de perturbare a fluxului lichidului cefalorahidian au fost înregistrate la 4 (7,8%) dintre pacienții investigați imagistic, corelarea cu simptomatologia clinică

Tabelul 2

Repartizarea pacienților în lotul de studiu în funcție de acuze și gen

Acuzele	Femei	Bărbați	Total
Durere în regiunea lombară	26	25	51
Amorțeală	12	9	21
Pierderea sensibilității	6	13	19
Iradierea în picior	26	25	51
Dereglări de mers	7	16	23
Slăbiciune în membru	11	13	24

Tabelul 3

Analiza multivariată a simptomatologiei obținute la pacienții cu stenoza a canalului vertebral lombar

Variabila dependentă	F statistic	p
Pierderea sensibilității la nivelul membrului inferior	2.895	0.095
Amorțeală	0.291	0.592
Tulburări de mers	0.147	0.703
Slăbiciune la nivelul membrului inferior	0.052	0.820

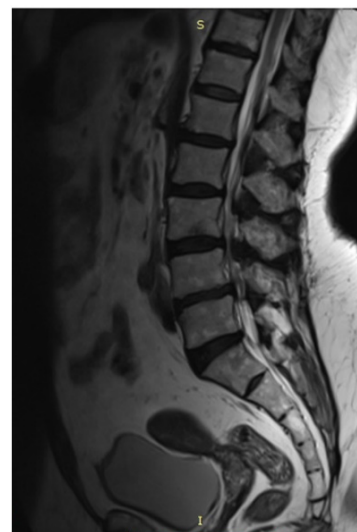


Figura 1. Stenoza canalului medular, IRM, secvență T2-ponderată în incidența sagitală

fiind redată în Tabelul 4, iar o imagine IRM reprezentativă – în Figura 2.

La 11 (91,7%) pacienți cu semnele imagistice de îngustare a canalului medular a fost prezentă o combinație de modificări degenerative, cum ar fi osteoartrita articulațiilor fațetare, hipertrofia ligamentului flavum și hernii de disc intervertebral (dintre care la un pacient (9,1%) îngustarea canalului medular a fost asociată cu extruzie de disc intervertebral L5-S1, iar la 10 (90,9%) pacienți îngustarea canalului medular a fost asociată cu diferite tipuri de prolabare a discului intervertebral cu localizare polisegmentară). La un singur pacient (8,3%) s-a detectat o asocieră dintre îngustarea canalului medular și perturbarea fluxului lichidului cefalorahidian, stenoza medulară fiind congenitală.

Tabelul 4

Analiza multivariată a simptomatologiei obținute la pacienții cu perturbare a fluxului lichidului cefalorahidian

Variabila dependentă	F statistic	p
Amorțeală	1.789	0.187
Pierderea sensibilității la nivelul membrului inferior	0.269	0.606
Tulburări de mers	0.041	0.841
Slăbiciune la nivelul membrului inferior	0.014	0.905

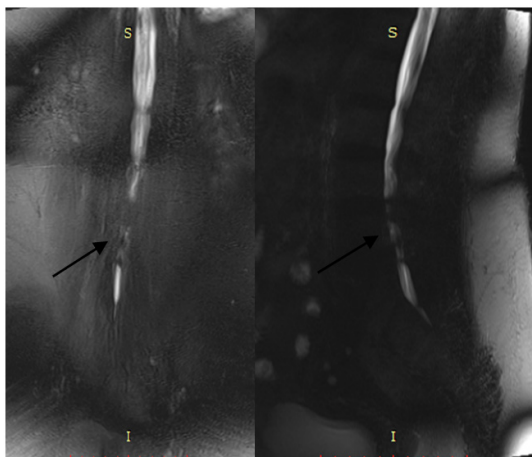


Figura 2. Secvențe IRM mielografice în incidențele coronală și sagitală. Săgețile indică perturbarea fluxului lichidului cefalorahidian

Analiza multivariată cu simptomatologia clinică a sugerat o corelație între stenoza canalului vertebral lombar și pierderea sensibilității la nivelul membrului inferior, pragul de semnificație fiind de doar 10% ($p < 0,10$, Tabelul 3). Perturbarea fluxului lichidului cefalorahidian a demonstrat însă o corelație semnificativă cu amorțeală ($p < 0,10$, Tabelul 4).

Diagnosticul stenozei lombare trebuie să se bazeze pe o corelare atentă între simptomatologia pacientului, examenul fizic și investigațiile imagistice, evitându-se supra-relierea pe constatări radiologice în absența semnelor clinice relevante. Deși modificările degenerative ale coloanei vertebrale lombare sunt frecvent întâlnite la persoanele în vârstă, nu toate conduc la simptome clinice semnificative. Astfel, evaluarea atentă a simptomelor tipice — cum ar fi claudicația neurogenă, ameliorarea durerii la flexie, slăbiciunea membrelor inferioare sau tulburările senzoriale — rămâne esențială.

Discuții

Deși definiția clinică a stenozei lombare se bazează frecvent pe constatări anatomice, diagnosticul clinic și evaluarea severității afecțiunii depind în principal de descrierea simptomelor de către pacient și de examinarea fizică. În contextul luării unei decizii terapeutice, corelarea simptomatologiei clinice cu rezultatele imagistice este esențială pentru stabilirea unei conduite corecte.

Stenoza lombară degenerativă este rar întâlnită la pacienții cu vârsta sub 50 de ani, fiind mai frecvent diagnosticată la

vârstnici. În contrast, stenoza lombară primară, cauzată de un canal spinal îngust congenital, este mai frecventă la persoanele mai tinere [17].

Simptomul cel mai frecvent atribuit stenozei lombare este claudicația neurogenă, denumită și pseudoclaudicație. Claudicația neurogenă se referă la durerea care cuprinde regiunile fesieră, inghinală și coapsa anterioară, precum și iradierea durerii în partea posterioară a piciorului până la laba piciorului. Pe lângă durere, se mai include oboseala, greutatea, slăbiciunea și/sau parestezia. Pacienții cu stenoză lombară pot raporta, de asemenea, crampe nocturne ale picioarelor [17] și simptome neurogene ale vezicii urinare. Simptomele pot fi unilaterale sau mai frecvent bilaterale și simetrice. Pacientul poate suferi de dureri de spate însoțitoare, dar durerea și disconfortul de picioare sunt de obicei mai deranjante [18].

Pe lângă claudicația neurogenă, stenoza lombară se poate manifesta și prin simptome radiculare. Spre deosebire de claudicația neurogenă — care este frecvent bilaterală și asociată predominant cu stenoza canalului medular — simptomele radiculare sunt, în general, unilaterale și apar mai des în contextul stenozei recesului lateral sau a canalului foraminal.

Acești pacienți tind să fie mai tineri [19] și descriu adesea dureri care apar în repaus sau în timpul nopții, fiind intensificate de manevra Valsalva [16]. Durerea este, de obicei, severă, de tip radicular, cu o distribuție specifică pe membrul inferior, și poate fi exacerbată de extensia coloanei lombare [16].

Examenul fizic poate evidenția:

- limitarea mobilității lombare, în special la extensie;
- slăbiciune motorie focală, corespunzătoare unei anumite rădăcini nervoase;
- semne variabile de întindere a nervului sciatic (testul Lasegue – „straight leg raise”);
- reflexe diminuate în teritoriile aferente rădăcinilor afectate.

Unii pacienți pot raporta simptome care sunt dificil de atribuit definitiv stenozei lombare. De exemplu, aceștia pot raporta doar dureri de spate (fără semne de iradiere în picior), care sunt tipice claudicației neurogene (de exemplu, natura pozițională caracteristică a simptomelor).

Singurul studiu care evaluează valoarea raportată de pacient și semnele clinice în diagnosticul stenozei lombare a comparat 43 de pacienți, la care clinicienii aveau cel puțin 80% încredere că simptomele se datorează stenozei lombare, cu 32 de pacienți la care clinicienii aveau mai puțin de 20% încredere că simptomele sunt atribuite stenozei lombare [20]. Variabilele asociate cu diagnosticul de stenoză lombară au inclus vârsta înaintată, durerea la nivelul coapsei care durează mai mult de 30 de secunde după extensie lombară, absența durerii în poziția șezând și în timpul mersului.

Conform Ghidului Stenozei Lombare al Societății Nord-Americane a Coloanei Vertebrale (NASS), nu există dovezi suficiente pentru o corelație între simptomele în funcție de semnele clinice cu îngustarea anatomică a canalului spinal vizualizat imagistic [21]. Unul dintre motive ar putea fi variațiile în metodele de evaluare din cauza lipsei de criterii

clare pentru evaluarea rezultatelor imagistice. Se știe că stenoza degenerativă a coloanei vertebrale este cauzată în primul rând de degenerarea legată de vârstă, cum ar fi discurile proeminente, osteofitele, hipertrofia articulațiilor fațetelor și îngroșarea ligamentului flavum [22, 23]. În afecțiunile degenerative ale coloanei vertebrale lombare s-a descoperit că niveluri ridicate de citokine inflamatorii din țesutul articular fațetar sunt eliberate în canalul spinal, care este suspectat a fi cauza durerii [24, 25, 26].

Forța potențială scade în anumite grupe musculare, iar modificările corespunzătoare ale sensibilității și răspunsurilor reflexe, într-o distribuție metamerică, sunt rareori prezente, fiind în funcție de localizarea și gradul stenozei spinale lombare.

În cadrul unui consens internațional, un grup format din 279 de specialiști din 29 de țări a stabilit că există șapte semne și simptome clinice care, atunci când sunt prezente, pot oferi un grad de certitudine de 80% privind diagnosticul de stenoza lombară, pe baza anamnezei și a examenului fizic [27]. Acestea sunt:

1. Durere în regiunea fesieră sau la nivelul membrelor inferioare în timpul mersului;
2. Ameliorarea simptomelor în timpul flexiei anterioare a trunchiului;
3. Reducerea simptomelor când pacientul folosește un cărucior de supermarket sau merge pe bicicletă;
4. Tulburări senzoriale sau motorii apărute în timpul mersului;
5. Pulsuri periferice normale sau simetrice (excluderea unei cauze vasculare);
6. Slăbiciune a extremităților inferioare;
7. Durere lombară joasă.

Acești factori contribuie la o evaluare clinică mai precisă, înainte de a apela la investigații imagistice suplimentare.

În studiul nostru s-a obținut o corelație semnificativă între stenoza canalului vertebral lombar și pierderea sensibilității la nivelul membrului inferior, pragul de semnificație fiind

de doar 10% ($p < 0,10$), perturbarea fluxului lichidului cefalorahidian a demonstrat însă o corelație semnificativă cu amorteala ($p < 0,10$). Conform datelor literaturii de specialitate și ale studiului nostru, există o corelație semnificativă a semnelor clinice (durere în regiunea lombară sau la nivelul membrelor inferioare, tulburări senzoriale sau motorii, slăbiciune în extremitățile inferioare) cu stenoza lombară. Doar într-un caz, 8,3% din pacienții cu stenoza lombară au prezentat stenoza lombară congenitală, iar 91,7% din pacienți au prezentat o stenoza lombară degenerativă. Din 12 pacienți cu stenoza lombară 11 au prezentat stenoza degenerativă, iar un pacient a prezentat o stenoza congenitală; la 4 pacienți s-a detectat perturbarea fluxului de lichid cefalorahidian; la 1 pacient s-a determinat asocierea dintre stenoza lombară și perturbarea fluxului lichidului cefalorahidian.

Concluzii

Toți pacienți, din lotul de studiu 100% ($n=51$) au prezentat dureri lombare cu iradiere în picior, amorteală au prezentat 41,2% ($n=21$) de pacienți, pierderea sensibilității 37,3% ($n=19$) de pacienți, dereglări de mers 45,1% ($n=23$) de pacienți, și slăbiciune în membru 47,1% ($n=24$) de pacienți. Ca rezultat al acestui studiu, s-a identificat o corelație între stenoza canalului vertebral lombar și diminuarea sensibilității la nivelul membrului inferior, cu un prag de semnificație statistică de 10% ($p < 0,10$). De asemenea, s-a demonstrat o asociere semnificativă între perturbarea circulației lichidului cefalorahidian și apariția amorteții ($p < 0,10$).

Recunoașterea diferențelor între stenoza degenerativă și cea congenitală este importantă în stabilirea etiologiei și prognosticului. În cazul pacienților simptomatici, tratamentul trebuie individualizat, iar deciziile terapeutice (inclusiv indicația chirurgicală) trebuie să se bazeze pe severitatea simptomelor, impactul asupra calității vieții și răspunsul la tratamentul conservator. Prezența unei stenoze imagistice fără manifestări clinice nu justifică, de regulă, un tratament chirurgical.

Bibliografie

1. Kreiner DS, Shaffer WO, Baisden JL, et al. An evidence-based clinical guideline for the diagnosis and treatment of degenerative lumbar spinal stenosis (update). *Spine J.* 2013;13(7):734-743. doi:10.1016/j.spinee.2012.11.059
2. Genevay S, Atlas SJ, Katz JN. Variation in eligibility criteria from studies of radiculopathy due to a herniated disc and of neurogenic claudication due to lumbar spinal stenosis: A structured literature review. *Spine (Phila Pa 1976).* 2010;35(7):803-811. doi:10.1097/BRS.0b013e3181bc9454
3. de Graaf I, Prak A, Bierma-Zeinstra S, et al. Diagnosis of lumbar spinal stenosis: A systematic review of the accuracy of diagnostic tests. *Spine (Phila Pa 1976).* 2006;31(10):1168-1176. doi:10.1097/01.brs.0000216463.32136.7b
4. Saint-Louis LA. Lumbar spinal stenosis assessment with computed tomography, magnetic resonance imaging, and myelography. *Clin Orthop Relat Res.* 2001;384:122-136. doi:10.1097/00003086-200103000-00015
5. Katz JN, Harris MB. Clinical practice. Lumbar spinal stenosis. *N Engl J Med.* 2008;358(8):818-825. doi:10.1056/NEJMc0708097
6. Melrose J, Smith SM, Appleyard RC, Little CB. Aggrecan, versican and type VI collagen are components of annulus trans-lamellar cross-bridges in the intervertebral disc. *Eur Spine J.* 2008;17(2):314-324. doi:10.1007/s00586-007-0538-0
7. Bartynski WS, Petropoulou KA. The MR imaging features and clinical correlates in low back pain-related syndromes. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2007;15(1):137-154. doi:10.1016/j.mric.2007.01.010
8. Sirvanci M, Bhatia M, Ganiyusufoglu KA, et al. Degenerative lumbar spinal stenosis: correlation with Oswestry disability index and MR imaging. *Eur Spine J.* 2008;17(5):679-685. doi:10.1007/s00586-008-0646-5
9. Griffith JF, Huang J, Law SW, et al. Population reference range for developmental lumbar spinal canal size. *Quant Imaging Med Surg.* 2016;6(6):671-679. doi:10.21037/qims.2016.12.17

10. Chad DA. Lumbar spinal stenosis. *Neurol Clin.* 2007;25(2):407-418. doi:10.1016/j.ncl.2007.01.003
11. Jespersen SM, Hansen ES, Høy K, et al. Two-level spinal stenosis in minipigs. Hemodynamic effects of exercise. *Spine (Phila Pa 1976).* 1995;20(24):2765-2773. doi:10.1097/00007632-199512150-00020
12. Mao GP, Konno S, Arai I, Olmarker K, Kikuchi S. Chronic double-level cauda equina compression. An experimental study on the dog cauda equina with analyses of nerve conduction velocity. *Spine (Phila Pa 1976).* 1998;23(15):1641-1644. doi:10.1097/00007632-199808010-00004
13. Olmarker K, Rydevik B, Hansson T, Holm S. Compression-induced changes of the nutritional supply to the porcine cauda equina. *J Spinal Disord.* 1990;3(1):25-29.
14. Olmarker K, Holm S, Rydevik B. Importance of compression onset rate for the degree of impairment of impulse propagation in experimental compression injury of the porcine cauda equina. *Spine (Phila Pa 1976).* 1990;15(5):416-419. doi:10.1097/00007632-199005000-00013
15. Sairyo K, Biyani A, Goel V, et al. Pathomechanism of ligamentum flavum hypertrophy: a multidisciplinary investigation based on clinical, biomechanical, histologic, and biologic assessments. *Spine (Phila Pa 1976).* 2005;30(23):2649-2656. doi:10.1097/01.brs.0000188117.77657.ee
16. Jenis LG, An HS. Spine update. Lumbar foraminal stenosis. *Spine (Phila Pa 1976).* 2000;25(3):389-394. doi:10.1097/00007632-200002010-00022
17. Matsumoto M, Watanabe K, Tsuji T, et al. Nocturnal leg cramps: a common complaint in patients with lumbar spinal canal stenosis. *Spine (Phila Pa 1976).* 2009;34(5):E189-E194. doi:10.1097/BRS.0b013e31818f953c
18. Inui Y, Doita M, Ouchi K, et al. Clinical and radiologic features of lumbar spinal stenosis and disc herniation with neuropathic bladder. *Spine (Phila Pa 1976).* 2004;29(8):869-873. doi:10.1097/00007632-200404150-00009
19. Turner JA, Ersek M, Herron L, Deyo R. Surgery for lumbar spinal stenosis. Attempted meta-analysis of the literature. *Spine (Phila Pa 1976).* 1992;17(1):1-8. doi:10.1097/00007632-199201000-00001
20. Katz JN, Dalgas M, Stucki GG, et al. Degenerative lumbar spinal stenosis. Diagnostic value of the history and physical examination. *Arthritis Rheum.* 1995;38(9):1236-1241. doi:10.1002/art.1780380910
21. North American Spine Society. Definition and Natural History of Degenerative Lumbar Spinal Stenosis. North American Spine Society; 2011. Available at: <https://www.spine.org/Portals/0/Assets/Downloads/ResearchClinicalCare/Guidelines/LumbarStenosis.pdf>
22. Siebert E, Prüss H, Klingebiel R, et al. Lumbar spinal stenosis: syndrome, diagnostics and treatment. *Nat Rev Neurol.* 2009;5(7):392-403. doi:10.1038/nrneurol.2009.90
23. Kushchayev SV, Glushko T, Jarraya M, et al. ABCs of the degenerative spine. *Insights Imaging.* 2018;9(2):253-274. doi:10.1007/s13244-017-0584-z
24. Splettstößer A, Khan MF, Zimmermann B, et al. Correlation of lumbar lateral recess stenosis in magnetic resonance imaging and clinical symptoms. *World J Radiol.* 2017;9(5):223-229. doi:10.4329/wjr.v9.i5.223
25. Igarashi A, Kikuchi S, Konno S. Correlation between inflammatory cytokines released from the lumbar facet joint tissue and symptoms in degenerative lumbar spinal disorders. *J Orthop Sci.* 2007;12(2):154-160. doi:10.1007/s00776-006-1105-y
26. Vardeh D, Mannion RJ, Woolf CJ. Toward a mechanism-based approach to pain diagnosis. *J Pain.* 2016;17(9 Suppl):T50-T69. doi:10.1016/j.jpain.2016.03.001
27. Tomkins-Lane C, Melloh M, Lurie J. ISSLS Prize Winner: Consensus on the Clinical Diagnosis of Lumbar Spinal Stenosis: Results of an International Delphi Study. *Spine (Phila Pa 1976).* 2016;41(15):1239-1246. doi:10.1097/BRS.0000000000001476

Recepționat – 18.07.2025, acceptat pentru publicare – 18.08.2025

Autor corespondent: Victoria Seu, e-mail: victoria.seu@usmf.md

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

Declarația de finanțare: Autorii declară lipsa de finanțare.

Citare: Seu V, Malîga O. Aspecte imagistice și clinice în stenoza canalului medular lombar: corelațiile Imagisticii prin Rezonanță Magnetică – tablou clinic [Imaging and clinical aspects in lumbar spinal canal stenosis: correlations between Magnetic Resonance Imaging and clinical presentation]. *Arta Medica.* 2025;95(2):56-61.



DOI: 10.5281/zenodo.17508962

UDC: 616.36-004-06:614.21

RESPITALIZAREA CA INDICATOR AL SUPRAVEGHERII INSUFICIENTE ÎN CIROZA HEPATICĂ

REHOSPITALIZATION AS AN INDICATOR OF INADEQUATE SURVEILLANCE IN LIVER CIRRHOSIS

Adela Țurcanu, Ecaterina Cebanu, Daniela Buruiană

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

Rezumat

Introducere. În Republica Moldova, prevalența hepatitei virale delta rămâne ridicată, constituind o problemă majoră de sănătate publică. În absența tratamentului etiologic modern și eficient, managementul pacienților cu ciroză virală delta se bazează aproape exclusiv pe supravegherea riguroasă și prevenirea decompensării.

Scopul. Evaluarea respitalizării ca marker pragmatic al monitorizării insuficiente în ciroza virală delta și validarea unui „Index de risc pentru decompensare” aplicabil la externare.

Material și metodă. A fost realizat un studiu de cohortă cu două seturi independente de pacienți adulți cu ciroză hepatică virală delta (CH VHD), externati dintr-un spital terțiar și supuși supravegherii cu o durată ≥ 12 luni. Criterii de excludere au fost: alte boli hepatice asociate (hepatita autoimună, boli hepatice colestactice, hepatita C). Cohorta de derivare (CD) a fost constituită din 131 pacienți cu CH VHD, externati în perioada 2021-2025 și cohorta de validare (CV) a inclus 100 pacienți cu CH VHD, externati în perioada 2013-2019. Decompensarea, a fost definită ca un parametru compozit și prezentată ca: ≥ 1 dintre următoarele: (re)spitalizare, ascită, encefalopatie hepatică (EH) sau hemoragie variceală.

Rezultate. În CD, vârsta medie a fost $54,84 \pm 9,54$ ani, predominând bărbații – 53%. În CV – vârsta medie a fost $52,2 \pm 11,26$ ani, 51,7% – bărbați. Pe o perioadă de 12 luni, 82% dintre pacienții din CD și 39% din CV au prezentat cel puțin un episod de decompensare, iar 52% și 55%, respectiv, au necesitat (re)spitalizare. Predictorii pentru decompensare și respitalizare sunt: sexul masculin (OR = 8,05; CI 95%: 2,01–213,66), tromboza portală (OR = 142,54; CI 95%: 1,03–552,00), trombocitopenia (OR = 10,41; CI 95%: 1,88–232,53). Indicele de risc s-a dovedit a fi un predictor semnificativ al respitalizării (OR=26.65, CI 95%: 3.628–195.768), sugerând o asociere puternică cu necesitatea supravegherii pacienților cu ciroză hepatică virală delta.

Concluzii. Respitalizarea este un indicator pragmatic al monitorizării insuficiente în ciroza virală delta. Indexul de decompensare, simplu și validat extern, poate fi aplicat la externare pentru stratificarea riscului și ajustarea intensității urmăririi în ciroza hepatică virală delta.

Cuvinte-cheie: ciroză, virus hepatitic delta, supraveghere, respitalizare, decompensare

Summary

Introduction. In the Republic of Moldova, the prevalence of delta viral hepatitis remains high, constituting a major public health problem. In the absence of modern and effective etiological treatment, the management of patients with delta viral cirrhosis is based almost exclusively on rigorous surveillance and prevention of decompensation.

Aim. To evaluate rehospitalization as a pragmatic marker of insufficient monitoring in delta viral cirrhosis and to validate a “Risk Index for Decompensation” applicable at discharge.

Material and methods. A cohort study was conducted with two independent sets of adult patients with delta viral liver cirrhosis (HC HDV), discharged from a tertiary hospital and undergoing surveillance for a duration of ≥ 12 months. Exclusion criteria were: other associated liver diseases (autoimmune hepatitis, cholestatic liver diseases, hepatitis C). The derivation cohort (DC) consisted of 131 patients with HC HDV, discharged between 2021-2025 and the validation cohort (VC) included 100 patients with HC HDV, discharged between 2013-2019. Decompensation was defined as a composite parameter and presented as: ≥ 1 of the following: (re)hospitalization, ascites, hepatic encephalopathy (HE) or variceal hemorrhage.

Results. In DC, the mean age was 54.84 ± 9.54 years, with a male predominance – 53%. In CV – the mean age was 52.2 ± 11.26 years, 51.7% - male. Over a 12-month period, 82% of patients in DC and 39% in CV presented at least one episode of decompensation, and 52% and 55% respectively required (re)hospitalization. Predictors for decompensation and rehospitalization are: male gender (OR = 8.05; 95% CI: 2.01–213.66), portal thrombosis (OR = 142.54; 95% CI: 1.03–552.00), thrombocytopenia (OR = 10.41; 95% CI: 1.88–232.53). The risk index was found to be a significant predictor of rehospitalization (OR=26.65, 95% CI: 3.628–195.768), suggesting a strong association with the need for surveillance in patients with delta viral liver cirrhosis.

Conclusions. Rehospitalization is a pragmatic indicator of insufficient monitoring in delta viral cirrhosis. The decompensation index, simple and externally validated, can be applied at discharge for risk stratification and adjustment of follow-up intensity in delta viral liver cirrhosis.

Keywords: HDV, cirrhosis, rehospitalization, surveillance, decompensation

Introducere

Prevalența infecției virale delta rămâne ridicată în Republica Moldova, constituind o problemă majoră de sănătate publică. În absența tratamentului etiologic eficient, managementul pacienților cu ciroză hepatică virală delta

(HDV) se bazează aproape exclusiv pe supraveghere riguroasă și prevenire a decompensării. Totuși, în practica reală, există adesea întârzieri în controale, lipsa analizelor regulate sau aderență scăzută la screening, ceea ce conduce la reinternări evitabile. [1, 2]. Actual, în întreaga lume se

implementează conceptul de îngrijire continuă a pacientului cu boală hepatică cronică, iar ciroza hepatică virală delta face parte din această categorie. Ratele ridicate de respitalizare și supravegherea insuficientă reprezintă preocupări semnificative în gestionarea pacienților cu ciroză hepatică [3, 4, 5].

Scopul prezentului studiu a fost evaluarea respitalizării ca marker pragmatic al monitorizării insuficiente și validarea unui „Index de risc pentru decompensare” aplicabil la externare.

Material și metode

A fost realizat un studiu de cohortă cu două seturi independente de pacienți cu ciroză hepatică virală delta, supuși supravegherii pe o perioadă ≥ 12 luni. Cohorta de derivare (CD) a inclus 131 pacienți, externați în perioada 2021-2025 și cohorta de validare (CV), lot retrospectiv independent, cu aceeași definiție de boală și urmărire pe 12 luni (100 pacienți, externați pe perioada 2013-2019, din același centru spitalicesc). Criterii de excludere au fost: alte boli hepatice asociate (hepatita autoimună, boli hepatice colestatice, hepatita C).

Scopul studiului a fost evaluarea caracteristicilor decompensării pe durata a 12 luni, și numărul de (re) spitalizări în decurs de 12 luni, ca și indice de calitate a supravegherii.

Ciroza hepatică și complicațiile au fost stabilite în baza datelor clinice, biochimice și imagistice. Toți pacienții care au fost incluși în studiu au fost evaluați prin endoscopie digestivă superioară, pentru evidențierea varicelor esofagiene. A fost efectuată tomografia computerizată a organelor abdominale în cazul suspjecției formațiunilor tumorale hepatice la examenul ecografic. Encefalopatia hepatică a fost stabilită în baza criteriilor clinice, dar și utilizând teste psihometrice, precum testul de unire a cifrelor.

Decompensarea a fost definită ca un parametru compozit și prezentată ca: ≥ 1 dintre următoarele: (re)spitalizare, ascită, encefalopatie hepatică (EH) sau hemoragie variceală.

În cadrul acestui studiu a fost creat un Index de risc, care ține să estimeze probabilitatea de decompensare pe o perioadă de 12 luni. Acest index a fost construit utilizând un model logistic penalizat cu predictorii clinici și biologici (MELD-Na, Child-Pugh, trombocite, INR, bilirubină, tromboză portală, carcinom hepatocelular, ascită ș.a.). Coeficienții (β) sunt scalați și rotunjiți în puncte (tip Framingham). Suma punctelor = indexul. Rezultatele se citesc conform următoarelor: index scăzut (< 5), mediu (5–7), și înalt (≥ 8).

Pentru evaluarea statistică a materialului, datele colectate de la pacienți au fost introduse într-o bază de date pentru procesare statistică și analiză digitală ulterioară în conformitate cu principiile unanim acceptate. Materialele primare ale cercetării au fost analizate cu ajutorul funcțiilor și modulelor Microsoft Office Excel 2023. Intervalul median și intercuartil (IQR) au fost utilizate pentru a descrie variabilele cantitative, iar numerele absolute și procentele – pentru variabilele calitative.

Avizul pentru această cercetare a fost obținut la Comitetul de Etică a Cercetării al Instituției Publice USMF „Nicolae

Testemițanu” - proces verbal nr.5 din 23.03.2022.

Rezultate

În CD, vârsta medie a pacienților a fost $54,84 \pm 9,54$ ani, 53% – bărbați. În CV – vârsta medie a fost $52,2 \pm 11,26$ ani, 51.7% – bărbați. În intervalul de 12 luni, 82% dintre pacienții din CD și 39% din CV au prezentat cel puțin un episod de decompensare (ascită, encefalopatie hepatică sau hemoragie variceală), iar 52% din totalul de pacienți au necesitat (re) spitalizare. Din totalul pacienților 17,6% au fost stabiliți cu carcinom hepatocelular. Aceste procente depășesc valorile raportate în cohortele monoinfectate cu virusul hepatitic B și confirmă agresivitatea suplimentară conferită de HDV.

Analiza datelor a definit predictorii pentru decompensare. Rezultatele au arătat că sexul masculin a fost asociat cu un risc aproximativ de opt ori mai mare de decompensare comparativ cu sexul feminin (OR = 8,05; CI 95%: 2,01–213,66), prezența trombozei portale a reprezentat un determinant major al decompensării (OR = 142,54; CI 95%: 1,03–552,00), iar trombocitopenia s-a asociat cu un risc de aproximativ zece ori mai mare (OR = 10,41; CI 95%: 1,88–232,53). Prezența HCC a avut, de asemenea, o asociere semnificativă, crescând riscul decompensării de peste 600 de ori (OR = 665,05; CI 95%: 1,00–5383,48), deși intervalul larg de încredere sugerează o posibilă influență a numărului redus de cazuri. Astfel, în cazul pacienților cu VHD, profilul clinic pare să fie particularizat, cu predominanța complicațiilor vasculare și oncologice.

Analiza performanței modelului logistic, evaluată prin curba ROC (figura 1), a evidențiat o capacitate de discriminare ridicată (AUC = 0,899), ceea ce confirmă valoarea predictorilor selectați în estimarea riscului decompensării. Integrarea acestor factori într-un algoritm de stratificare a riscului poate avea implicații clinice importante, permițând o personalizare a monitorizării și a intervențiilor terapeutice la această categorie de pacienți.

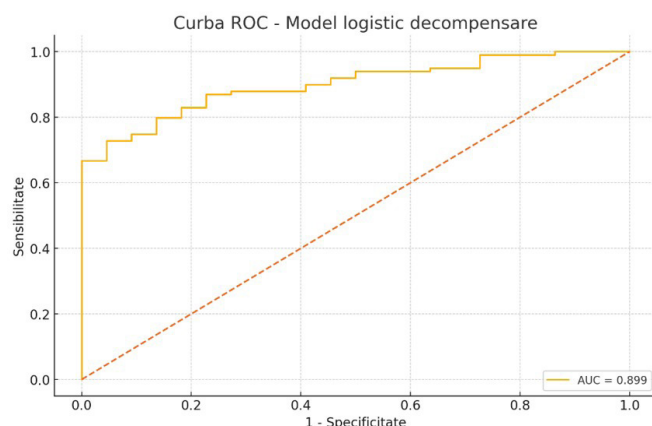


Figura 1. Curba ROC în prezicerea decompensării la pacienții cu ciroză hepatică virală delta

În acest studiu am reușit să derivăm un index de decompensare bazat pe cei mai influenți predictorii identificați prin regresie logistică penalizată. Statutul de *decompensat* a fost definit ca o variabilă compozită și încadrează orice eveniment de decompensare. Indicele de decompensare

(compus din 10 predictorii majori, tabel 1), format din punctaj proporțional cu magnitudinea coeficienților, demonstrează probabilitatea de decompensare, care crește de la 23% (scăzut) la 54% (mediu) la 79% (înalț). Conform analizei logistice au fost identificați predictorii dominanți: scorurile de severitate (MELD-Na, Child-Pugh), markeri de inflamație/hemostază (trombocite, INR, bilirubină), evenimente de decompensare (encefalopatie, ascită, hemoragie), tromboză portală și prezența HCC, care influențează semnificativ atât decompensarea, cât și frecvența (re)spitalizărilor.

Tabelul 1*Predictorii Indexului*

Parametru	Prag	Puncte*
MELD-Na	≥ 15	2
Child-Pugh	B sau C	2
Encefalopatie hepatică	prezentă	2
Ascită	prezentă	1
Hemoragie variceală	prezentă	1
Trombocite	$< 50 \text{ mii/mm}^3$	2
INR	$\geq 1,5$	1
Bilirubină totală	$\geq 34 \mu\text{mol/L}$	1
Tromb. v. Porta	prezentă	1
HCC	prezent	2

*Punctajele reproduc relațiile din model.

Importanța acestui indice este nu doar științifică, dar și practică. Astfel, indexul poate fi integrat în fișa de externare, care să conțină o secțiune "Index de risc decompensare" cu casete „Da/Nu” sau valori, total puncte și interpretare (tabelul 1):

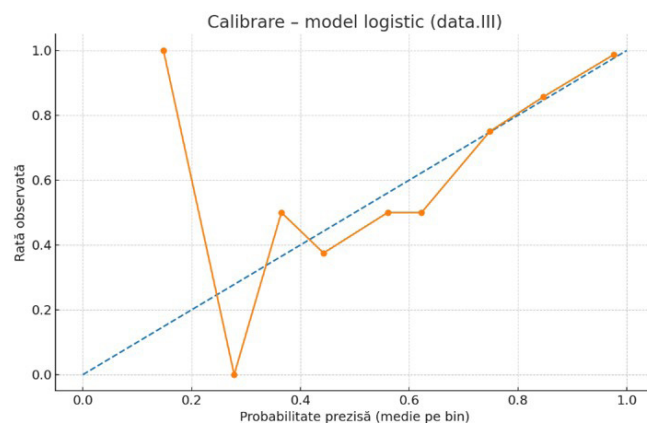
- 0-4 puncte → risc scăzut → control la MF + specialist la 6 luni
- 5-7 puncte → risc mediu → specialist la 3 luni + analize de rutină
- ≥ 8 puncte → risc înalt → control la 1-3 luni, eco Doppler, panel complet biochimic, evaluare pentru transplant.

Tabelul 2*Clasificarea pacienților după indicele de decompensare*

Categoria de risc	Nr	Decompensări	Rata decompensare	Scor median	Media respitalizări
Scăzut	29	21	0.538	9.15	0.759
Mediu	38	38	1.0	36.241	1.471
Înalt	29	39	1.0	65.83	1.513

În CV am aplicat nedeformate aceleași reguli (aceiași itemi, aceleași praguri și aceleași clasificare în 3 categorii). Ca rezultat al validării, au fost obținute aceleași categorii predefinite: <5 puncte = risc scăzut, 5-7 = mediu, ≥ 8 = înalt. Ca și rezultate s-a urmărit dimensiunea și rată de evenimente. Indicele de decompensare a prezentat AUC = 0,933, indicând o discriminare excelentă a pacienților cu/și

fără decompensare.

**Figura 2.** Curba de calibrare pentru indicele de risc

Curba de calibrare a demonstrat o concordanță bună între riscul prezis și cel observat pentru pacienții cu risc mediu și înalt, confirmând aplicabilitatea clinică a scorului (figura 2).

Tabelul 3*Performanța indicelui de decompensare*

Variabile	Cohorta de studiu (131 p.)	Cohorta de validare (100 p.)
ROC (95%CL)	0.84	0.93
Acuratețe	89%	87%
Sensibilitate	100%	53%
Specificitate	12%	98%
Valoare predictivă negativă	100%	76%
Valoare predictivă pozitivă	64%	95%

Această validare externă confirmă că indicele de decompensare generalizează la o cohortă independentă de pacienți cu ciroză VHD, menținând discriminarea excelentă și o calibrare adecvată (tabel 3). Rezultatele susțin integrarea scorului în fișa de externare pentru trierea frecvenței urmăririi (1-3 luni la risc înalt, 3 luni – la risc mediu, 6 luni – la risc scăzut).

Astfel, acest indice reprezintă o justificare pentru supraveghere continuă. Factorii de severitate (MELD-Na, Child-Pugh) și evenimentele clinice inclusiv ascita și encefalopatia hepatică au crescut semnificativ rata de (re)spitalizare (chiar dacă nici una dintre variabile nu a atins semnificație statistică strictă ($p < 0.05$), consolidând ipoteza că decompensarea este strâns legată de controlul clinic insuficient și de lipsa unei supravegheri structurate (tabelul 4).

S-a observat că trombocitopenia severă ($p = -0.35$) corelează invers cu (re)spitalizările, durata mai lungă a bolii crește povara sistemului medical prin multiple (re)spitalizări ($p = +0.31$) Sexul masculin pare a avea risc sporit de utilizare a serviciilor medicale, prin decompensări mai frecvente și (re)spitalizări mai frecvente ($p = +0.28$). Și, desigur,

Tabelul 4

Factorii asociați cu respitalizarea în ciroza hepatică virală delta

	Variabilă	IRR	CI 95% jos	CI 95% sus	p
0	Sex (1=bărbat)	1.662	0.956	2.891	0.072
1	Vârsta (ani)	1.003	0.951	1.059	0.9
2	Vârsta la diagnostic ciroză, ani	0.977	0.93	1.026	0.35
3	Scor Child-Pugh (numeric)	0.93	0.751	1.152	0.507
4	MELD-Na	1.028	0.948	1.114	0.506
5	Tromboză v. portă (1=da)	1.868	0.868	4.019	0.11
6	Trombocitopenie (1=da)	1.736	0.73	4.129	0.212
7	HCC (1=da)	1.232	0.585	2.598	0.583
8	Ascită (1=da)	0.825	0.442	1.542	0.547
9	Encefalopatie hepatică (1=da)	1.607	0.852	3.031	0.143
10	Hemoragie variceală (1=da)	0.556	0.289	1.07	0.079

Explicație: IRR (Incidence Rate Ratio) - arată cât de mult influențează fiecare variabilă rata re-sptalizărilor. $IRR > 1 \rightarrow$ crește riscul/frecvența re-sptalizării, $IRR < 1 \rightarrow$ scade riscul/frecvența, CI 95%: intervalul de încredere. Dacă include 1, rezultatul nu este semnificativ statistic. p-value: semnificația statistică (în general, $p < 0.05 =$ semnificativ)

decompensarea corelează direct cu (re)sptalizarea ($p +0.38$) (tabelul 4, figura 3).

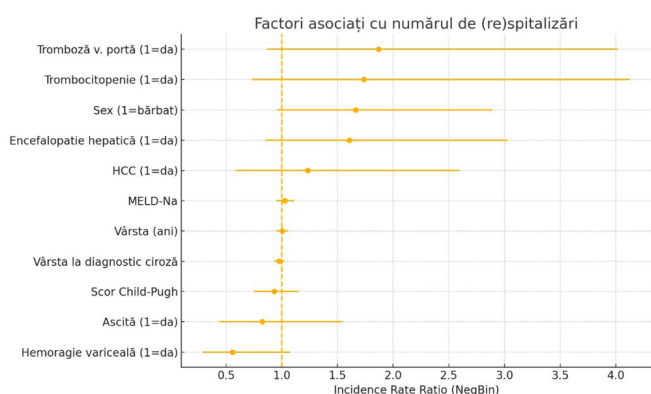


Figura 3. Factorii asociați cu numărul de respitalizări la pacienții cu ciroză hepatică virală delta

Indicele de decompensare s-a dovedit a fi un predictor semnificativ ($OR=26.65$, CI 95%: 3.628–195.768) pentru respitalizare, sugerând o asociere puternică cu necesitatea supravegherii pacienților cu ciroză hepatică virală delta.

Prin urmare, introducerea punctajului în fișa de externare (0-4 puncte: risc scăzut; 5-7: mediu; ≥ 8 : înalt) permite trierea rapidă a pacienților care necesită vizite la 3 luni, monitorizare și investigații imagistice suplimentare.

Discuții

Ciroza hepatică virală delta este asociată cu poveri substanțiale asupra sănătății și economiei, ce duce la creșterea numărului de internări și respitalizări în decurs de 30-90 de zile [6]. Drept urmare, diverse societăți profesionale au elaborat mai multe ghiduri de practică și măsuri de calitate pentru a preveni multe dintre complicațiile asociate cu ciroza, inclusiv supravegherea meticuloasă a cancerului hepatocelular, hemoragiei variceale și bunăstarea generală a

pacientului, cu evaluări clinice și de laborator regulate [7, 8].

Comitetul pentru Indicatori de Practică al Asociației Americane pentru Studiul Bolilor Hepatice a identificat un set de măsuri de calitate în ciroză [9]. Dintre cele 119 măsuri candidate, 46 au fost identificate ca măsuri importante pentru a defini calitatea îngrijirii cirozei. *Măsurile finale de proces* au surprins procesele de îngrijire pentru ascită, varice/sângerări, encefalopatie hepatică, screening pentru cancerul hepatocelular, evaluarea transplantului hepatic și alte îngrijiri [9, 10]. *Măsurătorile rezultatelor clinice* au inclus supraviețuirea, sângerările și resângerările variceale, carcinom hepatocelular în stadiu incipient, spitalizarea pentru probleme hepatice și reinternarea în decurs de 7 și 30 de zile. *Măsurătorile rezultatelor raportate de pacienți* au acoperit simptomele fizice, funcția fizică, sănătatea mintală, funcția generală, cogniția, viața socială și satisfacția față de îngrijire [10]. Mai multe studii au menționat că respitalizarea și decompensarea în ciroza hepatică, ca fenomene care trebuie combătute [11, 12]. Unele studii au remarcat că spitalizările au crescut dramatic în rândul pacienților cu ciroză în ultimul deceniu, reprezentând costuri totale anuale de spitalizare estimate la 16 miliarde de dolari în Statele Unite ale Americii. Creșterea spitalizărilor subliniază, de asemenea, alte provocări care din punctul de vedere al îngrijirii clinice și al îmbunătățirii calității – nu pot fi ignorate. De exemplu, riscul de readmitere, complicații și deces crește substanțial pentru un pacient cu ciroză chiar și cu o singură spitalizare [13, 14].

Mai mult de 80% dintre pacienți evaluați au prezentat complicații, iar circa 55% dintre pacienți au avut respitalizări pe durata unui an după externare. Rezultatele au arătat că sexul masculin a fost asociat cu un risc aproximativ de opt ori mai mare de decompensare comparativ cu sexul feminin ($OR = 8,05$; CI 95%: 2,01–213,66), ceea ce sugerează un rol independent al acestui factor în evoluția bolii. De asemenea, prezența trombozei portale a reprezentat un determinant

major al decompensării (OR = 142,54; CI 95%: 1,03–552,00), iar trombocitopenia s-a asociat cu un risc de aproximativ zece ori mai mare (OR = 10,41; CI 95%: 1,88–232,53). Prezența HCC a avut, de asemenea, o asociere semnificativă, crescând riscul decompensării de peste 600 de ori (OR = 665,05; CI 95%: 1,00–5383,48), deși intervalul larg de încredere sugerează o posibilă influență a numărului redus de cazuri.

Evaluarea statistică ne-a permis să identificăm un scor – indice de risc de decompensare, acesta fiind indicele care stratifică pacienții în grupele de risc scăzut, mediu și înalt. Indicele de risc în 10 itemi, derivat pe cohorta principală și validat pe o cohorta independentă, a discriminat excelent riscul de decompensare la 12 luni la pacienții cu ciroză VHD și este ușor de implementat la externare.

Ratele ridicate de respitalizare și supravegherea insuficientă reprezintă preocupări semnificative în gestionarea pacienților cu ciroză hepatică. În unele țări, rata de readmitere în staționar a fost propusă ca indicator național de calitate, care reflectă calitatea monitorizării și supravegherii pacientului cu ciroză hepatică [15].

Modelul extins al supravegherii, care a fost creat în baza datelor cohortei noastre, demonstrează că factori de acces (locul de trai) și severitatea bolii (indicele de risc) explică o parte importantă din „supravegherea insuficientă” – ceea ce justifică intervenții specifice (tele-monitorizare, alertă automată pentru pacienți cu indice de risc ridicat). Au fost sugerate două mecanisme majore ale supravegherii insuficiente (în cohorta noastră). Unul din ele ar fi că pacienții din afara municipiului Chișinău au șanse cu ~55% mai mici de a fi monitorizați ≥ 12 luni, validând ipoteza accesului dificil la centrele de hepatologie specializată. Și un alt fenomen interesant este așa-numitul paradox al severității, coeficientul indicelui de risc în modelul de follow-

up înregistrează OR < 1, adică pacienții cu risc înalt sunt, paradoxal, mai puțin supravegheați pe termen lung. Acest fenomen poate fi explicat că acești pacienți se adresează foarte târziu la specialist, și nu mai au timp pentru a fi supravegheați.

Rezultatul respectiv sugerează și o lacună organizațională, astfel, probabil protocoalele instituționale nu prioritizează cazurile cele mai vulnerabile. Datele noastre confirmă necesitatea evaluării proactive a riscului de respitalizare.

Curba ROC a modelului extins de supraveghere (AUC $\approx 0,84$) și forest-plot-ul coeficienților arată că includerea indexului de risc, împreună cu originea geografică și evenimentele clinice, îmbunătățește substanțial predicția pentru follow-up adecvat. Prin urmare, introducerea indicelui de risc în fișa de externare (cu stratificarea punctajului: 0-4 puncte – risc scăzut; 5-7 – mediu; ≥ 8 – înalt) permite trierea rapidă a pacienților care necesită vizite la 3 luni, monitorizare și investigații imagistice suplimentare.

Astfel, identificarea unor predictorii cu rol în decompensarea, respitalizarea și supravegherea insuficientă a pacienților cu ciroză hepatică virală delta prezintă un argument pentru identificarea unor metode simple, ieftine și ușor de aplicat, care ar îmbunătăți supraviețuirea pacienților cu ciroză hepatică virală delta.

Concluzii

Pacienții cu ciroză hepatică virală delta necesită supraveghere densă, în vederea prevenirii decompensării/respitalizării și mortalității. Respitalizarea este un indicator pragmatic al monitorizării insuficiente în ciroza virală delta. Indexul de decompensare, simplu și validat extern, poate fi aplicat la externare pentru stratificarea riscului și ajustarea intensității urmăririi în ciroza hepatică virală delta.

Bibliografie

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus. *J Hepatol.* 2023;79(2):433-460. doi:10.1016/j.jhep.2023.05.001
2. Duo H, You J, Du S, et al. Liver cirrhosis in 2021: Global Burden of Disease study. *PLoS One.* 2025;20(7):e0328493. doi:10.1371/journal.pone.0328493
3. Stockdale AJ, Kreuels B, Henion MYR, et al. The global prevalence of hepatitis D virus infection: Systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2020;73(3):523-532. doi:10.1016/j.jhep.2020.04.008
4. Yeo YH, Hwang J, Jeong D, et al. Surveillance of patients with cirrhosis remains suboptimal in the United States. *J Hepatol.* 2021;75(4):856-864. doi:10.1016/j.jhep.2021.04.042
5. Huang DQ, Terrault NA, Tacke F, et al. Global epidemiology of cirrhosis - aetiology, trends and predictions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2023;20(6):388-398. doi:10.1038/s41575-023-00759-2
6. Loomba R, Lim JK, Patton H, El-Serag HB. AGA Clinical Practice Update on Screening and Surveillance for Hepatocellular Carcinoma in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Expert Review. *Gastroenterology.* 2020;158(6):1822-1830. doi:10.1053/j.gastro.2019.12.053
7. Tapper EB, Halbert B, Mellinger J. Rates of and Reasons for Hospital Readmissions in Patients With Cirrhosis: A Multistate Population-based Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(8):1181-1188.e2. doi:10.1016/j.cgh.2016.04.009
8. Desai AP, Reau N. The Burden of Rehospitalization for Patients With Liver Cirrhosis. *Hosp Pract (1995).* 2016;44(1):60-69. doi:10.1080/21548331.2016.1142828
9. Garg SK, Goyal H, Obaitan I, et al. Incidence and predictors of 30-day hospital readmissions for liver cirrhosis: insights from the United States National Readmissions Database. *Ann Transl Med.* 2021;9(13):1052. doi:10.21037/atm-20-1762
10. Gananandan K, Singh R, Mehta G. Systematic review and meta-analysis of biomarkers predicting decompensation in patients with compensated cirrhosis. *BMJ Open Gastroenterol.* 2024;11(1):e001430. doi:10.1136/bmjgast-2024-001430
11. Patel R, Poddar P, Choksi D, et al. Predictors of 1-month and 3-months Hospital Readmissions in Decompensated Cirrhosis: A Prospective Study in a Large Asian Cohort. *Ann Hepatol.* 2019;18(1):30-39. doi:10.5604/01.3001.0012.7859
12. Ripoll C, Lastra P, Rincón D, Catalina V, Bañares R. Comparison of MELD, HVPG, and their changes to predict clinically relevant endpoints in cirrhosis. *Scand J*

- Gastroenterol. 2012;47(2):204-211. doi:10.3109/00365521.2011.645500
13. Guha IN, Harris R, Berhane S, et al. Validation of a Model for Identification of Patients With Compensated Cirrhosis at High Risk of Decompensation. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019;17(11):2330-2338.e1. doi:10.1016/j.cgh.2019.01.042
14. Li N, Xu M, Liu SY, Yu MQ, Ruan CF. Risk factors for hospital readmission among patients with cirrhosis and ascites in China: a retrospective observational study. J Int Med Res. 2024;52(1):3000605231223087. doi:10.1177/03000605231223087
15. Zocche TL, Maccali C, Augustinho FC, et al. Factors associated with early hospital readmission for acute decompensation of cirrhosis - prospective cohort study. ABCS Health Sci. 2025;50:e025203. doi:10.7322/abcshs.2023073.2339
-

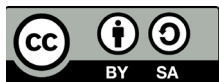
Recepționat – 07.08.2025, acceptat pentru publicare – 21.08.2025

Autor corespondent: Adela Țurcanu, e-mail: adela.turcanu@usmf.md

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

Declarația de finanțare: Autorii declară lipsa de finanțare.

Citare: Țurcanu A, Cebanu E, Buruiană D. Respitalizarea ca indicator al supravegherii insuficiente în ciroza hepatică [Rehospitalization as an indicator of inadequate surveillance in liver cirrhosis]. Arta Medica. 2025;95(2):62-67.



DOI: 10.5281/zenodo.17508995

UDC: 616.94-02-06:614.21(680)

PATTERN OF COMORBIDITIES IN PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED SEPSIS ADMITTED TO MEDICAL WARDS AT A TERTIARY HOSPITAL IN GAUTENG PROVINCE, SOUTH AFRICA

Vincent Mcebula¹, Mamokoma Becky Kgole¹, Thembelihle Sam Ntuli², Oratilwe Penwell Mokoena³

¹ Department of Internal Medicine, School of Medicine, Sefako Makgatho Health Sciences University, South Africa

² Department of Statistical Sciences, School of Science and Technology, Sefako Makgatho Health Sciences University, South Africa

³ Department of Mathematics and Statistics, Faculty of Science, Tshwane University of Technology, South Africa

Summary

Objective. Community-acquired sepsis remains a significant public health issue in developing countries, often presenting in patients with pre-existing comorbidities. The scarcity of data concerning the prevalence of common comorbidities in sepsis patients within our setting is notable. Thus, this study aims to conduct a comprehensive exploration of the comorbidity pattern in sepsis patients.

Methods. The study utilized secondary data from a prospective observational study, entailing the review of medical records of patients who were admitted with community-acquired sepsis to the Medical Wards at a tertiary hospital in South Africa, spanning from August 1, 2022, to March 31, 2023.

Results. There were 169 hospitalized patients with a diagnosis of community-acquired sepsis. Their mean age was 43.4 ± 16.5 years (ranged: 18 to 91). Half (52.7%) were under 40 years old and 63.3% were men. The average hospital stay was 10.5 ± 7.2 days. Approximately 16.6% of the patients required transfer to the Intensive Care Unit (ICU), and there was a 15.4% mortality rate. More than two-thirds 86.4% ($n=146$) of cases had comorbidities; the most prevalent were immunosuppression, acute kidney injury, diabetes mellitus, and hypertension. Women were significantly more prone to hypertension and diabetes mellitus than men, whereas men had a higher likelihood of being diagnosed with Hepatitis C compared to women.

Conclusion. Community-acquired sepsis is common in our environment and is associated with high mortality rates, underscoring the vital importance of preventive healthcare and early intervention to enhance sepsis management and increase patient survival rates.

Keywords: Comorbidity, Community-Acquired Sepsis, Gauteng Province, South Africa

Introduction

Globally, infectious diseases remain a public health concern which have a significant impact on hospital admissions, mortality, and medical expenses [1]. Notably, bacterial and fungal infections often lead to sepsis, a critical condition that stands as a primary cause of mortality among hospitalized patients [2]. Studies have shown that sepsis not only increases the risk of mortality and readmissions but also lead to longer hospital stays [3, 4, 5] and higher medical expenses [6]. Immediate and advanced medical intervention is crucial to avert grave complications and mortality. Prior studies have indicated that between 5.0% and 87.9% of hospitalized patients were admitted with community-acquired sepsis [2, 7], and an overwhelming 97.4% of these individuals had at least one diagnosed comorbidity [7]. The presence of chronic diseases can influence the prognosis of patients with sepsis, making it crucial to evaluate pre-existing comorbidities to enhance the accuracy of mortality predictions in sepsis cases [8, 9].

Extensive research has explored the incidence and consequences of common chronic medical conditions co-occurring with community-acquired sepsis [3, 5, 10, 11]. These studies underscore the significant presence of diabetes mellitus, cancer, immunosuppression, arterial hypertension,

congestive heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, and chronic kidney disease, which may increase mortality [3, 4, 5, 10, 11]. For patients with sepsis who also have comorbidity, treatment strategies are designed to tackle both the sepsis and the underlying health issues, potentially prolonging the recovery period. Recognizing and adapting to these patterns is vital for enhancing patient care and customizing therapeutic approaches. The scarcity of data concerning the prevalence and outcomes of common comorbidities in sepsis patients within our medical wards is notable. Consequently, this study is designed to explore these aspects thoroughly.

Methods

Study design and setting: The research utilized secondary data obtained from a prospective observational study, which involved reviewing the medical records of patients admitted with community-acquired sepsis to the Medical Wards at Dr. George Mukhari Academic Hospital, during the period from August 1, 2022, to March 31, 2023. The hospital is situated in Ga-Rankuwa within the North-Western area of Tshwane in Gauteng province, South Africa, is a key healthcare facility. Previously referred to as Ga-Rankuwa Hospital, this tertiary institution houses six medical wards and offers 1652 beds.

Additionally, it serves as a practical training ground for the Sefako Makgatho Health Sciences University.

Study population, inclusion, and exclusion criteria: The study encompassed patients 18 years or older with a primary diagnosis of suspected or confirmed infection. Inclusion necessitated at least two documented criteria of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in the medical records. Exclusions were patients with hospital-acquired sepsis, those readmitted for sepsis within one month of a previous discharge, those with incomplete records, and those transferred from other hospitals.

Sample Size and Sampling Technique: A sample size of 140 was determined by a single population proportion formula shown below with the following assumptions: level of confidence of the study 95%, sampling error 5%, between 5.0% and 87.9% of hospitalized patients were admitted with community-acquired sepsis [2, 7]. From the researcher's experience, 10% or less of the patients admitted to our medical wards had community-acquired sepsis, which was used to calculate the sample size.

$$n = \frac{(Z)^2 p(1-p)}{(e)^2}$$

This study included a consecutive sample of patients with confirmed community-acquired sepsis upon admission to the medical ward and monitored them until their discharge.

Data collection: Data was extracted from patients' medical records across all six medical wards using a data collection form. A daily list of patients admitted with suspected or confirmed infections was sourced from the casualty register. The collected information encompassed age, gender, comorbidities, vital signs, duration of hospital stay, intensive care transfers, in-hospital mortality as the patient outcome, and microbiological data. This data included the infection source/site, microbial culture results, antimicrobial sensitivity testing, and prescribed antibiotics.

Data Analysis: Data were collected using Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, United States) and then imported into STATA version 17 (StataCorp., College Station, TX, USA) for analysis. Percentages and frequencies were utilized to interpret categorical data, whereas means and standard deviations were employed for continuous variable analysis.

Ethical approval: Ethical approval for the study was secured from the Sefako Makgatho University Research Ethics Committee (Ref: SMUREC/M/191/2022:PG). The hospital's management granted permission to carry out the study. It adhered to the revised 2013 version of the Declaration of Helsinki from 1975. To ensure confidentiality, patient identifiers were maintained separately from the study data.

Results

During the study period, out of the 2,305 Medical Wards admissions, 169 patients (7.3%) met the inclusion criteria. Their ages had a mean of 43.4±16.5 years, ranging from 18 to 91 years old. Of the patients, 63.3% were men and half (52.7%) were under 40 years old. The average hospital stay was 10.5 days with a standard deviation of 7.2, varying between 1 and 56 days. Approximately 16.6% of the patients required transfer to the Intensive Care Unit (ICU), and there was a 15.4% mortality rate in the Medical Wards.

Comorbidities were present in 86.4% (n=146) of the cases, which is more than two-thirds. Figure 1 illustrates that immunosuppression was the most common comorbidity, representing 54% of the cases. It was succeeded by acute kidney injury, diabetes mellitus, and hypertension, each constituting 14%. Other comorbidities include Nephrotic syndrome, dilated cardiomyopathy, asthma, biventricular heart failure, end-stage renal failure, pulmonary embolism, paraplegia, bronchogenic cancer, stroke, renal failure, and prostate cancer are among the other comorbidities, comprised 22.0% of the participants in the study.

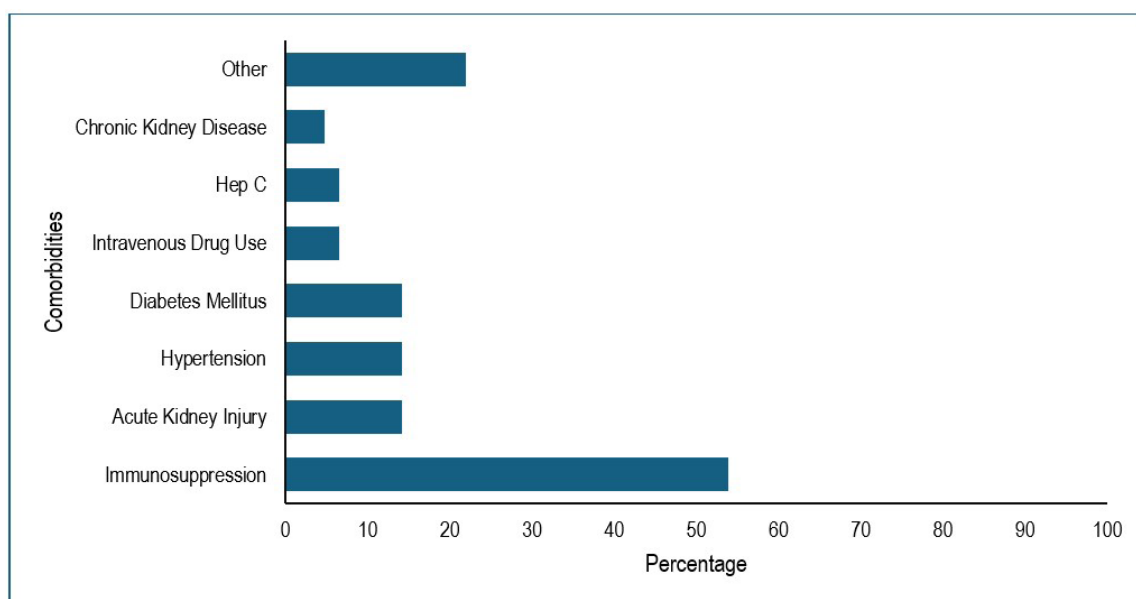


Figure 1. Distribution of Comorbidities

Table 1*Association between comorbidities and gender*

	Gender		p-value
	Male, n=107	Female, n=62	
Comorbidities			
Immunosuppression	64(59.8)	27(43.6)	0.054
Acute Kidney Injury	17(15.9)	7(11.3)	0.497
Hypertension	9 (8.4)	15(24.1)	0.006
Diabetes Mellitus	11(10.3)	14(22.6)	0.042
Intravenous Drug Use	10(9.4)	1(1.6)	0.057
Hep C	11(10.3)	0(0.0)	0.008
Chronic Kidney Disease	6(5.6)	2(3.2)	0.712

Table 1 illustrates the relationship between comorbidities and gender. The data revealed no statistically significant correlation between the number of comorbidities per patient and their gender ($p > 0.05$). However, females were significantly more likely to have hypertension and diabetes mellitus compared to males, while males were more likely to be diagnosed with Hepatitis C than females ($p < 0.05$). No statistically significant association was found between gender and the presence of Immunosuppression, Acute Kidney Injury, Intravenous Drug Use, or chronic kidney disease ($p > 0.05$).

Discussion

The study evaluates the demographic and clinical features of patients with community-acquired sepsis admitted to the Medical Ward of a tertiary hospital. The participants' mean age was 43.4 ± 16.5 years, which is younger than the mean age reported in prior studies [3, 4, 5, 10, 11]. The observed discrepancy might be due to the significant prevalence of HIV infections among the study's participants, which is reflective of the higher rates of HIV commonly found in this age group. Research indicates that most patients hospitalized with community-acquired sepsis are male [3, 4, 11], while other studies [5, 10], have reported a higher incidence in females. In this study, nearly two-thirds of the patients with community-acquired sepsis were male. This could be attributed to factors such as the higher incidence of certain comorbidities in males, behavioral patterns, and genetic or physiological differences.

In our research, the mean duration of hospitalization was 10.5 days, with a standard deviation of 7.2 days, and a range from 1 to 56 days. These results are comparable to those found in Szabo's study [5], yet they are lower than the findings of previous studies [3, 4]. However, our data indicate a longer average stay compared to the study conducted by Hantrakun [11]. The Organization for Economic Co-operation and Development (OECD) states that shorter hospital stays typically result in lower costs and a shift of care to less expensive post-acute settings [12]. This makes the average length of stay in hospitals a useful indicator of efficiency.

According to multiple studies [3, 4, 5, 10, 11], between 15.2% and 43.8% of patients needed to be admitted to the

intensive care unit. A recent study found that approximately 16.6% of patients required transfer to an intensive care unit, suggesting that these individuals were in a critical condition. It's noteworthy that the estimated death rate in this study was 15.4%, lower than the 21% [11] and 32.1% [3] reported in other studies, yet higher than another study's 9% [10]. It aligns more closely with findings of 12.2% [4] and 14.0% [5] from additional studies. Accurate comparisons of death rates are crucial for evaluating the effectiveness of health policies. Moreover, Di Giuseppe and colleagues have highlighted in their research that improvements in hospital care can prevent deaths associated with sepsis [3].

Our findings indicate that immunosuppression is the most prevalent comorbidity, representing 54.0% of the cases, with a higher occurrence in males compared to females, although the difference is not statistically significant. This observation aligns with other research [3], which identifies immunosuppression as a frequent comorbidity in patients with community-acquired sepsis. Numerous studies have identified diabetes mellitus as a common chronic co-morbid medical condition in patients with sepsis [3, 4, 10, 11, 13, 14]. This is consistent with the findings of the present study, which found diabetes mellitus was common in patients with community-acquired sepsis and was significantly higher in females than males.

Research has consistently shown a strong correlation between acute kidney injury and sepsis [15, 16]. In the present study, acute kidney injury was common, highlighting its prevalence as a co-morbid condition in clinical settings. A comprehensive retrospective cohort study conducted in Korea has highlighted hypertension as a considerable public health challenge among patients with sepsis [13]. Our research indicated that 14% of the cases studied were diagnosed with hypertension. Of these, a significant 83% had systolic blood pressure readings above 120 mmHg upon admission. Additionally, there was a notably higher incidence of hypertension among females as compared to males, which may suggest underlying gender-specific factors influencing this condition.

Study Limitation

The study is constrained by its focus on a single institution with a limited number of patients, which restricts the generalizability of its findings to other settings. To enhance the applicability of the results, future studies should be designed on a larger scale and include multiple centers. This would allow for a more comprehensive understanding that encompasses the variability in healthcare systems, the capacities of intensive care units, and the differing local guidelines for managing infectious diseases.

Conclusion

In conclusion, the study shows that most patients admitted to our Medical Wards with community-acquired sepsis have pre-existing comorbidities, particularly immunosuppression, require transfer to the intensive care unit, and have a higher mortality rate. This highlights the significance of early intervention and preventive healthcare in improving

sepsis management and improving patient survival rates. Prompt detection, appropriate antimicrobial treatment, control of the infection source, comprehensive monitoring, and prevention of organ failure and complications are all

essential components of sepsis management. Additionally, it is imperative to inform patients and their families about the early signs and symptoms of sepsis and preventive measures to enhance patients' outcomes.

Bibliography

1. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204–1222. doi:10.1016/S0140-6736(20)30925-9
2. Rhee C, Jones TM, Hamad Y, et al. Prevalence, Underlying Causes, and Preventability of Sepsis-Associated Mortality in US Acute Care Hospitals. *JAMA Netw Open*. 2019;2(2):e187571. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.7571
3. Di Giuseppe G, Mitidieri M, Cantore F, Pelullo CP, Pavia M. Community-Acquired and Healthcare-Associated Sepsis: Characteristics and in-Hospital Mortality in Italy. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9(5):263. doi:10.3390/antibiotics9050263
4. de Araújo GC, Pardini A, Lima C. The impact of comorbidities and COVID-19 on the evolution of community onset sepsis. *Sci Rep*. 2023;13(1):10589. doi:10.1038/s41598-023-37709-6
5. Szabo BG, Kiss R, Lenart KS, et al. Clinical and microbiological characteristics and outcomes of community-acquired sepsis among adults: a single center, 1-year retrospective observational cohort study from Hungary. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):584. doi:10.1186/s12879-019-4219-5
6. van den Berg M, van Beuningen FE, Ter Maaten JC, Bouma HR. Hospital-related costs of sepsis around the world: A systematic review exploring the economic burden of sepsis. *J Crit Care*. 2022;71:154096. doi:10.1016/j.jcrc.2022.154096
7. Alrawashdeh M, Klompas M, Simpson SQ, et al. Prevalence and Outcomes of Previously Healthy Adults Among Patients Hospitalized With Community-Onset Sepsis. *Chest*. 2022;162(1):101–110. doi:10.1016/j.chest.2022.01.016
8. Takahashi N, Imaeda T, Oami T, et al. Incidence and mortality of community-acquired and nosocomial infections in Japan: a nationwide medical claims database study. *BMC Infect Dis*. 2024;24(1):518. doi:10.1186/s12879-024-09353-6
9. Dabar G, Harmouche C, Salameh P, et al. Community- and healthcare-associated infections in critically ill patients: a multicenter cohort study. *Int J Infect Dis*. 2015;37:80–85. doi:10.1016/j.ijid.2015.05.024
10. Padro T, Smotherman C, Gautam S, Gerdik C, Gray-Eurom K, Guirgis FW. Admission characteristics predictive of in-hospital death from hospital-acquired sepsis: A comparison to community-acquired sepsis. *J Crit Care*. 2019;51:145–148. doi:10.1016/j.jcrc.2019.02.023
11. Hantrakun V, Somayaji R, Teparrukkul P, et al. Correction: Clinical epidemiology and outcomes of community acquired infection and sepsis among hospitalized patients in a resource limited setting in Northeast Thailand: A prospective observational study (Ubon-sepsis). *PLoS One*. 2024;19(3):e0301218. doi:10.1371/journal.pone.0301218
12. OECD. Length of hospital stay (indicator). doi:10.1787/8dda6b7a-en
13. Kang C, Choi S, Jang EJ, et al. Prevalence and outcomes of chronic comorbid conditions in patients with sepsis in Korea: a nationwide cohort study from 2011 to 2016. *BMC Infect Dis*. 2024;24(1):184. doi:10.1186/s12879-024-09081-x
14. Koh GC, Peacock SJ, van der Poll T, Wiersinga WJ. The impact of diabetes on the pathogenesis of sepsis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(4):379–388. doi:10.1007/s10096-011-1337-4
15. Godin M, Murray P, Mehta RL. Clinical approach to the patient with AKI and sepsis. *Semin Nephrol*. 2015;35(1):12–22. doi:10.1016/j.semnephrol.2015.01.003
16. Peerapornratana S, Manrique-Caballero CL, Gómez H, Kellum JA. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. *Kidney Int*. 2019;96(5):1083–1099. doi:10.1016/j.kint.2019.05.026

Received – 13.05.2025, accepted for publication – 27.08.2025

Corresponding author: Oratilwe Penwell Mokoena, e-mail: mokoenaop@tut.ac.za

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

Funding Statement: The authors report no financial support.

Citation: Mcebula V, Kgole MB, Ntuli TS, Mokoena OP. Pattern of comorbidities in patients with community-acquired sepsis admitted to medical wards at a tertiary hospital in Gauteng Province, South Africa. *Arta Medica*. 2025;95(2):68–71.

RECOMMENDATIONS FOR AUTHORS

1. Currently, **Arta Medica** publishes original articles, meta-analysis articles, review articles, surgical technique articles, clinical cases, letter to the editors, as well as, by invitation only, protocols, reports, debates, editorials and editorial comments, in the fields of medicine and health, in English, Romanian and Russian languages.

2. The manuscript should be sent electronically, by registering on the official website of the **Arta Medica** journal (<https://artamedica.md/>), by the corresponding author, completing the Authorship Statement Form and the License Agreement. Authors are requested to visit our website <https://artamedica.md/> and strictly follow the instructions in the Publication Ethics and Malpractice Statement.

3. All work must be carried out as follows:

Manuscripts should be typed in A4 format, 1.5 line spacing, with 2.0 cm page margins, Times New Roman 12 character format, OpenOffice, Microsoft Word or RTF format file.

The **original article** (presents new and original scientific findings, explains research methodology and provides studies) should be less than 16 pages and should include Introduction, Material and methods, Results, Discussion, Conclusion and be followed by no more than 40 references.

The **literature review article** (provides an overview of a field or topic, synthesizes previous research) should not exceed 25 pages and contain no more than 100 references.

The **title page** should include the names and surnames of all authors, their academic titles, the name of the department and institution where the work originated, and the corresponding author's telephone number and e-mail address.

The **abstract** should be written on the title page and limited to 220 - 240 words. It should include 4 parts: Introduction, Material and methods, Results, Conclusions. It should be factual and free of abbreviations, except for SI units of measurement. The abstract should end with 3 - 6 keywords. It must be written in the same language as the article (Romanian, Russian or English, respectively) and translated in English (not applied for articles in English).

Tables and figures should be typed, numbered consecutively and followed by an explanatory text. Figures that need to highlight a comparison or details are published in color.

References should be listed in the order in which they appear in the text, and the corresponding numbers should be inserted in the text, in square brackets, in the appropriate places. The reference list must contain more than 50% articles in Scopus or WoS, more than 80% - with DOI and no more than 30% from monographs or conference abstracts. References must follow the general format presented in the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, developed by the International Committee of Medical Journal Editors (www.icmje.org), chapter IV.A.3.g. For additional information on correct reference wording, visit the following link: https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

Cyrillic references should be translated into Latin using the American Library Association and Library of Congress Romanization Tables. Immediately after the transliteration, the English translation of the title should follow in square brackets. For example: Давыдов М.И., Акчуринов Р.С., Герасимов С.С. și dr. Хирургическое лечение больных раком легкого с тяжелыми сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Хирургия. 2012; 7: 18-26. [Davydov MI, Akchurin RS, Gerasimov SS și Dr. Khirurgicheskoe Lechenie bol'nykh rakom legkogo s tyazhelymi soputstvuyushchimi serdechno-sosudistymi zabolevaniyami. Khirurgiya. 2012; 7: 18-26. (In Russ.)]

4. The photos, drawings will be of good and very good quality, being scanned at a resolution of 300 dpi in TIFF format.

5. Articles that do not meet the requirements mentioned above will be returned to the authors for the necessary changes.

6. For additional information, visit the journal's website <https://artamedica.md/> or contact the journal's editorial office at (+373 22) 72-91-18, (+373) 79434240 and by e-mail: info@artamedica.md