

UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„NICOLAE TESTEMITANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA

**CONFERINȚA ȘTIINȚIFICĂ ANUALĂ  
CERCETAREA ÎN BIOMEDICINĂ ȘI SĂNĂȚATE:  
CALITATE, EXCELENȚĂ ȘI PERFORMANȚĂ**



HR EXCELLENCE IN RESEARCH



## SUMAR

## CONTENT

ARTICOLE DE CERCETARE		RESEARCH ARTICLE
<b>Ala Fulga, Olga Tagadiuc, Mihail Todiraș, Valentin Gudumac</b> Acțiunea extractelor din <i>Taraxacum officinale</i> asupra conținutului de tioli	6	<b>Ala Fulga, Olga Tagadiuc, Mihail Todiraș, Valentin Gudumac</b> The action of <i>Taraxacum officinale</i> extracts on thiols content
<b>Natalia Zarbailov</b> Reflecții privind intervențiile de reglementare pentru dezvoltarea medicinei de familie în Republica Moldova	17	<b>Natalia Zarbailov</b> Reflections on regulatory interventions for the development of family medicine in the Republic of Moldova
<b>Svetlana Cociu, Pavel Apostol, Angela Cazacu-Stratu, Serghei Cebanu</b> Siguranța rutieră și prevenirea accidentelor în Republica Moldova	33	<b>Svetlana Cociu, Pavel Apostol, Angela Cazacu-Stratu, Serghei Cebanu</b> Road safety and accidents prevention in the Republic of Moldova
<b>Elena Chesov, Nelly Ciobanu, Dumitru Chesov, Christoph Lange, Jan Heyckendorf, Matthias Merker, Valeriu Crudu</b> Rezistența <i>Mycobacterium tuberculosis</i> la Linezolid – mutații asociate și factori de risc: studiu transversal, retrospectiv, analitic	43	<b>Elena Chesov, Nelly Ciobanu, Dumitru Chesov, Christoph Lange, Jan Heyckendorf, Matthias Merker, Valeriu Crudu</b> Linezolid resistance of <i>Mycobacterium tuberculosis</i> – associated mutations and risk factors: cross-sectional retrospective analytical study
<b>Anatolie Vataman, Natalia Doțen, Dumitru Ciolac, Vitalie Chiosa, Stanislav Groppa</b> Profilul neuropsihologic la pacienți cu crize mioclonice: studiu descriptiv	57	<b>Anatolie Vataman, Natalia Doten, Dumitru Ciolac, Vitalie Chiosa, Stanislav Groppa</b> Neuropsychological profile in patients with myoclonic seizures: descriptive study
<b>Diana Fetco-Mereuță</b> Considerații clinico-paraclinice în pneumonia de etiologie virală SARS-CoV-2 la pacienții obezi	65	<b>Diana Fetco-Mereuta</b> Clinical and paraclinical considerations in SARS-CoV-2 pneumonia in obese patients
<b>Vasile Gavriliuța, Lucian Danilov, Polina Ababii, Svetlana Diacova, Valeriu Fortuna, Alexandru Didencu</b> Corpii străini laringieni și traheobronșici la copii – 10 ani (2011-2020) de experiență a clinicii ORL pediatrie	73	<b>Vasile Gavriliuta, Lucian Danilov, Polina Ababii, Svetlana Diacova, Valeriu Fortuna, Alexandru Didencu</b> Laryngeal and tracheobronchial foreign bodies in children – a 10 year (2011-2020) experience of the pediatric ENT clinic
<b>Nicolae Bacinschi, Anastasia Caracaș, Eugenia Vasilache, Marin Chianu, Dumitru Știrba</b> Utilizarea antimicoticelor la pacienții spitalizați cu COVID-19	80	<b>Nicolae Bacinschi, Anastasia Caracas, Eugenia Vasilache, Marin Chianu, Dumitru Stirba</b> Use of antimycotics in patients hospitalized with COVID-19
<b>Valeria Frunze, Elena Deseatnicova</b> Patologia glandei tiroide în artrita reumatoidă	90	<b>Valeria Frunze, Elena Deseatnicova</b> Thyroid gland pathology in rheumatoid arthritis
<b>Vasile Pascari, Tatiana Malacinschi-Codreanu, Serghei Moșneguțu, Eugen Melnic, Andrei Pădure, Lilian Șaptefrați, Ilie Țiple, Veronica Pascari</b> Incidența pacienților politraumatizați decedați cu traumatisme asociate fracturilor oaselor tubulare lungi	100	<b>Vasile Pascari, Tatiana Malacinschi-Codreanu, Serghei Moșneguțu, Eugen Melnic, Andrei Padure, Lilian Șaptefrati, Ilie Tiple, Veronica Pascari</b> Incidence of polytraumatized patients died with traumatism associated with long tubular bone fractures

<b>Iulia Musiuc, Valentin Oprea</b> Comorbiditățile psihiatrice în tulburarea afectivă bipolară. Tratamentul contemporan	110	<b>Iulia Musiuc, Valentin Oprea</b> Psychiatric comorbidities in bipolar affective disorder. Contemporary treatment
<b>Ana Fedoruc, Eva Gudumac, Ina Revenco, Doina Haidarfi</b> Duplicația chistică a ileonului terminal în regiunea ileo-cecală	116	<b>Ana Fedoruc, Eva Gudumac, Ina Revenco, Doina Haidarli</b> Cystic duplication of the terminal ileum in the ileocecal region: a descriptive study
<b>Maia Toncoglaz, Velayudhan Rahul Nochiparambil Unni, Ciobanu Gheorghe</b> Crizele hipertensive în serviciile medicale de urgență: studiu retrospectiv analitic	126	<b>Maia Toncoglaz, Velayudhan Rahul Nochiparambil Unni, Ciobanu Gheorghe</b> Hypertensive crises in emergency medical services: analytical retrospective study
<b>Mariana Avricenco, Tiberiu Holban</b> Dinamica concentrației trombocitelor în sânge în ciroza hepatică cu virusul hepatitic C după tratamentul cu preparate antivirale cu acțiune directă	141	<b>Mariana Avricenco, Tiberiu Holban</b> Dynamics of platelet concentration in the blood in liver cirrhosis with hepatitis C virus after treatment with direct-acting antivirals
ARTICOLE DE SINTEZĂ <b>Alexandra Țopa, Ileana Gușilă, Natalia Zarbailov</b> Educația terapeutică a pacienților cu hipertensiune arterială: studiu descriptiv	150	ARTICOLE DE SINTEZĂ <b>Alexandra Topa, Ileanuta Gusila, Natalia Zarbailov</b> Therapeutic education of patients with hypertension: descriptive study
<b>Maria Curteanu, Elena Ciobanu</b> Violența împotriva personalului medical: amploarea globală	160	<b>Maria Curteanu, Elena Ciobanu</b> Violence against medical staff: global magnitude

## Revista de Științe ale Sănătății din Moldova

### Moldovan Journal of Health Sciences

Ediție bilingvă: română, engleză

#### Fondator:

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

#### Redactor-șef:

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

#### Colectivul redacției:

Viorica Cazac, redactor stilist de limbă engleză

#### Adresa redacției:

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

Bilingual edition: Romanian, English

#### Founder:

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

#### Redactor-in-chief:

Adrian Belii, PhD, university professor

#### Editorial staff:

Viorica Cazac, English redactor

#### Address of Editorial Office:

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

Editat: Tipografia „Sirius”

Tiraj: 200 ex.

Înregistrat la Ministerul Justiției cu nr. 250 din 01 august 2014  
Categoría B (hotărârea comună a CSȘDT/CNAA nr. 169 din 21.12.2017)  
Înregistrat IBN/IDSI la 16.11.2015



## Editorial board

#### HONORARY MEMBERS

**Ababii Ion**, PhD, university professor, academician of ASM (Republic of Moldova)  
**Ghidirim Gheorghe**, PhD, university professor, academician of ASM (Republic of Moldova)  
**Gudumac Eva**, PhD, university professor, academician of ASM (Republic of Moldova)

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

**Bendelic Eugen**, PhD, university professor  
**Bețiu Mircea**, PhD, associate professor  
**Botnaru Victor**, PhD, university professor  
**Braniște Tudor**, PhD, associate professor  
**Ceban Emil**, PhD, university professor  
**Cernețchi Olga**, PhD, university professor  
**Chesov Dumitru**, PhD, associate professor  
**Chihai Jana**, PhD, associate professor  
**Ciobanu Gheorghe**, PhD, university professor  
**Ciolac Dumitru**, MD  
**Ciubotaru Anatol**, PhD, university professor  
**Codreanu Igor**, PhD  
**Corlăteanu Alexandru**, PhD, associate professor  
**Curocichin Ghenadie**, PhD, university professor  
**Dumbrăveanu Ion**, PhD, associate professor  
**Fulga Veaceslav**, PhD, associate professor  
**Gavriliuc Mihai**, PhD, university professor  
**Gamma Rodica**, PhD, MPH, associate professor  
**Groppa Liliana**, PhD, university professor  
**Groppa Stanislav**, PhD, university professor, academician of ASM  
**Gudumac Valentin**, PhD, university professor  
**Guțu Evghenii**, PhD, university professor  
**Holban Tiberiu**, PhD, university professor  
**Lozan Oleg**, PhD, MPH, university professor  
**Melnic Eugen**, PhD, university professor  
**Mișin Igor**, PhD, university professor  
**Munteanu Oxana**, PhD, associate professor  
**Nacu Viorel**, PhD, university professor  
**Popovici Mihai**, PhD, university professor, academician of ASM  
**Prisacari Viorel**, PhD, university professor, academician of ASM  
**Rojnoveanu Gheorghe**, PhD, university professor  
**Safta Vladimir**, PhD, university professor  
**Șaptefrați Lilian**, PhD, university professor

**Suharschi Ilie**, PhD, associate professor  
**Tagadiuc Olga**, PhD, university professor  
**Todiraș Mihail**, PhD, university professor  
**Țurcan Svetlana**, PhD, university professor  
**Vovc Victor**, PhD, university professor

#### INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

**Acalovschi Iurie**, PhD, university professor (Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania)  
**Beuran Mircea**, PhD, university professor (Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania)  
**Romanenco Iryna**, PhD, associate professor (Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kiev, Ukraine)  
**Brull Sorin**, PhD, university professor (Mayo Clinic, Jacksonville, Florida, USA)  
**Cebotari Serghei**, PhD, researcher (Hanover Medical School, Hanover, Germany)  
**Dmytriiev Dmytro**, PhD, university professor (N. I. Pirogov, National Medical University, Vinnitsa, Ukraine)  
**Kostin Sawa**, PhD, university professor (Max Planck Institute for Heart and Lung Research, Giessen, Germany)  
**Grigoraș Ioana**, PhD, university professor (Grigore T. Popa University of Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania)  
**Gurman Gabriel**, PhD, professor emeritus (Ben Gurion University of the Negev, Beer Sheva, Israel)  
**Lebedinsky Konstantin**, PhD, university professor (Medical Academy of Postgraduate Studies, Sankt Petersburg, Russia)  
**Popa Florian**, PhD, university professor (Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania)  
**Raica Marius**, PhD, university professor (Victor Babes University of Medicine and Pharmacy, Timisoara, Romania)  
**Sândesc Dorel**, PhD, university professor (Victor Babes University of Medicine and Pharmacy, Timisoara, Romania)  
**Târcoveanu Eugen**, PhD, university professor (Grigore T. Popa University of Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania)  
**Tinică Grigore**, PhD, university professor (Grigore T. Popa University of Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania)  
**Toma Vasilevski Ian**, PhD, university professor (George Washington University Medical Center, Washington, USA)  
**Varrassi Justino**, PhD, university professor, (Paolo Procacci Foundation Rome, Italy)  
**Zaporozhan Valery**, PhD, university professor, academician (Odessa National University of Medicine, Odessa, Ukraine)

**Stimați participanți la Conferința științifică anuală,  
Dragi colegi și prieteni,**



*Sunt emoționat și onorat să fiu alături de Dumneavoastră în calitate de rector al acestei instituții de învățământ superior, care se remarcă de-a lungul deceniilor prin performanțe academice deosebite, și să Vă adresez felicitări cordiale cu ocazia celei de-a 76-a aniversări de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova.*

*Educația este un domeniu de interes major în societatea noastră, fiind necesară pentru a asigura o guvernare democratică, creștere economică și prosperitate, iar în condițiile internaționalizării și globalizării, universitățile trebuie să răspundă prompt noilor provocări, să se adapteze rapid la cerințele timpului și să devină competitive.*

*În continuarea frumoasei tradiții autumnale, în perioada 20-22 octombrie 2021, organizăm Conferința științifică anuală Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță, pentru prezentarea rezultatelor științifice, direcțiilor noi de cercetare, viziunilor interdisciplinare extinse, dar și comunicarea cu savanți și specialiști renumiți din întreaga lume. Vă invităm să participați la acest eveniment important, ce Vă oferă valoroase oportunități pentru schimb de experiență, transfer de cunoștințe și de bune practici în domeniile profesionale de interes.*

*Dragi membri ai comunității universitare, în acest moment de mare însemnătate, țin să-mi exprim profunda recunoștință pentru devotamentul, efortul și contribuția Dumneavoastră la consolidarea învățământului superior medical, inclusiv prin fortificarea domeniilor de cercetare și inovare, sporirea vizibilității și a prestigiului Universității în mediul educațional național și internațional, dorindu-vă din tot sufletul să vă urmați, cu încredere, vocația și să vă realizați la maximum aspirațiile!*

*Vivat, Crescat, Floreat, Alma Mater!*

Rector  Emil Ceban  
profesor universitar, dr. hab. șt. med.,  
președintele Comitetului organizatoric

**Dragi colegi și membri ai comunității medicale,  
tineri cercetători și cercetători cu renume,**



*Suntem bucuroși să ne întrunim astăzi la Conferința cu genericul Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță, consacrată aniversării a 76-a de la fondarea – Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova, eveniment care devine o frumoasă tradiție ce reflectă ascensiunea Almei Mater spre CALITATE, EXCELENȚĂ, PERFORMANȚĂ!*

*Comitetul științific a depus eforturi considerabile pentru a face față provocărilor timpului, dar și a amplexării evenimentului, reușind să elaboreze un program științific multidisciplinar, captivant și bine echilibrat, care să reflecte întregul potențial creativ al comunității academice universitare. Studenții, medicii-rezidenți, doctoranzii, cercetătorii, medicii specialiști și cadrele științifico-didactice își vor regăsi, neapărat, domeniul și subiectele de interes în diversele evenimente prevăzute de programul Conferinței: State of the Art Lectures, masa rotundă cu diaspora medicală, sesiuni*

*în secții pe profil tematic cu un număr impunător de comunicări științifice și postere, cursuri educaționale și ateliere medicale.*

*Suntem, și în acest an, onorați de prezența și contribuția personalităților remarcabile din medicină, farmacie, stomatologie și științele medicale conexe, atât din țară, cât și de peste hotare, devenind, astfel, o ocazie deosebită de schimb de cunoștințe, opinii, experiențe, idei, dar și de inițiere de noi colaborări și proiecte.*

*Deja mai bine de un an și jumătate ne confruntăm cu o criză epidemiologică mondială, o situație cu totul aparte, perioadă ce a creat provocări unice în istoria Universității. Chiar dacă, la început, am fost cu toții copleșiți de multitudinea de schimbări, Comitetul științific s-a adaptat la noile cerințe pentru a găsi calea potrivită de a merge mai departe, de a oferi noi oportunități și proiecte de cercetare tuturor celor interesați de a schimba lumea prin Cercetare și Inovare. Pe parcursul anului 2021 au fost organizate un număr semnificativ de sesiuni științifice și ateliere în cadrul cărora specialiștii au abordat diferite aspecte ale virusului SARS-CoV2 și nu numai. De asemenea, au fost semnate noi acorduri de colaborare cu universitățile și centrele de cercetare din spațiul European, acorduri care cu siguranță vor contribui la facilitarea programelor de mobilitate pentru studenți, medici-rezidenți, studenți-doctoranzi și cadre științifico-didactice și la cooperarea în domeniile de instruire, cercetare și practică medicală prin schimb de informații, cunoștințe și bune practici în medicină și sănătate.*

*Împărtășesc cu Domniile Dvs incomensurabila satisfacție că împreună am reușit să transformăm problemele generate de o criză globală în oportunități și noi realizări.*

*Sănătate, succese și perseverență tuturor!*

Stanislav Groppa

*profesor universitar, dr. hab. șt. med.,  
academician al AȘM,  
președintele Comitetului științific*

ARTICOL DE CERCETARE

## Acțiunea extractelor din *Taraxacum officinale* asupra conținutului de tioli

Ala Fulga<sup>1,2\*</sup>, Olga Tagadiuc<sup>1</sup>, Mihail Todiras<sup>3</sup>,  
Valentin Gudumac<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Catedra de biochimie și biochimie clinică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

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

<sup>3</sup>Centrul de cercetare în sănătate și biomedicină, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 23.08.2021

Data acceptării spre publicare: 05.09.2021

### Autor corespondent:

Ala Fulga, student-doctorand, asistent universitar

Catedra de Biochimie și Biochimie Clinică

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

str. Nicolae Testemițanu, nr. 27, Chișinău, Republica Moldova, MD-2025

e-mail: ala.fulga@usmf.md

RESEARCH ARTICLE

## The action of *Taraxacum officinale* extracts on thiols content

Ala Fulga<sup>1,2\*</sup>, Olga Tagadiuc<sup>1</sup>, Mihail Todiras<sup>3</sup>,  
Valentin Gudumac<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of biochemistry and clinical biochemistry, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

<sup>2</sup>Laboratory of biochemistry, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

<sup>3</sup>Health and Biomedicine Research Center, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 23.08.2021

Accepted for publication: 05.09.2021

### Corresponding author:

Ala Fulga, PhD student, university assistant

Department of biochemistry and clinical biochemistry

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

27, Nicolae Testemitanu str., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2025

e-mail: ala.fulga@usmf.md

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

Conținutul de tioli eritrocitari poate fi modificat sub influența extractelor din *Taraxacum officinale*. Astfel de acțiune poate fi influențată de mai mulți factori.

### Ipoteza de cercetare

*Taraxacum officinale* manifestă acțiune antioxidantă, prin implicarea sa în homeostazia tiol-disulfidică celulară și această influență poate fi diferită în cazul extractelor din rădăcini și frunze.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Extractele din *Taraxacum officinale* manifestă activitate antioxidantă puternică. Această acțiune este influențată de partea plantei, tipul și concentrația extractantului.

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

The RBC's thiols content can be changed by *Taraxacum officinale* extracts. Such kind of action can be influenced by many factors.

### Research hypothesis

*Taraxacum officinale* exhibit an antioxidant action, by involvement in the cellular thiol-disulfide redox state and this influence can be different in case of roots and leaves.

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

*Taraxacum officinale* extracts exhibit a strong antioxidant activity. This action is influenced by plant's part, type and concentration of the extractant.

### Rezumat

**Introducere.** *Taraxacum officinale* F. H. Wigg (TO) reprezintă o sursă importantă de compuși biologic activi cu diverse funcții, inclusiv antioxidantă. Reactivitatea înaltă a grupelor tiolice implică aceștia în calitate de primii antioxidanți consumați în cazul stresului oxidativ. Scopul acestui studiu a fost de a evalua mecanismele de acțiune ale diferitor extracte din TO asupra conținutului de tioli eritrocitari.

**Material și metode.** În studiu au fost utilizate rădăcini (TOR) și frunze uscate de TO (TOF) extrase pe etanol de diver-

### Abstract

**Introduction.** *Taraxacum officinale* F. H. Wigg (TO) represents an important source of biologically active compounds with different functions, including antioxidative. The high reactivity of thiol groups involves them as first antioxidants consumed in case of oxidative stress. The aim of this research was to evaluate the mechanisms of action of different TO extracts on RBC's thiols content.

**Material and methods.** TO dried roots (TOR) and leaves (TOL) extracts on ethanol (10%, 20%, 25%, 40%, 50% and 80%) and dimethyl sulfoxide (DMSO) were used. The thiols

se concentrații (10%, 20%, 25%, 40%, 50% și 80%) și dimetil sulfoxid (DMSO). Conținutul de tioli a fost evaluat în conformitate cu metoda Erel *et al.* (2014), în modifi cația noastră.

**Rezultate.** În cazul extractelor etanolice din TOR, conținutul grupelor SH-libere ( $\mu\text{M/g Hb}$ ) a fost evaluat după cum urmează: în alcool de 10% -  $3,21 \pm 0,11$ , 20% -  $3,58 \pm 0,08$ , 25% -  $2,88 \pm 0,04$ , 40% -  $2,91 \pm 0,06$ , 50% -  $3,18 \pm 0,07$  și în 80% -  $3,08 \pm 0,03$ . Aceeași grupă de tioli în cazul extractului cu DMSO a fost cuantificată ca  $3,23 \pm 0,23$ . Conținutul grupelor SH-totale a fost diferit în funcție de concentrația etanolului: 10% -  $3,36 \pm 0,13$ , 20% -  $3,72 \pm 0,11$ , 25% -  $3,19 \pm 0,12$ , 40% -  $3,01 \pm 0,01$ , 50% -  $3,38 \pm 0,17$  și în 80% -  $3,24 \pm 0,07$ . În extractul din TOR pe DMSO nivelul tiolilor totali a fost evaluat cu  $3,53 \pm 0,18$ .

Conținutul grupelor SH-libere s-a modificat sub influența extractelor din TOF, precum: în etanol de 10% -  $3,20 \pm 0,23$ , 20% -  $3,24 \pm 0,03$ , 25% -  $3,04 \pm 0,16$ , 40% -  $2,88 \pm 0,06$ , 50% -  $3,05 \pm 0,09$ , 80% -  $3,02 \pm 0,01$ , iar în DMSO -  $3,30 \pm 0,31$ . Cantitatea grupelor SH-totale: în extractele pe alcool de 10% -  $3,39 \pm 0,25$ , 20% -  $3,47 \pm 0,05$ , 25% -  $3,28 \pm 0,04$ , 40% -  $3,12 \pm 0,02$ , 50% -  $3,26 \pm 0,12$ , 80% -  $3,15 \pm 0,02$  și  $3,79 \pm 0,08$  sub influența TOF pe DMSO. Analiza comparativă a pus în evidență doar două extracte etanolice din TOF (20% și 25%), care au crescut conținutul de SH. TOF s-a dovedit a fi capabil de a menține concentrația ridicată de tioli eritrocitari, fapt neobservat în cazul TOR.

**Concluzii.** Studiile noastre anterioare și actuale demonstrează, că frunzele și rădăcinile din *Taraxacum officinale* sunt o sursă valoroasă de diverse substanțe biologice active, implicate în diferite mecanisme biochimice, inclusiv protecția antioxidantă. Extractele din TO influențează asupra nivelului tiolic eritrocitar, care este dependent de tipul extractantului și concentrația acestuia. În general, influența TO ține de micșorarea nivelului de tioli, mecanism care depinde probabil de conținutul formelor redusă și oxidată din probele experimentale, precum și de concentrațiile, combinațiile substanțelor biologice active în diferite tipuri de extracte. Cu toate acestea mecanismul activității sale antioxidante rămâne neclar și necesită studii suplimentare.

**Cuvinte cheie:** *Taraxacum officinale*, extracte alcoolice, DMSO, tioli, homeostazie, eritrocite.

## Introducere

Tiolii/mercaptanii/grupele sulfhidril (SH) ne fascinează prin funcțiile exercitate în procesele biologice și farmacologice. În prezent este foarte important să înțelegem funcția acestora în sistemele vii, deoarece homeostazia tiol/disulfidică joacă un rol critic în apărarea antioxidantă și detoxifiere. SH sunt reprezentate în organismele vii de glutatation, redus și oxidat (GSH și GSSG), cisteina (Cys), și homocisteina (Hcy). Acești compuși participă în multiple procese fiziologice și posedă funcții cu roluri vitale.

Studiile în domeniu au demonstrat, că ateroscleroza, diabetul, infarctul miocardic și tumorile sunt asociate cu nive-

content was evaluated in accordance with Erel *et al.* (2014) method, modified by us.

**Results.** In case of TOR ethanol extracts, native-SH content ( $\mu\text{M/g Hb}$ ) was as follows: 10% -  $3,21 \pm 0,11$ , 20% -  $3,58 \pm 0,08$ , 25% -  $2,88 \pm 0,04$ , 40% -  $2,91 \pm 0,06$ , 50% -  $3,18 \pm 0,07$  and in 80% -  $3,08 \pm 0,03$ . The same thiols were evaluated as  $3,23 \pm 0,23 \mu\text{M/g Hb}$  in TOR DMSO extracts. The total-SH amount was also different. In ethanolic extracts it changed as follows: in alcohol of 10% -  $3,36 \pm 0,13$ , 20% -  $3,72 \pm 0,11$ , 25% -  $3,19 \pm 0,12$ , 40% -  $3,01 \pm 0,01$ , 50% -  $3,38 \pm 0,17$  and in 80% -  $3,24 \pm 0,07$ . In case of roots extracted with DMSO total thiols level was evaluated as  $3,53 \pm 0,18$ .

The content of native-SH ( $\mu\text{M/g Hb}$ ) changed under the TOL influence, extracted with ethanol of different concentration, as follows: 10% -  $3,20 \pm 0,23$ , 20% -  $3,24 \pm 0,03$ , 25% -  $3,04 \pm 0,16$ , 40% -  $2,88 \pm 0,06$ , 50% -  $3,05 \pm 0,09$  and in 80% -  $3,02 \pm 0,01$ . The same thiols were evaluated as  $3,30 \pm 0,31$  under the DMSO leaves extracts influence. The total-SH amount changed under the influence of ethanol extracts as follows: in alcohol of 10% -  $3,39 \pm 0,25$ , 20% -  $3,47 \pm 0,05$ , 25% -  $3,28 \pm 0,04$ , 40% -  $3,12 \pm 0,02$ , 50% -  $3,26 \pm 0,12$  and  $3,15 \pm 0,02$  in ethanol extracts of 80%. In case of DMSO leaves extracts total thiols level was evaluated as  $3,79 \pm 0,08$ . Overall analysis revealed only two TOL ethanolic extracts of (20% and 25%), that increased SH-level, compared to all other extracts. TOL abound in antioxidants compounds capable of maintaining the high concentration of thiols in erythrocytes, but the roots extracts do not possess this capacity.

**Conclusions.** Our previous and present studies demonstrate that *Taraxacum officinale* leaves and roots are a valuable source of different classes of biologically active substances, involved in various biochemical mechanisms, including antioxidant protection. TO extracts influence on RBC's thiols level depends of type of extractant and its concentration. The overall influence of TO is to decrease the thiols level, mechanism which probably depends on their reduced and oxidized forms level in experimental samples, as well on various concentrations and combinations of biologically active substances in different types of extracts. However, the mechanism of its antioxidant activity remains unclear and requires further studies.

**Key words:** *Taraxacum officinale*, alcohol extract, DMSO extract, thiols, homeostasis, erythrocytes.

## Introduction

Thiols/mercaptans/sulfhydryl groups (SH) fascinate us by their role in biological and pharmacological processes. Nowadays is very important to understand their function in living systems, because thiol/disulfide homeostasis plays a critical role in antioxidant defense and detoxification. SH are represented in living organisms by glutathione, reduced and oxidized (GSH and GSSG), cysteine (Cys), and homocysteine (Hcy). These compounds participate in many physiological processes and play vital roles.

Many studies demonstrated that atherosclerosis, diabetes, myocardial infarction, and tumors, have been associated with



lurile crescute a marcherilor stresului oxidativ. Consumul de produse bogate în antioxidanți naturali, alimente și nutraceu-tice, au un efect pozitiv asupra menținerii echilibrului oxidant-antioxidant. Multe substanțe cu proprietăți antiradicalice și antioxidante au fost identificate și utilizate ca componente ale medicamentelor sau suplimentelor alimentare. Plantele medicinale și extractele lor, reprezintă de asemenea surse de antioxidanți naturali, deosebit de frecvent utilizate.

*Taraxacum officinale* F. H. Wigg (TO), cunoscut și sub numele de *Dandelion* este o plantă ce aparține familiei *Asteraceae* (*Compositae*), cunoscută în calitate de plantă non-toxică, cu o valoare medicală excepțională. Această plantă este bogată în flavonoide cum ar fi acidul cafeic, acidul clorogenic, luteolina și luteolina 7-glucozidă [1]. Extractul de TO conține beta-caroten, provitamina A, vitaminele C, D și B, xantofilă, clorofilă, colină, fier, siliciu, magneziu, sodiu, potasiu, zinc, mangan, cupru, fosfor, aproape toate fiind cunoscute ca puternici eliminatori de radicali liberi [2]. Mai mult, prezența acizilor grași, enzimelor, vitaminelor și mineralelor în diferite rapoarte și cantități, demonstrează efectele antiinflamatorii, antioxidante, coleretice, diuretice, hepatoprotectoare și imunostimulatoare [3].

Scopul acestei cercetări a fost de a evalua influența diferitor extracte din TO pe bază de etanol și DMSO asupra conținutului de tioli eritrocitari.

## Material și metode

Rădăcinile și frunzele proaspete de *Taraxacum officinale* F. H. Wigg au fost recoltate dintr-un habitat natural din Republica Moldova în luna Mai 2017. După spălare și cântărire materialul vegetal a fost plasat în condiții de laborator la temperatura camerei, timp de 2 săptămâni. Rădăcinile și frunzele uscate au fost măcinate până la o pulbere fină cu ajutorul unei râșnițe de cafea (*Scarlett SC-4145*). Pulberea din rădăcini și frunze au fost extrase în 100 mL etanol de 80%, 50%, 40%, 25% 20% și 10%. De asemenea s-a procedat cu pulberea din rădăcini și frunze extrase în 100 mL de 0,1% dimetil sulfoxid (DMSO, Sigma). Extracțiile au fost realizate la temperatura camerei timp de 24 de ore, proces urmat de filtrare cu ajutorul hârtiei de filtru Watman nr. 1. Din fiecare tip de extract, alicote de 1,5 ml au fost centrifugate la MPW 370, timp de 5 min, la 5000 rpm. Puritya probelor a fost confirmată prin absența stratificării și sedimentării.

Sângele persoanelor sănătoase a fost diluat 1:4 v/v cu DMEM (Dulbecco medium), amestecat cu gentamicină (100 μg/ml), heparină (2,5 un/ml) și L-glutamină (0,6 mg/ml). La sângele diluat (0,9 ml) s-au adăugat extractele de TO (0,1 ml) în toate godeurile de testare, cu excepția grupului de control, în care extractele de TO au fost substituite cu soluții echivalente de etanol de aceeași concentrație sau 0,1% DMSO. După 24 de ore de incubare la 37°C în condiții de atmosferă umedă cu 3,5% CO<sub>2</sub>, microplăcile au fost centrifugate timp de 5 min, la 1500 rpm. Masa eritocitară obținută (15 μL) a fost utilizată pentru evaluarea ulterioară a conținutului de grupe SH-libere și SH-totale. Toate experimentele au fost efectuate în triplicat în microplăci cu 24-godeuri.

Nivelul de tioli a fost măsurat grație capacității lor de a interacționa stoichiometric cu reactivul Ellman (acidul 5,5'-di-

elevated levels of oxidative stress markers. The consumption of products rich in natural antioxidants, of certain foods and nutraceuticals, has a positive effect on maintaining the oxidant-antioxidant balance. Many substances with antiradical and antioxidant properties have been identified and used as components of drugs or dietary supplements. Medical plants and their extracts are also particularly well-exploited sources of natural antioxidants.

*Taraxacum officinale* F. H. Wigg (TO), known else as *dandelion* – is a plant belonging to *Asteraceae* (*Compositae*) family, known as a non-toxic herb with exceptional value. This plant is rich in flavonoids such as caffeic acid, chlorogenic acid, luteolin and luteolin 7-glucoside [1]. TO extract contains beta-carotene, provitamin A, vitamins C, D and B group, xanthophyll, chlorophyll, choline, iron, silicon, magnesium, sodium, potassium, zinc, manganese, copper, phosphorus, almost all of them being known as strong free radical scavengers [2]. Moreover, the presence of fatty acids, enzymes, vitamins and minerals in various ratios and amounts demonstrates antiinflammatory, antioxidative, choleric, diuretic, hepatoprotective and immunostimulatory effects [3].

The aim of this research was to evaluate the influence of different TO ethanol and DMSO extracts on RBC's thiols content.

## Material and methods

Fresh roots and leaves of *Taraxacum officinale* F. H. Wigg were harvested from a natural habitat from Republic of Moldova in May 2017. After cleaning and weighing, the vegetal material was placed in the lab conditions at room temperature, for 2 weeks. Dried roots and leaves were grinded (*Scarlett Coffee grinder SC-4145*) to a fine powder and samples were soaked in 100 mL of ethanol of (80%, 50%, 40%, 25% 20% and 10%). Also the powder of roots and leaves were soaked in 100 ml of dimethyl sulfoxide (DMSO, Sigma) of 0,1%. The extractions have been realized at room temperature for 24 hours, process followed by filtration through Watman No.1. Aliquots of 1,5ml of every type of extract were centrifuged with MPW 370, during 5 min, at 5000 rpm. The samples purity was confirmed by the absence of stratification and sedimentation.

Healthy persons' blood was diluted 1:4 v/v with DMEM (Dulbecco medium), mixed up with gentamicin (100 μg/ml), heparin (2.5 un/ml) and L-glutamine (0.6 mg/ml). To the diluted blood (0,9 ml), TO extracts (0.1 ml) were added in all test wells, except for the control group, in which the TO extracts were replaced with equivalent amount and concentration of alcohol or DMSO. After 24 hours of incubation at 37°C and 3,5% CO<sub>2</sub> humidified atmosphere the microplates were centrifuged for 5 min, at 1500 rpm. The obtained erythrocytes mass (15 μL) was used for further native-SH and total-SH content assessments. All experiments were done in triplicate in 24-wells microplates.

The thiols level was measured due to their ability to stoichiometrically interact with Ellman reagent (5,5'-dithiobis-(2-nitrobenzoic) acid – DTNB), that is reduced in the exchanger action, forming a mixed disulphide and releasing one mol-

tiobis-(2-nitrobenzoic) sau DTNB), care fiind redus formează un amestec disulfidic și eliberează o moleculă de acid 5-tionitrobenzoic (TNB), cantitatea căruia poate fi măsurată la 412 nm. Efectul extractelor de TO asupra homeostaziei tiol/disulfidice a fost apreciat conform metodei lui Erel *et al.* (2014), în modificarea noastră, conform căreia concentrația de tioli liberi și totali sunt măsurate simultan printr-un test asociat [4].

Nivelul de grupuri SH-libere a fost măsurat cu reactivul Ellman modificat (30 mg clorură de sodiu dizolvată în 50,0 mL soluție apă-metanol (50% v/v)). Concentrația finală de NaCl a fost de 10,0 mM. Cantitatea de SH-totali a fost evaluată prin dizolvarea a 20 mg de borohidrat de sodiu ( $\text{NaBH}_4$ ) în 50,0 mL soluție apă-metanol (50% v/v). Concentrația finală de  $\text{NaBH}_4$  a fost de 10,0 mM. În ambele cazuri a fost adăugat reactivul obținut prin dizolvarea a 50  $\mu\text{L}$  aldehida formică (40%) și 380 mg EDTA în 100 mL tampon TRIS – HCl (0,1 M, pH 8,2). Ultimul reactiv adăugat a fost obținut prin dizolvarea a 40 mg de DTNB în 10,0 mL metanol. Concentrația finală a DTNB a fost de 10,0 mM.

În calitate de soluție de calibrare a fost utilizat 2-mercaptoetanolul (16  $\mu\text{L}$  de 2-mercaptoetanol în 20 mL  $\text{H}_2\text{O}_{\text{distil}}$ ) cu concentrația finală de 10,0 mM. Jumătate din valoarea diferenței dintre cantitatea de SH-total și SH-liber reprezintă cantitatea legăturilor disulfidice. Măsurările au fost efectuate cu ajutorul dispozitivului *Synergy H1 Hybrid Multi-Mode Microplate Reader* (BioTek Instruments, USA).

Analiza statistică a fost efectuată cu ajutorul programului GraphPad 8.0 (*GraphPad Prism Software, v.8, San Diego, CA*); WINSTAT (*R.Fitch Software*). În studiu au fost utilizați testul Mann-Whitney U (comparația între grupe) și testul de corelație Spearman ( $r_s$ ). Rezultatele au fost prezentate sub formă de medii cu deviațiile standard ( $M \pm SD$ ). Valorile cu  $p$  egal sau mai mic de 0,05 au fost considerate statistic semnificative.

Sângele utilizat în cercetare a fost extras de la șase persoane sănătoase, cu vârsta cuprinsă între 28 și 38 ani. Toți participanții și-au dat consimțământul informat, atât oral, cât și în scris, în conformitate cu Declarația de Principii Etice a Asociației Medicale Mondiale de la Helsinki pentru cercetarea medicală, care implică subiecți umani.

Acest studiu a fost aprobat de Comitetul de Etică al Cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemitanu" (certificat nr. 81 din 19.09.2020).

## Rezultate

### **Influența extractelor din rădăcinile de *Taraxacum officinale* (TOR) asupra conținutului de tioli eritrocitari**

Cantitatea de grupuri SH-libere ( $\mu\text{M/g Hb}$ ) s-a modificat în funcție de concentrația alcoolului, precum: 10%  $-3,21 \pm 0,11$ , 20%  $-3,58 \pm 0,08$ , 25%  $-2,88 \pm 0,04$ , 40%  $-2,91 \pm 0,06$ , 50%  $-3,18 \pm 0,07$  și în 80%  $-3,08 \pm 0,03$ . Conținutul de tioli SH-liberi a fost evaluat cu  $3,23 \pm 0,23$  sub influența rădăcinilor de TO extrase cu DMSO (Tabelul 1). În cazul extractelor etanolice, cantitatea de SH-liberi a corelat statistic semnificativ, negativ, moderat cu concentrația etanolului ( $r_s = -0,48$ ,  $p = 0,04$ ).

Cantitatea de SH-total de asemenea a fost diferită, în funcție de extractant. În extractele etanolice aceasta s-a modificat după cum urmează: în alcool de 10%  $-3,36 \pm 0,13$ ,

ecule de 5-thionitrobenzoic acid (TNB), which amount can be measured at 412 nm. The effect of TO extracts on thiol/disulphide homeostasis was assessed to the modified by us Erel *et al.* (2014) method, according to which the concentrations of native and total thiols were simultaneously measured in a paired test [4].

The native-SH level was measured by a modified Ellman reagent (30 mg of sodium chloride dissolved in 50,0 mL of water-methanol solution (50% v/v)). The final concentration of NaCl was 10,0 mM. The amount of total-SH was evaluated by dissolving 20 mg of sodium borohydrate ( $\text{NaBH}_4$ ) in 50,0 mL of water-methanol solution (50% v/v). The final concentration of  $\text{NaBH}_4$  was 10,0mM. In both cases was poured the reagent obtained by dissolving 50  $\mu\text{L}$  of formaldehyde (40%) and 380 mg EDTA in 100 mL TRIS – HCl buffer (0.1 M, pH 8,2). The last added chemical was obtained by dissolving 40 mg of DTNB in 10.0 mL of methanol. The final concentration of DTNB was 10.0 mM.

As calibrator solution was used 2-mercaptoethanol (16  $\mu\text{L}$  of 2-mercaptoethanol in 20 mL of distilled  $\text{H}_2\text{O}$ ) with final concentration of 10,0 mM. The half value of the difference between total and native-thiols amounts gave the disulphide bond amount. The measurements were performed using *Synergy H1 Hybrid Multi-Mode Microplate Reader* (BioTek Instruments, USA).

Statistical analysis was performed using GraphPad 8.0 (*GraphPad Prism Software, v.8, San Diego, CA*); WINSTAT (*R.Fitch Software*). Mann-Whitney U test (comparison between groups) and Spearman ( $r_s$ ) correlation test were used. The statistical values were presented as mean with standard deviation ( $M \pm SD$ ). The  $p$ -values equal or less than 0,05 were considered statistically significant.

The blood used in the research was donated by six healthy participants, aged 28 to 38 years. All participants gave both, oral and written informed consent according to the World Medical Association Helsinki Declaration of Ethical principles for medical research involving human subjects.

These experiments were approved by the Research Ethics Committee of the "Nicolae Testemitanu" State University of Medicine and Pharmacy (certificate nr. 81 of 19.09.2020).

## Results

### **The influence of *Taraxacum officinale* roots extracts (TOR) on RBC's thiols content**

The amount of native-SH ( $\mu\text{M/g Hb}$ ) changed as: 10%  $-3,21 \pm 0,11$ , 20%  $-3,58 \pm 0,08$ , 25%  $-2,88 \pm 0,04$ , 40%  $-2,91 \pm 0,06$ , 50%  $-3,18 \pm 0,07$  and in 80%  $-3,08 \pm 0,03$ . The level of the same type of thiols in RBS was  $3,23 \pm 0,23$  under the influence of TO roots extracted with DMSO (Table 1). In case of ethanolic extracts, the native-SH amount was statistically significant, negative, moderate correlated with the alcohol concentration ( $r_s = -0,48$ ,  $p = 0,04$ ).

The total-SH amount was also in different extractants. In ethanolic extracts it changed as follow: in alcohol of 10%  $-3,36 \pm 0,13$ , 20%  $-3,72 \pm 0,11$ , 25%  $-3,19 \pm 0,12$ , 40%  $-3,01 \pm 0,01$ , 50%  $-3,38 \pm 0,17$  and in 80%  $-3,24 \pm 0,07$ . In case of

**Tabelul 1.** Influența diferitor extracte din rădăcinile TO asupra conținutului de tioli în eritrocite.**Table 1.** Influence of different roots extracts of TO on thiols content in RBC's.

Extract <i>Extract</i>	Tipul de tioli <i>Type of thiols</i>	Conținutul tiolilor ( $\mu\text{M/g Hb}$ ) <i>Thiols content (<math>\mu\text{M/g Hb}</math>)</i>		TO vs control (%) <i>TO vs control (%)</i>	<i>p</i>
		Control <i>Control</i>	TO		
RDMSO	SH-libere <i>Native-SH</i>	3,58±0,33	3,23±0,23	-9,7	0,15
RDMSO	SH-total <i>Total-SH</i>	3,77±0,29	3,53±0,18	-6,2	0,15
REtOH10	SH-libere <i>Native-SH</i>	3,55±0,04	3,21±0,11	-9,6	0,05
REtOH10	SH-total <i>Total-SH</i>	4,37±0,54	3,36±0,13	-23,1	0,05
REtOH20	SH-libere <i>Native-SH</i>	3,95±0,08	3,58±0,08	-9,3	0,05
REtOH20	SH-total <i>Total-SH</i>	4,27±0,13	3,72±0,11	-12,9	0,05
REtOH25	SH-libere <i>Native-SH</i>	3,64±0,02	2,88±0,04	-21,1	0,05
REtOH25	SH-total <i>Total-SH</i>	4,17±0,36	3,19±0,12	-23,4	0,05
REtOH40	SH-libere <i>Native-SH</i>	2,95±0,05	2,91±0,06	-1,1	0,51
REtOH40	SH-total <i>Total-SH</i>	3,08±0,05	3,01±0,01	-2,2	0,05
REtOH50	SH-libere <i>Native-SH</i>	3,85±0,10	3,18±0,07	-17,5	0,05
REtOH50	SH-total <i>Total-SH</i>	4,22±0,04	3,38±0,17	-19,7	0,05
REtOH80	SH-libere <i>Native-SH</i>	3,05±0,04	3,08±0,03	+1,1	0,28
REtOH80	SH-total <i>Total-SH</i>	3,43±0,09	3,24±0,07	-5,4	0,05

*Notă:* RDMSO – extract din rădăcini în DMSO; REtOH – extract din rădăcini în etanol de concentrații diferite (10-80%). Rezultatele reprezintă medile și deviațiile standard ( $M\pm SD$ ), testul Mann-Whitney U (grupul de control vs grupurile experimentale), precum și diferențele în procente. Testul statistic aplicat: Mann-Whitney U-test.

*Note:* RDMSO – roots extract in DMSO; REtOH – roots extract in ethanol of different concentration (10-80%). Results are represented by mean and standard deviation ( $M\pm SD$ ), Mann-Whitney U test (control vs experimental groups) as well differences in percentage. Applied statistical test: Mann-Whitney U-test.

20% – 3,72±0,11, 25% – 3,19±0,12, 40% – 3,01±0,01, 50% – 3,38±0,17 și în 80% – 3,24±0,07. În cazul rădăcinilor extrase pe bază de DMSO nivelul total de tioli a fost estimat ca 3,53±0,18 ( $\mu\text{M/g Hb}$ ). Ca și în cazul precedent, cantitatea de SH-total a înregistrat o corelație statistic semnificativă, negativă, moderată cu concentrația alcoolului ( $r_s = -0,55$ ,  $p = 0,02$ ).

În toate cazurile cu excepția unuia, extractele de TO au diminuat nivelul tiolilor liberi și totali, comparativ cu controlul. Unica excepție, extractul realizat în etanol de 80%, a crescut nivelul de grupuri SH-libere, valori însă ce nu au atins pragul semnificației statistice.

#### **Influența extractelor din frunzele de *Taraxacum officinale* (TOF) asupra conținutului de tioli eritrocitari**

Conținutul de grupuri SH-libere s-a modificat sub influența extractelor TOF, cu etanol de concentrație diferită, după cum

roots extracted with DMSO total thiols level was evaluated as 3,53±0,18  $\mu\text{M/g Hb}$ . As in previous case, the total-SH amount recorded a statistically significant, negative, moderate correlation with the alcohol concentration ( $r_s = -0,55$ ,  $p = 0,02$ ).

In all cases, except one, TO extracts decreased the level of thiols, native and total, compared to control. The single exception, extracts made in ethanol of 80%, elevated the native-SH, values which did not reach statistical significances.

#### **The influence of *Taraxacum officinale* leaves extracts (TOL) on RBC's thiols content**

The content of native-SH ( $\mu\text{M/g Hb}$ ) in the RBC changed under the TOL influence, extracted with ethanol of different concentration, as follow: 10% – 3,20±0,23, 20% – 3,24±0,03, 25% – 3,04±0,16, 40% – 2,88±0,06, 50% – 3,05±0,09 and in 80% – 3,02±0,01. The same thiols were evaluated as 3,30±0,31

urmează: 10% – 3,20±0,23, 20% – 3,24±0,03, 25% – 3,04±0,16, 40% – 2,88±0,06, 50% – 3,05±0,09 și în 80% – 3,02±0,01. Aceiași tioli au fost evaluați cantitativ ca 3,30±0,31 după influența extractelor de frunze în DMSO (Tabelul 2). În cazul extractelor etanolice, cantitatea de grupuri SH-libere a înregistrat o corelație statistic semnificativă, negativă, moderată cu concentrația alcoolului ( $r_s = -0,55$ ,  $p = 0,02$ ).

Cantitatea de SH-total eritocitar a fost de asemenea diferită după influența extractelor etanolice de TOF: în alcool de 10% – 3,39±0,25, 20% – 3,47±0,05, 25% – 3,28±0,04, 40% – 3,12±0,02, 50% – 3,26±0,12 și respectiv 3,15±0,02 în extractul etanolic de 80%. În cazul extractelor din frunze pe bază de DMSO nivelul total de tioli a fost evaluat ca 3,79±0,08 ( $\mu\text{M/g Hb}$ ). Testul de corelație a demonstrat, că nivelul total de tioli este influențat de concentrația etanolului ( $r_s = -0,65$ ,  $p = 0,004$ ). Analiza comparativă a pus în evidență două extracte TOF (de 25 și 40%), care au crescut conținutul de SH-total, față de celelalte extracte, care au redus conținutul de tioli liberi și totali.

under the DMSO leaves extracts influence (Table 2). In case of ethanolic extracts, the native-SH amount recorded a statistically significant, negative, moderate correlation to alcohol concentration ( $r_s = -0,55$ ,  $p = 0,02$ ).

The total-SH amount was also different in the RBC under the influence of TOL ethanolic extracts: in alcohol of 10% – 3,39±0,25, 20% – 3,47±0,05, 25% – 3,28±0,04, 40% – 3,12±0,02, 50% – 3,26±0,12 and 3,15±0,02 in ethanol extracts of 80%. In case of DMSO leaves extracts total thiols level was evaluated as 3,79±0,08. The correlation test demonstrated that total thiols level was influenced by ethanol concentration ( $r_s = -0,65$ ,  $p = 0,004$ ). The overall analyze depicted two TOL extracts (of 25 and 40%), which enhanced total-SH content, in comparison to all over, which lowed the thiols content, native and total.

#### TOL versus TOR action on RBC's thiols content

The results of the influence of TOL and TOR on the content of thiols in the RBC are presented in Table 3. It was determined

**Tabelul 2.** Influența diferitor extracte din frunze de TO asupra conținutului de tioli eritocitari.

**Table 2.** Influence of different leaves extracts of TO on thiols content in RBC's.

Extract Extract	Tipul de tioli Type of thiols	Conținutul tiolilor ( $\mu\text{M/g Hb}$ ) Thiols content ( $\mu\text{M/g Hb}$ )		TO vs control (%) TO vs control (%)	p
		Control	TO		
FDMSO LDMSO	SH-libere Native-SH	3,85±0,10	3,30±0,31	-14,2	0,05
FDMSO LDMSO	SH-total Total-SH	4,22±0,04	3,79±0,08	-10	0,05
FEtOH10 LEtOH10	SH-libere Native-SH	3,43±0,33	3,20±0,23	-6,9	0,28
FEtOH10 LEtOH10	SH-total Total-SH	3,60±0,23	3,39±0,25	-5,9	0,51
FEtOH20 LEtOH20	SH-libere Native-SH	3,73±0,07	3,24±0,03	-13,1	0,05
FEtOH20 LEtOH20	SH-total Total-SH	3,93±0,11	3,47±0,05	-11,8	0,05
FEtOH25 LEtOH25	SH-libere Native-SH	2,95±0,05	3,04±0,16	+3,3	0,51
FEtOH25 LEtOH25	SH-total Total-SH	3,08±0,05	3,28±0,04	+6,3	0,05
FEtOH40 LEtOH40	SH-libere Native-SH	2,92±0,03	2,88±0,06	-1,4	0,28
FEtOH40 LEtOH40	SH-total Total-SH	3,05±0,06	3,12±0,02	+2,6	0,05
FEtOH50 LEtOH50	SH-libere Native-SH	3,05±0,04	3,05±0,09	+0,2	0,83
FEtOH50 LEtOH50	SH-total Total-SH	3,43±0,09	3,26±0,12	-4,9	0,13
FEtOH80 LEtOH80	SH-libere Native-SH	3,23±0,13	3,02±0,01	-6,7	0,05
FEtOH80 LEtOH80	SH-total Total-SH	3,48±0,13	3,15±0,02	-9,5	0,05

Notă: FDMSO – extract din frunze în DMSO; FEtOH – extract din frunze în etanol de concentrații diferite (10-80%). Rezultatele sunt reprezentate prin medii și deviații standard ( $M \pm SD$ ), testul Mann-Whitney U (controlul vs grupurile experimentale), precum și diferența în procente.

Note: LDMSO – leaves extract in DMSO; LEtOH – leaves extract in ethanol of different concentration (10-80%). Results are represented by mean and standard deviation ( $M \pm SD$ ), Mann-Whitney U test (control vs experimental groups) as well differences in percentage.

**Tabelul 3.** Compararea conținutului de tioli eritrocitari după acțiunea extractelor din frunze și rădăcini de TO.  
**Table 3.** The comparison of thiols content in the RBC after leaves and roots TO extracts actions.

Extractantul <i>Extractant</i>	Tipul de tioli <i>Type of thiols</i>	Media conținutului de tioli ( $\mu\text{M/g Hb}$ ) <i>Mean of thiols content (<math>\mu\text{M/g Hb}</math>)</i>		Diferența dintre frunze și rădăcini <i>The difference between leaves and roots</i>		P
		Frunze <i>Leaves</i>	Rădăcini <i>Roots</i>	Mediile frunze minus rădăcini ( $\mu\text{M/g.Hb}$ ) <i>Leaves minus roots means (<math>\mu\text{M/g.Hb}</math>)</i>	Frunze (F) vs Rădăcini (R) <i>Leaves (L) vs Roots (R)</i>	
DMSO	SH-libere <i>Native-SH</i>	3,3	3,23	0,07	F>R L>R	0,51
DMSO	SH-total <i>Total-SH</i>	3,79	3,53	0,26	F>R L>R	0,13
EtOH10	SH-libere <i>Native-SH</i>	3,2	3,21	-0,01	F<R L<R	0,83
EtOH10	SH-total <i>Total-SH</i>	3,39	3,36	0,03	F>R L>R	0,83
EtOH20	SH-libere <i>Native-SH</i>	3,24	3,58	-0,34	F<R L<R	0,05
EtOH20	SH-total <i>Total-SH</i>	3,47	3,72	-0,25	F<R L<R	0,05
EtOH25	SH-libere <i>Native-SH</i>	3,04	2,88	0,17	F>R L>R	0,13
EtOH25	SH-total <i>Total-SH</i>	3,28	3,19	0,08	F>R L>R	0,38
EtOH40	SH-libere <i>Native-SH</i>	2,88	2,91	-0,03	F<R L<R	0,51
EtOH40	SH-total <i>Total-SH</i>	3,12	3,01	0,11	F>R L>R	0,05
EtOH50	SH-libere <i>Native-SH</i>	3,05	3,18	-0,12	F<R L<R	0,13
EtOH50	SH-total <i>Total-SH</i>	3,26	3,38	-0,12	F<R L<R	0,38
EtOH80	SH-libere <i>Native-SH</i>	3,02	3,08	-0,06	F<R L<R	0,05
EtOH80	SH-total <i>Total-SH</i>	3,15	3,24	-0,1	F<R L<R	0,08

Notă: extracte din frunze și rădăcini în DMSO și etanol (EtOH) de concentrații diferite (10-80%). Testul statistic aplicat: Mann-Whitney U-test.  
 Note: leaves and roots extracts in DMSO and ethanol (EtOH) of different concentration (10-80%). Applied statistical test: Mann-Whitney U-test.

### Acțiunea TOF versus TOR asupra conținutului de tioli eritrocitari

Rezultatele influenței TOF și TOR asupra conținutului de tioli sunt reprezentate în Tabelul 3. Acțiunea extractelor din frunze și rădăcini de TO asupra conținutului de tioli a fost una diferită, în special în cazul extractelor etanolice de 20%, 40% și 80%.

### Discuții

Stresul oxidativ (SO) este un proces patologic produs prin dezechilibrul dintre producerea de radicali liberi ai oxigenului și azotului, și capacitatea unui sistem biologic de a detoxifica acești produși reactivi [5]. Mai mult decât atât, SO poate fi definit și ca dezechilibrul stării redox a unui sistem biologic (organită, celulă, țesut) cu producerea excesivă a speciilor reactive de oxigen/azot și/sau prin deficitul antioxidant endogen [6].

that TO leaves and roots extracts action on thiols content was different, especially in case of ethanolic extracts of 20%, 40% and 80%.

### Discussion

Oxidative stress is a pathological process produced by the imbalance between the production of free radicals of oxygen and nitrogen and the ability of a biological system to detoxify these reactive products [5]. Moreover, oxidative stress can be defined as the disequilibrium of the redox status of the biological system (organelle, cell, tissue) with excessive production of reactive oxygen/nitrogen species and/or endogenous antioxidant deficiency [6].

Free radicals are the molecules having electrons in atomic and in molecular orbital's. These unpaired electrons are re-

Radicalii liberi sunt molecule, care au electroni în orbitalul atomic și cel molecular. Acești electron ne-pereche sunt responsabili de reactivitatea acestor substanțe chimice, cât și de interacțiunea lor rapidă cu alți compuși [7, 8]. Molecula, care este atacată de radicali își pierde electronul și la rândul său, devine un radical liber, producând reacții în lanț, care în cele din urmă deteriorează proteinele celulare, lipidele, acizii nucleici [7, 9, 10, 11].

Protecția împotriva speciilor reactive este asigurată de diferiți antioxidanți. Aceștia din urmă sunt definiți ca molecule, care au capacitatea de a preveni/sau încetini oxidarea macromoleculor, în același timp permițând radicalilor liberi să-și îndeplinească funcțiile fiziologice, fără a deteriora structurile biologice [10, 12]. La nivel de celulă, antioxidanții pot controla nivelul radicalilor liberi formând un sistem antioxidant complex, care include un număr de enzime antioxidante (superoxid dismutaza, catalaza, glutathion peroxidaza etc.) și compuși non-enzimatici (glutathionul, vitamina C, vitamina E etc.) [13].

În calitate de antioxidanți pot fi definite și substanțele care oferă protecție împotriva deteriorării radicalilor liberi prin diverse mecanisme, inclusiv exercitând funcții în calitate de componente generale a sistemului tampon redox tiol/disulfidic, ca chelatori metalici, ca agenți de stingere a radicalilor, ca substrate pentru reacții specifice redox (GSH) și agenți reducători individuali specifici legăturilor disulfidice din proteine (tioredoxina) [14, 15]. Compușii aromatici sau fenolici sunt componente obișnuite ale antioxidanților. Aceste substanțe au capacitatea de a dona hidrogen către radicalii liberi la diferite etape și de a neutraliza.

Unul dintre mecanismele antioxidante esențiale al celulei este tamponul redox tiol/disulfidic. Celulele au dezvoltat o serie de mecanisme, capabile de a crește nivelul de tioli intracelular. Mediul celular redox tiol-disulfidic este definit de către tiolii proteici, tiolii cu masă moleculară mică și disulfurile acestora. În celulele mamiferilor, cea mai abundentă moleculă SH cu masă moleculară mică este glutathionul (GSH). Împreună cu disulfura/forma oxidată (GSSG), această pereche formează tamponul celular redox tiol-disulfidic [16]. În plus, trebuie de luat în considerație și o mare varietate de compuși asociați cu tiolii, cum ar fi cisteina și N-acetilcisteina, di-tiolii (acidul dihidrolipoic) și compușii „protioli”, cum ar fi L-2-oxotiazolidina-4-carboxilată.

Natura a dezvoltat o gamă impresionantă de substanțe, care în diverse combinații, ne fascinează prin beneficiile sale neașteptate pentru sănătate. O adevărată comoară a naturii, care a servit oamenilor timp de secole este *Taraxacum officinale* (TO), denumită obișnuit ca *păpădie/dandelion*.

Mecanismele prin care TO susține sănătatea sunt atribuite prezenței a multor substanțe biologice active [17]. TO prezintă diverse beneficii pentru sănătate, datorită proprietăților sale antioxidante, antiinflamatorii și antitumorale. Diferiți metaboliți ai plantei, cum ar fi lactonele sesquiterpene, triterpenoidele, flavonoidele, acizii fenolici, cumarinele și steroizii au fost descriși în componența TO [18].

În opinia lui Wirngo *et al.* (2016), proprietățile antiinflamatorii ale TO sunt mediate chimic de structura inelului care

responsabil pentru reactivitatea acestor compuși și interacțiunea lor rapidă cu alți compuși [7, 8]. Molecula care este atacată de radicali pierde electronul și devine un radical liber, producând reacții în lanț, care în cele din urmă deteriorează proteinele celulare, lipidele, acizii nucleici [7, 9, 10, 11].

Protecția împotriva speciilor reactive este asigurată de diferiți antioxidanți. Aceștia din urmă sunt definiți ca molecule, care au capacitatea de a preveni/sau încetini oxidarea macromoleculor, în același timp permițând radicalilor liberi să-și îndeplinească funcțiile fiziologice, fără a deteriora structurile biologice [10, 12]. La nivel de celulă, antioxidanții pot controla nivelul radicalilor liberi formând un sistem antioxidant complex, care include un număr de enzime antioxidante (superoxid dismutaza, catalaza, glutathion peroxidaza etc.) și compuși non-enzimatici (glutathionul, vitamina C, vitamina E etc.) [13].

În calitate de antioxidanți pot fi definite și substanțele care oferă protecție împotriva deteriorării radicalilor liberi prin diverse mecanisme, inclusiv exercitând funcții în calitate de componente generale a sistemului tampon redox tiol/disulfidic, ca chelatori metalici, ca agenți de stingere a radicalilor, ca substrate pentru reacții specifice redox (GSH) și agenți reducători individuali specifici legăturilor disulfidice din proteine (tioredoxina) [14, 15]. Compușii aromatici sau fenolici sunt componente obișnuite ale antioxidanților. Aceste substanțe au capacitatea de a dona hidrogen către radicalii liberi la diferite etape și de a neutraliza.

Unul dintre mecanismele antioxidante esențiale al celulei este tamponul redox tiol/disulfidic. Celulele au dezvoltat o serie de mecanisme, capabile de a crește nivelul de tioli intracelular. Mediul celular redox tiol-disulfidic este definit de către tiolii proteici, tiolii cu masă moleculară mică și disulfurile acestora. În celulele mamiferilor, cea mai abundentă moleculă SH cu masă moleculară mică este glutathionul (GSH). Împreună cu disulfura/forma oxidată (GSSG), această pereche formează tamponul celular redox tiol-disulfidic [16]. În plus, trebuie de luat în considerație și o mare varietate de compuși asociați cu tiolii, cum ar fi cisteina și N-acetilcisteina, di-tiolii (acidul dihidrolipoic) și compușii „protioli”, cum ar fi L-2-oxotiazolidina-4-carboxilată.

Natura a dezvoltat o gamă impresionantă de substanțe, care în diverse combinații, ne fascinează prin beneficiile sale neașteptate pentru sănătate. O adevărată comoară a naturii, care a servit oamenilor timp de secole este *Taraxacum officinale* (TO), denumită obișnuit ca *păpădie/dandelion*.

Mecanismele prin care TO susține sănătatea sunt atribuite prezenței a multor substanțe biologice active [17]. TO prezintă diverse beneficii pentru sănătate, datorită proprietăților sale antioxidante, antiinflamatorii și antitumorale. Diferiți metaboliți ai plantei, cum ar fi lactonele sesquiterpene, triterpenoidele, flavonoidele, acizii fenolici, cumarinele și steroizii au fost descriși în componența TO [18].

În opinia lui Wirngo *et al.* (2016), proprietățile antiinflamatorii ale TO sunt mediate chimic de structura inelului care

conține oxigen în grupa funcțională carbonil, o grupă metilen exociclică ca parte a unei porțiuni  $\alpha$ -metilen- $\gamma$ -lactonă. Această structură este capabilă să reacționeze cu componentele nucleofile, cum ar fi grupele sulfhidril din cisteină, prin adăugarea Michael. Cercetătorii Schmidt *et al.* (2006) consideră, că grupele tiolice, cum ar fi reziduurile cisteinei din proteine reprezintă ținta primară a lactonelor sesquiterpene. Ultimele sunt considerate componente obișnuite ale TO, depistate în special în rădăcini. Datorită acestor lactone, TO exercită de asemenea proprietăți antimicrobiene, antimutagenice, funcționând perfect în calitate de modulator al creșterii și repelent [19].

Importanța lactonelor din TO a fost demonstrată recent de Jedrejek *et al.* (2019), în experimentul cărora cel mai puternic efect protector asupra grupelor tiolice (conținut crescut de trei ori mai mult comparativ cu controlul), a fost determinat în două fracții de extracte din rădăcinile de TO: îmbogățite cu derivați ai lactonei sesquiterpenice și esteri hidroxifenilacetat a inositolului [20]. Chadwick *et al.* (2013) au determinat, că lactonele sesquiterpene nu exercită acțiune antioxidantă directă, care ar fi fost atribuită datorită structurii lor, ci datorită prezenței componentelor adiționale atașate acestora, cum ar fi alcoolul alilic, care influențează activitatea acestora [21]. Și acesta reprezintă doar un exemplu, o combinație unică, iar compoziția extractelor poate fi influențată de mai multe condiții.

TO este o sursă bogată de diverse substanțe biologice active, iar combinația lor poate duce la rezultate neașteptate. Drept exemplu, servesc datele lui Jedrejek *et al.* (2019), unde două fracții îmbogățite cu lactone sesquiterpenice au exercitat acțiune protectoare în cazul oxidării lipidelor plasmaticice și proteinelor cu  $H_2O_2/Fe$ , în timp ce amestecul cu conținut sporit de acid taraxinic-O- $\beta$ -D-glucozidic, a manifestat un potențial antioxidant mai slab. În plus chiar și tratarea termică a plantei poate schimba compoziția TO, care în opinia lui Wojtowicz *et al.* (2017), poate crește activitatea antioxidantă de cca cinci ori [22].

În una din publicațiile noastre anterioare, în care a fost descrisă influența extractelor din frunzele de TO asupra homeostaziei tiol/disulfidice, am menționat importanța concentrației extractantului [23]. Mai mult, corelația statistică dintre diverși marcheri ai stresului oxidativ din eritrocite sub influența extractelor etanolice de concentrații diferite a fost diferită. Prin lucrarea dată reiterăm afirmația anterioară despre importanța tipului de extractant și concentrația acestuia.

Pfingstgraf *et al.* (2021) au raportat date interesante despre influența TO în cazul insuficienței hepatice cronice, provocată experimental șobolanilor *Albino Wistar*. Autorii au observat la aceste animale o epuizare a nivelului de SH, care însă putea fi prevenită prin administrarea extractului etanolic (70%) din rădăcini de TO [24]. Mai mult, SH chiar a crescut ușor, indicând faptul că anume acest extract a redus sistemicele SO prin eliminarea oxidanților și mai puțin prin creșterea capacității antioxidante [25]. Contrar acestor rezultate, datele noastre actuale indică faptul, că doar extractele etanolice de 25% și 40% din frunze pot crește statistic semnificativ nivelul de tioli. Diferența observată, poate fi datorată diferitor obiecte de studiu: serul utilizat în experimentul lui Pfingstgraf și eri-

*et al.* (2006) consideră că grupurile tiolice cum ar fi cisteina sunt reziduuri primare țintă ale sesquiterpenelor lactonice. Ultimele sunt considerate ca componente comune ale TO, în special în rădăcini. Datorită acestor lactone, TO prezintă și proprietăți antimicrobiene, antimutagenice, antifeedant, regulator de creștere și repelent [19].

Importanța TO lactonice a fost demonstrată recent de Jedrejek *et al.* (2019), în experimentul cărora cel mai puternic efect asupra grupelor tiolice (mai mult de trei ori creșterea nivelului de tioli în comparație cu controlul) a fost determinat în două fracții de extracte de rădăcini de TO: îmbogățite cu derivați ai lactonei sesquiterpenice și esteri hidroxifenilacetat a inositolului [20]. Chadwick *et al.* (2013) au demonstrat că lactonele sesquiterpene nu exercită acțiune antioxidantă directă, care ar fi fost atribuită datorită structurii lor, ci datorită prezenței componentelor adiționale atașate acestora, cum ar fi alcoolul alilic, care influențează activitatea acestora [21]. Și acesta reprezintă doar un exemplu, o combinație unică, iar compoziția extractelor poate fi influențată de mai multe condiții.

TO este o sursă bogată de diverse substanțe biologice active, iar combinația lor poate duce la rezultate neașteptate. Drept exemplu, servesc datele lui Jedrejek *et al.* (2019), unde două fracții îmbogățite cu lactone sesquiterpenice au exercitat acțiune protectoare în cazul oxidării lipidelor plasmaticice și proteinelor cu  $H_2O_2/Fe$ , în timp ce amestecul cu conținut sporit de acid taraxinic-O- $\beta$ -D-glucozidic, a manifestat un potențial antioxidant mai slab. În plus chiar și tratarea termică a plantei poate schimba compoziția TO, care în opinia lui Wojtowicz *et al.* (2017), poate crește activitatea antioxidantă de cca cinci ori [22].

În unul din rapoartele noastre anterioare, în care a fost descrisă influența extractelor din frunzele de TO asupra homeostaziei tiol/disulfidice, am menționat importanța concentrației extractantului [23]. Mai mult, corelația statistică dintre diverși marcheri ai stresului oxidativ din eritrocite sub influența extractelor etanolice de concentrații diferite a fost diferită. Prin lucrarea dată reiterăm afirmația anterioară despre importanța tipului de extractant și concentrația acestuia.

Pfingstgraf *et al.* (2021) au raportat date interesante despre influența TO în cazul insuficienței hepatice cronice, provocată experimental șobolanilor *Albino Wistar*. Autorii au observat la aceste animale o epuizare a nivelului de SH, care însă putea fi prevenită prin administrarea extractului etanolic (70%) din rădăcini de TO [24]. Mai mult, SH chiar a crescut ușor, indicând faptul că anume acest extract a redus sistemicele SO prin eliminarea oxidanților și mai puțin prin creșterea capacității antioxidante [25]. Contrar acestor rezultate, datele noastre actuale indică faptul, că doar extractele etanolice de 25% și 40% din frunze pot crește statistic semnificativ nivelul de tioli. Diferența observată, poate fi datorată diferitor obiecte de studiu: serul utilizat în experimentul lui Pfingstgraf și eri-

Recent, Majewski *et al.* (2020) au testat două fracții fenolice de TO: din frunze și din petale. Ambele fracții au prezentat proprietăți

trocitele în cazul nostru, cauză, care ar trebui revizuită și supusă discuției ulterioare.

Recent, Majewski *et al.* (2020) au testat două fracții fenolice de TO, extrase din frunze și petale. Ambele extracte au prezentat efecte protectoare în plasma sanguină, măsurate prin biomarkeri ai SO: scăderea efectivă a nivelului de grupe carbonil în proteine (fracția din frunze) și creșterea conținutului de grupe tiolice în proteine (fracția din petale). Cantitatea grupelor de tioli din plasma sanguină a crescut de 1,34 ori în cazul extractului din frunze și de 1,53 în cazul extractului din petale, comparativ cu martorul [26]. Aceste rezultate consolidează noțiunea de rol benefic al TO, ca agent protector împotriva deteriorării oxidative a proteinelor. Astfel de date, corespund rezultatelor raportate anterioare de Jedrejek *et al.* în 2017 [27]. Toate probele testate, patru fracții fenolice diferite din frunze și petale de TO au inhibat carbonilarea proteinelor plasmatică și oxidarea grupelor tiolice în proteinele plasmatică de către oxidanți ( $H_2O_2$  și  $OH\cdot$ ). Autorii au decis, că petalele de TO sunt o sursă mai bogată în flavonoide decât frunzele.

TO este bogat în compuși fenolici, caracterizați prin proprietăți antioxidante marcate. Această plantă conține polifenoli, flavonoizii  $\beta$ -sitosterolkaempferolul și quercetina, care au grupe hidroxil. Ultimul, donează cu ușurință  $e^-$  radicalilor liberi și efectiv îi neutralizează. Prezența unei grupe hidroxil în TO crește potențialul antioxidant prin legarea intermoleculară a legăturii de hidrogen, implicând grupa  $-SH$  de tioli non-proteici și enzimele [28].

Potrivit lui Lis *et al.* (2020) componentele bioactive ale TO influențează conținutul de tioli în diferite moduri [29]. Extractele îmbogățite cu acizi cinamici (448 mg GAE/g) și flavonoizi (377 mg GAE/g), precum și trei fracții de flavonoizi (fracția cu filonotisflavon, 516 mg GAE/g; fracția cu flavonolignani, 384 mg GAE/g și agliconul fracției flavon, 632 mg GAE/g) au redus oxidarea grupei tiolice din proteinele plasmatică tratate cu  $H_2O_2/Fe$ . Cea mai scăzută activitate a fost determinată în cazul extractului metanolic din fructe, îmbogățit cu polifenoli (188 mg GAE/g) și fracția cu flavonoizi îmbogățită cu luteolină (880 mg GAE/g). Autorii au menționat, că dozarea componentelor bioactive este de asemenea importantă în SO. Drept exemplu, funcția tiolilor proteici la oxidarea trombocitelor indusă cu  $H_2O_2/Fe$ , s-a ameliorat prin administrarea fracției de filonotisflavonă (516 mg GAE/g, 10  $\mu g/mL$ ) și prin administrarea de extract de flavonoide (377 mg GAE/g), și fracția îmbogățită cu luteolină (880 mg GAE/g), a câte 50  $\mu g/mL$  fiecare. În cazul tiolilor plasmatici autorii au subliniat importanța materialului biologic utilizat în experimentele cu TO [29].

## Concluzii

Studiile noastre anterioare și actuale demonstrează, că frunzele și rădăcinile din *Taraxacum officinale* sunt o sursă valoroasă de diverse substanțe biologice active, implicate în diferite mecanisme biochimice, inclusiv protecția antioxidantă. Extractele din TO influențează asupra nivelului tiolic eritrocitar, care este dependent de tipul extractantului și concentrația acestuia. În general, influența TO ține de micșorarea nivelului de tioli, mecanism care depinde probabil de conținutul for-

effects in the blood plasma, as measured by biomarkers of oxidative stress: effectively decreased protein carbonylation level (leaf fraction) and increased content of protein thiol groups (petal fraction). The number of thiol groups in blood plasma, increased comparative to the control group 1,34-fold in case of leaf extract and 1,53-fold in case of petals [26]. These results strengthen the notion of a beneficial role of TO as a protective agent against oxidative damage to proteins. Such data corresponds to previously reported results of Jedrejek *et al.* in 2017 [27]. All tested samples, four different phenolic fractions from TO leaves and petals inhibited plasma protein carbonylation and oxidation of thiol groups in plasma proteins stimulated by oxidants ( $H_2O_2$  and  $OH\cdot$ ). Authors decided that petals of TO are better source of flavonoids than leaves. Also TO is rich in phenolic compounds, characterized by strong antioxidant properties. TO contains polyphenols, flavonoids  $\beta$ -sitosterolkaempferol and quercetin which have hydroxyl groups. The last, easily donates  $e^-$  to free radicals and effectively neutralizes them. The presence of a hydroxyl group rises TO antioxidant potential through inter molecular hydrogen bonding, involving the  $-SH$  group of non-protein thiols and enzymes [28].

According to Lis *et al.* (2020) bioactive components of TO influence thiols content in different ways [29]. Cinnamic acids (448 mg GAE/g) and flavonoids (377 mg GAE/g) enriched extracts, as well three flavonoids fractions (philonotisflavone fraction, 516 mg GAE/g; flavonolignans fraction, 384 mg GAE/g and flavone aglycones fraction, 632 mg GAE/g) reduced protein thiol group oxidation in plasma treated with  $H_2O_2/Fe$ . Lowest activity was determined in case of methanolic extract of fruits, enriched with polyphenols (188 mg gallic acid equivalents (GAE)/g and flavonoid fraction enriched with luteolin (880 mg GAE/g). Authors mentioned that dosage of bioactive components able to ameliorate oxidative stress is different too. As example,  $H_2O_2/Fe$ -induced oxidation of platelets protein thiol functions was ameliorated by preparations of philonotisflavone fraction (516 mg GAE/g) at 10  $\mu g/mL$ , and by flavonoids extracts (377 mg GAE/g), as well luteolin fraction (880 mg GAE/g) at 50  $\mu g/mL$ . In case of plasma thiols authors pointed the importance of biological material [29].

## Conclusions

Our previous and present studies demonstrate that *Taraxacum officinale* leaves and roots are a valuable source of different classes of biologically active substances, involved in biochemical mechanisms, antioxidant protection. TO extracts influence on RBC's thiols level depends of type of extractant and its concentration. The overall influence of TO be to decrease the thiols level, mechanism which probably depends of their reduced and oxidized forms level in experimental samples, as well of various concentrations and combinations of biologically active substances in different types of extracts. However, the mechanism of its antioxidant activity remains unclear and requires further studies.



melor redusă și oxidată din probele experimentale, precum și de concentrațiile, combinațiile substanțelor biologice active în diferite tipuri de extracte. Cu toate acestea mecanismul activității sale antioxidante rămâne neclar și necesită studii suplimentare.

### Declarația de conflict de interese

Autorii declară lipsa oricăror conflicte financiare sau nefinanciare.

### Contribuția autorilor

VG, OT și MT au elaborat ipoteza, designul studiului și au avut o contribuție intelectuală semnificativă în interpretarea datelor și în discuția rezultatelor. AF a adunat materialul primar, a efectuat analiza statistică, a scris draft-ul studiului. Toți autorii au citit și au aprobat versiunea finală a manuscrisului.

### Referințe / references

1. Aremu O., Oyedeji A., Oyedeji O., Nkeh-Chungag B., Rusike C. In vitro and in vivo antioxidant properties of *Taraxacum officinale* in *N* ω-Nitro-L-Arginine methyl ester (L-NAME)-induced hypertensive rats. *Antioxidants (Basel)*, 2019; 8 (8):309.
2. Mišek M., Marcinčáková D., Legáth J., Polyphenols content, antioxidant activity, and cytotoxicity assessment of *Taraxacum officinale* extracts prepared through the micelle-mediated extraction method. *Molecules*, 2019; 24 (6):1025.
3. Lis B., Olas B. Pro-health activity of dandelion (*Taraxacum officinale* L.) and its food products – history and present. *J Funct Foods*, 2019; 59:40–8.
4. Erel O., Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem*, 2014; 47 (18):326–32.
5. Pizzino G., Irrera N., Cucinotta M., Pallio G., Mannino F., Arcoraci V., et al. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxid Med Cell Longev*, 2017; 8416763.
6. Marrocco I., Altieri F., Peluso I. Measurement and Clinical Significance of Biomarkers of Oxidative Stress in Humans. *Oxid Med Cell Longev*, 2017; 6501046.
7. Phaniendra A., Jestadi D.B., Periyasamy L. Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian J Clin Biochem*, 2015; 30 (1): p. 11-26.
8. Lü J.M., Lin P.H., Yao Q., Chen C. Chemical and molecular mechanisms of antioxidants: experimental approaches and model systems. *J Cell Mol Med*, 2010; 14 (4): p. 840-860.
9. Rodríguez-Lara S.Q., Cardona-Muñoz E.G., Ramírez-Lizardo E.J., Totsuka-Sutto S.E., Castillo-Romero A., et al. Alternative interventions to prevent oxidative damage following ischemia/reperfusion. *Oxid Med Cell Longev*, 2016:7190943.
10. Adwas A.A., Elsayed A.S.I., Azab A.E., Quwaydir F.A. Oxidative stress and antioxidant mechanisms in human body. *J Appl Biotechnol Bioeng*, 2019; 6 (1): p. 43-47.
11. Hussain T., Tan B., Yin Y., Blachier F., Tossou M.C., Rahu N. Oxidative stress and inflammation: what polyphenols can do for us? *Oxid Med Cell Longev*, 2016; 2016:7432797.
12. Halliwell B. Oxidative stress and neurodegeneration: Where are we now? *J Neurochem*, 2006; 97 (6): p. 1634-1658
13. Ishfaq S., Sabir S.M., Khurshid H., Zaman T., Ahmad Z. Antioxidant activities and inhibitory effect of *Taraxacum officinale*, *Cichorium intybus* and *Lactuca sativa* on prooxidant induced lipid peroxidation in mice liver. *Croat J Food Sci Technol*, 2018; 10 (1):16-22.
14. Deneke S.M. Thiol-based antioxidants. *Curr Top Cell Regul*, 2000;36:151-80.
15. Padmanabhan P., Jangle S.N. Evaluation of dpph radical scavenging activity and reducing power of four selected medicinal plants and their combinations. *Int J Pharm Sci Drug Res*, 2012; 143-6.
16. Hansen R.E., Otsu M., Braakman I., Winther J. Quantifying changes in the cellular thiol-disulfide status during differentiation of B cells into antibody-secreting plasma cells. *Int J Cell Biol*, 2013:e898563.
17. Schütz K., Carle R., Schieber A. *Taraxacum* – a review on its phytochemical and pharmacological profile. *J Ethnopharmacol*, 2006; 107 (3):313-23.
18. Esatbeyoglu T., Obermair B., Dorn T., Siems K., Rimbach G., Birringer M. Sesquiterpene lactone composition and cellular Nrf2 induction of *Taraxacum officinale* leaves and roots and taraxinic acid β-d-glucopyranosyl ester. *J Med Food*, 2017; 20(1):71-8.
19. Kisiel W., Barszcz B. Further sesquiterpenoids and phenolics from *Taraxacum officinale*. *Fitoterapia*, 2000; 71 (3):269-73.
20. Jedrejek D., Lis B., Rolnik A., Stochmal A., Olas B. Comparative phytochemical, cytotoxicity, antioxidant and haemostatic studies of *Taraxacum officinale* root preparations. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc*, 2019; 126:233-47.
21. Chadwick M., Trewin H., Gawthrop F., Wagstaff C. Sesquiterpenoids lactones: benefits to plants and people. *Int J Mol Sci*, 2013; 14 (6):12780-805.
22. Wojtowicz E., Krupska A., Zawirska-Wojtasiak R. Antioxidant activity and free radicals of roasted herbal materials. *Herba Pol*, 2017; 63 (2):34-41.
23. Fulga A., Pantea V., Andronache L., Tagadiuc O., Todiras M., Gudumac V. Antioxidant activity of taraxacum officinale. *InterConf*, 2021; 264-80.
24. Pflingstgraf I.O., Taulescu M., Pop R.M., Orăsan R., Vlase L., Uifalean A. et al. Protective effects of *Taraxacum officinale* L. (Dandelion) root extract in experimental acute on chronic liver failure. *Antioxidants*, 2021;10 (4):504.
25. Pflingstgraf I., Taulescu M., Or R., Pop R.M., Vlase L., Toma C. et al. Effect of *Taraxacum officinale* l. (dandelion) root extract in experimental chronic liver failure. *Rev Rom Med Vet*, 2020; 30 (4):85-91.
26. Majewski M., Lis B., Juśkiewicz J., Ognik K., Borkowska-Sztachańska M., Jedrejek D. et al. Phenolic fractions from dandelion leaves and petals as modulators of the antioxidant status and lipid profile in an in vivo study. *Antioxid Basel Switz*, 2020; 9 (2):E131.
27. Jedrejek D., Kontek B., Lis B., Stochmal A., Olas B. Evaluation of antioxidant activity of phenolic fractions from the leaves and petals of dandelion in human plasma treated with H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/Fe. *Chem Biol Interact*, 2017; 262:29-37.
28. Hassan H., El-Kholy W., Galal N. Comparative protective effect of moringa and dandelion extracts against hepatic disorders and oxidative stress associated with prolonged use of brufen drug in rats. *Egypt J Hosp Med*, 2015; 60:336–46.
29. Lis B., Jedrejek D., Rywaniak J., Soluch A., Stochmal A., Olas B. Flavonoid preparations from *Taraxacum officinale* L. fruits – a phytochemical, antioxidant and hemostasis studies. *Molecules*, 2020; 25 (22).



ARTICOL DE CERCETARE

## Reflecții privind intervențiile de reglementare pentru dezvoltarea medicinei de familie în Republica Moldova

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

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

Manuscris primit la: 14.08.2021

Acceptat pentru publicare: 15.09.2021

### Autor corespondent:

Natalia Zarbailov, dr. șt. med., conf. univ., MSP

Catedra de medicină de familie

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

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

e-mail: natalia.zarbailov@usmf.md

RESEARCH ARTICLE

## Reflections on regulatory interventions for the development of family medicine in the Republic of Moldova

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

<sup>1</sup>*Chair of family medicine, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.*

Manuscript received on: 14.08.2021

Accepted for publication: 15/09.2021

### Corresponding author:

Natalia Zarbailov, PhD, assoc. prof., MPH

Chair of family medicine

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, Chisinau, Republic of Moldova MD-2004

e-mail: natalia.zarbailov@usmf.md

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

La moment nu există o publicație privind evaluarea actelor normative prin care a fost susținută dezvoltarea medicinei de familie în Republica Moldova.

### Ipoteza de cercetare

Actele normative emise pe anumite domenii au contribuit la dezvoltarea medicinei de familie în Republica Moldova.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Evaluarea actelor normative privind dezvoltarea medicinei de familie a evidențiat șase domenii, influența asupra cărora a determinat etapa și nivelul de dezvoltare a asistenței medicale primare în Moldova. În același timp, analiza efectuată a permis evidențierea unor limite privind dezvoltarea medicinei de familie.

### Rezumat

**Introducere.** Multe documente internaționale publicate după Declarația din Alma Ata, a. 1978, susțin responsabilitatea Guvernelor privind reformarea sistemelor de sănătate. Guvernul Republicii Moldova (RM) a declarat angajamentul pentru implementarea medicinei de familie cu scop de menținere a sănătății populației după declararea independenței țării. Modul de reformare a asistenței medicale primare și instituirea medicinei de familie în țară au fost în focusul acestui studiu. Obiectivul cercetării a constat în explorarea abordării sistemice

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

There are no current publications on evaluation of the normative acts for the development of Family Medicine in the Republic of Moldova.

### Research hypothesis

The normative acts issued on certain fields have contributed to the development of Family Medicine in the Republic of Moldova.

### The novelty brought to the scientific literature in the field

The review of the normative acts on the development of family medicine identified six areas, the impact of which determined the stage and level of development of primary health care in Moldova. Moreover, the analysis made it possible to highlight some limitations regarding the development of family medicine.

### Abstract

**Introduction.** Numerous international documents published since the 1978 Alma-Ata Declaration confirm the responsibility of governments to reform health systems. The Government of the Republic of Moldova (Moldova) has declared its commitment to implement family medicine to preserve the health of the population after the proclamation of the country's independence. This study was focused on the ways of reforming primary health care and the development of family medicine in the country. The study was aimed to investigate a systematic

în luarea deciziilor la nivel de politici privind implementarea și funcționalitatea medicinei de familie în RM.

**Material și metode.** Studiul secundar descriptiv a cuprins perioada anilor 1998-2017 și a constat în identificarea actelor normative emise de Ministerului Sănătății (MS) privind asistența medicală primară pentru a reflecta intervențiile la nivel de politici în sănătate cu scop de implementare a medicinei de familie în RM. Ordinile MS privind implementarea și funcționarea asistenței medicale primare au fost selectate pe site-ul oficial, precum și din alte surse relevante, pentru completarea studiului în decembrie 2017. Documentele selectate, în număr de 90, au fost clasificate în șase categorii la propunerea autorului. Analiza simplă descriptivă a fost aplicată.

**Rezultate.** Pașii întreprinși la nivel de politici de sănătate pentru implementarea medicinei de familie în RM (1993-2017) au confirmat complexitatea și continuitatea acestui proces. Ordinele MS selectate pentru analiză au fost clasificate conform ariei de intervenție și grupate în șase categorii cum urmează: asigurarea prestării serviciilor în colaborare cu CNAM (26); aprobarea politică a reformelor asistenței medicale primare (14); prestarea serviciilor medicale primare (14); Consolidarea capacității forței de muncă în domeniul sănătății (13); organizarea și funcționalitatea facilităților de asistență medicală primară (12); sistem informațional și lucru administrativ (11). Compararea categoriilor propuse de autor cu elementele fundamentale ale sistemelor de sănătate propuse de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) (2007) a demonstrat corespunderea acestora. Articolul a permis identificarea rezultatelor noi privind actele normative în susținerea medicinei de familie și descrierea noilor aspecte în luarea deciziilor la nivel de politici privind asistența medicală primară în Moldova.

**Concluzii.** Compararea actelor normative (ordinelor) emise de Ministerul Sănătății cu elementele fundamentale ale Cadrului OMS pentru sistemele de sănătate a confirmat abordarea sistemică în reformarea și fortificarea sistemelor de sănătate și concret, a cazului de instituire și implementare a medicinei de familie în Republica Moldova.

**Cuvinte cheie:** medicina de familie, Republica Moldova, acte normative, elemente fundamentale, sisteme de sănătate.

## Introducere

Inițierea și implementarea unei noi specialități medicale nu este o intervenție de rutină și de regulă este precedată de o experiență bogată practică, de o serie de nevoi de sănătate neacoperite, exprimate de populație și identificate de societate, dar și de o serie de decizii politice la nivel mondial și regional [1, 2, 3]. Aceste decizii în timp sunt transformate în contextul național și local și promovează schimbarea practicii medicale cu impact prognozat asupra sănătății populației [4]. Un exemplu de acest gen de intervenții în sisteme de sănătate este implementarea în mai multe țări ale lumii, inclusiv Europene, a medicinii generale/ medicinii de familie la nivel de asistență medicală primară. Primele țări care au inițiat schimbarea practicii medicale au fost Marea Britanie, Olanda și Scoția, apoi și SUA, în anii 60-70 a

apropo de deciziile de luare la nivel de politici privind implementarea și funcționalitatea medicinei de familie în Republica Moldova.

**Material and methods.** The descriptive secondary study included the period 1998-2017 and consisted in defining the normative acts issued by the Ministry of Health (MoH) on primary health care to reflect interventions at the health policy level, which aimed at implementing family medicine in Moldova. The MOH orders on the implementation and functioning of primary health care were retrieved and selected from the official website, as well as other relevant sources for the study, being completed in December 2017. The selected 90 documents were classified into six categories at the author's proposal. Simple descriptive analysis was applied.

**Results.** The steps taken at the health policy level for implementing family medicine in the Republic of Moldova (1993-2017), confirmed the complexity and continuity of this process. The MOH orders selected for study analysis were classified depending on the area of intervention and grouped into six categories as follows: primary health care delivery in collaboration with the NHIC (26); political endorsement of primary health care reforms (14); primary health care provision (14); strengthening health workforce capacity (13); organization and functioning of primary care facilities (12); information system and administrative work (11). The categories proposed by the author compared to the fundamental elements of the health systems proposed by the World Health Organization (WHO) (2007) showed their relevance. The present article allowed to reveal new findings on regulations to support family medicine, as well as to describe the new aspects in decision-making at the level of primary health care policy in Moldova.

**Conclusions.** The regulations (orders) issued by the Ministry of Health compared with the fundamental elements of the WHO Health Systems Framework confirmed the necessity of a systematic approach to reform and strengthen health systems and, particularly, for the development and implementation of family medicine in the Republic of Moldova.

**Key words:** family medicine, the Republic of Moldova, normative acts, fundamental elements, health systems.

## Introduction

The development and implementation of a new medical specialty is not a routine intervention, commonly preceded by a rich work experience, several unmet health care needs, expressed by the population and identified by society, as well as by a series of political decisions both at global and regional level [1, 2, 3]. These decisions are transformed over time within the national and local context and contribute to changing medical practice with a predictable impact on the health of the population [4]. An example of such health system interventions is the implementation of general medicine / family medicine at the level of primary health care within several countries worldwide, including the European states. The first countries to initiate a change in medical practice were Great Britain, the

secolului XX [5, 6]. În 1953, medicii generaliști au fost estimați a face între 12 și 30 de vizite la domiciliu în fiecare zi și de a vedea între 15 și 50 de pacienți în cabinetele lor [5]. Rezultatele obținute au servit premisă și au încurajat aderarea la acest proces guvernelor mai multor țări. Cele mai importante concluzii și recomandări esențiale au fost generalizate și prezentate sub formă de Declarație la Conferința internațională comună a Organizației Mondiale a Sănătății și UNICEF din Alma-Ata, 06-12 septembrie 1978 [1]. Nevoia reformării sistemelor de sănătate a fost susținută de evidențe obiective. Inegalitatea brută existentă în starea de sănătate a oamenilor, în special între țările dezvoltate și în curs de dezvoltare, precum și în interiorul țărilor; importanța de bază pentru obținerea deplină a sănătății pentru toți; asigurarea dreptului și datoriei de a participa individual și colectiv la planificarea și implementarea asistenței medicale; necesitatea de furnizare de măsuri sociale și de sănătate adecvate și altele – toate acestea au fost elucidate în fața Guvernelor țărilor participante la Conferința internațională din 1978 și a globului întreg după conferință [7].

Este evident că reformarea sistemului de sănătate este un proces comprehensiv și mersul acestui depinde de implicarea frontală a mai multor domenii. Totul începe cu domeniul politic de luare a deciziilor, cu domeniul financiar, care va asigura mersul progresiv al reformelor, dar, nu în ultimul rând, este orientat pe împuternicirea cadrelor medicale și a beneficiarilor, cu pregătirea acestor pentru acceptarea reformelor.

Guvernul Republicii Moldova (RM) a luat angajamentul pentru implementarea medicinei generale/medicinei de familie cu scop de menținere a sănătății populației după declararea independenței țării, și în special după anul 1997, când a fost întemeiată Catedra universitară de medicină de familie. Pe parcursul perioadei de implementare a medicinei de familie în schimbul sistemului de ambulatoriu de sector terapeutic și pediatric, guvernul țării, și în special Ministerul Sănătății, a beneficiat de asistență externă. Organizații donatoare și experți internaționali independenți au contribuit prin consultanță și intervenții directe la implementarea practicii medicale bazate pe activitatea echipelor medicilor de familie [8, 9].

Totuși deciziile esențiale au fost luate și promovate de către Ministerul Sănătății. Fenomenul care a rămas în umbră se referă la existența unei abordări sistematice a procesului de reformare a asistenței medicale primare, ca traseu pe termen mediu sau lung. Orientarea pentru abordare sistemică a avut la bază *WHO Health Systems Framework* [10]. În studiu ne-am propus să identificăm prezența elementelor esențiale menționate în cadrul OMS în Ordinele Ministerului Sănătății emise, și anume: furnizarea de servicii, resurse umane în sistemul de sănătate, sistemul de informare, finanțare, conducere/guvernare și accesul la medicamente esențiale. Întrebarea de cercetare este axată pe studierea existenței unei abordări sistematice pe termen mediu sau lung în reformarea asistenței medicale primare și instituirea medicinei de familie ca specialitate în Republica Moldova.

## Material și metode

A fost realizat un studiu secundar descriptiv ca urmare a evaluării Ordinilor MS privind implementarea și funcționarea

Netherlands and Scotland, then followed by the USA, in the 60s and 70s of the twentieth century [5, 6]. In 1953, general practitioners were estimated to be making between 12 and 30 home visits each day and seeing between 15 and 50 patients in their offices [5]. The obtained results served as a prerequisite and encouraged the governments of several countries to participate in this process. The most important conclusions and key recommendations were summarized, presenting a Declaration at the Joint International Conference of the World Health Organization and UNICEF in Alma-Ata on September 06-12, 1978 [1]. The need to reform health systems was supported by objective data. Gross inequality in human health, especially between developed and developing countries, as well as within countries; the importance of providing health care for all people; the right and duty to participate individually and collectively in the planning and implementation of health care; an adequate level and distribution of social and health protection, etc. were clarified to the governments of the countries participating in the 1978 International Conference and worldwide after the conference [7].

Undoubtedly, the health system reform is a comprehensive process, its progress depending on the direct involvement of several areas. It all starts with the political decision-making process and the financial support, thus providing a progressive course of reforms, which equally importantly focuses on authorising and training health workers and beneficiaries for accepting the reforms.

The Government of the Republic of Moldova (Moldova) has committed to implement general medicine / family medicine in order to maintain public health care after the proclamation of the country's independence, and especially since 1997, when the University Department of Family Medicine was founded. During the period of implementation of family medicine instead of the outpatient therapeutic and paediatric systems, the government along with the Ministry of Health were provided with external assistance. Donor organizations and independent international experts, through consultation and direct interventions, have contributed to the implementation of medical practice based on the activity of primary care physicians [8, 9].

However, the major decisions were made and promoted by the Ministry of Health. The phenomenon that has remained unclear refers to the systematic approach of the primary health care reforming, as a medium or a long-term process. The guidance for the systemic approach was based on the *WHO Health Systems Framework* [10]. The present study was aimed to identify the presence of key elements mentioned by WHO in the issued orders of the Ministry of Health, namely: health service delivery, health human resources, information system, funding, leadership / governance, and access to essential medicines. The research question focused on the study of a medium or long-term systemic approach related to the primary health care reforms and the implementation of family medicine as a specialty in the Republic of Moldova.

## Material and methods

A descriptive secondary study was conducted after assessing the MOH Orders on the implementation and functioning of

asistenței medicale primare în baza activității echipelor medicilor de familie.

Studiul s-a desfășurat în perioada ianuarie 2017-martie 2020 și a cuprins colectarea datelor pentru perioada anilor 1998-2017 (primele 6 luni), sistematizarea și analiza datelor colectate, gruparea datelor conform categoriilor propuse, compararea datelor cu elementele fundamentale pentru sistemele de sănătate (OMS, 2007), descrierea și concluzionarea. Selectarea Ordinilor MS a avut loc de pe site-ul oficial ([http://ms.gov.md/legislatie?field\\_legtip\\_tid=13](http://ms.gov.md/legislatie?field_legtip_tid=13)) prin examinarea denumirii și părții decisive a ordinului privind referirea la asistența medicală primară sau activitatea echipelor medicilor de familie. De rând cu sursa oficială, alte surse relevante au fost utilizate pentru completarea listei actelor normative. Au fost selectate total 90 de documente, care au fost supuse analizei descriptive simple și grupate în șase categorii. Categoriile au fost propuse de autor și printre acestea s-au regăsit: (1) Aprobarea politică a reformelor asistenței medicale primare; (2) Asigurarea prestării serviciilor în colaborare cu CNAM; (3) Prestarea serviciilor medicale primare; (4) Organizarea și funcționalitatea facilităților de asistență medicală primară; (5) Sistem informațional și lucru administrativ; și (6) Consolidarea capacității forței de muncă în domeniul sănătății. Publicația despre elementele fundamentale pentru sistemele de sănătate, ca standard pentru comparare, a fost identificată pe site-ul oficial OMS. Protocolul studiului a fost aprobat de Comitetul de etică a cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, proces verbal nr. 99, din 18.09.2017).

## Rezultate

Studiul a început în ianuarie 2017 cu căutarea și selectarea de pe site-ul oficial a ordinelor Ministerului Sănătății emise în perioada anilor 1998-2017 privind asistența medicală primară. La moment au fost găsite doar ordine emise începând cu anul 2005 și până în 2016. Numărul ordinilor selectate a variat în funcție de anul emiterii, cu o tendință spre majorare a numărului actelor normative către anii 2013-2016. Mai multe detalii sunt prezentate în Figura 1.

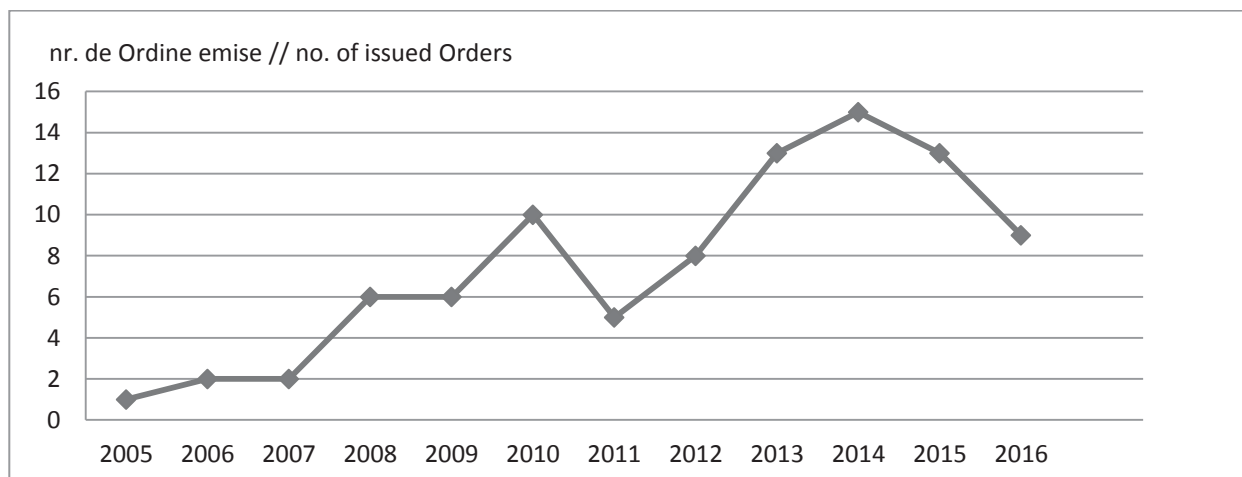
primary health care based on the activity of family physician teams.

The study was carried out from January 2017 to March 2020 and included data collection for the period of 1998-2017 (first 6 months), systematization and data analysis, grouping of data according to the suggested categories, comparing data with the baseline data for health systems (WHO, 2007), description and conclusion. The MOH Orders were retrieved and selected from the official website ([http://ms.gov.md/legislatie?field\\_legtip\\_tid=13](http://ms.gov.md/legislatie?field_legtip_tid=13)) by examining their title and the relevant part related to the primary health care or the activity of the family physician teams. Along with the official source, other relevant sources were used to compile the list of regulations. 90 documents were selected, which underwent a simple descriptive analysis and grouped into six categories. The author suggested the following categories, which included (1) the political endorsement of primary health care reforms; (2) health service delivery in collaboration with the NHIC; (3) primary health care provision; (4) organization and functioning of primary health care facilities; (5) information system and administrative work; and (6) strengthening health workforce capacity. The baseline data of health systems, used as standards for comparison, have been identified on the official WHO website. The protocol of the study was approved by the Research Ethics Committee of the *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy, (minutes no. 99, dated on September 18, 2017).

## Results

The study started in January 2017 by searching on the official website and selecting the orders on primary care of the Ministry of Health, issued during 1998-2017. Currently, the orders issued from 2005 to 2016 have only been found. The number of selected orders varied depending on the year of issue, showing an increasing tendency in the number of regulations during 2013-2016. More detailed information is provided in Figure 1.

The total number of MOH orders, included in the study, was 90 regulations. For the convenience of the applied descriptive



**Fig. 1** Numărul de Ordine ale Ministerul Sănătății, emise pe parcursul anilor 2005-2016, incluse în studiu.  
**Fig. 1** The number of Orders issued by the Ministry of Health in 2005-2016 that were included in the study.

Numărul total de ordine incluse în studiu a constituit 90 de acte normative. Pentru comoditatea analizei simple descriptive aplicate a fost nevoie de clasificarea și gruparea acestor. Autorul a examinat denumirea și conținutul fiecărui ordin în parte. Prin urmare la propunerea autorului au fost identificate șase domenii prioritare de aplicare a ordinelor, și anume: (1) Aprobarea politică a reformelor asistenței medicale primare; (2) Asigurarea prestării serviciilor în colaborare cu CNAM; (3) Prestarea serviciilor medicale primare; (4) Organizarea și funcționalitatea facilităților de asistență medicală primară; (5) Sistem informațional și lucru administrativ; și (6) Consolidarea capacității forței de muncă în domeniul sănătății.

Repartizarea numărului de acte normative privind asistența medicală primară incluse în studiu în funcție de clasificarea aplicată a fost prezentată în figura 2. Cele mai multe ordine (26) au fost emise în domeniul prestării serviciilor medicale primare în colaborare cu Compania Națională de Asigurări în Medicină (CNAM). Numărul egal de acte normative (14) au fost emise în domeniile de aprobare politică a reformelor asistenței medicale primare și prestarea serviciilor medicale primare și accesul la medicamente esențiale. În ordine de descresștere numărul ordinelor emise a fost următor: Consolidarea capacității forței de muncă în domeniul sănătății (13), organizarea și funcționalitatea facilităților de asistență medicală primară (12) și sistem informațional și lucru administrativ (11) (Figura 2).

#### **Aprobarea politică a reformelor asistenței medicale primare**

Medicina de familie a fost inclusă în Registrul de stat al specialităților medicale în anul 1993 prin Ordinul MS Nr. 40 din 02.04.1993 privind legiferarea specialității „Medic generalist/de familie”. Au urmat Hotărârea Guvernului RM nr. 668 (17.07.1997) „Cu privire la aprobarea Concepției reformării

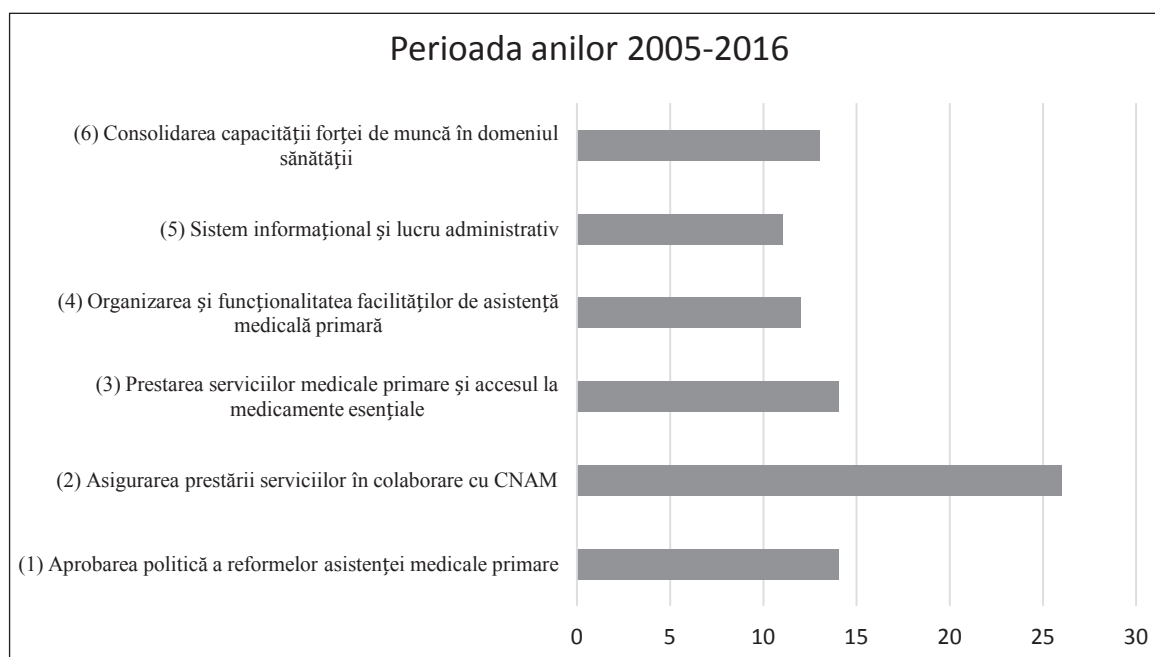
analysis, these had to be classified and grouped. The author examined the title and content of each order and identified six priority areas for implementing the orders, namely: (1) political endorsement of primary care reforms; (2) health service delivery in collaboration with the NHIC; (3) primary health care provision; (4) organization and functioning of the primary health care facilities; (5) information system and administrative work; and (6) strengthening health workforce capacity.

The regulations on primary health care included in the study were distributed according to the classification applied, as shown in Figure 2. Most orders (26) issued referred to primary health care in collaboration with the National Health Insurance Company (NHIC). An equal number of regulations (14) have been issued on political endorsement of primary health care reforms, primary health care provision and accessibility to essential medicines. In descending order, the number of orders issued was distributed as follows: strengthening health workforce capacity (13), organization and functioning of primary health care institutions (12), and information system and administrative work (11) (Figure 2).

#### **Political endorsement of primary care reforms**

Family medicine was included in the National Register of Medical Specialties in 1993 by the Order of the Ministry of Health no. 40 dated on April 04, 1993 laying down legislation for the specialty of the specialty “General practitioner / family doctor”. This was followed by the Government Decree of the Republic of Moldova no. 668 (of July 17,1997) “On the development of Primary Health Care (PHC)”, then the Order of the Ministry of Health no. 200 (of August 19, 1997) “On primary health care reform in the Republic of Moldova” and the Order of the Ministry of Health no. 163 (of May 21, 1998)

During 1998-2010, the activity of family medicine was



**Fig. 2** Numărul total de Ordine ale Ministerului Sănătății emise pe parcursul anilor 2005-2016 în funcție de clasificarea aplicată.  
**Fig. 2** The total number of the Ministry of Health Orders issued in 2005-2016 depending on the classification used.

sistemului Asistenței Medicale în RM în condițiile economice noi pentru 1997-2003” și Hotărârea Guvernului RM nr.1134 (09.12.1997) „Cu privire la dezvoltarea AMP”, apoi Ordinul MS nr. 200 (19.08.1997) „Privind reforma medicinei primare în Republica Moldova” și Ordinul MS nr. 163 (21.05.1998) „Continuitatea reformelor AMP pe principiul medicului de profil general / de familie”.

Începând cu anul 1998 și până în 2010 activitatea medicinei de familie a fost reglementată de prevederile Ordinului Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr. 163 din 21.05.98 „Continuitatea reformelor AMP pe principiul medicului de profil general/de familie”. Ordinul menționat conținea Regulamentul alegerii libere a medicului din sectorul asistenței medicale primare și înscrierea populației pe listele proprii ale medicului de profil general (de familie), formularele necesare și modul de completare a acestora; Regulamentul medicului de profil general/de familie; Profesiograma (Caracteristica de calificare profesională a medicului de profil general/de familie); Regulamentul asistenței medicale de profil general; Profesiograma asistenței medicale de profil general (caracteristica de calificare). Ordinul MS nr. 695 din 13.10.2010 Cu privire la Asistența Medicală Primară din Republica Moldova a substituit Ordinului nr. 163 din anul 1998. Acest ordin a aprobat Profesiograma medicului de familie, Profesiograma asistentului medical de familie, a stabilit numărul optimal de populație pentru un Centru de sănătate de la 4500 locuitori. Prin același ordin Centru Medicilor de familie raional a fost abilitat cu funcția de Centru organizator-metodic pentru toate instituțiile de asistență medicală primară din teritoriu, inclusiv private și autonome. Centrului Medicului de familie a fost atribuit rolul de Centru de resurse și furnizor de servicii medicale primare de bază și adiționale populației din teritoriu, conform prevederilor actelor normative în vigoare. Anexele la acest Ordin au inclus Norme de reglementare a Asistenței Medicale Primare din Republica Moldova și Profesiograma medicului de familie, Profesiograma asistentului medical de familie, și Normativele de personal pentru asistența medicală primară.

Cu trei ani mai devreme prin Ordinul MS nr. 404 din 30.10.2007 Cu privire la delimitarea juridică a asistenței medicale primare la nivel raional următoarele obiective au fost determinate ca majore: a) sporirea accesibilității la asistența medicală primară și a promptitudinii în acordarea acesteia, în special în localitățile rurale ale raionului; b) îmbunătățirea calității serviciilor medicale prin ameliorarea nivelului profesional și tehnologic, orientat spre asigurarea securității pacientului și respectarea drepturilor acestuia; c) ameliorarea indicatorilor de sănătate prin realizarea măsurilor de profilaxie, de tratament al bolilor și a activităților de supraveghere și reabilitare a pacienților în conformitate cu normele stabilite în condiții de ambulator și la domiciliu, precum și mobilizarea comunității în susținerea modului sănătos de viață și diminuarea acțiunii factorilor de risc; d) asigurarea și coordonarea continuității și succesivității procesului curativ-diagnostic și asigurarea suportului consultativ-metodic și informațional pentru toate Centrele de Sănătate din componența sa și pentru cele autonome; e) asigurarea condițiilor echitabile de

regulate by the provisions of the Order of the Ministry of Health of the Republic of Moldova no. 163 of May 21, 1998, on “Continuity of PHC reforms on the principle of a general / family doctor”. The order contained the Regulation on the free choice of the PHC doctor and registration of the population in the general lists of the general (family) practitioner, as well as the necessary forms and procedures for filling them out; general / family practitioner’s regulations; the Profesiogram (Professional qualification characteristics of a general / family doctor); General Health Care regulations; profesiogram of General Health Care (qualification characteristics). MOH Order no. 695 of October 13, 2010 on „Primary Health Care in the Republic of Moldova” replaced the Order no. 163 dated on 1998. This order approved the professional profile of the family practitioner and of the family nurse and determined the optimal patient population size for a Health Center within the region’s population of 4500 inhabitants. By the same order, the Regional Family Physician Center was assigned as the Organizational and Methodological Center for all primary health care establishments across the territory, including the private and autonomous ones. In accordance with the provisions of the current regulations, the Family Physicians Center was additionally assigned as a Resource Center and a provider of basic and extra primary health care services to the population across the territory. The annexes to this Order included regulations on Primary Health Care in the Republic of Moldova, as well as the profesiogram of the family practitioner, the profesiogram of the family nurse practitioner, and the Staff Regulations for primary care assistance.

Three years earlier, by the Order of the Ministry of Health no. 404 of October 30, 2007, the following major objectives on the legal delimitation of regional primary health care were determined: a) increasing the availability of primary health care and its timeliness, especially in rural areas of the district; b) improving the professional and technological quality of health care services, aimed at ensuring patient safety and respect for their rights; c) improving health indicators by implementing adequate preventive measures, treatment of diseases, follow-up means and rehabilitation of patients in accordance with outpatient and home policies, as well as mobilize the community to support healthy lifestyles and reduce the risk factors; d) ensuring and coordinating the continuity and succession of the treatment and diagnostic process, as well as the consultative, methodological and informational support of all Health Centers included in its composition, as well as of the autonomous ones; e) providing equal conditions for the development of all health centers involved and creating conditions for their legal delimitation. The practical challenges for implementing the objectives required external assistance within the health care system.

The development and implementation of the system to provide and improve the quality of health care services was supported by the Order of the Ministry of Health no. 139 of March 03, 2010, on delivering quality health services within health care institutions. According to this Order, health care institutions will develop their own quality assurance system

dezvoltare a tuturor Centrelor de Sănătate din componența sa și crearea condițiilor pentru delimitarea juridică a acestora. Complexitatea și dificultate implementării practice a obiectivelor trasate a solicitat asistență externă acordată în sistemul sănătății.

Dezvoltarea și implementarea unui sistem de asigurare și îmbunătățire a calității serviciilor medicale a fost susținut de Ordinul MS Nr. 139 din 03.03.2010 Cu privire la asigurarea calității serviciilor medicale în instituțiile medico-sanitare. Conform acestui Ordin Instituțiile medico-sanitare vor dezvolta până la finele primului semestru al anului 2010 și vor aplica începând cu semestrul II al anului 2010 propriul sistem de asigurare a calității (Consiliul Calității, integrat cu: sistemul de Audit medical; activitatea de implementare a Protocoalelor clinice naționale, Standardelor medicale și cea de elaborare și implementare a Protocoalelor clinice instituționale, Protocoalelor clinice a locului de lucru; activitatea de evaluare de către colegi; Comitetul de Bioetică; Comitetul Formularului Farmacoterapeutic instituțional etc.), având componente diferențiate, reieșind din potențialul logistic propriu, cu respectarea prevederilor prezentului ordin.

#### **Asigurarea prestării serviciilor în colaborare cu CNAM**

După introducerea Asigurărilor Obligatorii în Medicină a fost emis un număr de Ordine comune al Ministerului Sănătății și Companiei Naționale de Asigurări în Medicină. Ordinile comune emise în anii 2005-2006 au fost cu referire la tratamentul pacienților. Prin Ordinul MS nr. 490 din 27.12.2005 „Cu privire la medicamentele compensate din fondurile asigurării obligatorii de asistență medicală” au fost aprobate 53 denumiri internaționale de medicamente compensate. Lista medicamentelor compensate a fost revizuită și modificată pe parcursul anilor de activitate până în prezent. Alte aspecte susținute prin acte normative au ținut de Regulamentul cu privire la organizarea tratamentului în condiții de ambulator a unor maladii cronice cu diagnosticul confirmat în stadiul de acutizare, acordat de medicul de familie și echipa sa. Ulterior au fost aprobate Normele metodologice de supraveghere medicală a unor bolnavi cu afecțiuni de lungă durată.

Începând cu anul 2008, anual au fost emise Ordine ale Ministerului Sănătății și Compania Națională de Asigurări în Medicină privind aprobarea Normelor metodologice de aplicare în anul 2008 a Programului unic al asigurării obligatorii de asistența medicală. Aceste ordine au fost elaborate în temeiul prevederilor Hotărârii Guvernului nr. 1387 din 10 decembrie 2007 „Cu privire la aprobarea Programului Unic al asigurării obligatorii de asistența medicală”. Pe parcursul anilor 2008-2016 au fost emise 16 ordine în domeniul vizat.

Prin Ordinul MS nr. 137/54 A din 27.03.2008 se aprobă Regulamentul privind validarea indicatorilor de performanța profesională a muncii personalului medical. Următorul Ordin MS nr. 142/68-A despre aprobarea Regulamentului privind criteriile de îndeplinire și modul de validare a indicatorilor de performanță a fost emis pe 27.02.2014. De la indicatorii de performanță cantitativi stabiliți inițial s-a parcurs la indicatori de performanță de calitate.

until the end of the first semester of 2010 and will apply it from the second semester of 2010 (Health Quality Council integrated with the Health Care Audit System; implementation of the National Clinical Protocols and Health Care Guidelines, as well as elaboration and implementation of Institutional Clinical Protocols, Workplace Clinical Protocols; peer review activities; Bioethics Committee; Institutional Pharmacotherapeutic Form Committee etc.), having differentiated components based on their own logistics and in accordance with the provisions of this present order.

#### **Providing health service delivery in collaboration with NHIC**

Following the introduction of Compulsory Health Insurance, the Ministry of Health and the National Health Insurance Company issued a series of joint orders. The joint orders issued in 2005-2006 referred to the treatment of patients. By the Order of the Ministry of Health no. 490 of December 27, 2005, regarding drug reimbursement at the cost of Compulsory Health Insurance, 53 international reimbursable medicines were approved. The list of reimbursable drugs has been revised and completed over the years. Other aspects sustained by normative acts related to the Regulation on the organization of outpatient care of chronic diseases in the acute stage, diagnostically confirmed by the family doctor and health care team. Subsequently, the methodological standards for medical follow-up of patients with long-term conditions were approved.

Since 2008, orders of Ministry of Health and the National Health Insurance Company have been issued annually on the approval of the Methodological Standards for a Unified Compulsory Health Insurance Program in 2008. These orders were developed based on the provisions of the Government Decision no. 1387 of December 10, 2007 “On the approval of a Unified Compulsory Health Insurance Program”. During the years 2008-2016, 16 orders were issued on the target area.

By the Order of the Ministry of Health no. 137/54 A, dated on March 27, 2008, the Regulation on approval of professional performance indicators for medical staff was approved. Next MOH Order no. 142/68-A “On Approval of the Regulation on the Performance Criteria and the Procedure for Confirming Performance Indicators” was issued on February 27, 2014. The originally established quantitative performance indicators were switched towards the quality performance indicators.

#### **Primary Health Care Delivery**

The issue of Primary Health Care Delivery has imposed new or complex tasks on the family physician team by new regulations, sometimes in the absence of sufficient conditions for medical practice and training of medical personnel. These responsibilities included the treatment of outpatients, preventive mass screening of the population, care of the paediatric patient population according to the developed standard, mental care, provision of contraceptive services, cancer screening, cervical screening, care actions in case of violence. In 2009-2010, the project “Supporting Health Care Reform by Strengthening Primary Health Care in Moldova” was im-



### **Prestarea serviciilor medicale primare**

Prestarea serviciilor medicale primare este compartimentul care prin Actele noi normative a atribuit sarcini complexe sau noi echipei medicului de familie, uneori în lipsa condițiilor suficiente pentru practica medicală și instruirii cadrelor medicale. Printre aceste atribuții s-au regăsit tratamentul pacienților în condiții de ambulatoriu, organizarea în masă a examenului profilactic al populației, îngrijirea populației pediatrice conform standardului elaborat, îngrijiri mentale, asigurarea cu contraceptive, screening-ul oncologic, screening-ul cervical, acțiuni pentru îngrijiri în caz de violență.

În perioada anilor 2009-2010 s-a desfășurat Proiectul „Suport pentru Reforma Sănătății prin Fortificarea Asistenței Medicale Primare în Moldova”. În aceeași perioadă un număr de ordine al Ministerului Sănătății au vizat domeniul calității serviciilor medicale în instituțiile medico-sanitare, inclusiv primare. Printre acestea putem menționa Ordinul MS nr. 139 din 03.03.2010 Cu privire la asigurarea calității serviciilor medicale în instituțiile medico-sanitare. Un act general a fost declarat conform Ordinului MS nr. 1087/721A din 30.12.2016 Despre aprobarea Regulamentului privind înregistrarea persoanei la medicul de familie din instituția medico-sanitară ce prestează asistență medicală primară în cadrul asigurării obligatorii de asistență medicală.

### **Organizarea și funcționalitatea facilităților de asistență medicală primară**

În scopul optimizării încăperilor și suprafețelor instituțiilor de asistență medicală primară a fost emis Ordinul MS nr. 111 din 17 martie 2008 „Cu privire la aprobarea cerințelor pentru sediile instituțiilor de asistență medicală primară”. În perioada anilor 2012-2016 au fost emise șapte Ordine ale Ministerului Sănătății privind Nomenclatorul Instituțiilor Medico-Sanitare Publice de asistență medicală primară. În perioada 2007-2013 șase ordine al MS au vizat toate aspectele legate de exploatarea transportului sanitar oferit de guvern instituțiilor de asistență medicală primară pentru sporirea accesului populației la servicii.

Mai târziu, prin Ordinul MS nr. 42 din 04.02.2016 „Cu privire la instituirea funcției de coordonare organizator-metodică pentru toate instituțiile de asistență medicală primară din teritoriu”, Centrele de Sănătate de nivel raional au fost abilitate cu funcția de coordonare organizator-metodică pentru toate instituțiile de asistență medicală primară din teritoriu, inclusiv pentru cele private și Centrele de Sănătate autonome, cu rol de Centru de resurse și furnizor de servicii medicale primare de bază și adiționale populației din teritoriu. Conform Ordinului MS nr. 275 din 14.04.2016 „Cu privire la centralizarea datelor de evidență statistică medicală în asistența medicală primară” „...Șefii IMSP Centre de Sănătate de nivel raional, responsabile de coordonarea organizator-metodică pentru toate instituțiile de asistență medicală primară din teritoriu, Centrele de Sănătate autonome, inclusiv pentru cele private și de generalizarea datelor statistice la nivel teritorial: vor coordona și vor asigura instruirea privind întocmirea documentației statistice medicale, vor efectua controlul cu privire la corectitudinea întocmirii, vor asigura colectarea dărilor de seamă statistice (anuale și peri-

plemented. During the same period, a number of MOH orders focused on the quality of medical services in medical institutions, including the primary care ones.

The Order of the Ministry of Health No. 139 of March 03, 2010 “On ensuring the quality of medical services in medical institutions” should be mentioned. A general act was announced by the Order of the Ministry of Health No. 1087 / 721A of December 30, 2016 “On the approval of the Regulations for registering persons at the family physician engaged within medical and sanitary institutions of Primary Health Care under the Compulsory Health Insurance”.

### **Organization and functioning of Primary Health Care Facilities**

To optimize the spaces and surfaces of primary health care institutions, the Order of the Ministry of Health no. 111 of March 17, 2008 on the approval of the clinic spaces required for primary health care institutions. In 2012-2016, seven MOH Orders were issued on the Nomenclature of Public Medical and Sanitary Institutions of Primary Health Care. In 2007-2013, six MOH orders dealt with all aspects related to medical transportation provided by the government to primary care institutions to increase the population's access to services.

Later on, by the Order of the Ministry of Health No. 42 of February 04, 2016 “on the function of organizational and methodological coordination for all primary health care institutions on the territory”, the local primary health care institutions were assigned as organizational and methodological coordination bodies for all primary health care institutions on the territory, including the private and autonomous health centers, thus, acting as resource centers and providing basic and complementary primary health care to the population on the target territory. According to the MOH Order no. 275 dated on April 14, 2016 on the centralization of medical and statistical data collection in primary health care, “all the directors of District Health Centers, responsible for organizational and methodological coordination of all primary health care institutions on the territory, of the autonomous health centers, including the private ones and those responsible for generalized statistical data collection on the territory will: coordinate and provide training on statistical medical record documentation, monitor recordkeeping accuracy, ensure the collection of statistical reports (annually and periodically) and their submission to the Center of the National Health Administration”.

### **Information system and administrative work**

One of the factors characterizing the population's access to health services is access to information. The main document in the activity of the family physician is the Order of the Ministry of Health no. 303 of May 06, 2010 on access to information of one's own medical data and to a list of medical interventions requiring the patient's informed consent. Since the implementation of Family Medicine until 2013, no attempts were made in the country to facilitate data collection, storage and processing of data via electronic files. On October 22, 2015, according to the Order of the Ministry of Health no. 849 of October 21, 2015, the Technological Strategy for the Development of the Automated Information System of Primary Health Care

odice) și prezentarea acestora Centrului Național de Management în Sănătate”.

### **Sistem informațional și lucru administrativ**

Unul dintre factorii care caracterizează accesul populației la serviciile medicale este accesul la informație. Un document de bază în activitatea medicului de familie este Ordinul MS nr. 303 din 06.05.2010 „Cu privire la asigurarea accesului la informația privind propriile date medicale și lista intervențiilor medicale care necesită perfectarea acordului informat”. De la instituirea medicinei de familie și până în anul 2013 nu au fost înregistrate încercări la nivel național de a promova colectarea, stocarea și procesarea datelor utilizând fișiere electronice. În 22 octombrie 2015, conform Ordinului MS nr. 849 din 21.10.2015 „Cu privire la organizarea ședinței de prezentare a SIA Asistența Medicală Primară (AMP)”, a fost prezentată Strategia tehnologică de dezvoltarea a Sistemului Informațional Automatizat Asistență Medicală Primară. Către anul 2020 din aproape 300 de instituții de asistență medicală primară aproape 40 au pus în aplicare parțială SIA AMP.

### **Consolidarea capacității forței de muncă în domeniul sănătății**

Apogeul politicilor de gestionare a cadrelor medicale în perioada anilor 1998-2016 a fost Ordinul MS nr. 791/467A din 12.10.2015 „Cu privire la practica medicului de familie”, care a aprobat Regulamentul privind practica medicului de familie, în conformitate cu prevederile Legii ocrotirii sănătății nr. 411 din 28 martie 1995, Legii nr. 1585-XIII din 27 februarie 1998 „Cu privire la asigurarea obligatorie de asistență medicală”, Hotărârii Guvernului nr. 1471 din 24.12.2007 „Cu privire la aprobarea Strategiei de dezvoltare a sistemului de sănătate în perioada 2008-2017”. Regulamentul privind practica medicului de familie descrie modul de formare și gestionare a practicii medicului de familie, care reprezintă un teritoriu bine determinat și locuitorii acestora, în număr ce nu depășește prevederile normativelor aprobate. Ordinul MS Nr. 383 din 08.11.2009 „Cu privire la acordarea suportului instituțiilor medico-sanitare de asistență medicală primară” a obligat Rectorul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” să organizeze deplasarea în Centrele Medicilor de Familie a medicilor rezidenți, pentru activitate în localitățile rurale fără medic de familie, pe termen de 3 luni, conform necesităților stabilite (lipsa a 346 de medici de familie în Sistemul Național de Sănătate la acel moment).

În anii 2009-2010 medicii de familie au beneficiat de un număr de ateliere de instruire în cadrul proiectului „Suport pentru Reforma Sănătății prin Fortificarea Asistenței Medicale Primare în Moldova”, finanțat de Comisia Europeană. În vederea îmbunătățirii capacităților sistemului de sănătate primar pentru a putea răspunde necesităților de sănătate publică și la implementarea prevederilor relevante ale Strategiei de dezvoltare a Sistemului de Sănătate pe perioada 2008-2017, în perioadele octombrie 2009-iunie 2010 a fost realizată instruirea de 2 săptămâni cu tematica „Comunicarea și Managementul Practicii Medicale în Asistența Medicală Primară” (ordin MS nr. 348 din 14.10.2009 „Cu privire la organizarea instruirii medicilor de familie Tacis”), și instruirea de 3 zile cu tematica

(PHC) was presented regarding the organization of the presentation meeting of AIS Primary Health Care. By 2020, out of nearly 300 primary health care facilities, almost 40 have partially implemented AIS PHC.

### **Strengthening health workforce capacity**

The apogee of the policy of medical practice management during 1998-2016 was the Order of the Ministry of Health no. 791 / 467A of October 12, 2015 regarding the practice of the family doctor, which approved the Regulation on the practice of a family doctor, in accordance with the provisions of the Public Health Act no. 411 of March 28, 1995, Law No. 1585-XIII of February 27, 1998 “On compulsory health care insurance”, Government Decision no. 1471 of December 24, 2007 “On the approval of Health Care System Strategy in the period 2008-2017”. The regulation on the practice of the family doctor describes the way of training and management of the practice of the family doctor, which is a clearly delimited territory and its inhabitants for an amount not exceeding the provisions of the approved regulations. By the MOH Order no. 383 of November 08, 2009, in terms of support for primary health care institutions, the Rector of the *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy was obliged to engage resident physicians to work within rural areas in family medicine centers that lack a family doctor, for a period of 3 months, according to the established needs, since there was a shortage of 346 family doctors within the National Health System at that time.

In 2009-2010, family doctors participated in a number of training workshops within the project on “Supporting the Health Care Reform by Strengthening Primary Health Care in Moldova”, funded by the European Commission. To improve the health service capacity of primary health care in terms of responding to public health requirements and implementing the relevant provisions of the Health System Development Strategy in 2008-2017, a two-week training was conducted during October 2009-June 2010 on the topic “Communication and Management of Primary Health Care Practice” (MOH Order no. 348 of October 14, 2009 on organization of family medicine training Tacis), and a 3-day training on “Management of primary care institutions” (MOH Order no. 361 of October 28, 2009 on organization family medicine training). The Ministry of Health and *Nicolae Testemitanu* SUMPh focused on family medicine training, which started with a 6-month primary specialization course and one-year internship in 1993, followed by a three-year residency in the specialty (1998), further development of numerous thematic courses (2003) and, finally, training of students in the Family Medicine specialty (2007).

### **Discussion**

It is increasingly clear that health systems capable of delivering services equitably and efficiently are essential to improving health. Thus, many global health initiatives now focus on strengthening health systems in support of the country’s health policies [11, 12, 13, 14]. The measures taken to reform primary health care and introduce family medicine in the Republic of Moldova at the level of health policy confirm the complexity and

„Managementul instituțiilor de asistență medicală primară” (ordin MS nr. 361 din 28.10.2009 „Cu privire la organizarea instruirii medicilor de familie”). Formarea cadrelor medicale pentru medicina de familie a fost în vizorul Ministerului Sănătății și USMF „Nicolae Testemițanu” și a pornit cu curs de specializare primară cu durata de 6 luni și curs de internatură cu durata de un an în 1993, ca mai apoi de continuare cu curs de rezidențiat la specialitate cu durata de trei ani (1998), numeroase cursuri de perfecționare tematica (2003) și în final cu formarea studenților la specialitatea Medicină de familie (2007).

## Discuții

Există dovezi crescânde că sistemele de sănătate care pot furniza servicii în mod echitabil și eficient sunt esențiale pentru obținerea unei stări de sănătate îmbunătățite. Astfel, multe inițiative globale de sănătate încorporează acum atenția la consolidarea sistemelor de sănătate în sprijinul pe care îl oferă țărilor [11, 12, 13, 14]. Pașii întreprinși pentru reformarea asistenței medicale primare și implementarea medicinii de familie în Republica Moldova la nivel de politici de sănătate confirmă complexitatea și continuitatea acestui proces. În urma studiului efectuat pentru identificarea Ordinilor Ministerului Sănătății emise cu privire la asistența medicală primară în perioada anilor 1998-2017, au fost determinați pașii pentru implementarea medicinei de familie susținuți la nivel de politici în sănătate și guvernare. Pașii sau intervențiile întreprinse au fost unul din subiectele acestui studiu și pot fi prezentate sub formă de algoritm (Tabelul 1).

Din algoritmul prezentat conform clasificării autohtone propuse cele mai multe intervenții au fost întreprinse pentru: Consolidarea capacității forței de muncă în domeniul sănătății – 7; Aprobarea politică a reformelor asistenței medicale primare – 6; Organizarea și funcționalitatea facilităților de asistență medicală primară – 6; Asigurarea prestării serviciilor în colaborare cu CNAM – 3; Prestarea serviciilor medicale primare – 3; Sistem informațional și lucru administrativ – 2. Analiza efectuată este o primă evaluare a actelor normative emise privind implementarea medicinei de familie în Moldova, care poate explica etapele de schimbare a practicii medicale la nivel de asistență medicală primară pe parcursul anilor 1998-2016.

Expunerea selectivă a Ordinilor Ministerului Sănătății pe site-ul oficial a influențat colectarea datelor pentru acest studiu și a necesitat căutare adițională. Deoarece, unele acte normative emise de Ministerul Sănătății înainte de anul 2005, și anume: Ordinul MS nr. 56 (26.02.1999) „Referitor la normativele de state ale sectorului primar”, Ordinul MS nr. 190 (23.06.03) „Cu privire la instituirea sistemului sănătății raionale/municipal”, Ordinul MS nr. 164 (30.05.03) „Cu privire la păstrarea documentației medicale de ambulator în instituțiile medicale”, Ordinul MS nr. 382 din 21.12.2004 „Cu privire la aprobarea Regulamentului despre criteriile de performanță a muncii MF și AMF”, nu au fost găsite pe site-ul oficial, acestea nu fac parte din studiu. Totodată, am presupus că pe site-ul oficial sunt plasate Ordinele esențiale, de importanță majoră, cu impact asupra medicinei de familie ca specialitate.

continuity of this process. Following a study conducted to determine the Orders of the Ministry of Health issued on primary health care between 1998-2017, there were identified steps for the implementation of family medicine care, supported by the health care and government policies.

The steps or interventions undertaken were among the research issues, being presented in the form of an algorithm (Table 1).

The present algorithm showed that according to the suggested local classification, most interventions were taken on strengthening health workforce capacity – 7; political endorsement of primary care reforms – 6; organization and functioning of primary health care facilities – 6; Provision of health care services in collaboration with NHIC – 3; Provision of primary medical services – 3; Information system and administrative work – 2. This study analysis is a first assessment of the regulations issued on the implementation of family medicine in Moldova, which illustrates the stages-of-change model of medical practice in primary health care during 1998-2016.

The selective description of the Orders of the Ministry of Health on the official website influenced the data collection for this study and required additional search. Since certain regulations issued by the Ministry of Health before 2005, and namely the Order of the Ministry of Health no. 56 (of February 26, 1999) “on Primary Sector Regulations”, the Order of the Ministry of Health no. 190 (of June 3, 2003) “on the establishment of the district / municipal health system”, the Order of the Ministry of Health no. 164 (of May 30, 2003) “on outpatient recordkeeping within the health care institutions”, the Order of the Ministry of Health no. 382 (of December 21, 2004 “on the Regulation approval of the performance criteria for family physicians and AFM”, were not found on the official website, these were not included within the study. However, we assumed that the official website contains important orders that show a great impact on family medicine as a specialty.

The documents referring to the primary health care underwent a subjective analysis, as well as the grouping of the selected documents according to the author’s suggestion. Obviously, this is a relative grouping and takes into account the priority area of changes, since many orders aim to influence more areas. From another point of view, such an assessment has not been carried out and published before and may be of scientific and practical interest.

Health workforce is one of the key elements of health systems that requires constant training in the process of medical practice reforming. *Minfang Huang et al.* (2015) considered that general practitioners (family doctors), health insurance and government investment in health care are “the three pillars” of a primary care system among all its components [15]. It is well known that a prerequisite for changing medical practice is the training of medical staff. Primary care medical personnel were trained in the early stages of introducing family medicine. The stages of professional training and medical education were developed in the following order: primary specialization, internship (short period), residency, primary

**Tabel 1.** Algoritmul implementării medicinei de familie în Republica Moldova.  
**Table 1.** Algorithm implementation for family medicine in the Republic of Moldova.

Perioada <i>Period</i>	Intervenția <i>Intervention</i>	Domeniul de schimbare <i>Field of change</i>
1993	Includerea Medicinei de familie în Registrul de stat al specialităților medicale. <i>Registering family medicine in the National Specialist Register.</i>	Aprobarea politică a reformelor asistenței medicale primare. <i>Political endorsement of primary care reforms.</i>
1998	Elaborarea Regulamentului alegerii libere a medicului din sectorul asistenței medicale primare și înscrierea populației pe listele proprii ale medicului de profil general (de familie), formularele necesare și modul de completare a acestora; Regulamentului și Caracteristicilor de calificare profesională a medicului și asistentului medical de profil general/de familie <i>Development of the Regulation on the free choice of a primary health care physician and registration of the population in the general lists of a general practitioner (family doctor), as well as the necessary forms and procedures for filling them out;</i> <i>Regulation and Characteristics of the professional qualifications of the general medical assistance / family nurse.</i>	Aprobarea politică a reformelor asistenței medicale primare. Consolidarea capacității forței de muncă în domeniul sănătății <i>Political endorsement of primary care reforms.</i> <i>Strengthening health workforce capacity.</i>
1993 – 1998 2003 – 2007	Inițierea formării cadrelor medicale la diferite nivele de educație medicală. <i>Initiating the training of medical staff at different levels of medical education.</i>	Consolidarea capacității forței de muncă în domeniul sănătății <i>Strengthening health workforce capacity.</i>
2005	Aprobarea Listei medicamentelor compensate din fondurile asigurării obligatorii de asistență medicală. <i>Approval of the List of Reimbursable Medicines from Compulsory Health Insurance Funds.</i>	Asigurarea prestării serviciilor în colaborare cu CNAM. <i>Providing health care service delivery in collaboration with the NHIC.</i>
2007	Delimitarea juridică a asistenței medicale primare la nivel de raion. <i>Legal delimitation of primary health care at district level.</i>	Aprobarea politică a reformelor asistenței medicale primare. <i>Political endorsement of primary care reforms.</i>
2008	Aprobarea cerințelor pentru sediile instituțiilor medico-sanitare de asistență medicală primară. <i>Approval of the requirements for the premises of the medical-sanitary institutions of primary health care.</i>	Organizarea și funcționalitatea facilităților de asistență medicală primară. <i>Organization and functionality of primary health care facilities.</i>
2008	Aprobarea Normelor metodologice de aplicare Programului Unic al asigurării obligatorii de asistență medicală. <i>Approval of the Methodological Norms for the application of the Unique Program of the compulsory health insurance.</i>	Asigurarea prestării serviciilor în colaborare cu CNAM. <i>Providing health service delivery in collaboration with the NHIC.</i>
2008	Aprobarea Regulamentului privind validarea Indicatorilor de performanță profesională a muncii personalului medical. <i>Approval of the Regulation on the validation of professional health worker performance indicators.</i>	Asigurarea prestării serviciilor în colaborare cu CNAM. <i>Providing health service delivery in collaboration with the NHIC.</i>
2008	Asistența externă acordată în sistemul sănătății. <i>External assistance provided in the health system.</i>	Aprobarea politică a reformelor asistenței medicale primare. <i>Political endorsement of primary care reforms.</i>
2009	Aprobarea Nomenclatorului instituțiilor de asistență medicală primară. <i>Approval of the Nomenclature of primary care institutions.</i>	Organizarea și funcționalitatea facilităților de asistență medicală primară. <i>Organization and functioning of primary health care facilities.</i>
2009	Suportul instituțiilor medico-sanitare de asistență medicală primară prin delegarea medicilor rezidenți din USMF „Nicolae Testemițanu”. <i>Supporting primary health care institutions by delegating resident physicians from Nicolae Testemitanu SUMP.</i>	Consolidarea capacității forței de muncă în domeniul sănătății <i>Strengthening health workforce capacity.</i>
2009 – 2010	Implementarea Proiectului „Suport pentru Reforma Sănătății prin Fortificarea Asistenței Medicale Primare în Moldova”. <i>Implementation of the Project «Support for Health Reform by Strengthening Primary Health Care in Moldova».</i>	Prestarea serviciilor medicale primare. <i>Primary healthcare service delivery.</i>
2010	Asigurarea calității serviciilor medicale în instituțiile medico-sanitare. <i>Ensuring the quality of medical services within medical institutions.</i>	Prestarea serviciilor medicale primare. <i>Primary healthcare service delivery.</i>
2010	Aprobarea Normelor de reglementare a asistenței medicale primare din Republica Moldova. <i>Approval of the Norms for regulating primary health care in the Republic of Moldova.</i>	Aprobarea politică a reformelor asistenței medicale primare. Consolidarea capacității forței de muncă în domeniul sănătății Prestarea serviciilor medicale primare. <i>Political endorsement of primary care reforms.</i> <i>Strengthening health workforce capacity.</i> <i>Primary healthcare service delivery.</i>
2010	Auditul performanței sistemului de asistență medicală primară. <i>Quality Audit in Primary Medical Care.</i>	Aprobarea politică a reformelor asistenței medicale primare. <i>Political endorsement of primary care reforms.</i>

2010	Implementarea Sistemului Informațional Medex 2. <i>Implementation of the Medex2 Information System.</i>	Sistem informațional și lucru administrativ. <i>Information system and administrative work.</i>
2011	Aprobarea Listei indicatorilor de calitate. <i>Approval of the Quality indicators list.</i>	Organizarea și funcționalitatea facilităților de asistență medicală primară. <i>Organization and functioning of primary health care facilities.</i>
2015	Inițierea implementării Sistemului Informațional Automatizat Asistență Medicală Primară. <i>Start of the implementation of the Automated Information System for Primary Health Care.</i>	Sistem informațional și lucru administrativ. <i>Information system and administrative work.</i>
2015	Aprobarea Regulamentului privind practica medicului de familie. <i>Approval of the Regulation on the family doctor' practice.</i>	Organizarea și funcționalitatea facilităților de asistență medicală primară. <i>Organization and functioning of primary health care facilities.</i>
2016	Atribuirea funcției de coordonare și organizator-metodică pentru toate instituțiile de asistență medicală primară. <i>Assigning the coordination-oriented, methodological and organizational role for all primary health care institutions.</i>	Organizarea și funcționalitatea facilităților de asistență medicală primară. <i>Organization and functioning of primary health care facilities.</i>
2016	Centralizarea datelor de evidență statistică medicală în asistența medicală primară. <i>Centralization of statistical medical record data within primary care.</i>	Organizarea și funcționalitatea facilităților de asistență medicală primară. <i>Organization and functioning of primary health care facilities.</i>

Identificarea documentelor cu referire la asistența medicală primară a prezentat un proces de analiza subiectivă, precum și gruparea documentelor selectate a fost la propunerea autorului studiului. Este evident că această grupare este relativă și ține cont de domeniul prioritar de schimbare, multe ordine având scopul de a influența mai multe domenii. Din alt punct de vedere, o asemenea evaluare nu a fost efectuată și publicată anterior și poate prezenta interes științific și practic.

Forța de muncă din domeniul sănătății este unul din elementele cheie a sistemelor de sănătate și necesită capacitate în procesul reformării practicii medicale. *Minfang Huang* și coaut. (2015) consideră că medicii generalişti (medicii de familie), asigurările de sănătate și investițiile guvernamentale în sănătate sunt „cele trei elemente esențiale” ale unui sistem de asistență primară printre toate componentele sale [15]. Este bine cunoscut că condiția esențială pentru schimbarea practicii medicale este instruirea cadrelor medicale. Consolidarea capacității forței de muncă în domeniul sănătății

Consolidarea capacității forței de muncă în domeniul sănătății a fost prioritate la etapele inițiale de implementare a medicinei de familie. Etapele de formare profesională și educație medicală au fost dezvoltate în următoarea ordine: specializare primară, internatură (perioadă scurtă), curs de rezidențiat, specializare primară(continuare), educație medicală continuă (perfecționare), curs universitar. Conform *Zarbailov N.* et al. (2009) printre medicii de familie angajați, numărul medicilor care au absolvit rezidențiatul la specialitatea Medicina de familie este foarte mic – sub 5%. Ca urmare, dezvoltarea și funcționarea sistemului de asistență medicală primară vor fi supuse unui risc major în următorii ani din cauza fluxului de medici care vor părăsi sistemul din diferite motive și lipsa fluxului adecvat de medici tineri, care ar forma nucleul resurselor umane pe viitor [16].

Din anul 2000 implementarea medicinei de familie a avut loc la nivel național și în timp scurt a devenit practică de rutină la nivel de asistență medicală primară. Acest proces a schimbat considerabil accesul populației la serviciile medicale, dar

specialization (continuation), ongoing medical education (advanced training), university studies. According to *Zarbailov N. et al.* (2009) the number of physicians trained in family medicine is very low – less than 5% among working family physicians. As a result, in the years to come, the development and functioning of the primary health care system will be seriously threatened due to the influx of doctors leaving the system for various reasons and the shortage of young doctors who would form the core of health human resources in the future [16].

Since 2000, family medicine has been introduced at the national level and shortly has become a routine practice in primary health care. This process has significantly changed the population's access to health care services, but the issue of drug treatment has not been resolved. Compulsory Health Care Insurance (in 2004) was introduced to respond to the need of providing financial access of the population and especially drug treatment, by drawing up a list of drugs reimbursed by compulsory health insurance funds.

The legal distinction between primary health care at the district level with the regulation standards for family doctors centers and medical centers was a timely decision on financial support for primary health care. Moreover, the legal and financial differentiation made it possible to strengthen the material and technical base of primary health care institutions. The requirements for the location of primary health care facilities were then approved.

No association was found between the four dimensions of primary health care delivery studied by *Wilson A. et al.* (2015), namely, the access to primary care, continuity of primary care, coordination of primary care, integrity of primary care provision. However, the structural dimensions (governance, economic conditions and labour force) were associated with access and coordination [17]. Thus, the association between the areas, in which the normative acts were issued, have once again been confirmed within the implementation of family medicine in Moldova.

Good governance means that processes and institutions

povara tratamentului medicamentos nu a fost soluționată. Introducerea Asigurărilor Obligatorii de Asistență Medicale (a. 2004) a venit ca răspuns pentru asigurarea accesului financiar a populației și în special a tratamentului, prin dezvoltarea listei de medicamente compensate din fondurile asigurării obligatorii de asistență medicală.

Delimitarea juridică a asistenței medicale primare la nivel de raion cu reglementarea normelor pentru Centrele Medicilor de Familia și Centrelor de Sănătate a fost soluția care a venit la timp în susținerea financiară a asistenței medicale primare. Mai mult ca atât delimitarea juridică și financiară a permis fortificarea bazei tehnico-materiale a instituțiilor medicale de asistență medicală primară. A urmat aprobarea cerințelor pentru sediile instituțiilor medico-sanitare de asistență medicală primară.

Nu s-a găsit nicio asociere între cele patru dimensiuni ale prestării serviciilor medicale primare studiate de *Wilson A. et al. (2015)* – accesul la îngrijirea primară, continuitatea îngrijirii primare, coordonarea asistenței primare, integritatea serviciilor furnizate în asistența medicală primară. Dar dimensiunile structurii (guvernare, condiții economice și forța de muncă) au fost asociate cu accesul și coordonarea [17]. În așa mod, este încă odată confirmată asocierea între domeniile în care au fost emise actele normative în cadrul implementării medicinei de familie în Moldova.

Buna guvernare înseamnă că procesele și instituțiile produc rezultate care satisfac nevoile societății, în timp ce utilizează cât mai bine resursele de care dispun. Conducerea/guvernarea în cazul studiat a fost realizată prin aprobarea politică a reformelor asistenței medicale primare și menținerea procesului prin declararea reformării asistenței medicale primare prioritatea și investiții continue în acest sens. *Saltman R. și Duran A. (2016)* concluzionează că buna guvernare trebuie să reflecte astăzi realitățile operaționale practice pentru a avea efectul dorit asupra rezultatului reformei sectorului sănătății [18].

„Dintre obstacolele majore în calea gestionării eficiente, sprijinul informațional este cel mai des citat” – un raport al unei întâlniri a OMS (1987) leagă în mod clar managementul sistemelor de sănătate îmbunătățit de sistemele de informații îmbunătățite [19]. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a identificat de mult timp sistemele de informații despre sănătate ca fiind critice pentru realizarea sănătății pentru toți până în anul 2000 (*Mahler, 1986*) [20]. Încă aproape 20 de ani în urma, *Unger și Dujardin (1992)* și *Lippeveld și colab. (1992)*, au subliniat necesitatea unor sisteme de informații de rutină bine concepute pentru a se asigura că serviciile sunt furnizate în conformitate cu standardele [21, 22].

Informația este crucială la toate nivelurile de gestionare a serviciilor de sănătate, de la periferie până la centru, pentru managementul pacientului/clientului, pentru gestionarea unității sanitare, precum și pentru planificarea și gestionarea sistemului sanitar. *Ludwick D. și Doucette J. (2009)* au constatat faptul, că nu au fost găsite articole care să revizuiască beneficiile sau dezavantajele sistemelor de informații privind sănătatea pacienților, ce ar trebui să fie o preocupare pentru

produce results that meet the needs of society, while making the best use of the resources. The leadership / governance in the case study was achieved by political approval of primary health care reforms and by maintaining the primary health care reform as a priority, including continuous investment in this regard. *Saltman R. and Duran A. (2016)* concluded that good governance today must reflect practical operational realities if it is to have the desired effect on health sector reform [18].

In 1987, a report at the WHO meeting clearly linked the management of health systems with the improvement of the information systems as “information support is the most frequently mentioned among the main obstacles to good governance” [19]. By the year 2000, the World Health Organization (WHO) identified health information systems as critical to achieving health for all population (*Mahler, 1986*) [20]. Almost 20 years ago, *Unger and Dujardin (1992)* and *Lippeveld et al. (1992)* emphasized the need for well-designed routine health information systems, ensuring that services are delivered in accordance with standards [21, 22].

The information is crucial at all levels of healthcare management, from the periphery to the center, for patient / client management, for healthcare unit management, as well as for planning and management of the health system. *Ludwick D. and Doucette J. (2009)* found that no articles reviewed the benefits or disadvantages of patient health information systems, which should be a concern for beneficiaries, payers and jurisdictions. No studies were found comparing the interaction between provider and patient during interviews, when providers used electronic health records, as opposed to the paper-based system [23].

*Helpfenbein et al. (1987)* stated that “changing the way information is collected, processed and used for decision-making involves changing the way an organization operates” [24]. Therefore, there is a need to change the approach to designing a health information system that meets the requirements of primary health care. In addition, the information system should be people-centred and not technology-driven, with an emphasis on integration and sustainability [25].

After a test period in 2010, the implementation of the Automated Information System for Primary Health Care in Moldova has started since 2015. Obviously, it is planned to introduce a conservative system that does not require frequent adaptation in terms of practical activity and performance criteria. Understanding that an information system is a “living organism” sensitive to any change in medical practice is fundamental for family medicine teams, managers and decision-makers. Each new clinical protocol implemented is an opportunity for innovation within the information system. Another unresolved issue is the non-compliance of the national information system and IS PHC with the EU information systems.

Hence, a health system consists of all the organizations, institutions, resources and people whose main objective is to improve public health [26, 27]. The present research involved the study of WHO publications on building or reforming health systems. The WHO framework describes the health

beneficiari, plătitori și jurisdicții. Nu s-au găsit studii care să compare modul în care interacțiunile furnizor-pacient în interviuri sunt efectuate atunci când furnizorii au folosit sisteme electronice de informații despre sănătate, spre deosebire de echivalentul hârtiei [23].

*Helpfenbein* și colab. (1987) au afirmat pe bună dreptate că „schimbarea modului în care informațiile sunt colectate, prelucrate și utilizate pentru luarea deciziilor implică schimbarea modului în care funcționează o organizație” [24]. De aceea, este necesară o schimbare în abordarea de a proiecta un sistem informațional de sănătate care să răspundă nevoilor asistenței medicale primare. Mai mult, sistemul informațional ar trebui să fie mai degrabă centrat pe oameni decât centrat pe tehnologie, cu accent pe integrare și durabilitate [25].

După o perioadă de testare din anul 2010, începând cu anul 2015 are loc inițierea implementării Sistemului Informațional Automatizat Asistență Medicală Primară în Moldova. Este evident că se așteaptă implementarea unui sistem conservativ, care să nu ceară adaptare frecventă la contextul activității practice și criteriilor de performanță. Înțelegerea că sistemul informațional este un „organism viu”, sensibil la orice schimbare a practicii medicale este fundamentală pentru echipele medicilor de familie, manageri și politicieni. Fiecare nou protocol clinic implementat este o ocazie pentru o inovație în sistemul informațional. Un alt aspect nesoluționat este non-conformitatea sistemului informațional național, SI AMP, cu sistemul informațional gestionat în țările Europene.

Așadar, un sistem de sănătate este format din toate organizațiile, instituțiile, resursele și oamenii al căror scop principal este îmbunătățirea sănătății [26, 27]. Căutarea răspunsului la întrebarea de cercetare a implicat studierea publicațiilor OMS privind instituirea sau reformarea sistemelor de sănătate. Cadrul OMS descrie sistemele de sănătate în termeni de șase componente principale sau „elemente de bază”: (i) furnizarea de servicii, (ii) forța de muncă din domeniul sănătății, (iii) sistemele de informații despre sănătate, (iv) accesul la medicamente esențiale, (v) finanțare, și (vi) conducere / guvernare. Cele șase elemente fundamentale contribuie la consolidarea sistemelor de sănătate în moduri diferite. Unele componente transversale, cum ar fi conducerea / guvernarea și sistemele de informații privind sănătatea, oferă baza pentru politica generală și reglementarea tuturor celorlalte blocuri ale sistemului de sănătate. Componentele cheie de intrare în sistemul de sănătate includ în mod specific finanțarea și forța de muncă din domeniul sănătății. Un al treilea grup, și anume produsele și tehnologiile medicale și furnizarea de servicii, reflectă rezultatele imediate ale sistemului de sănătate, adică disponibilitatea și distribuția îngrijirilor [28].

Compararea elementelor fundamentale ale Cadrului OMS privind sistemele de sănătate cu rezultatele analizei descriptive privind actele normative emise de Ministerului Sănătății cu referire la implementarea și funcționalitatea medicinei de familie în Republica Moldova a fost întreprinsă și este prezentată în Tabelul 2.

Datele prezentate în tabel oferă evidențe despre analogia abordării elementelor fundamentale ale sistemelor de sănăta-

systems in terms of six main components or ‘basic elements’: (i) service delivery, (ii) health workforce, (iii) health information systems, (iv) access to essential medicines, (v) financing, and (vi) leadership / governance. The six major elements contribute to strengthening health systems in different ways. Certain cross-cutting components, such as leadership / governance and health information systems, provide a framework for the overall policy and regulations of all other health system blocks. Key components of entry into the health system specifically include funding and the health workforce. The third group, namely, the medical products and technologies and service delivery reflects the immediate outcomes of the health system, i.e. the availability and distribution of care [28].

The main elements of the WHO Framework regarding the Health Systems were compared with the results of a descriptive study of regulations issued by the Ministry of Health on the implementation and functioning of Family Medicine in the Republic of Moldova, which are presented in Table 2.

The data presented in the table indicate the similarity between the approach to the fundamental elements of health systems suggested by WHO in 2007 and the political decisions of the Government of the Republic of Moldova on primary health care reforming and specialization of family medicine.

## Conclusions

The analysis of the regulations issued regarding the primary health care reform and the establishment of family medicine as a specialty in the Republic of Moldova confirmed the systemic approach in developing the Orders of the Ministry of Health. The suggested classification for grouping the regulations on the development and functioning of primary health care based on the activity of family physician teams proved to be similar to the WHO framework for health systems, however, it led to both progress and current limitations in the development and implementation of family medicine in medical practice in the Republic of Moldova.

## Declaration of conflict of interest

Author declares that there is no financial or non-financial conflict of interest.

## Acknowledgments

This study was carried out within the Research Project on “Evaluation of the effectiveness and development perspective of family medicine practice in the Republic of Moldova”, Project Code 19.00208.19087.14, contract no. 14/19-PD from January 03, 2020, performed within the PI *Nicolae Testemitanu* SUMPh from RM.

**Tabel 2.** Clasificarea actelor normative privind reformarea asistenței medicale primare în Republica Moldova versus blocuri de sistem elaborate de OMS (2007).

**Table 2.** Classification of regulations on primary health care reforming in the Republic of Moldova compared to health system blocks developed by WHO (2007).

Elemente fundamentale, Cadrul OMS pentru sistemele de sănătate <i>System blocks, WHO framework for health systems</i>	Clasificarea actelor normative privind reformarea asistenței medicale primare în Republica Moldova <i>Classification of normative acts regarding the reform of primary health care in the Republic of Moldova</i>
Furnizarea de servicii medicale <i>Service delivery</i>	Organizarea și funcționalitatea facilităților de asistență medicală primară <i>Organization and functionality of primary health care facilities</i>
Forța de muncă din domeniul sănătății <i>Health workforce</i>	Consolidarea capacității forței de muncă în domeniul sănătății Empowering health professionals
Sistemele de informații despre sănătate <i>Health information system</i>	Sistem informațional și lucru administrativ <i>Information system and administrative work</i>
Accesul la medicamente esențiale <i>Access to essential medicines</i>	Prestarea serviciilor medicale primare și accesul la medicamente esențiale <i>Provision of primary health care and access to essential medicines</i>
Finanțare <i>Financing</i>	Asigurarea prestării serviciilor în colaborare cu CNAM <i>Ensuring the provision of services in collaboration with the NHIC</i>
Conducere / guvernare <i>Leadership / governance</i>	Aprobarea politică a reformelor asistenței medicale primare <i>Political endorsement of PHC reforms</i>

te, propusă de OMS în anul 2007, și deciziile luate la nivel de politici de către Guvernul Republicii Moldova, privind reformarea asistenței medicale primare și instituirea medicinei de familie ca specialitate.

### Concluzii

Analiza actelor normative emise cu privire la reforma asistenței medicale primare și instituirea medicinei de familie ca specialitate în Republica Moldova a confirmat abordarea sistemică în elaborarea Ordinului Ministerului Sănătății. Clasificarea sugerată pentru gruparea reglementărilor privind dezvoltarea și funcționarea asistenței medicale primare în baza activității echipelor de medici de familie s-a dovedit a fi similară cu cadrul OMS pentru sistemele de sănătate, dar cu toate acestea, a condus atât la progres, cât și la limitările actuale în dezvoltarea și implementarea medicinei de familie în practica medicală în Republica Moldova.

### Declarația conflictului de interese

Autorul declară lipsa oricărui conflict de interese financiar sau nefinanciar.

### Mulțumiri

Acest studiu a fost realizat în cadrul Proiectului de cercetare "Evaluarea eficacității și perspectiva de dezvoltare a practicii medicilor de familie în Republica Moldova", Cifra Proiectului 19.00208.19087.14, contractul nr. 14/19-PD din 03.01.2020, realizat în cadrul IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM.

### Referințe / references

1. Primary care in the driver's seat? Organizational reform in European primary care. Edited by Richard B. Saltman, Ana Rico and Wienke G. W. Boerma. Open University Press. 286 P. ISBN-10 0 335 21365 0 (pb) 0 335 21366 9 (hb), ISBN-13 978 0 335 21365 8 (pb) 978 0 335 21366 5 (hb).
2. Calman N., Golub M., Shuman S. Primary care and health reform. *Mt Sinai J Med*, 2012; 79 (5): 527-34. DOI: 10.1002/msj.21335.
3. Schwartz M. Health care reform and the primary care workforce bottleneck. *J Gen Intern Med*, 2012; 27 (4): 469-472. DOI: 10.1007/s11606-011-1921-4.



4. Republic of Moldova Health Policy Paper Series No. 5. World Health Organization, 2012. 108 P. [https://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0007/177586/E96717-v2.pdf](https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/177586/E96717-v2.pdf).
5. Kmietowicz Z. A century of general practice. *BMJ*. 2006; 332 (7532): 39-40. DOI: 10.1136/bmj.332.7532.39.
6. Loudon I.S.L. The origin of the general practitioner. *Journal of the Royal College of General Practitioners*, 1983, 33, 13-18. <https://bjgp.org/content/bjgp/33/246/13.full.pdf>.
7. Declaration of Alma-Ata International Conference on Primary Health Care, Alma-Ata, USSR, 6-12 September 1978. [https://www.who.int/publications/almaata\\_declaration\\_en.pdf](https://www.who.int/publications/almaata_declaration_en.pdf).
8. Donor Assistance to the Republic of Moldova. 23 P. [https://events.developmentaid.org/uploads/2016/moldova/event\\_report\\_moldova.pdf](https://events.developmentaid.org/uploads/2016/moldova/event_report_moldova.pdf).
9. Turcanu G., Domete S., Buga M., Richardson E. Republic of Moldova: health system review. *Health Systems in Transition*, 2012; 14 (7):1-151. ISSN 1817-6127.
10. Everybody's business – Strengthening health systems to improve health outcomes. WHO's framework for action. Geneva, World Health Organization, 2007. [http://www.who.int/healthsystems/strategy/everybodys\\_business.pdf](http://www.who.int/healthsystems/strategy/everybodys_business.pdf).
11. WHO European Centre for Primary Health Care: annual report of activities 2017. World Health Organization, 2018. 62 P. [https://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0004/373027/gdo-report-2018-eng.pdf](https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/373027/gdo-report-2018-eng.pdf).
12. From Alma-Ata to Astana: Primary health care – reflecting on the past, transforming for the future Interim Report from the WHO European Region. World Health Organization, 2018. 68 P. [https://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0007/384757/AA40-Report-E-FINAL-FOR-WEB.pdf](https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/384757/AA40-Report-E-FINAL-FOR-WEB.pdf)
13. Indicator passports WHO European Primary Health Care Impact, Performance and Capacity Tool (PHC-IMPACT). World Health Organization, 2019. 131 P. [https://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0005/421943/Passport-web-171219.pdf](https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/421943/Passport-web-171219.pdf)
14. Thomson S., Cylus J., Evetovits T. Can people afford to pay for health care? WHO 2019, 144 P. ISBN 9789289054058. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311654/9789289054058-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
15. Minfang H., Donghai W., Louis R. *et al.* "Three essential elements" of the primary health care system: A comparison between California in the US and Guangdong in China. *Family Medicine and Community Health*, 2015; 3 (1): 23-29. DOI: 10.15212/FMCH.2015.0107.
16. Zarbailov N., Barba O., Golovin B., Ciurea D., Ciocanu M. Evaluarea resurselor umane în sistemul de asistență medicală primară. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*, 2009; 1 (28): 4-10. ISSN 1729-8687.
17. Wilson A., Windak A., Oleszczyk M. *et al.* The delivery of primary care services. Kringos D., Boerma W., Hutchinson A. *et al.* (editors). Building primary care in a changing Europe [Internet]. Copenhagen (Denmark): European Observatory on Health Systems and Policies; 2015. (Observatory Studies Series, No. 38.) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK458725/>.
18. Saltman R., Duran A. Governance, Government, and the Search for New Provider Models. *Int J Health Policy Manag*, 2016; 5 (1), 33-42. DOI: 10.15171/ijhpm.2015.198.
19. Design and implementation of health information systems I edited by Theo Lippeveld, Rainer Sauerborn, Claude Bodart. WHO Library Cataloguing in Publication Data, 2000, 280 P. ISBN 9241561998.
20. Halfdan M. Healthy living: everyone a winner. *World health*, 1986; Jan-Feb: 2-4. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/53469>.
21. Unger J., Dujardin B. Epidemiology's contribution to health service management and planning in developing countries: a missing link. *Bulletin of the World Health Organization*, 1992,70: 487-497.
22. Lippeveld T., Foltz A., Mahouri Y. Transforming health facility-based reporting systems into management information systems: lessons from the Chad experience. Cambridge, MA, Harvard Institute of International Development: 1-27, 1992. (Development Discussion Papers, No. 430).
23. Ludwick D., Doucette J. Adopting electronic medical records in primary care: lessons learned from health information systems implementation experience in seven countries. *International Journal of Medical Informatics*, 2009; (78): 1. DOI: 10.1016/j.ij-medinf.2008.06.005.
24. Helfenbein S. *et al.* Technologies for management information systems in primary health care. Geneva, World Federation of Public Health Associations (Issue Paper, Information for Action Series). 1987.
25. Faujdar D., Sahay S., Singh T. *et al.* Public health information systems for primary health care in India: a situational analysis study. *J Family Med Prim Care*, 2019; 8 (11): 3640-3646. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc\_808\_19.
26. World health report 2000. Health systems performance assessment. Geneva, World Health Organization, 2000. <http://www.who.int/whr/2000/en/index.html>.
27. Roberts M., Hsiao W., Berman P., Reich M. Getting health reform right: a guide to improving performance and equity. New York, Oxford University Press, 2008. ISBN-13: 9780195371505. 10.1093/acprof:oso/9780195371505.001.0001.
28. Monitoring the building blocks of health systems: a handbook of indicators and their measurement strategies. I. World Health Organization. 2010: 110 P. ISBN 978 92 4 156405 2(NLM classification: W 84). [https://www.who.int/healthinfo/systems/WHO\\_MBHSS\\_2010\\_full\\_web.pdf](https://www.who.int/healthinfo/systems/WHO_MBHSS_2010_full_web.pdf)



ARTICOL DE CERCETARE

## Siguranța rutieră și prevenirea accidentelor în Republica Moldova

Svetlana Cociu<sup>1\*</sup>, Pavel Apostol<sup>2</sup>, Angela Cazacu-Stratu<sup>1</sup>, Serghei Cebanu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamentul de medicină preventivă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>2</sup>Inspectoratul Național de Securitate Publică.

Data primirii manuscrisului: 14.08.2021  
Data acceptării spre publicare: 10.09.2021

### Autor corespondent:

Svetlana Cociu, studentă-doctorandă

Disciplina de igienă, Departamentul de medicină preventivă

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

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

e-mail: svetlana.cociu@usmf.md

RESEARCH ARTICLE

## Road safety and accidents prevention in the Republic of Moldova

Svetlana Cociu<sup>1\*</sup>, Pavel Apostol<sup>2</sup>, Angela Cazacu-Stratu<sup>1</sup>, Serghei Cebanu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of preventive medicine, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

<sup>2</sup>National Inspectorate of Public Security.

Manuscript received on: 14.08.2021  
Accepted for publication on: 10.09.2021

### Corresponding author:

Svetlana Cociu, PhD student

Discipline of hygiene, Department of preventive medicine

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

bd.165, Stefan cel Mare si Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: svetlana.cociu@usmf.md

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

Până în prezent, nu s-a estimat definitiv influența factorilor de risc asupra diferitelor grupe de participanți în trafic, precum și care ar fi unele măsuri eficiente în menținerea siguranței rutiere în țara noastră.

### Ipoteza de cercetare

Analiza indicatorilor morbidității și mortalității prin traume rutiere, precum și evidențierea factorilor majori în producerea acestora va elucidă provocările actuale de siguranță rutieră din Republica Moldova, contribuind la micșorarea numărului de accidente și a consecințelor în rândul populației.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Articolul conține o analiză a indicatorilor morbidității și mortalității prin traumatisme rutiere, urmărind scopul elaborării măsurilor de prevenție a accidentelor și traumelor în rândul populației Republicii Moldova.

### Rezumat

**Introducere.** În lume, creșterea unităților de transport se consideră un indicator cheie în dezvoltarea economică, dar odată cu creșterea lor crește și numărul de accidente rutiere. Starea de siguranță rutieră în societate poate fi asigurată prin eforturi comune în reducerea numărului de accidente și a consecințelor grave de pe urma acestora. Scopul cercetării a fost analiza și evaluarea indicatorilor morbidității și mortalității prin traume rutiere în rândul populației și elucidarea pro-

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

The influence of risk factors on different groups of road users has not been definitively estimated so far, as well as what would be some effective measures in maintaining road safety in our country.

### Research hypothesis

The analysis of the indicators of morbidity and mortality due to road injuries, as well as the highlighting of the major factors in their production will elucidate the current road safety challenges in the Republic of Moldova, contributing to reducing the number of road accidents and consequences among the population.

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

The article contains analysis of the morbidity and mortality indicators as a result of road injuries, aiming to develop measures to prevent road accidents and injuries among the population of the Republic of Moldova.

### Abstract

**Introduction.** All over the world, the increase of transport units is a key indicator of the economic development, but on the other hand with their increase the number of road traffic crashes are also increasing. Reducing their number and serious consequences applying common efforts would contribute to road safety in the society. The purpose of the research was to analyze and evaluate indicators of morbidity and mortality through road injuries among the population and to elu-

vocările actuale de siguranță rutieră din Republica Moldova.

**Material și metode.** Un studiu transversal retrospectiv a fost realizat în baza datelor statistice oficiale ale accidentelor rutiere din Sistemul informațional „Registrul de Stat al Accidentelor Rutiere” al Inspectoratului Național de Securitate Publică pentru o perioadă de 3 ani (2018-2020). S-au analizat datele demografice, tipul, cauzele, consecințele și distribuția pe regiuni.

**Rezultate.** Pe parcursul anului 2020 au fost înregistrate 1988 accidente rutiere, soldate cu 244 decese și 2245 traume. Evoluția situației accidentelor în perioada anilor 2018 - 2020 are un caracter descendent, fiind înregistrată o descreștere cu: 23,9% față de numărul de accidente din traficul rutier, 17,3% față de numărul persoanelor decedate și cu 23,3% față de numărul persoanelor traumatizate. Printre principalele cauze ale accidentelor rutiere au fost datorită: vitezei inadecvate, condițiilor meteo, infrastructurii rutiere și nerespectării regulilor de circulație. Cele mai multe cazuri de accidente rutiere s-au înregistrat în iulie-august, în zilele de weekend; afectând în 50% persoanele cu vârsta cuprinsă între 31-64 ani. Cele mai multe accidente rutiere au fost înregistrate în municipiul Chișinău.

**Concluzii.** Rezultatele vor contribui la elaborarea acțiunilor preventive în reducerea accidentelor și traumelor rutiere și a unui registru al traumelor care să genereze date complexe comparabile cu țările vecine și UE.

**Cuvinte cheie:** Traume rutiere, accidente rutiere, factori de risc, siguranță rutieră, prevenție.

## Introducere

În fiecare an, 1,35 milioane de oameni decedează din cauza accidentelor rutiere, iar 50 de milioane de persoane suferă de pe urma diferitor tipuri de traumatisme [1]. Aproximativ 90% dintre accidentele rutiere se înregistrează în țările cu venituri mici și mijlocii [2], fiind principala cauză de deces în rândul copiilor și adulților tineri cu vârsta cuprinsă între 15 și 29 de ani [2, 3]. Mai mult de jumătate din totalul deceselor provocate de traficul rutier se numără printre participanții vulnerabili ai drumurilor, precum: pietonii, bicicliștii și motocicliștii [1, 2]. Plasându-se pe locul VIII după principalele cauze de deces și după ultimele prognoze riscând să ocupe locul V către anul 2030, accidentele rutiere constituie o problemă de sănătate publică globală [1, 4]. Potrivit raportului Organizației Mondiale a Sănătății privind siguranța rutieră, se menționează faptul că problema siguranței în trafic se agravează de pe an pe an, aducând un prejudiciu financiar enorm în tratamentul medical, asistența medicală și alte forme de suferință umană [1, 5].

La nivel global sunt stabilite 12 Obiective voluntare de performanță globală pentru drum cu accent pe factorii de risc de siguranță și mecanismele de livrare a serviciilor [6]. Republica Moldova s-a angajat ca până în 2030, să reducă cu 50% numărul deceselor și traumelor cauzate de accidentele rutiere și să sigure accesul la sisteme de transport sigure, corecte, accesibile și durabile pentru toți, îmbunătățind siguranța rutieră, în special prin extinderea rețelelor de transport public, conform

cidate the current challenges of road safety in the Republic of Moldova.

**Material and methods.** A cross-sectional retrospective study was performed based on the official statistical data of road crashes from the Informational System “State Register of Road Accidents” within the National Public Security Inspectorate for a period of 3 years (2018-2020). Were analyzed demographic data, type of crashes, causes and consequences and distribution by regions.

**Results.** During the 2020 were registered 1988 road traffic crashes, as a result of which 244 people died and another 2245 were injured. The evolution of the accident situation during the studied period has a descending character with 23.9% to the number of accidents in road traffic, with 17.3% to the number of deceased people, and with 23.3% to the number of traumatized persons. The major cause of road crashes: inadequate speed, environmental conditions, road infrastructure, not respecting the traffic rules. The most cases being registered in July-August, within weekends, around 50% among population aged between 31-64 years old. In Chisinau municipality are registered the most number of accidents.

**Conclusions.** The results will contribute to develop preventive actions to reduce road crashes and injuries, and developing of an injury registry, which would generate complex data comparable with neighboring countries and with EU.

**Key words:** road injuries, motor vehicle crashes, risk factors, road safety, prevention.

## Introduction

Every year, 1.35 million people die in road accidents, and 50 million people suffer from various types of injuries [1]. About 90% of road crashes occur in low- and middle-income countries [2], being the leading cause of death among children and young adults aged between 15 to 29 years old [2, 3]. More than half of the total deaths caused by road traffic are among the vulnerable participants of the roads, such as: pedestrians, cyclists and motorcyclists [1, 2]. Placed on the 8<sup>th</sup> place after the main causes of death and according to the latest forecasts, risking to occupy the 5<sup>th</sup> place by 2030, road accidents are a global public health problem [1, 4]. According to the World Health Organization Report on Road Safety, it is mentioned that the problem of road safety is getting worse every year, causing enormous financial damage in medical treatment, healthcare and other forms of human suffering [1, 5].

At the global level, are set up 12 Voluntary Objectives on Global Road Performance focused on safety risk factors and service delivery mechanisms [6]. The Republic of Moldova is committed to reduce by 2030 the number of deaths and injuries caused by road accidents and ensuring access to safe, fair, accessible and sustainable transport systems for all, improving road safety, especially by expanding public transport networks, according to the sustainable development objectives (3 – Health and well-being and 11 – Sustainable cities and communities) adopted by the General Assembly of the United Nations in 2017

obiectivelor de dezvoltare durabilă (3 – Sănătate și bunăstare și 11 – Orașe și comunități durabile) adoptate de Adunarea Generală a Organizației Națiunilor Unite în 2017 [7]. Problema traumelor rutiere se reflectă în cadrul legislativ, normativ și metodologic al țării noastre, precum: Legea nr. 131 privind siguranța traficului rutier din 07 iunie 2007, Codul transporturilor rutiere nr. 150 din 17.07.2014, Regulamentului circulației rutiere aprobat prin Hotărârea Guvernului nr. 357 din 13.05.2009, Planul de acțiuni pentru implementarea Strategiei naționale pentru siguranța rutieră pentru anii 2011-2021, aprobat prin Hotărârea Guvernului nr. 972 din 21 Decembrie 2011, și Planul de acțiuni privind siguranța rutieră pentru anii 2020-2021, aprobat prin Hotărârea Guvernului nr. 39 din 29 Ianuarie 2020.

O analiză efectuată recent în paralel cu studiul de analiză și evaluare a indicatorilor profilului de sănătate privind starea de sănătate a populației din mun. Chișinău și a factorilor care o determină pentru perioada anilor 2004-2013 a scos în evidență faptul că accidentele rutiere se află pe locul II în mortalitatea populației prin principalele tipuri de traume și otrăviri [3]. Totodată se cunosc numeroși factori care contribuie la apariția accidentelor rutiere și traumelor rutiere [4, 8]. Printre cauzele traumatismului rutier literatura de specialitate remarcă încălcările regulilor de circulație în proporție de 34,3% din accidentele rutiere; intoxicații cu alcool – 13,9%, condițiile rutiere proaste – 11%, factorii meteorologici nefavorabili: gheață, ceață – 10,5%, iar disfuncționalitățile tehnice a vehiculului – în 6,5% din cazuri [1, 4]. Factorul uman rămâne cel mai important și reprezintă 50-90% din toate cauzele accidentelor [9, 10, 11].

Accentuarea problemei traumatismului ne-a determinat să evaluăm nivelul de răspândire și distribuție a acestora în țară și să propunem măsuri de promovare a comportamentului preventiv în rândul populației.

### Material și metode

A fost efectuat un studiu transversal retrospectiv cu elucidarea datelor statistice oficiale ale accidentelor rutiere pentru ultimii 3 ani (2018–2020) utilizând Sistemul informațional „Registrul de Stat al Accidentelor Rutiere” al Inspectoratului Național de Securitate Publică. Au fost analizate datele statistice oficiale privind indicatorii de morbiditate și mortalitate prin traumatisme rutiere și informațiile despre circumstanțele în care au avut loc accidentele de circulație, fiind utilizate următoarele variabile: datele demografice, tipul, cauzele, consecințele și distribuția lunară, săptămânală, intervalul de timp în zi, pe regiuni ale țării a accidentelor și traumelor rutiere. Date studiate au fost cu referire la persoanele cu vârsta mai mare de 18 ani care au suferit careva traumatisme sau au fost implicate într-un accident rutier pe parcursul perioadei de studiu în Republica Moldova. Pentru prelucrare și descriere a datelor obținute au fost utilizate metodele de cercetare mixte, precum, analizele descriptive, metodele epidemiologice și statistice, analiza comparativă în funcție de diferite criterii de evaluare.

[7]. The problem of road injuries is reflected in the legislative, normative and methodological framework of our country, such as: Law no. 131 on road traffic safety from June 7, 2007; Road Transport Code no. 150 from July 17, 2014; the Regulation of road traffic approved by the Government Decision no. 357 from May 13, 2009; the Action Plan for the implementation of the National Strategy for road safety for 2011-2021 approved by the Government Decision no. 972 from December 21, 2011; and the Action Plan on road safety for 2020-2021 approved by Government Decision no. 39 from January 29, 2020.

A recent analysis carried out aligned with the study of analysis and evaluation of health profile indicators on the health status of the population of Chisinau municipality and the factors which determine it for the period of 2004-2013 highlighted that road accidents are on the 2<sup>nd</sup> place in population mortality through the main types of injury and poisoning [3]. In spite of that, many factors are known which contribute to the occurrence of road accidents and road traffic injuries [4, 8]. Among the causes of road injuries, the literature notes violations of traffic rules in the proportion of 34.3% of road accidents; drink and drive – 13.9%, poor road conditions – 11%, unfavorable weather factors, such as: ice, fog - 10.5%, and technical dysfunctions of the motor vehicle – in 6.5% of cases [1, 4]. Nevertheless, the human factor remains the most important and represents 50-90% of all causes of accidents [9, 10, 11].

The severity of the road injury problem determined us to evaluate the level of their spread and its distribution within the country and to come up with measures of promoting the preventive behavior among the population.

### Material and methods

A retrospective cross-sectional study was performed highlighting the official statistical data on road accidents for the last 3 years (2018–2020) using the Informational System “State Register of Road Accidents” of the National Inspectorate of Public Safety. Official statistical data on road traffic morbidity and mortality indicators and information regarding the circumstances in which crashes occurred were analyzed, using the following variables: demographic data, type, causes, consequences, monthly, weekly, time interval during the day and regions of the country distribution of road accidents and injuries. The study population included in the study were referring to people over the age of 18 years old, who suffered any injuries or were involved in a car accident during the study period in the Republic of Moldova. Mixed research methods were used to process and describe the data obtained: such as descriptive analyzes, epidemiological and statistical methods, comparative analysis according to different evaluation criteria. Data processing was performed using Microsoft Excel and EPI Info 7.

### Results

The performed analysis based on the annual statistical data of road accidents provided by the National Inspectorate of Public Safety from the Informational System “State Register of

## Rezultate

Analiza efectuată în baza datelor statistice anuale ale accidentelor rutiere furnizate de către Inspectoratul Național de Securitate Publică din Sistemul Informațional „Registrul de Stat al Accidentelor Rutiere” evidențiază în perioada anilor 2018-2020 un caracter descendent, fiind înregistrată o descreștere cu: 23,9% față de numărul de accidente din traficul rutier, 17,3% față de numărul persoanelor decedate și cu 23,3% față de numărul persoanelor traumatizate. Totodată, comparând datele cu perioada analogică a anului precedent, se atestă o descreștere la toate compartimentele, după cum urmează cu: 24,7% la numărul de accidente înregistrate, cu 19,2% a persoanelor decedate și respective și cu 25% a persoanelor traumatizate (Figura 1). Făcând referință la gravitatea victimelor care au avut de suferit ca urmare accidentelor rutiere, pentru 2020 s-a constatat că din totalul persoanelor decedate și traumatizate- 2492 cazuri (a.p. 3308 cazuri) se înregistrează: 1534 traume ușoare (a.p. 2097 cazuri), 711 traume grave (a.p. 903 cazuri) și 244 decese (a.p. 274 cazuri).

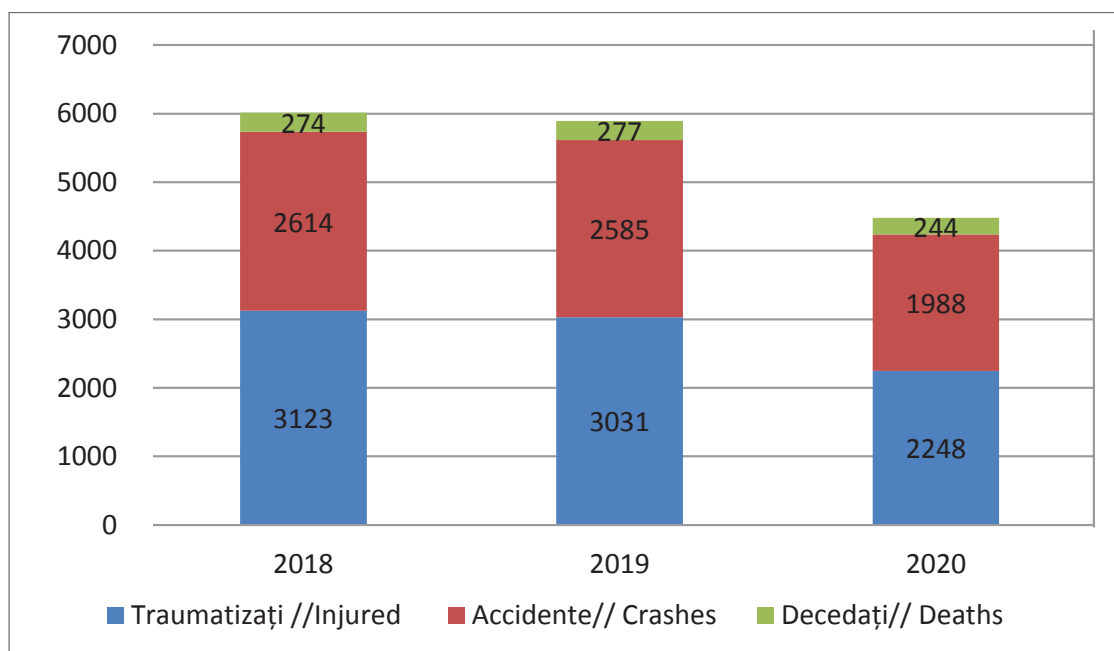
Principalele cauze ale accidentelor rutiere care au prevalat pe parcursul perioadei studiate au fost următoarele: viteza inadecvată, condițiile meteo, infrastructura rutieră, nerespectarea regulilor de circulație. Astfel, potrivit indicatorilor cu referire la cauza producerii accidentelor rutiere, ne arată că viteza neadecvată vizibilității, condițiilor și situației rutiere rămâne principala cauză care a dus la înregistrarea a 602 accidente în 2020 (în descreștere față de 2018 – 738 accidente înregistrate) cu decesul a 117 persoane (a.p. 93 persoane), ceea ce reprezintă cu 25,8% mai multe cazuri și traumatizarea altor 703 persoane (a.p. 760 persoane), fiind cu 7,5% mai puține cazuri.

Ierarhia cauzelor se modifică în funcție de mediul și de categoria de drum pe care s-a produs accidentul rutier. În perioada 2018-2019, pe drumurile naționale pe primul loc se situ-

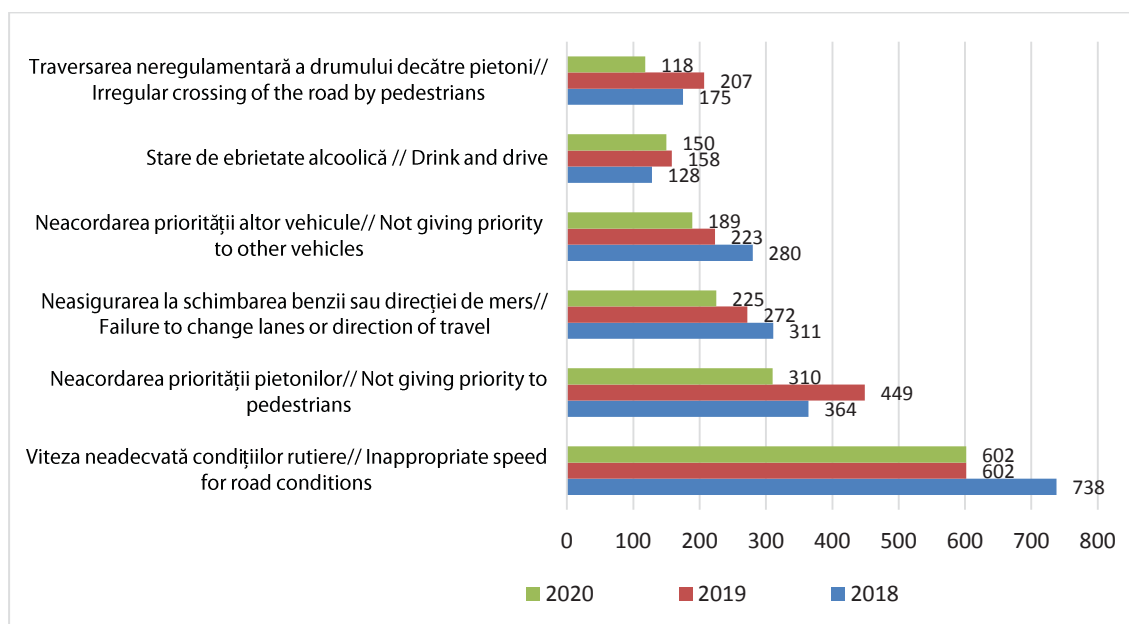
Road Accidents” shows a downward trend between the period of 2018-2020, being recorded a decrease of: 23.9% compared to the number of road traffic accidents, 17.3% compared to the number of deceased people and 23.3% compared to the number of injured people. Even so, comparing the data with the analogical period of the previous year, there is a decrease in all sections, as follows: 24.7% of the number of accidents recorded, 19.2% of the deceased and respective people and 25% of the people injured (Figure 1). Referring to the severity of the victims who suffered as a result of road accidents, for 2020 it was found that out of the total number of deaths and injured people – 2492 cases (p.y. 3308 cases) there are: 1534 minor injuries (p.y. 2097 cases), 711 serious injuries (p.y. 903 cases) and 244 deaths (p.y. 274 cases).

The main causes of road accidents that prevailed during the study period were the following: inadequate speed, weather conditions, road infrastructure, non-compliance with traffic rules. Thus, according to the indicators referring to the cause of road accidents, it shows us that the improper speed adaptation to visibility, conditions and road infrastructure remains the main cause which led to the registration of 602 accidents in 2020 (in decrease compared to 2018 – 738 accidents) with 117 death cases (p.y. 93 persons), which represents 25.8% more cases and injuring of other 703 persons (p.y. 760 persons), being by 7.5% less cases.

The hierarchy of causes changes depending on the environment and on the category of road on which the road accident occurred. Within the period of 2018-2019, on the first place on the national roads are the accidents caused by excessive speed, while on the local roads - not giving priority or pedestrians noncompliance with the traffic rules (Figure 2). Thus, speed, in both situations, not adapted to road conditions and exceeding the legal limit, is the main cause of accidents, with



**Fig. 1** Evoluția situației accidentare în perioada anilor 2018-2020.  
**Fig. 1** The evolution of the road accident cases during the period of 2018-2020.



**Fig. 2** Distribuția accidentelor rutiere după principalele cauze în perioada anilor 2018-2020.  
**Fig. 2** Distribution of road accidents according to the main causes during the period of 2018-2020.

cauză accidente provocate de viteza excesivă, iar pe drumurile locale- neacordarea priorității sau indisciplina pietonilor (Figura 2). Astfel că, viteza, sub cele două forme, neadaptată la condițiile de drum și cea peste limita legală, este principala cauză de accident, cu un procent de 24,6% din totalul accidentelor soldate traume. Constatăm că, 16 % dintre accidente sunt cauzate de neacordarea priorității pietonilor și circa 8,69 %, de neacordarea priorității altor vehicule; neasigurarea la schimbarea benzii sau a direcției de mers, ori virajul incorect a produs 11,25 % din accidente; 165 de accidente (ceea ce constituie 7,8%) sunt din culpa pietonilor care au traversat strada neregulamentar. Starea de ebrietate alcoolică, reprezintă ultima cauză de accident din topul prezentat, cu 6% din numărul total de accidente.

Totodată în perioada studiată (Figura 2) în descreștere este și neacordarea priorității pietonilor: de la 364 cazuri de accidente rutiere în 2018 la 310 cazuri în 2020, cu 11 decese (cu 8,3% cazuri față de a.p.) și 311 traumatisme (cu 31% cazuri față de a.p.). În descreștere față de anul precedent este și numărul de accidente cauzate de neasigurarea la schimbarea benzii sau direcției de mers (-17,3%), cât și neacordarea priorității altor vehicule (-14,8%). Din cauza stării de ebrietate alcoolică și adormire la volan au fost înregistrate 150 cazuri în 2020 (129 cazuri în 2018) care au dus la 22 decese, cu 40,5% mai puțin față de a.p. (37 cazuri) și traumarea a 179 de persoane, cu 1,15 mai puțin față de a.p. (181 cazuri). Un număr impunător de traume este cauzată din cauza traversării neregulamentare a drumului de către pietoni: 118 accidente cu 20 cazuri de deces și 102 persoane cu diverse traume.

Accidentele rutiere se pot solda și cu consecințe letale. Analiza comparativă a numărului de decese scoate în evidență următoarele cauze ce au generat creșterea acestora: șofatul în stare de ebrietate a generat 32 de decese în 2019, fiind atesta-

a percentage of 24.6% from the total accidents resulting with injuries. We find out that 16% of accidents are caused by not giving priority to pedestrians and about 8.69% by not giving priority to other vehicles; failure to change lanes or direction of travel, or incorrect cornering caused 11.25% of accidents; 165 accidents (which constitute 7.8%) are due to pedestrians who crossed the street improperly. Drinking behavior is the last cause of accident in the top presented, with 6% of the total number of accidents registered.

However, in the study period (Figure 2) the state of not allowing pedestrians priority is slowly decreasing: from 364 cases of road accidents in 2018 to 310 cases in 2020, with 11 deaths (with -8.3% cases compared to p.y.) and 311 injuries (with -31% cases compared to p.y.). The number of accidents caused the state of not being insured when changing lanes or driving directions (-17.3%), as well as not giving priority to other vehicles (-14.8%) is also decreasing compared to the previous year (p.y.). Due to the state of the alcohol level while driving and falling asleep at the wheel, 150 cases were registered in 2020 (129 cases in 2018) which led to 22 deaths, 40.5% less than p.y. (37 cases) and injuries among 179 persons with 1.15 less than p.y. (181 cases). An impressive number of injuries are caused due to the illegal crossing of the road by pedestrians: 118 accidents with 20 deaths and 102 persons with various types of injuries.

Road accidents can also result in fatal consequences. The comparative analysis of the number of deaths highlighted the following causes that generated their increase: drunk driving led to 32 deaths in 2019, which is an increase of 100% compared to 16 deaths in 2018; 17 pedestrians died as a result of the irregular crossing of the road, representing an increase of about 112%, compared to 8 deaths in the previous year; failure to ensure correct selection of lanes or incorrect steering

tă o ascendență de 100%, față de 16 decedați în anul 2018; 17 pietoni au decedat, ca urmare a traversării neregulamentare a drumului, atestând o creștere de circa 112%, în comparație cu 8 decedați în anul precedent; neasigurarea conducătorilor de vehicule în timpul preselecției benzilor de deplasare sau a virării incorecte, a cauzat decesul a 16 persoane, cu 77,7% mai mult față de aceeași perioadă a anului precedent, când au fost înregistrate 9 decese.

Potrivit datelor statistice cu privire la categoria accidentului și tipul acestuia, se constată în 2020 că cele mai multe persoane au decedat în urma accidentelor rutiere cu participarea unui vehicul – 97 decedați (a.p. 96) și implicarea vehiculelor și pietonilor – 90 decedați (a.p. 106). Referitor la tipul accidentului, s-a constatat că cel mai mare număr de accidente au fost comise ca urmare a 3 situații: ciocniri laterale (16,74%) – 331 (a.p. 460, -28,04%) accidente; tamponarea pietonilor aflați pe spațiile destinate circulației acestora (trotoare, marcaje etc.) (17,85%); și inversiune (11,85%) – 236 (a.p. 211, +11,85 %) accidente. Se constată și o creștere la tipul de accident rutier prin tamponarea ciclistului (5,09%) comparativ cu 2019.

Dinamica lunară a accidentelor rutiere pe parcursul perioadei studiate (Figura 3) constată că cele mai multe cazuri au fost înregistrate în luna august, având tendința de descreștere: august 2018 – 281 accidente rutiere; august 2019 – 271 accidente rutiere, august 2020 – 215 accidente rutiere.

Analiza dinamicii săptămânale a accidentelor rutiere (Figura 4) a scos în evidență că pe parcursul perioadei studiate cele mai multe accidente în 2020 au fost comise în zilele de luni – 300 cazuri și sîmbata – 297 cazuri. Comparativ cu perioada analogică a anului 2019, se identifică că, cel mai mare număr de accidente au fost comise în zilele de vineri și duminică a săptămânii – câte 398 de cazuri. Este de menționat că în 2018 – ziua cu cele mai multe accidente rutiere înregistrate – a fost

by drivers, caused 16 deaths, 77.7% more compared to the previous year, when 9 deaths were registered.

According to statistical data regarding the category and type of accident, we identify that in 2020 most of the death cases as a result of a road accidents with the participation of a single vehicle – 97 cases (p.y. -96 cases) and with the involvement of vehicles and pedestrians – 90 cases (p.y. -106 cases). Concerning the type of accident, it was found that the highest number of accidents were committed as a result of 3 situations: side collisions (16.74%) – 331 (p.y. 460 –28.04%) accidents; collision of pedestrians on the spaces intended for their traffic (sidewalks, markings etc.) (17.85%); and inversion (11.85%) – 236 (a.p. 211, +11.85%) accidents. There is also an increase in the type of road accident by bumping the cyclist (5.09%) compared to 2019.

The monthly distribution of road accidents during the studied period (Figure 3) emphasize that the most cases were registered in August, with a decreasing trend: August 2018 – 281 cases; August 2019 – 271 cases, August 2020 – 215 cases.

The weekly distribution of road accidents (Figure 4) during the study period, underline that most of the accidents in 2020 were committed on Mondays – 300 cases and on Saturdays – 297 cases. Compared to the analog period of 2019, it is identified that the highest number of accidents were committed on Fridays and Sundays – 398 cases each. It is worth mentioning that in 2018 - the day with the most road accidents registered – was Friday, and the most deaths and injured persons were registered on Sunday, while on Wednesday there was an increase in all the mentioned sections.

The data analysis referring to the number of road accidents according to the daily time interval (Figure 5) showed up a decreasing trend at all intervals; however, most of them are recorded between 16:00-18:00 (282 cases, compared to 375

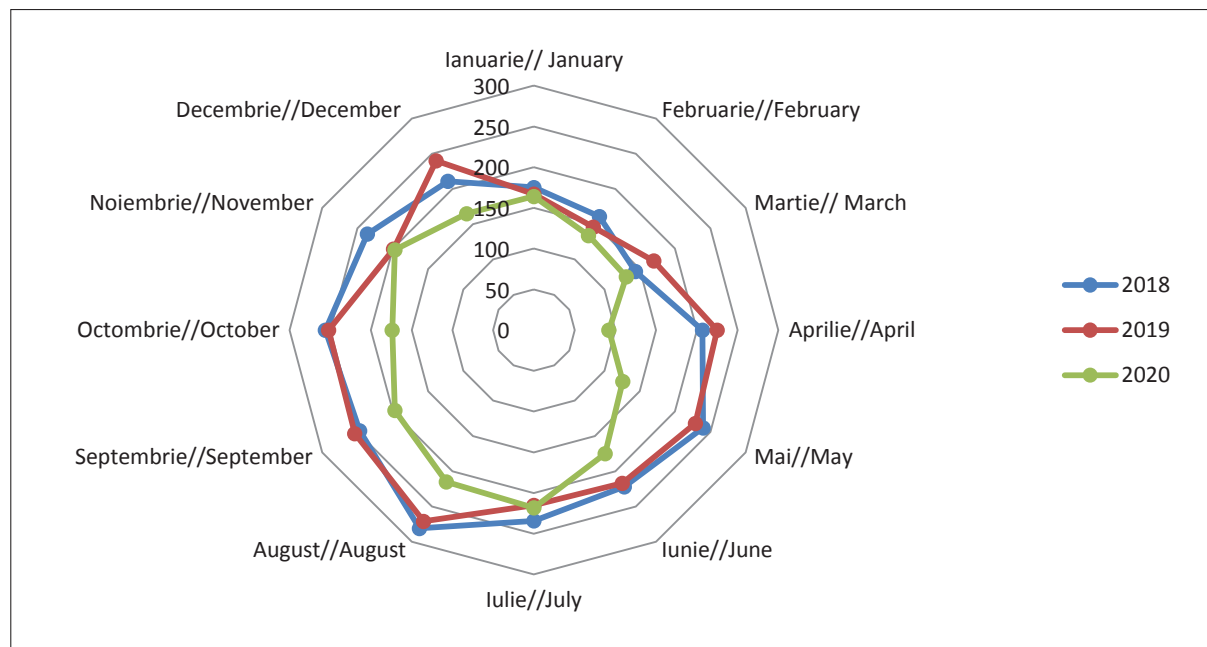
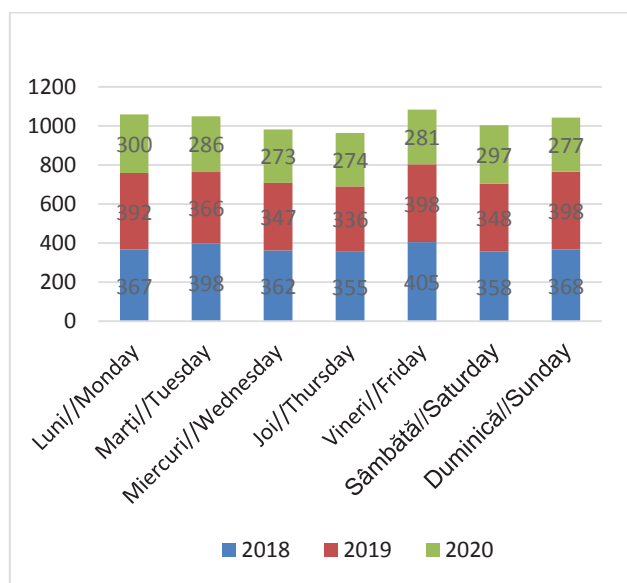


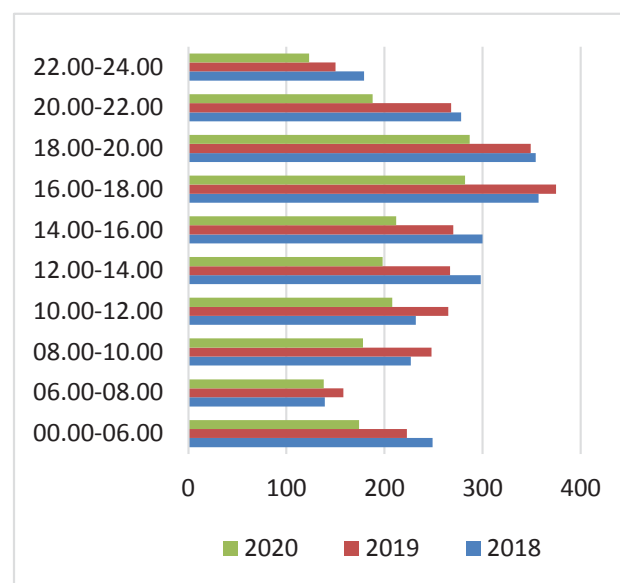
Fig. 3 Dinamica lunară a accidentelor rutiere în perioada anilor 2018-2020.

Fig. 3 Monthly dynamics of road accidents during the years 2018-2020.



**Fig. 4** Dinamica săptămânală a accidentelor rutiere în perioada anilor 2018-2020.

*Fig. 4 Weekly dynamics of road accidents during the years 2018-2020.*



**Fig. 5** Dinamica accidentelor rutiere în funcție de intervalul de timp al zilei în perioada anilor 2018-2020.

*Fig. 5 The dynamics of road accidents according to the daily time interval during the years 2018-2020/*

ziua de vineri, iar cele mai multe decese și persoane traumatizate înregistrate în ziua de duminică, pe când ziua de miercuri se atestă o creștere la toate compartimentele menționate.

Analiza datelor cu referire la numărul accidentelor rutiere în funcție de intervalul de timp al zilei (Figura 5) a scos în evidență că numărul acestora este în descreștere la toate intervalele; totuși cele mai multe dintre acestea se înregistrează în intervalul de timp 16:00-18:00 (282 cazuri, față de 375 cazuri a.p.) și 18:00-20:00 (287 cazuri, față de 349 cazuri a.p.). Intervalul de timp de la 12:00-14:00 se caracterizează printr-o ascendență a numărului de decese cu +53,85%, 20 decese în 2020 comparativ cu 13 cazuri în anul 2019. Intervalul de timp de la 18:00-20:00 cu un flux de trafic sporit de se caracterizează prin cele mai multe persoane traumatizate ca urmare a unui accident rutier (308 persoane traumatizate).

Cea mai afectată grupă de vârstă de pe urma unui accident rutier în perioada studiată, se constată a fi persoanele cu vârstă cuprinsă între 31 – 64 ani (122 persoane), iar 39 persoane decedate au avut vârsta de peste 65 ani (15,98%).

S-a studiat distribuția accidentelor rutiere pe plan național. Se constată o creștere esențială a numărului de accidente și a consecințelor acestora, față de perioada analogică a anului 2019 în mun. Chișinău (cu 39,37% din numărul total de accidente sau, ce corespunde a 797 accidente, în urma cărora 33 persoane au decedat, iar altele 894 s-au ales cu diferite traumatisme; față de 2019 – 44,77%, din numărul total de accidente produse pe teritoriul țării), Briceni, Cahul, Cimișlia, Orhei și Telenești. Cauzele majore fiind viteza neadecvată condițiilor rutiere, starea de ebrietate alcoolică și adormire la volan.

Rezultatele obținute, urmare a analizei după categoria accidentului rutier, stabilesc că cel mai frecvent pietonii au avut de suferit la traversarea regulamentară a drumului, și aflați pe

cases p.y.) and 18:00-20:00 (287 cases, compared to 349 cases p.y.). The daily time interval from 12: 00-4: 00 is characterized by an increase in the number of deaths by +53.85%, 20 deaths in 2020 compared to 13 cases in 2019. The daily time interval from 18:00-20:00 which has an increased flow of traffic is characterized by most cases of injuries as a result of a car accident (308 cases).

The most affected age group due to a road accident in the studied period, is found to be persons aged between 31-64 years old (122 cases), and 39 death cases among persons over 65 years old (15.98%).

The distribution of road accidents at the national level was studied. There is a significant increase in the number of accidents and their consequences, compared to the analog period of 2019 in Chisinau municipality (by 39.37% of the total number of accidents, which corresponds to 797 cases, as a result of which 33 people died, and another 894 cases with different types of injuries; compared to 2019 – 44.77% of the total number of accidents occurring in the country). It follows: Briceni, Cahul, Cimișlia, Orhei and Telenești. The major causes being also the inappropriate speed level to the road conditions, drink and drive, and falling asleep at the wheel.

The obtained results, following the analysis by road accident category, establish that the pedestrians are the most frequently suffered from the regular crossing of the road, and on the spaces intended for their traffic. However, it is found that the high number of people who died as pedestrians, occurred as a result of illegal crossing of the road.

## Discussion

Based on the performed analyses, we highlighted the most affected age group (31-64 years old). The literature shows



spațiile destinate circulației acestora. În același timp, se constată că numărul ridicat al persoanelor decedate în calitate de pietoni, au survenit ca urmare a traversării neregulamentare a drumului.

### Discuții

Reieșind din analiza datelor locale existente, am evidențiat segmentul de vîrstă cel mai afectat (31-64 ani). Literatura de specialitate evidențiază că victime ale traumatismului rutier cu consecințe letale, cel mai frecvent devin persoanele în vîrstă mijlocie, cu accidentare preponderentă a persoanelor de sex masculin sub influența băuturilor alcoolice [1, 3]. Republica Moldova se caracterizează printr-o mortalitate înaltă în urma accidentelor rutiere, cel mai vulnerabil grup în acest sens fiind bărbații în vîrstă de 20-29 și 50-59 ani; copiii și persoanele cu vîrstă de peste 50 de ani au o probabilitate mai mare de a deveni victime ale unei coliziuni, iar în grupa de vîrstă 15-39 ani au riscul mai mare de a deceda la volan sau fiind pasager al unei unități de transport [1, 12]. Potrivit profilului de țară privind siguranța rutieră [13], 81% din decesele și accidentele rutiere se înregistrează în grupele de vîrstă productive din punct de vedere economic (15-64 de ani). Aceste date accentuează necesitatea întreprinderii unor măsuri eficiente de reducere a morbidității și mortalității în urma accidentelor rutiere.

Printre principalii factorii de risc ale accidentelor rutiere care au prevalat pe parcursul perioadei studiate s-a constatat următorii: viteza inadecvată, neacordarea priorității pietonilor, condițiile meteo, infrastructura rutieră, nerespectarea regulilor de circulație, starea de ebrietate alcoolică. Factorul major, precum viteza excesivă influențează în mod direct riscul unui accident, precum și gravitatea rănilor și probabilitatea de deces care rezultă din acel accident; se estimează că 5-35% din totalul deceselor rutiere sunt raportate ca fiind legate de alcool [1, 8, 9].

Cu referire la distribuția lunară, analiza efectuată evidențiază luna august cu cele mai multe cazuri, distribuția săptămînală – ziua de luni și sîmbătă, iar distribuția în funcție de perioada zilei – intervalul de 16.00-20.00. Datele obținute denotă o variație schimbătoare, astfel că pentru perioada 2004 – 2013 [3], se înregistrează cele mai multe accidente în luna octombrie și un număr de decese semnificativ în lunile mai și septembrie; cele mai multe accidente, traume și decese în ziua de vineri; perioada de timp a zilei cu cele mai multe accidente și traume – între 12.00 și 20.00, iar cele mai multe decese între orele 18.00 și 6.00. Potrivit unei alte cercetări, cele mai puține decese au fost înregistrate în zilele de miercuri și marți, iar majoritatea deceselor înregistrate la fel între orele 16:00 și 22:00 [16]. Datele altei cercetări, au arătat că mortalitatea cauzată de traumatismele rutiere din țară în ultimii 8 ani a înregistrat cel mai înalt nivel în septembrie și iunie, iar cele mai puține decese au fost depistate în martie, pe când la Chișinău, cele mai multe decese au fost înregistrate în ianuarie, august și noiembrie [17].

Pietonii sunt cea mai vulnerabilă categorie de participanților la trafic, supuși unui risc mai mare de a suporta un trau-

that victims of road traffic with fatal consequences, most often become middle-aged people, with a predominance of injury among males under the influence of alcohol [1, 3]. The Republic of Moldova is characterized by a high mortality from road accidents, the most vulnerable group in this regard being men aged 20-29 years old and 50-59 years old; children and adults over the age of 50 years old are more likely to fall victim to a collision, and in the age group of 15-39 years old are at higher risk of dying behind the wheel or being a passenger in a transport unit [1, 12]. According to the country profile on road safety [13], 81% of road deaths and accidents occur among the economically productive age groups (15-64 years). These data emphasize the need for effective measures to reduce road accident morbidity and mortality.

Among the main risk factors for road accidents that prevailed during the study period were the following: inappropriate speed control, non-prioritization of pedestrians, weather conditions, road infrastructure, non-compliance with traffic rules, drink and drive behavior. The major factor, such as speeding, directly influences the risk of an accident, as well as the severity of injuries and the probability of death resulting from that accident; it is estimated that 5-35% of all road deaths are reported to be alcohol-related [1, 8, 9].

With reference to the monthly distribution, the analysis performed highlights the month of August with the most cases, the weekly distribution - Monday and Saturday, and the distribution depending on the period of the day – the interval of 16.00-20.00. The data obtained show a changing variation, so that for the period 2004-2013 [3], the most accidents are recorded in October and a significant number of deaths in May and September; most accidents, injuries and deaths on Fridays; the time of day with the most accidents and injuries – between 12.00 and 20.00, and most deaths between 18.00 and 6.00. According to another study, the fewest deaths were recorded on Wednesdays and Tuesdays, and most deaths were recorded between 16:00 and 22:00 [16]. The data of another research showed that the mortality caused by road injuries in the country in the last 8 years registered the highest level in September and June, and the fewest deaths were detected in March, while in Chisinau municipality, the most deaths were recorded in January, August and November [17].

Pedestrians are the most vulnerable category of road traffic users, being at a higher at risk of suffering a road injury. A pilot study in the country mentions that out of a total of 324 cases of road injuries aged between 0-91 years old, most people were drivers (36.1%), pedestrians (29.8%) and passengers (29.1%) [18]. According to another recent study in Poland, the authors mention that pedestrians are the most vulnerable road users and most at risk of death in road accidents, accounting for over 30% of all road accident deaths [19]. In Romania, the rates of accidents involving pedestrians are among the highest in all of Europe, the authors of the study highlight the negligence of drivers as one of the major causes of accidents involving pedestrians [20].

Therefore, our country needs to focus on reducing accidents and developing good data recording systems, thus contributing to increasing road safety. In order to have a general

matismul rutier. Un studiu pilot din țară, menționează că din totalul de 324 cazuri de vătămare rutieră cu vârsta cuprinsă între 0-91 ani, majoritatea persoanelor erau șoferi (36,1%), pietoni (29,8%) și pasageri (29,1%) [18]. Potrivit unui alt studiu recent în Polonia, autorii menționează că pietonii sunt cei mai vulnerabili utilizatori ai drumurilor și cei mai expuși riscului de deces în accidente rutiere, reprezentând peste 30% din totalul deceselor provocate de accidentele rutiere [19]. În România, ratele de accidente cu implicarea pietonilor sunt printre cele mai ridicate din toată Europa, autorii studiului evidențiază neglijența șoferilor ca una dintre cauzele majore în accidentele cu implicarea pietonilor [20].

Prin urmare, țara noastră trebuie să se concentreze pe reducerea accidentelor și dezvoltarea unor sisteme bune de înregistrare a datelor, astfel contribuind la creșterea siguranței rutiere. Pentru a avea sentimentul de siguranță în general în societate este necesar crearea condițiilor de securitate în traficul rutier pentru toate categoriile de participanți, reducerea numărului accidentelor în trafic și consecințelor grave ale acestora. Cauzele accidentelor trebuie identificate și analizate și este vital să se găsească măsuri adecvate de contracare. Sunt mai mult decât necesare acțiuni de îmbunătățire a prevenirii primare a traumatismelor rutiere și a consecințelor acestora, cu accent pe activități intersectoriale și dezvoltarea unor mecanisme eficiente asupra factorilor de risc identificați.

### Concluzii

1. Dinamica accidentelor rutiere, pe perioada studiată, a scos în evidență o ușoară tendință de micșorare a numărului total de accidente soldate cu victime și a persoanelor traumatizate în rezultatul producerii accidentelor de circulație.

2. Există o nevoie stringentă de a dezvolta în continuare acțiuni de prevenire a traumatismelor rutiere și de a se fortifica parteneriatul multidisciplinar, și anume între instituțiile medicale, poliție, asistența medicală urgentă, instituțiile educaționale și organizațiile nonguvernamentale în dezvoltarea și implementarea unei strategii pe termen lung cu scopul de a contribui la reducerea numărului de accidente la nivel național.

3. O importanță majoră are și elaborarea unui registru de date specifice domeniului prevenirii și controlului accidentelor comparabil cu țările vecine.

### Declarația de conflict de interese

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

### Contribuția autorilor

CS a elaborat ipoteza și designul studiului și a realizat analiza statistică a datelor. AP și CSA a acumulat materialul primar, a analizat datele statistice. CS și CS a avut o contribuție intelectuală semnificativă în interpretarea datelor și discutarea rezultatelor. Toți autorii au citit și aprobat versiunea finală a manuscrisului.

sense of safety in the society, it is necessary to create safety conditions in road traffic for all categories of participants, reducing the number of traffic accidents and their serious consequences. The causes of accidents need to be identified and analyzed and it is vital to find appropriate countermeasures. More than necessary action is needed to improve the primary prevention of road injuries and their consequences, with a focus on cross-sectoral activities and developing effective mechanisms on the identified risk factors.

### Conclusions

1. The dynamics of road accidents, during the studied period, highlighted a slight tendency of decrease from the total number of accidents with victims and injured persons as a result of traffic accidents.

2. There is an urgent need to further develop actions to prevent road injuries and to strengthen the multidisciplinary partnership, namely between healthcare institutions, police, emergency healthcare, educational institutions and non-governmental organizations in developing and implementing a long-term strategy in order to help reduce the number of accidents at national level.

3. The development of a register with specific data in the field of road traffic prevention and control comparable to neighboring countries is also of major importance.

### Declaration of conflict of interest

Authors declare that there is no conflict of a financial or non-financial nature in connection with this research.

### Authors' contribution

CS developed the hypothesis and design of the study and performed the statistical analysis of the data. AP and CSA accumulated the primary material, analyzed the statistical data. CS and CS had a significant intellectual contribution in interpreting the data and discussing the results. All authors read and approved the final version of the manuscript.

## Referințe / references

1. Global Status Report on Road Safety. World Health Organisation. 2018; 20. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565684> (Accessed 10 July 2021).
2. Sanyang E., Peek-Asa C., Bass P. *et al.* Risk factors for road traffic injuries among different road users in the Gambia. *J Environ Public Health*, 2017; 2017: 1-10.
3. Cociu S. Unele aspecte ale traumatismelor rutiere în rândul populației adulte din municipiul Chișinău. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău, 2019, nr. 4 (82): 143-147. ISSN 1729-8687.
4. Cociu S. Environmental risk factors related to road traffic crashes. *Arta Medica*, Chișinău, 2020; nr. 4 (77). Ediție specială. p 93-97. ISSN 1810-1859.
5. Vipin N., Rahul T. Road traffic accident mortality analysis based on time of occurrence: Evidence from Kerala, India. *Clin Epidemiol Glob Heal* [Internet]. Elsevier B.V.; 2021;11:100745. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2021.100745>.
6. WHO. WHO-12 Global Road Safety Performance Targets 2017 [Internet]. Glob. ROAD Saf. Perform. TARGETS. 2017. Available from: [https://www.who.int/violence\\_injury\\_prevention/road\\_traffic/12GlobalRoadSafetyTargets.pdf?ua=1](https://www.who.int/violence_injury_prevention/road_traffic/12GlobalRoadSafetyTargets.pdf?ua=1) (Accessed 10 July 2021).
7. Sustainable development goals, National Bureau of Statistics of the Republic of Moldova. Available from: <https://statistica.gov.md/pageview.php?!=en&id=6306&idc=605> (Accessed 10 July 2021)
8. Uhegbu U., Tight M. Road user attitudes and their reported behaviours in Abuja, Nigeria. *Sustainability*, 2021; 13, 4222. <https://doi.org/10.3390/su13084222>.
9. Bucsuházy K., Matuchová E., Zůvala R., Moravcová P., Kostíková M., Mikulec R. Human factors contributing to the road traffic accident occurrence. *Transportation Research Procedia*, 2020; 45, 555-561. DOI: 10.1016/j.trpro.2020.03.057.
10. Petridou E., Moustaki M. Human factors in the causation of road traffic crashes. *Eur J Epidemiol*, 2000; 16: 819-826. <https://doi.org/10.1023/A:1007649804201>.
11. Allnutt M. Human factors in accidents. *Qual Saf Health Care*, 2002; 11: 369-375
12. Bargan N. Mortalitatea cauzată de accidentele rutiere în Republica Moldova. *Analele institutului național de cercetări economice*, 2016, Ediția a VII-a / nr. 1
13. Road Safety in Moldova, Traffic accidents, crash, fatalities & injury statistics, Global Road Safety Facility. Available from: <https://www.roadsafetyfacility.org/country/moldova>.
14. Lacey J., Kelley-Baker T., Berning A., Romano E., Ramirez A., Yao J. *et al.* Drug and alcohol crash risk: a case-control study. report no. DOT HS 812 355). 2016 (December). Washington, DC: National Highway Traffic Safety Administration.
15. Driver Distraction. Driver Distraction. CRC Press. 2008. <https://doi.org/10.1201/9781420007497>.
16. Cazacu-Stratu A., Cociu S., Cebanu S., Racu M., Deleu R. Particularitățile deceselor rezultate în urma accidentelor rutiere în rândul copiilor și al adolescenților. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*, 2019; 4 (82): 126-129. ISSN 1729-8687.
17. Cazacu-Stratu A., Cociu S. Road traffic injuries among children and adults in the Republic of Moldova. *Inj. Prev.*, 2021; 27 (Suppl. 2): A1-A79. Available from: [https://injuryprevention.bmj.com/content/27/Suppl\\_2/A11.2.citation-tools](https://injuryprevention.bmj.com/content/27/Suppl_2/A11.2.citation-tools)
18. Cociu S. Road traffic injuries surveillance – a pilot study in the Republic of Moldova. Abstract book: 8th International medical Congress for students and young doctors MedEspera, 2020; pag. 301-302. ISBN 978-9975-151-11-5.
19. Budzyński M., Gumińska L., Jeliński Ł., Kieć M. Pedestrian safety in road traffic in Poland. IOP 2017, Conference Series Materials Science and Engineering, 245(4): 042064. DOI: 10.1088/1757-899X/245/4/042064
20. Hamann C., Peek-Asa C. Epidemiology of pedestrian – MVCs by road type in Cluj, Romania. *Inj Prev*. 2015; 21: 84-90.



ARTICOL ORIGINAL

## Rezistența *Mycobacterium tuberculosis* la Linezolid – mutații asociate și factori de risc: studiu transversal, retrospectiv, analitic

Elena Chesov<sup>1,3,4</sup>, Nelly Ciobanu<sup>1,2</sup>, Dumitru Chesov<sup>1,3,4</sup>,  
Christoph Lange<sup>3,4,7-9</sup>, Jan Heyckendorf<sup>3,4,7</sup>,  
Matthias Merker<sup>5,6</sup>, Valeriu Crudu<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>2</sup>Institutul de Ftiziopneumologie Chiril Draganiuc, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>3</sup>Centrul German pentru Cercetarea Infecțiilor (DZIF), Partner site Hamburg-Lübeck-Borstel-Riems;

<sup>4</sup>Boli infecțioase clinice, Centrul de cercetare Borstel, Borstel Germania;

<sup>5</sup>Centrul național și supranațional de referință pentru micobacterii, Centrul de cercetare Borstel, Borstel Germania;

<sup>6</sup>Micobacteriologie moleculară și experimentală, Centrul de Cercetare Borstel, Borstel, Germania;

<sup>7</sup>Medicină respiratorie și sănătate internațională, Universitatea din Lübeck, Lübeck, Germania;

<sup>8</sup>Departamentul de Medicină, Universitatea din Umeå, Umeå, Suedia;

<sup>9</sup>Programul Global TB, Colegiul de Medicină Baylor și Spitalul de copii Texas, Houston, TX, SUA.

Data primirii manuscrisului: 20.08.2021  
Data acceptării spre publicare: 05.09.2021

### Autor corespondent:

Elena Chesov, asistent universitar  
Catedra de biologie moleculară și genetică umană  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”  
str. Ștefan cel Mare și Sfânt 165, Chișinău, Republica Moldova, MD 2004  
e-mail: elena.chesov@usmf.md

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

La ora actuală sunt descrise mai multe mutații în genele rplC și rrl asociate cu rezistența *M. tuberculosis* la linezolid. Cu toate acestea, corelațiile genetice nu sunt bine cunoscute pentru toate tulpinile rezistente la linezolid, în special lipsesc datele despre tulpinile izolate de la bolnavii de tuberculoză din țările cu povară înaltă de tuberculoză multidrog rezistentă (TB-MDR) din Europa de Est. De asemenea, există date foarte limitate cu privire la factorii de risc clinici și microbiologici asociați cu rezistența la linezolid în tulpinile de *M. tuberculosis*.

### Ipoteza de cercetare

La majoritatea tulpinilor de *M. tuberculosis* izolate de la pacienții cu expunere anterioară la linezolid din țările cu povară înaltă de TB-MDR, rezistența la linezolid este determinată de un set limitat de mutații în genele rplC și rrl. Gestionarea clinică

ORIGINAL ARTICLE

## Linezolid resistance of *Mycobacterium tuberculosis* – associated mutations and risk factors: cross-sectional retrospective analytical study

Elena Chesov<sup>1,3,4</sup>, Nelly Ciobanu<sup>1,2</sup>, Dumitru Chesov<sup>1,3,4</sup>,  
Christoph Lange<sup>3,4,7-9</sup>, Jan Heyckendorf<sup>3,4,7</sup>, Matthias  
Merker<sup>5,6</sup>, Valeriu Crudu<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

<sup>2</sup>Chiril Draganiuc Phthisiopneumology Institute, Chisinau, Republic of Moldova;

<sup>3</sup>German Centre for Infection Research (DZIF), Partner site Hamburg-Lübeck-Borstel-Riems;

<sup>4</sup>Clinical Infectious Diseases, Research Center Borstel, Borstel Germany;

<sup>5</sup>National and Supranational Reference Center for Mycobacteria, Research Center Borstel, Borstel Germany;

<sup>6</sup>Molecular and Experimental Mycobacteriology, Research Center Borstel, Borstel, Germany;

<sup>7</sup>Respiratory Medicine & International Health, University of Lübeck, Lübeck, Germany;

<sup>8</sup>Department of Medicine, Umeå University, Umeå, Sweden;

<sup>9</sup>Global TB Program, Baylor College of Medicine and Texas Children's Hospital, Houston, TX, USA.

Manuscript received on: 18.08.2021  
Accepted for publication: 05.09.2021

### Corresponding author:

Elena Chesov, university assistant  
Chair of molecular biology and human genetics  
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy  
165, Ștefan cel Mare și Sfânt, Chisinau, Republic of Moldova, MD 2004  
e-mail: elena.chesov@usmf.md

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

Several mutations in rplC and rrl genes have been shown to be associated with linezolid resistance in *M. tuberculosis*. However genetic correlates in all linezolid resistant strains are not well understood, particularly there are missing data on clinical isolates from high multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) burden countries from Eastern Europe. As well there are very limited data on clinical and bacterial risk factors associated with emergency of linezolid resistance in *M. tuberculosis* clinical isolates.

### Research hypothesis

In most of the *M. tuberculosis* strains isolated in patients with previous exposure to linezolid in high MDR-TB burden countries, resistance to linezolid is determined by a limited sets of mutations in rplC and rrl genes. Clinical mismanagement

defectuoasă a cazurilor de TB-MDR în țările cu povară înaltă de tuberculoză și resurse limitate ar putea contribui la apariția de noi tulpini rezistente la linezolid.

#### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

S-a demonstrat că în regiunile cu povară înaltă a TB-MDR, cum este Republica Moldova, la majoritatea pacienților TB-MDR rezistența la linezolid este asociată cu un set de câteva mutații în genele *rplC* și *rrl*. De asemenea, s-a stabilit rolul critic al regimurilor terapeutice suboptimale în apariția rezistenței la linezolid a tulpinilor de *M. tuberculosis*.

## Rezumat

**Introducere.** Linezolidul (LNZ) este unul dintre principalele medicamente utilizate în tratamentul tuberculozei multidrog-rezistente (TB-MDR). La moment determinantele genetice asociate cu rezistența la LNZ nu sunt pe deplin caracterizate. Scopul studiului a fost de a descrie mutațiile asociate cu rezistența la LNZ prin aplicarea secvențierii întregului genom (WGS) și evaluarea factorilor de risc asociați cu rezistența la LNZ pe un set de tulpini de *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) izolate de la bolnavii de TB-MDR din Republica Moldova.

**Material și metode.** A fost realizat un studiu retrospectiv transversal pe un set de tulpini de MTB preluate din biobanca Laboratorului Național de Referință în Microbiologia Tuberculozei (LNRM). Au fost identificate toate tulpinile MTB stocate în perioada 2017-2018, obținute din sputa pacienților cu TB-MDR, care au administrat LNZ în schema de tratament pe parcursul ultimilor doi ani, indiferent de durata administrării LNZ. Au fost considerate eligibile pentru studiu doar tulpinile MTB izolate de la pacienții cu o expunere cumulativă la LNZ mai mare de 30 de zile. Datele WGS ale tulpinilor de MTB incluse în studiu au fost comparate cu rezultatele testelor fenotipice de sensibilitate pe medii lichide pentru 3 concentrații de LNZ (0,5 mg/L; 1,0 mg/L; 2,0 mg/L). Caracteristicile clinice ale pacienților din studiu au fost preluate din Registrul național electronic al bolnavilor cu TB (SIME-TB). Regresia logistică multiplă a fost efectuată pentru a determina factorii de risc pentru rezistența la LNZ.

**Rezultate.** 52/74 (70,3%) tulpini MTB au fost incluse în studiu, dintre acestea 15 (28,8%) au fost fenotipic rezistente la LNZ, dintre care în cazul a 12/52 (23,1%) tulpini a fost găsită o corelație genotipică cu rezistența la LNZ. În 8 cazuri au fost găsite mutații în gena *rplC* (460T>C). În alte 4 cazuri, au fost identificate mutații în gena *rrl* (2746G>A; 2814G>T; 2810A>C; 2270G>T). S-a determinat o asociere semnificativă între rezistența la LNZ și numărul de medicamente active din regimul de tratament TB-MDR (OR 0,23; 95%CI -0,03 - 0,70;  $p = 0,04$ ). O asociere mai slabă s-a stabilit cu numărul de doze de LNZ administrate anterior (OR 1,01; 95%CI 1,004-1,03;  $p = 0,03$ ).

**Concluzii.** La majoritatea tulpinilor de MTB studiate, rezistența la LNZ a fost asociată cu mutații în genele *rrl* și *rplC*. Numărul insuficient de medicamente active în regimul de tratament al TB-MDR crește șansele de apariție a rezistenței la LNZ.

**Cuvinte-cheie:** tuberculoză, WGS, rezistența la linezolid, factori de risc.

of the MDR-TB cases in resource limited high burden MDR-TB countries might contribute to the emergency of new linezolid resistant strains.

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

We have proved that in high MDR-TB burden setting as Republic of Moldova a set of a few mutations in *rplC* and *rrl* genes are associated with linezolid resistance in most of the MDR-TB patients. As well we shown the critical role of suboptimal MDR-TB treatment regimen for the emergence of linezolid resistance in this setting.

## Abstract

**Introduction.** Linezolid (LNZ) is one of the main drugs used for multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) treatment. Genetic targets associated with resistance to LNZ are not fully characterized. The aim of the study was to describe mutations associated with LNZ resistance by applying whole genome sequencing (WGS) and to assess the risk factors for LNZ resistance in a set of *M. tuberculosis* clinical isolates from the Republic of Moldova.

**Material and methods.** We conducted a retrospective cross-sectional study on a set of MTB isolates retrieved from the biobank of National Reference Laboratory for Tuberculosis Microbiology (NRLM). We identified all sputum culture isolates stored during 2017-2018, obtained from adult MDR-TB patients who had LNZ as part of their MDR-TB treatment at any time during two years before the collection corresponding sputum sample. Only isolates from patients with a cumulative exposure to LNZ longer than 30 days were considered eligible for the study. We performed WGS of the MTB strains and compared these results with liquid culture-based susceptibility tests on 3 concentrations of LNZ (0.5 mg/L; 1.0 mg/L; 2.0 mg/L). The clinical characteristics of the study patients were retrieved from the National TB Data Base (SIME-TB). The multiple regression analysis was performed to assess risk factors for LNZ resistance.

**Results.** 52/74 (70,3%) isolates were included into the study of them 15 (28,8%) were phenotypically LNZ resistant. However only in 12/52 (23,1%) isolates genotypic correlates of LNZ resistant was found. In 8 cases mutations were detected in the *rplC* gene (460T>C). In other 4 cases the identified mutation implied *rrl* gene (2746G>A; 2814G>T; 2810A>C; 2270G>T). In a multivariate logistic regression model, significant association between LNZ resistance and the number of the active drugs in the MDR-TB treatment regimen (OR 0,23; 95%CI 0,03 - 0,70;  $p = 0,04$ ) was found. A weaker association was found with the number of the previously taken LNZ doses (OR 1,01; 95%CI 1,004 - 1,03;  $p=0,03$ ).

**Conclusions.** In most of the studied MTB isolates LNZ resistance was associated with mutations in the *rrl* and *rplC* genes. A reduce number of the active drugs in the LNZ containing treatment regimen increase the chance of LNZ resistance emergence.

**Key words:** tuberculosis, WGS, linezolid resistance, risk factors.

## Introducere

Tuberculoza (TB) este o cauză majoră de morbiditate și mortalitate la nivel mondial [1]. Chiar dacă tuberculoza este considerată o boală care poate fi vindecată, rata succesului terapeutic la pacienții cu tuberculoză se reduce dramatic atunci când boala este cauzată de tulpini de MTB cu rezistență multiplă la medicamente (MDR), adică tulpini rezistente la două dintre cele mai puternice medicamente antituberculoase, izoniazida și rifampicina [2]. Pentru a îmbunătăți rezultatele tratamentului TB-MDR, în ultimii ani au fost introduse în practica clinică câteva medicamente antituberculoase. Printre acestea linezolidul, derivat al oxazolidinonei, care a fost recent clasificat de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) ca medicament din grupa A pentru tratamentul TB-MDR [3]. Aceasta implică utilizarea linezolidului la toți pacienții cu TB-MDR la care tulpina de MTB nu este rezistentă față de acest medicament. Rata rezistenței la linezolid în tulpinile de MTB izolate în condiții clinice variază considerabil în studiile publicate până în prezent [4]. Răspândirea în continuare a tulpinilor rezistente la linezolid ar putea limita utilizarea acestui medicament pe viitor. Până în prezent, au fost propuse două potențiale determinante ale apariției rezistenței la linezolid la tulpinile de MTB. Prima este dată de faptul că biodisponibilitatea linezolidului este frecvent redusă din cauza toxicității mitocondriale, ceea ce duce la o expunere suboptimală la medicament și la generarea mutațiilor rezistente [5]. Cea de a doua este condiționată de opțiunile terapeutice frecvent limitate în cazurile de TB-MDR, circumstanțe în care linezolidul poate fi parte a unui regim terapeutic suboptimal, cu creșterea riscului de dobândire a rezistenței [6]. Aceștia, precum și alți factori de risc microbiologici și clinici pentru rezistența la linezolid necesită a fi evaluați. De asemenea, corelațiile genotipice ale rezistenței la linezolid nu sunt complet cunoscute și necesită a fi studiate în continuare. În special, sunt puține datele referitoare la tulpinile de MTB izolate de la bolnavii din țările cu povară înaltă de TB-MDR din Europa de Est.

Republica Moldova este o țară est-europeană cu povară înaltă de TB-MDR, având una dintre cele mai mari rate de MDR în rândul cazurilor noi de retratament a TB [1]. Recent, Protocolul clinic național „Tuberculoza la adult” a fost revizuit și ajustat la recomandările OMS recente, inclusiv în ceea ce privește utilizarea linezolidului la pacienții cu TB-MDR [3]. Astfel, utilizarea linezolidului se extinde progresiv în acest context. Pentru o utilizare clinică mai eficientă a medicamentului deosebit de importante sunt datele privind mecanismele genetice de dobândire a rezistenței la linezolid cât și factorii de risc asociați acesteia. În studiul dat ne-am propus să descriem spectrul mutațiilor asociate cu rezistența la linezolid și să evaluăm factorii de risc potențial asociați cu rezistența la linezolid pe un set de tulpini MTB-MDR izolate de la pacienții din Republica Moldova cu expunere terapeutică anterioară la linezolid.

## Material și metode

A fost efectuat un studiu retrospectiv transversal pe un set de tulpini MTB preluate din biobanca Laboratorului Național

## Introduction

Tuberculosis (TB) is among the leading causes of morbidity and mortality worldwide [1]. Even if TB is considered in principle a curable disease, the rate of positive treatment outcome in TB patients is dramatically reduced when the disease is caused by the multi drug resistant (MDR) *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) strains, i.e. strains resistant to two most potent antituberculosis drug, isoniazid and rifampicin [2]. To improve MDR-TB treatment outcome a few new and repurposed TB drugs have been introduced into the clinical practice during the last years. Among them linezolid, an oxazolidinone, has been recently recommended by World Health Organization (WHO) as a group A drug for the treatment of MDR-TB [3]. That implies its use in all MDR-TB patients in whom MTB strain is not resistant to linezolid. A variable rate of linezolid resistant MTB strains have been reported in clinical isolates until now [4]. Further spread of linezolid resistant strains could limit the use of this drug in the upcoming future. Two potential risk factors leading to linezolid resistance have been hypothesized so far. First, linezolid dosing is frequently reduced due to mitochondrial toxicity, leading to suboptimal drug exposure and subsequent selection of resistant mutant [5]. Second, there are limited treatment options for MDR-TB and linezolid may be added to an inadequate regimen, increasing the risk of resistance acquisition [6]. These as well as other microbiological and clinical risk factors associated with the linezolid resistance should be explored. As well the genotypic correlates of linezolid resistance are not completely characterized and need further assessment. Particularly are limited the data on clinical isolates from high MDR-TB burden Eastern European countries.

Republic of Moldova is a high MDR-TB burden Eastern European country with one of the highest rates of MDR among new a retreated TB cases [1]. Recently the Moldovan National TB Protocol has been revised and adjusted to the latest WHO treatment guidelines, inclusively regarding the use of linezolid in MDR-TB patients [3]. Thus, the use of linezolid extends progressively in this setting. Data on linezolid genetic mechanisms and risk factors associated with resistance acquisition on isolates from this setting will be helpful for a more efficient clinical use of the drug. In the present study we aimed to describe the spectrum mutations associated with linezolid resistance and to assess potential risk factors associated with resistance to linezolid on a set of clinical MDR-MTB isolates from patients with previous therapeutical exposure to linezolid from the Republic of Moldova.

## Material and methods

We conducted a retrospective cross-sectional study on a set of MTB isolates retrieved from the biobank of National Reference Laboratory for Tuberculosis Microbiology (NRLM). At the NRLM's biobank we identified all sputum culture isolates stored during 2017-2018, obtained from adult MDR-TB patients who had linezolid as part of their MDR-TB treatment at any time during two years before the collection correspond-

de Referință în Microbiologia Tuberculozei (LNRM). Au fost identificate toate tulpinile de MTB izolate și stocate în perioada 2017-2018 în biobanca LNRM, obținute din sputa pacienților adulți cu TB-MDR, care au administrat linezolid în schema de tratament în orice perioadă, pe parcursul ultimilor doi ani (Figura 1). Au fost considerate eligibile pentru studiu doar tulpinile MTB izolate de la pacienții cu expunere cumulativă la linezolid mai mare de 30 de zile. De la fiecare pacient eligibil a fost inclusă doar o singură tulpină de MTB izolată din spută.

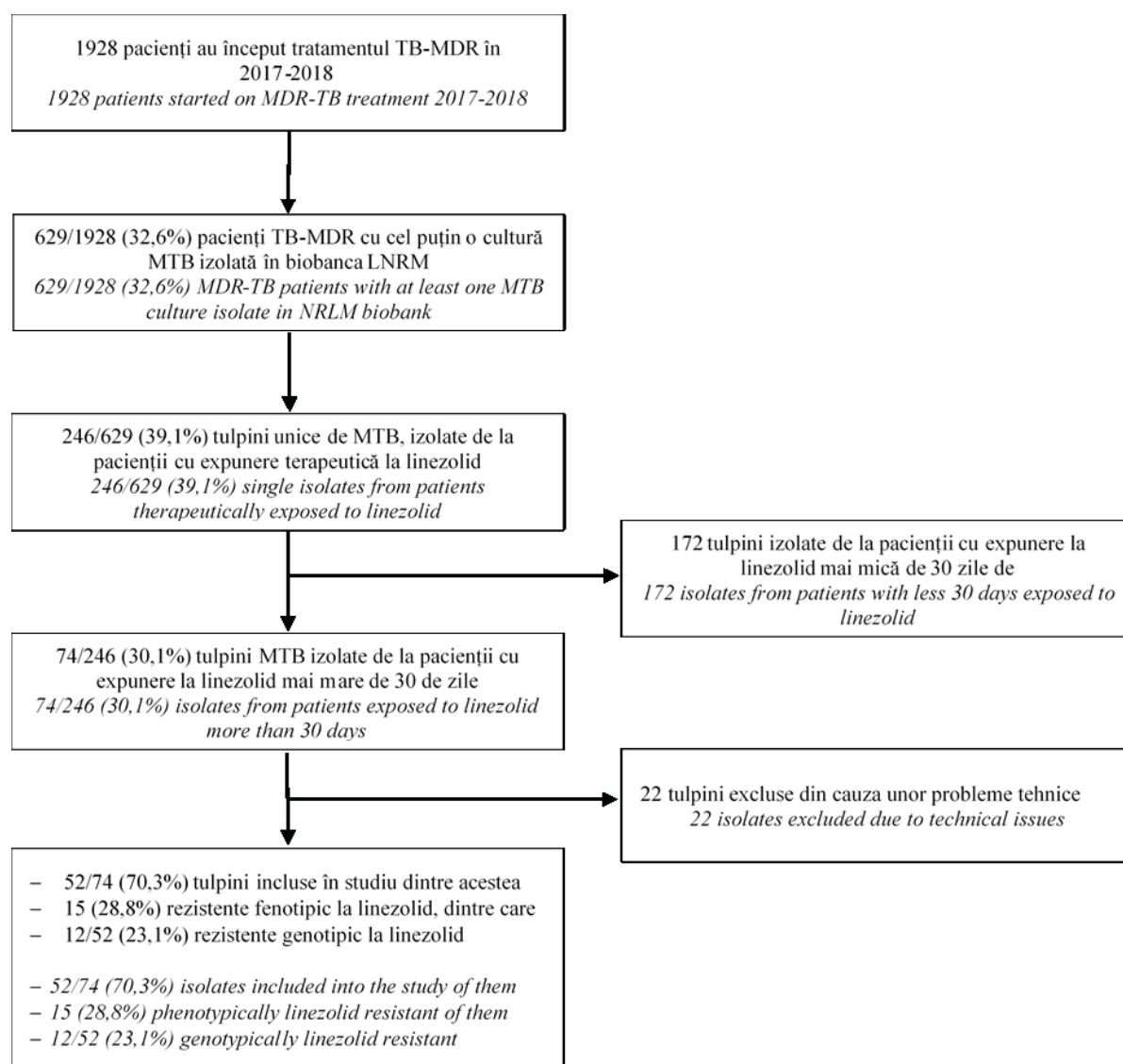
Toate tulpinile MTB incluse în studiu au fost reînsămânțate, cu extragerea ulterioară a ADN-ului și secvențierea întregului genom.

Caracteristicile demografice și clinice ale pacienților, din

ing sputum sample (Figure 1). Only isolates from patients with a cumulative exposure to linezolid longer than 30 days were considered eligible for the study. From each eligible patients only one sputum isolate was included.

All retrieved isolates were regrown, the MTB DNA were extracted and sequenced using whole generation sequencing.

Demographic and clinical characteristics of the patients, whose sputum culture isolates were included in the study, as well the details about their therapeutical exposure to linezolid was retrieved for the National Electronic TB Database (SIME-TB). Also, from SIME-TB were retrieved the data on phenotypic drug susceptibility test (DST) of the included isolates assessed at the time of isolate storage in the biobank.



**Fig. 1** Design-ul studiului.

Notă: MDR-TB – tuberculoza multirezistentă, LNRM – Laboratorul Național de Referință în Microbiologia Tuberculozei, MTB – *Mycobacterium tuberculosis*.

**Fig. 1** Study flowchart.

Note: MDR-TB – multidrug-resistant tuberculosis, NRLM – National Reference Laboratory for Tuberculosis Microbiology, MTB – *Mycobacterium tuberculosis*.

sputa cărora au fost izolate tulpinile de MTB incluse în studiu, precum și detaliile privind expunerea terapeutică la linezolid au fost preluate din Registrul național electronic al bolnavilor TB (SIME-TB). De asemenea, din SIME-TB au fost preluate datele privind testul fenotipic de sensibilitate la medicamente (DST) în bază de cultură al tulpinilor incluse, evaluat la momentul stocării tulpinilor în biobancă.

#### *Colectarea tulpinilor MTB*

LNRM este un laborator de nivelul trei care realizează toate tipurile de teste microbiologice pentru diagnosticul infecției cu MTB. LNRM face parte din Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” (IFP), o instituție medicală de nivel terțiar, care oferă asistență medicală pentru pacienții cu tuberculoză și alte boli respiratorii non-TB. Astfel, LNRM asigură tot spectrul de teste microbiologice pentru diagnosticul TB la pacienții consultați și/sau internați la IFP. De asemenea, LNRM asigură creșterea și izolarea culturii MTB din sputa pacienților și testarea sensibilității fenotipice, pentru un spital de TB de nivel secundar din Chișinău și pentru cabinetele TB din Chișinău și din zona de sud a țării. La fel, asigură evaluarea controlului calității pentru trei laboratoare regionale de TB existente în țară. Din totalul probelor procesate în mod curent la LNRM, culturile pozitive izolate din spută și procesate în scop de diagnostic sunt de obicei stocate în biobancă. De asemenea, o parte din culturile pozitive efectuate pentru urmărirea tratamentului sunt stocate în biobancă, în deosebi în cazul pacienților cu tuberculoză, care nu reușesc să obțină conversia culturii.

#### *Teste microbiologice*

Toate probele preluate din biobancă și incluse în studiu au fost reînsămânțate pe medii solide (Löwenstein-Jensen) în conformitate cu recomandările tehnice ale OMS [7]. Pentru toate tulpinile de MTB reînsămânțate, a fost efectuată testarea sensibilității fenotipice pentru concentrațiile de linezolid: 0,5 mg/L, 1,0 mg/L (concentrație critică recomandată de OMS) și 2,0 mg/L, fiind utilizat sistemul BACTEC MGIT960 (Becton Dickinson, SUA). Testele de sensibilitate fenotipică la medicamente pentru alte tipuri de antibiotice au fost efectuate în MGIT960, la concentrații critice recomandate de OMS, fiind realizate în conformitate cu instrucțiunile producătorului (Becton Dickinson, SUA).

#### *Extracția ADN*

Pentru extragerea ADN-ului, coloniile de MTB reînsămânțate au fost transferate într-un tub de microcentrifugă (2,0 ml) care conținea 400 μl de tampon TE, apoi încălzite timp de 20 de minute la 80°C. După 3 min de centrifugare, supernatantul, a fost eliminat și s-au adăugat 400 μl de tampon TE, urmat de vortexare pentru a separa celulele. Apoi s-au adăugat 50 μl de lizozim, s-a vortexat și s-a incubat soluția peste noapte la 37°C. A doua zi, s-au adăugat 70 μl de SDS 10%, 5 μl de proteinază K, s-a vortexat și s-a incubat soluția 10 minute la 65°C. Ulterior, s-a adăugat 100 μl de NaCl 5M, 100 μl de CTAB/NaCl, urmat de vortexare și incubare timp de 10 min la 65°C. Apoi au fost adăugate 750 μl de amestec cloroform/izoamilcool, cu inversarea și centrifugarea ulterioară a tuburilor la temperatura camerei timp de 15 min. Supernatantul a fost transferat într-un nou tub de microcentrifugă, fiind adăugat un volum de 0,6 de izopropanol pentru precipitarea acizilor nucleici timp de 30

#### *Settings*

NRLM is a tertiary level laboratory performing all types of microbiological tests for the diagnosis of MTB infection. NRLM is part of Chiril Draganiuc Phthisiopneumology Institute (PPI), a tertiary level medical institution which provides medical care for patients with TB and other non-TB respiratory diseases. Thus, NRLM ensure all spectrum of TB microbiological test in patients consulted and/or admitted to PPI. As well NRLM ensure the sputum culture and phenotypic DST for a secondary level TB hospital in Chisinau and TB cabinets from Chisinau and from southern counties of the country. As well it provides the quality control assessment for three regional TB laboratory existing in the country. From the pool of the sputum samples process routinely at NRLM, isolates from positive sputum cultures performed for diagnostic purposes were usually stored in the biobank. As well a part of the isolates from positive sputum culture performed for treatment follow up are also stored in the biobank, particularly these is the case of TB cases which fail to achieve sputum culture conversion.

#### *Microbiological tests*

All sputum culture isolates retrieved from the biobank and included into the study were regrown on solid media (Löwenstein-Jensen) according to the WHO technical recommendations [7]. For all regrown isolates, we determined growth at 0,5 mg/L, 1,0 mg/L (corresponding to the WHO critical concentration), and 2,0 mg/L of linezolid using the BACTEC MGIT960 system (Becton Dickinson, USA). Routine drug susceptibility testing for other antibiotics was performed in MGIT960 using critical concentrations recommended by WHO and according to manufactures instruction (Becton Dickinson, USA).

#### *DNA extraction*

For the DNA extraction, colonies of regrown isolates were transferred to a microcentrifuge tube (2,0 ml) containing 400 μl TE buffer and heated for 20 min at 80°C. After 3 min centrifugation the supernatant was discarded and 400 μl TE-buffer was added, followed by vortexing to separate cells. Then added 50 μl lysozyme, vortexed and incubated the solution overnight at 37°C. Later 70 μl 10% SDS and 5 μl proteinase K, was added, vortexed and incubated the solution 10 min at 65°C. Afterwards 100 μl 5M NaCl, 100 μl CTAB/NaCl was added, followed by vortexing and incubation for 10 min at 65°C. Then 750 μl Chloroform/Isoamylalcohol mix, was added, the tube was inverted and centrifuged at room temperature for 15 min. The supernatant was transferred to a new microcentrifuge tube, and 0.6 volume isopropanol was added to precipitate the nucleic acids for 30 min at -20°C. Then centrifuged and discarded the supernatant. The DNA was washed in 0,5 ml of 75% ethanol, centrifuged, and discarded the supernatant. The DNA-pellet was dried at 60°C for about 10 min, and dissolved in 100 μl TE-buffer at 37°C for 30 min.

#### *Whole genome sequencing*

Isolated DNA of MTB isolates was subjected to whole genome sequencing at the Research Center Borstel, Germany with a minimum average genome coverage of 50x, using paired-end DNA libraries and Illumina technology (NexteraXT and NextSeq500) according to the manufacturer's instructions (Illumina, USA). The sequencing data were mapped to



min la -20°C. Apoi s-a centrifugat și aruncat supernatantul. S-a spălat ADN-ul în 0,5 ml de etanol 75%, s-a centrifugat și aruncat supernatantul. Peletul de ADN a fost uscat la 60°C timp de aproximativ 10 minute, iar ADN-ul a fost dizolvat în 100 µl de tampon TE timp de 30 de minute la 37°C.

#### *Secvențierea întregului genom*

ADN-ul extras din tulpinile de MTB izolate, a fost supus secvențierii întregului genom la Centrul de cercetare Borstel, Germania. Media minimă de acoperire a genomului a fost de 50x, utilizându-se librării de ADN tip pereche și tehnologia Illumina (Nextera-XT și NextSeq500) în conformitate cu instrucțiunile producătorului (Illumina, SUA). Datele de secvențiere au fost alinate la genomul de referință *M. tuberculosis* H37Rv (ID GenBank: NC\_000962.3) utilizându-se filtrul MTBseq [8]. Au fost luate în considerare mutațiile în 92 de gene asociate cu rezistența la medicamente cu cel puțin o citire în ambele direcții ale genei, și o citire care să numească alela cu un scor phred minim de 20. Am evaluat polimorfismele unui singur nucleotid, inserțiile și delețiile. Predicția rezistenței genotipice a fost realizată pe baza catalogului de mutații disponibil la Centrul de Cercetare Borstel, Germania, actualizare Mai 2021.

#### *Analiza statistică*

Variabilele continue au fost prezentate sub formă de medii sau mediane cu deviație standard sau intervalul dintre quartile, corespunzător. Variabilele categoricale au fost prezentate ca valori procentuale. Compararea variabilelor continue parametrice și neparametrice a fost realizată prin testul t-student sau testul Mann-Whitney, corespunzător. La compararea frecvențelor s-a aplicat testul exact a lui Fischer. Pentru comparațiile variabilelor împerecheate s-a folosit testul Wilcoxon. Pentru evaluarea asocierii dintre potențialii factori de risc și rezistența la linezolid, s-a efectuat o analiză de regresie logistică. Fiecare variabilă independentă întâi a fost evaluată prin regresie logistică univariată, iar variabilele care au avut o valoare p mai mică de 0,25 au fost evaluate într-un model de regresie logistică multiplă. A fost considerată statistic semnificativă valoarea p mai mică de 0,05. Analiza statistică a fost efectuată în programul GraphPad Prism 9 v9.2.0.

#### *Considerații etice*

Studiul a fost aprobat de Comitetul de Etică al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova (procesul verbal nr. 49 din 12.04.2018).

## **Rezultate**

În biobanca LNRM au fost identificate 629 tulpini izolate din sputa pacienților cu TB-MDR, care au avut cel puțin o cultură de MTB stocată în perioada 2017-2018. Două sute patruzeci și șase (39,1%) dintre acești pacienți au primit linezolidul ca parte a regimului de tratament pentru TB cu o durată variabilă pe parcursul ultimilor 2 ani înainte de prelevarea sputei. Dintre aceștia, doar în cazul a 74 de pacienți a fost identificată cel puțin o cultură de MTB, stocată în biobancă, după inițierea tratamentului cu linezolid și o durată de expunere la linezolid mai mare de 30 de zile (Figura 1). Din 74 de tulpini eligibile,

the *M. tuberculosis* H37Rv reference genome (GenBank ID: NC\_000962.3) using the MTBseq pipeline [8]. We considered mutations in 92 genes associated with drug resistance [9]) and covered by a minimum of one read in both forward and reverse orientation. We assessed single nucleotide polymorphisms, insertions, and deletions. Genotypic resistance prediction was performed based on mutations catalogue available at the Research Center Borstel, Germany, May 2021 update.

#### *Statistical analysis*

The continuous variables were presented as means or median with standard deviation or the interquartile interval, correspondingly. Categorical variables were presented as frequencies. Comparison of the continuous parametric and non-parametric variables was done by t-student test or Mann-Whitney test, correspondingly. For the comparison of the frequencies Fischer exact test was applied. For paired comparisons Wilcoxon paired test was used. For the assessment of the association between potential risk factors and linezolid resistance, logistic regression analysis was performed. For that, each independent variable was initially assessed by univariate logistic regression and those which had a p value lower than 0,25 were assessed in a multivariate logistic regression model. A p value lower than 0,05 was considered statistically significant. Statistical analysis was performed in GraphPad Prism 9 v9.2.0 software.

#### *Ethics*

The study was approved by Ethical Committee of Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, Chișinău, Republic of Moldova (# 49 from 12.04.2018).

## **Results**

At the NRLM biobank we have identified 629 unique MDR-TB patient who had at least on sputum culture isolate stored during 2017-2018. Of them 246 (39,1%) patients received linezolid as part of their TB treatment regimen at any time during previous 2 years prior sampling of the stored sputum isolate. Of these only 74 patients had at least one isolate collected at a time point when the cumulative duration of linezolid intake was longer than 30 days (Figure 1). We attempt to regrow by one isolate from each one of these 74 patients. Due to technical limitation only 52 (70,3%) isolates were possible to regrown and to include into the final analysis. Each regrown isolated belong to a different MDR-TB patient.

#### *Study cohort characteristics*

The mean age of the patients whose sputum culture isolates were included in the analysis was  $38,8 \pm 8,5$  year old, of them 67,3% being male. Majority of the patients (84,6%) had a cavitary disease detected by chest radiography and 17,3% were HIV positive. The median number of linezolid doses previously received by the study patients was 347 (IQR 165 – 470,5). At the same time the number of the active drugs included into the linezolid containing regimen of the study patients was 3,0 (IQR 2,0 – 4,0).

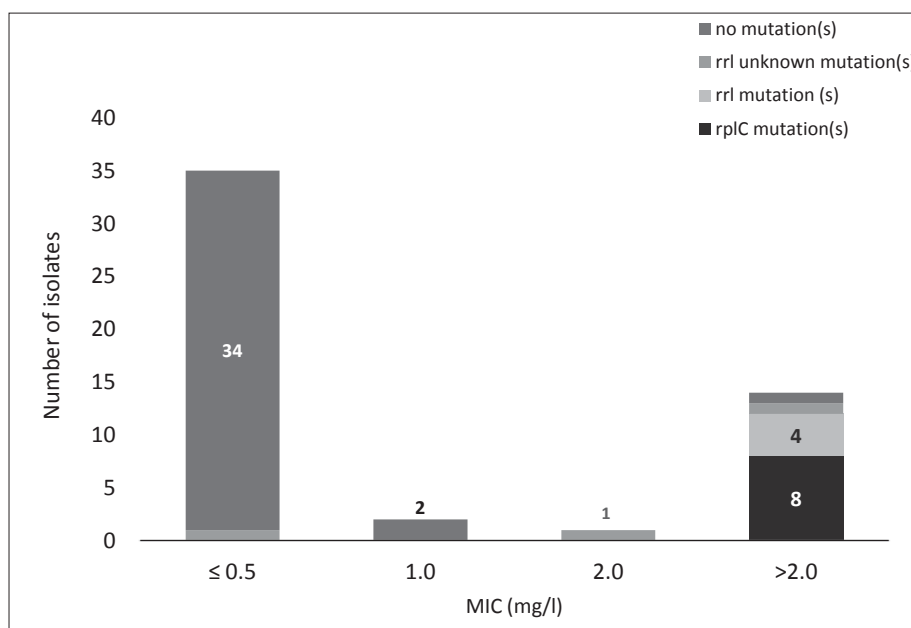
According to WGS data 12 of the study isolates (23,1%) were resistant to linezolid. Patients with linezolid resistant strains had a higher number of taken linezolid doses as well

**Tabel 1.** Caracteristica cohorței.**Table 1.** Cohort characteristics.

Parametri Parameters	Total N=52; n (%)	LNZ rezistent LNZ resistant N=12; n (%)	LNZ sensibil LNZ susceptible N=40; n (%)	p
Genul (bărbați) Gender (male)	35 (67,3)	8 (66,7)	27 (67,5)	1,0
Vârsta; media ± DS Age; mean ± SD	38,5±8,5	33,5 ± 5,3	39,9 ± 8,8	0,01
Reședință urbană Urban residence	22 (42,3)	4 (33,3)	18 (45,0)	0,52
HIV pozitiv HIV positive	9 (17,3)	4 (33,3)	5 (12,5)	0,18
Leziuni cavitare Cavitary lesions	44 (84,6)	10 (83,3)	34 (85,0)	1,0
Retratament după eșec Retreatment after failure	35 (67,3)	11 (91,7)	24 (60,0)	0,08
MTB linia 2 (Beijing) MTB lineage 2 (Beijing)	33 (63,5)	7 (58,3)	26 (65,0)	0,74
MTB linia 4 (Ural/LAM) MTB lineage 4 (Ural/LAM)	19 (36,5)	5 (41,7)	14 (35,0)	0,74
MDR + FQ rezistent MDR + FQ resistance	40 (76,9)	10 (83,3)	30 (75,0)	0,71
Doze LNZ; mediana (IQR) LNZ doses; median (IQR)	347,0 (165,0 – 470,5)	576,5 (404,5 – 705,5)	257,5 (120,5 – 376,5)	0,0001
Înterupere LNZ LNZ interruption	4 (7,7)	1 (8,3)	3 (7,5)	1,0
Medicamente active în schema de tratament cu LNZ; mediana (IQR)* Active drugs in LNZ regimen; median (IQR)*	3,0 (2,0 – 4,0)	1,5 (1,0 – 3,0)	4,0 (2,5 – 4,0)	0,0001
Mutații compensatorii Compensatory mutations	38 (73,1)	10 (83,3)	28 (70,0)	0,5

Notă: MTB – *Mycobacterium tuberculosis*; FQ – fluoroquinolone, LNZ – linezolid, DS – deviația standard, IQR – intervalul dintre cuartile, LNZ – linezolid, \* – evaluat conform datelor de secvențiere a întregului genom.

Note: MTB – *Mycobacterium tuberculosis*; FQ – fluoroquinolones, LNZ – linezolid, SD – standard deviation, IQR – interquartile range, LNZ – linezolid, \* – assessed by whole genome sequencing data.



**Fig. 2** Distribuția concentrației minime inhibitorii (CMI) la linezolid pentru tulpinile MTB și rezultatele secvențierii.  
**Fig. 2** Linezolid minimum inhibitory concentration (MIC) distribution for the analyzed clinical isolates and sequencing results.

creșterea MTB s-a reușit în cazul la 52 (70,3%) care au fost incluse în analiza finală.

#### *Caracteristicile lotului studiat*

Vârsta medie a pacienților ale căror tulpini MBT izolate din spută au fost incluse în analiză a fost de  $38,8 \pm 8,5$  ani, dintre aceștia 67,3% fiind bărbați. Majoritatea pacienților (84,6 %) aveau leziuni cavitare pulmonare detectate la radiografia toracică, iar 17,3 % aveau statut HIV pozitiv. Mediana numărului de doze de linezolid anterior administrate pacienților incluși în studiu a fost de 347 (IQR 165 – 470,5). În același timp, numărul medicamentelor active incluse în regimul de tratament cu linezolid la pacienții analizați a fost de 3,0 (IQR 2,0-4,0).

Conform datelor WGS, 12 (23,1%) tulpini MTB au fost rezistente la linezolid. Pacienții cu tulpini rezistente la linezolid au avut un număr mai mare de doze de linezolid administrate, precum și un număr mai mic de medicamente active în regimul de tratament decât cei cu tulpini sensibile la linezolid (576,5 (IQR 404,5 – 705,5) față de 257,5 (IQR 120,5 – 376,5),  $p = 0,0001$  și 1,5 (IQR 1,0 – 3,0) față de 4,0 (IQR 2,5 – 4,0),  $p = 0,0001$ , respectiv). Nu s-au constatat alte diferențe semnificative dintre pacienții cu tulpini rezistente la linezolid și cei cu tulpini sensibile la linezolid, cu excepția vârstei acestora ( $33,5 \pm 5,3$  vs  $39,9 \pm 8,8$ ,  $p = 0,01$ ; Tabelul 1).

#### *Rezistența genotipică a tulpinilor de MTB*

Majoritatea tulpinilor analizate aparțin liniei genotipice 2 – 63,5%, celelalte tulpini aparținând liniei 4. WGS a confirmat profilul MDR al tuturor celor 52 de tulpini de MTB incluse în studiu. Dintre acestea, 72% prezentau mutații compensatorii în genele rpoA și rpoC. De asemenea, 76,9% dintre acestea prezentau rezistență suplimentară la fluorochinolone. Nu au existat diferențe statistice în ceea ce privește rata de rezistență la fluorochinolone, mutațiile compensatorii și frecvența liniilor genotipice între tulpinile rezistente la linezolid și cele sensibile la linezolid (Tabelul 1).

Numărul de tulpini cu rezistență genotipică la linezolid (12/52) diferă de cel detectat prin DST fenotipic bazat pe cultură, prin care s-au evidențiat 15 tulpini rezistente la linezolid. Pentru 8 tulpini rezistente la linezolid, a fost găsită mutația de tip substituție (460T>C) în gena rplC, în timp ce în cazul altor 4 tulpini au existat mai multe mutații de tip substituție în diferite poziții a genei rrl (Rvn02) (Tabelul 2). În cazul unei singure tulpini cu rezistență fenotipică nu s-a găsit nici o mutație în genele rplC și rrl, în timp ce la alte 2 tulpini cu rezistență fenotipică au fost detectate mai multe mutații de tip substituție nucleotidică în diferite poziții a genei rrl, la care asocierea cu rezistența la linezolid nu este cunoscută, pentru tulpinile date nu au fost găsite mutații în gena rplC.

Toate tulpinile cu mutații rezistente în gena rplC au o concentrație minimă inhibitorie (CMI) a linezolidului mai mare de 2 mg/l, la fel și în cazul tulpinilor cu mutații rezistente în gena rrl. Majoritatea tulpinilor fără mutații în rplC și rrl au avut o CMI a linezolidului  $\leq 0,5$  mg/l. Tulpina cu rezistență fenotipică la care nu s-au găsit mutații în gena rplC, sau la rrl, a avut o CMI a linezolidului de 2 mg/l (Figura 2).

#### *Factori asociați cu rezistența la linezolid*

Pentru a determina factorii de risc asociați cu rezistența

a lower number of the active drugs in the treatment regimen than those with linezolid susceptible strains (576,5 (IQR 404,5 – 705,5) vs 257,5 (IQR 120,5 – 376,5),  $p = 0,0001$  and 1,5 (IQR 1,0 – 3,0) vs 4,0 (IQR 2,5 – 4,0),  $p = 0,0001$ , correspondingly). No other differences have been found in patients with linezolid resistant strains compared with those with linezolid susceptible strains, excepting their age ( $33,5 \pm 5,3$  vs  $39,9 \pm 8,8$ ,  $p = 0,01$ ; Table 1).

#### *Genotypic resistance of the MTB strains*

Sixty-three-point two percent of the strains belonged to genotypical lineage 2 while others to lineage 4. WGS confirmed the MDR profile of all 52 MTB strains included into the study. Of them 72% had compensatory mutations in rpoA and rpoC genes. As well 76,9% had additional resistance to fluoroquinolones. There were no differences in the rate fluoroquinolone resistance, compensatory mutations, and frequency of lineages between linezolid resistant and linezolid susceptible strains (Table 1).

The number of strains with genotypic resistance to linezolid (12/52) differs of that detected by culture based phenotypic DST which shown 15 linezolid resistant strains. In 8 linezolid resistant strains resistance was associated with the same type of substitution (460T>C) in rplC gene while in other 4 strains with several different substitutions in rrl (Rvn02) gene (Table 2). In one of the phenotypically resistant strains the wild type of both rplC and rrl genes were found, while other 2 phenotypically resistant strains carry a wild type rplC gene, and several different substitution mutations in the rrl gene, not known to be associated with resistance.

All resistant strains with mutations in rplC have a linezolid minimum inhibitory concentration (MIC) higher than 2 mg/l as well those strains with known resistant mutation in rrl. Majority of the strains without any mutation in rplC and rrl had a linezolid MIC  $\leq 0,5$  mg/l. The phenotypically resistant strain with wild type of both rplC and rrl had a linezolid MIC of 2 mg/l (Figure 2).

#### *Factors associated with linezolid resistance*

To determine the risk factors for the emergence of linezolid resistance main demographical, clinical, and microbiological characteristics as well as factors characterizing the history of previous exposure to linezolid were primarily assessed by univariate logistic regression analysis. The following variables were subjects the univariate logistic regression analysis: gender, age, HIV status, place of residence, presence of cavities on radiography, MTB lineage, presence of compensatory mutations, number of taken linezolid doses, history of linezolid treatment interruption longer than 2 months, number of the active drugs in the TB treatment regimen assessed by WGS data (Table 3). Four of these variables – number of taken linezolid doses, number of the drugs in the regimen, HIV status and patient age – shown significant association in univariate analysis ( $p < 0,25$ ) and were subsequently checked in a multivariate logistic regression model (Table 4). The latest identify a significant association between the emergence of linezolid resistance and the number of the active drugs in the MDR-TB treatment regimen (OR 0,23; 95%CI 0,03 – 0,70;  $p = 0,04$ ). A weaker association was found with the number of the privi-

**Tabelul 2.** Mutațiile *M. tuberculosis* în genele *rrl* și *rplC* cu rezistență fenotipică la linezolid.**Table 2.** *rrl* and *rplC* mutations in *M. tuberculosis* with phenotypic linezolid resistance.

Nr.	Pacient ID <i>Patient ID</i>	LNZ MGIT960 (mg/mL)	LNZ geno	<i>rplC</i> (%)	<i>rrl</i> (%)	Linia <i>Lineage</i>	Doze linezolid <i>Linezolid doses</i>
1	BUA001	>2,0	R	WT	2746G>A (99%)	Ural	405
2	KEG002	>2,0	R	WT	2814G>T (98%) 2810A>C (98%)	Beijing	690
3	ERR003	>2,0	S	WT	219G>C (1,3%)*	Beijing	267
4	MAA004	>2,0	R	460T>C (100%)	WT	Beijing	393
5	SHP005	>2,0	R	460T>C (94%)	WT	Beijing	689
6	LEI006	>2,0	R	WT	2270G>T (2%)	Ural	730
7	BOS007	>2,0	R	460T>C (73%)	WT	Ural	656
8	GRE008	>2,0	R	WT	2814G>T (100%)	Beijing	730
9	MAV009	>2,0	R	460T>C (100%)	WT	LAM	351
10	SME010	>2,0	R	460T>C (26%)	WT	Beijing	404
11	SPO011	>2,0	R	460T>C (96%)	WT	Beijing	473
12	STV012	2,0	S	WT	2434T>C (100%) 2691A>T (100%)*	Beijing	362
13	ZAI013	>2,0	S	WT	WT	Beijing	182
14	ROD014	>2,0	R	460T>C (100%)	WT	Beijing	497
15	BOI043	>2,0	R	460T>C (100%)	WT	Ural	721

Notă: LNZ geno – sensibilitatea față de linezolid conform datelor secvențierii, S – sensibil, R – rezistent, WT- tip sălbatic, LNZ – linezolid, \* – mutații necunoscute, considerate în studiu sensibile la linezolid.

Note: LNZ geno – linezolid susceptibility according to sequencing data, S – susceptible, R – resistant, WT- wild type, LNZ – linezolid, \* – unknown mutations, considered susceptible to linezolid in the study.

**Tabelul 3.** Factori de risc pentru rezistența la linezolid, regresie logistică univariată.**Table 3.** Risk factors for linezolid resistance, univariate logistic regression.

Factor	$\beta$	SE	p	OR	95% CI
Genul (femei) <i>Gender (female)</i>	0,04	0,70	0,96	1,04	0,24 – 3,97
Vârsta <i>Age</i>	-0,13	0,06	0,03	0,88	0,76 – 0,97
Reședința urbană <i>Urban residence</i>	-0,49	0,69	0,5	0,61	0,14 – 2,28
Total doze linezolid <i>Total linezolid doses</i>	0,01	0,00	0,001	1,01	1,005 – 1,02
Întrerupere linezolid <i>Linezolid interruption</i>	0,11	1,21	0,92	1,12	0,05 – 9,80
Mutații compensatorii <i>Compensatory mutations</i>	-0,76	0,85	0,37	0,47	0,06 – 2,13
Medicamente active în schema de tratament <i>Active drugs in the regimen</i>	-1,49	0,47	0,00	0,23	0,07 – 0,49
MBT linia 2 <i>MTB lineage 2</i>	-0,28	0,67	0,67	0,75	0,20 – 2,97
Leziuni cavitare <i>Cavitary lesion</i>	-0,13	0,89	0,89	0,88	0,17 – 6,66
HIV pozitiv <i>HIV positive</i>	1,25	0,78	0,11	3,50	0,73 – 16,43

Notă: MTB – *Mycobacterium tuberculosis*, SE – eroarea standard, OR – raportul șanselor, 95%CI – 95% intervalul de încredere.

Note: MTB – *Mycobacterium tuberculosis*, SE – standard error, OR – odds ratio, 95%CI – 95% confidence interval.

**Table 4.** Factori de risc pentru rezistența la linezolid, regresie logistică multiplă.**Table 4.** Risk factors for linezolid resistance, multiple logistic regression.

Factor	$\beta$	SE	p	OR	95% CI
Vârsta <i>Age</i>	-0,17	0,11	0,14	0,85	0,63 – 1,007
Total doze linezolid <i>Total linezolid doses</i>	0,01	0,005	0,03	1,01	1,004 – 1,03
Medicamente active în schema de tratament <i>Active drugs in the regimen</i>	-1,49	0,72	0,04	0,23	0,03 – 0,7
HIV pozitiv <i>HIV positive</i>	0,33	1,49	0,83	1,39	0,07 – 35,7

Notă: SE – eroarea standard, OR – raportul șanselor, 95%CI – 95% intervalul de încredere.

Note: SE – standard error, OR – odds ratio, 95%CI – 95% confidence interval.

la linezolid, principalele caracteristici demografice, clinice și microbiologice, precum și factorii care caracterizează istoricul expunerii anterioare la linezolid au fost inițial evaluate prin regresie logistică univariată. Variabilele testate prin regresie logistică univariată au inclus: sexul, vârsta, statutul HIV, locul de reședință, prezența cavităților la radiografie, linia MTB, prezența mutațiilor compensatorii, numărul de doze de linezolid administrate, istoricul întreruperii tratamentului cu linezolid mai mult de 2 luni, numărul de medicamente active din regimul de tratament al tuberculozei evaluat prin datele WGS (Tabelul 3). Patru dintre aceste variabile - numărul de doze de linezolid administrate, numărul de medicamente din schema de tratament, statutul HIV și vârsta pacientului – care au prezentat o asociere semnificativă în analiza univariată ( $p < 0,25$ ) au fost verificate printr-un model de regresie logistică multivariată (Tabelul 4). Acestea au evidențiat a asociere semnificativă între rezistența la linezolid și numărul de medicamente active din regimul de tratament al TB-MDR (OR 0,23; 95%CI 0,03 – 0,70;  $p = 0,04$ ). O asociere mai slabă a fost găsită cu numărul de doze de linezolid anterior administrate (OR 1,01; 95%CI 1,004 – 1,03;  $p = 0,03$ ). Pentru ceilalți doi factori testați (statutul HIV și vârsta) nu au fost evidențiate asocieri semnificative.

Constatarea asocierii dintre numărul de medicamente active din regimul de tratament și rezistența la linezolid ne-a determinat să comparăm numărul de medicamente active din regimurile de tratament care conțin linezolid prescrise pacienților incluși în studiu din perspectiva rezultatelor fenotipice, a testului de sensibilitate și datelor WGS. Am constatat că conform rezultatelor WGS, mediana numărului de medicamente active din schemele de tratament este semnificativ mai mică decât cel administrat de facto, calculat în baza datelor testului de sensibilitate fenotipic și a prezumției de sensibilitate la medicamentele netestate, 3 (IQR 3-5) vs 5 (IQR 4,5-6), coresponzător,  $p < 0,0001$  (Figura 3).

## Discuții

În studiu prezent, am stabilit că în majoritatea cazurilor re-

ously taken linezolid doses (OR 1,01; 95%CI 1,004 – 1,03;  $p = 0,03$ ). For the other two tested factors (HIV status and age) no significant association were found.

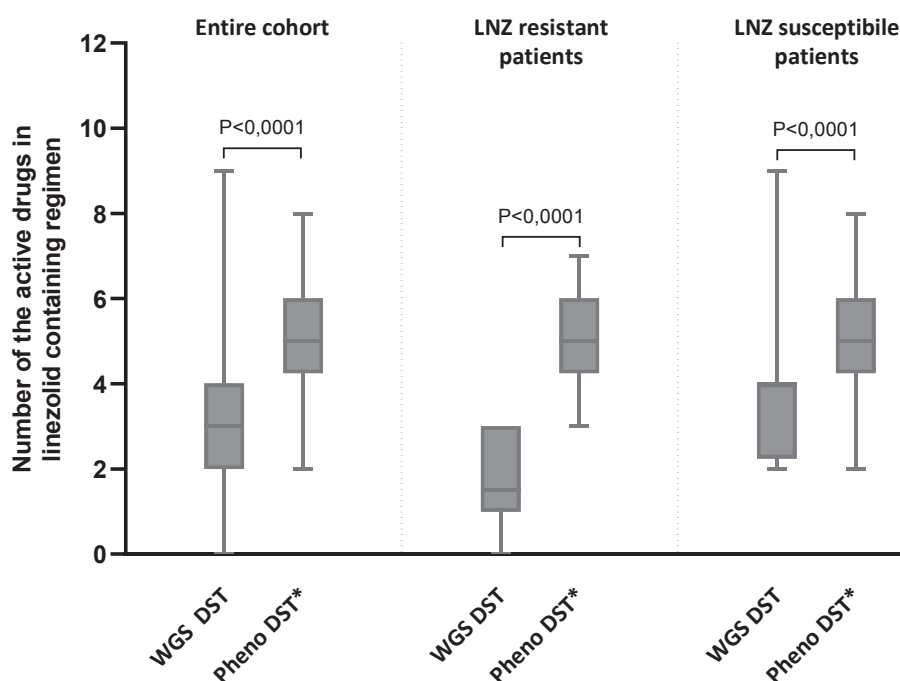
Our finding of association between the number of the active drugs in the treatment regimen and linezolid resistance made us to compare the number of the active drugs in the linezolid containing treatment regimens prescribed to our patients from perspective of phenotypic bases DST and WGS data. We found that when assessed by WGS the median number of the active drugs in the treatment regimens is significantly lower than that counted in the real life based on the phenotypic DST and presumption of susceptibility to the not tested drugs, 3 (IQR 3 – 5) vs 5 (IQR 4,5 – 6) correspondingly,  $p < 0,0001$  (Figure 3).

## Discussion

In this cross-sectional study, we found that the main genetic correlates of linezolid resistance in MTB strains in Moldovan settings are given by a set of substitution mutations in *rplC* and *rrl* genes. As well we found that the strongest risk factor for linezolid resistance in strains isolated from patients with previous exposure to linezolid is its use in an improper MDR-TB treatment regimen, i.e. a regimen with a reduce number of drugs to which the MTB strain is susceptible.

The rate of linezolid resistance varies considerably in the previously reported studies on MDR MTB clinical isolates – 5,5% – 33.3% [10–14]. In our study the frequency of the MTB resistance to linezolid is mostly in the middle of the reported range (23,1%). These differences in resistance rate across the studies are commonly explained by different types of the enrolled patients, a higher rate in cohorts with higher number of retreatment cases. This is a plausible explanation for the present study as well, in which most of the patients are retreated TB cases.

Overall, the 460T>C mutation in *rplC* was the underlying cause of linezolid resistance in most of our isolates (8 out of 12 resistant cases). This is in line with previously reported data on both *in vitro* and clinical isolates [15]. It was hypothesized that *rplC* resistance is associated with lower biological



**Fig. 3** Numărul de medicamente active în regimul de tratament cu linezolid.

Notă: WGS – secvențierea întregului genom, DST – test fenotipic de sensibilitate la medicamente, LNZ – linezolid, \* – numărul de medicamente active în baza testului de sensibilitate fenotipic și a prezumției despre sensibilitatea față de medicamentele netestate.

**Fig. 3** Number of active drugs in the linezolid containing regimen.

Note: WGS – whole genome sequencing, DST – phenotypic drug susceptibility test, LNZ – linezolid, \* – number of active drugs based on the phenotypic drug susceptibility test and presumption of susceptibility to the not tested drugs.

zistența genotipică la linezolid a tulpinilor de MTB din Republica Moldova este determinată de un set de câteva mutații de tip substituție în genele *rplC* și *rrl*. De asemenea, am constatat că la pacienții cu expunere anterioară la linezolid, administrarea linezolidului într-un regim de tratament suboptim, adică un regim cu un număr redus de medicamente la care tulpina de MTB este sensibilă, reprezintă un important factor de risc pentru rezistența la linezolid.

Rata de rezistență la linezolid variază considerabil în studiile raportate anterior, referitoare la tulpinile MTB izolate de la bolnavii de tuberculoză – 5,5% – 33,3% [10-14]. În studiul nostru, frecvența rezistenței MTB la linezolid se situează aproximativ la mijlocul intervalului raportat (23,1%). De regulă diferențele în ceea ce privește rata de rezistență în studiile publicate sunt explicate prin diferite tipuri de pacienți înrolați, o rată mai mare în cohortele cu un număr mai mare de cazuri de retratament al TB. Aceasta este o explicație plauzibilă și pentru studiul de față, în care majoritatea pacienților sunt cazuri de retratament.

Mutația 460T>C în *rplC* a determinat rezistența la linezolid la majoritatea tulpinilor MTB studiate (8 din 12 cazuri rezistente). Acest lucru este în concordanță cu datele raportate anterior atât pe tulpinile izolate *in vitro*, cât și pe cele izolate de la bolnavii de tuberculoză [15]. A fost emisă ipoteza că mutațiile asociate cu rezistența din gena *rplC* reduc mai puțin adaptabilitatea biologică a MTB decât mutațiile din alte gene, ceea

fitness costs than resistance associated with other genes, that promote transmission of these bacteria in the population and lead to the dominance of these resistant mechanism in various settings [14].

In previously reported sets of MTB isolates, resistant mutations in the *rrl* gene are less frequent but a bit more diverse than those in *rplC* [15]. This finding was observed in our study as well. Four strains from present cohort had resistant mutations in *rrl* gene. Three of the observed *rrl* resistant mutations (2814G>A, 2746G>A, 2270G>T) are among the most commonly reported in the literature while the other one 2810A>C is much rare being described particularly in patient with MDR-TB treatment failure [11]. Three other *rrl* mutations (219G>C, 2434T>C, 2691A>T) identified in our MTB isolates has not been previously described to be associated with linezolid resistance as well they were not described in susceptible strains. Further experiments would be needed to establish the potential role of these mutations in conferring linezolid resistance.

One of our phenotypically resistant strains did not harbor any mutation in *rplC* or *rrl*. Several previous studies have been reported such type of strains as well [16]. Detection of other non-ribosomal genetic targets of linezolid resistance in such strains should be aimed by further studies. It seems plausible to assess the cellular changes that negatively influence cell permeability for antimicrobial agents, particularly changes in efflux pumps function and cell wall thickness [17].

ce contribuie la răspândirea mai eficientă a acestor tulpini în populație [14].

Studiile anterioare raportează că mutațiile rezistente în gena *rrl* sunt mai puțin frecvente, dar ceva mai diverse față de cele din *rplC* [15]. Acest fapt a fost observat și în studiul nostru. Patru tulpini din cohorta analizată au prezentat mutații rezistente în gena *rrl*. Trei dintre mutațiile rezistente *rrl* observate (2814G>A, 2746G>A, 2270G>T) se numără printre cele mai frecvent raportate în literatura, în timp ce cea de a patra, 2810A>C, este mult mai rară, fiind descrisă în special la pacienți TB-MDR cu eșec terapeutic [11]. Alte trei mutații din *rrl* (219G>C, 2434T>C, 2691A>T) identificate la tulpinile de MTB nu au fost descrise anterior ca fiind asociate cu rezistența la linezolid și, de asemenea, nu au fost descrise nici la tulpinile sensibile. Pentru a stabili rolul potențial al acestor mutații în conferirea rezistenței la linezolid sunt necesare studii suplimentare.

Una dintre tulpinile MTB analizate în studiul dat, deși avea rezistență fenotipică nu a prezentat nicio mutație în *rplC* sau *rrl*. Anterior astfel de tulpini au fost, de asemenea, raportate [16]. Rezistența acestor tulpini ar putea fi legată de alte ținte genetice non-ribosomale. În acest sens pare plauzibilă evaluarea modificărilor celulare care influențează negativ permeabilitatea celulară pentru agenții antimicrobieni, în special modificările funcției pompelor de eflux și grosimea peretelui celular [17].

Nivelurile CMI ale linezolidului raportate în studiile anterioare pe tulpini de MTB cu rezistență la linezolid și mutații în genele *rplC* și *rrl*, variază comparativ cu concentrația critică mai mult de 4 – 32 de ori și 8 – 50 de ori, corespunzător, [15]. În studiul realizat nu a fost posibil de a evalua CMI exactă pentru tulpinile rezistente. Cea mai mare concentrație inhibitorie testată la linezolid (2,0 mg/l), este de două ori mai mare decât concentrația critică recomandată pentru testarea de rutină, iar în cazul tulpinilor cu mutații în *rplC* și *rrl* această concentrație nu a inhibat creșterea tulpinilor rezistente. Aceasta confirmă raționalitatea utilizării concentrației critice aplicate în mod curent pentru evaluarea fenotipică a rezistenței la linezolid în practica LNRM.

În studiul realizat genotipul dominant în rândul tulpinilor rezistente la linezolid a fost Beijing (în 7 tulpini din 12). Cu toate acestea, asocierea raportată anterior între genotipul Beijing și rezistența la linezolid [18] nu a fost confirmată în cohorta noastră. Acest lucru ar putea fi cauzat de numărul redus de cazuri în cohorta studiată. În cadrul unui studiu epidemiologic recent la nivelul întregii țări, cu utilizarea WGS, s-a demonstrat rolul tot mai important al genotipului Beijing în răspândirea TB-MDR în Moldova [19]. Având în vedere acest lucru, precum și intensificarea considerabilă a utilizării linezolidului, ar trebui adoptată o atitudine de farmacovigilență sporită în legătură cu linezolidul.

Printre factorii de risc clinici asociați cu rezistența la linezolid, în literatură au fost raportați expunerea anterioară la linezolid și procentul de afectare pulmonară [20]. În cohorta noastră de pacienți expuși anterior la linezolid, cel mai important factor de risc asociat cu rezistența la linezolid a fost numărul de medicamente active din schema de tratament a tuberculozei. Ghidurile actuale privind tratamentul TB-MDR

The previously reported linezolid MIC levels in MTB strains with *rplC* and *rrl* associated resistance range largely between 4 to 32 fold and from 8 to 50 fold, correspondingly [15]. In our study we have not had the possibility to assess the MICs of the resistant strains. In the highest tested inhibitory concentration of linezolid (2,0 mg/l), which is double higher than that recommended breakpoint for the routine assessment, the growth of all strains with mutations in *rplC* and *rrl* were not inhibited. These data confirmed the rationality of the currently use breakpoint for the phenotypical assessment of linezolid resistance in the routine practice of LNRM.

The dominant genotype among the linezolid resistance strains in our study was Beijing (in 7 strains out of 12). However the previously reported association between Beijing genotype and linezolid resistance [18] was not confirmed in our cohort. That could be caused by a reduce number of observations in our cohort. Nevertheless a in recent country wide epidemiological study with use of WGS, it have been shown the increasing role of the Beijing genotype in driving the MDR-TB epidemic in Moldova [19]. Considering that, as well the considerable scaling up in use of linezolid, an increase pharmacovigilance attitude in relation to linezolid should be adopted.

Among clinical risk factors associated with linezolid resistance prior linezolid exposure and percent lung involvement were reported [20]. In our cohort of patients previously exposed to linezolid the most important risk factor associated with linezolid resistance was the number of the active drugs in the TB treatment regimen. Current guidelines on MDR-TB treatment recommend having 4 or 5 active drugs as part of the treatment regimen [21, 22]. The idea behind combination of multiple drugs in treatment of TB disease is to avoid monotherapy and by that to prevent selection of MTB strains resistant to a certain TB drug. Unfortunately, due to lack of tools for the assessment of DST for some of the MDR-TB drugs (e.g. linezolid, bedaquiline, delamanid, carbapenems, clofazimine) during the study period or unavailability and shortages of certain MDR-TB drugs the number of the drugs included in the treatment regimens of the patients from our cohort was frequently suboptimal. It should be acknowledge that this is a sad aspect of the MDR-TB management in other high MDR-TB burden settings in Eastern Europe as well [6]. However, use of an inefficient drug regimen (with not enough active drugs) could also happen in high income setting at least during the initial phase of the MDR-TB treatment, before phenotypic DST results become available. That because diagnostic tools for rapid assessment of susceptibility (as those based on the detection of genetic markers of resistance) to majority of the MDR-TB drugs form WHO drug group A and B are unavailable even in high income settings [23]. All these argue the need of strengthening current DST capacities and drug availability.

Our study has several unavoidable limitations. Due to it retrospective design and technical limitations we were able to include into the study only a part of the cases with the linezolid exposure registered during the study period. As well the clinical characteristics of the study cases were collected as part of routine clinical care and not originally obtained for the purpose of this study. Therefore, we had to accept the bias

recomandă includerea în schema de tratament 4 sau 5 antituberculoase cu eficacitate demonstrată (medicamente active) [21, 22]. Ideea care stă la baza combinării mai multor medicamente în tratamentul tuberculozei este de a evita monoterapia și, prin aceasta, de a preveni selecția tulpinilor de MTB rezistente față de un anumit medicament. Din nefericire, din cauza lipsei capacităților de testare în mod curent a sensibilității pentru unele dintre medicamentele pentru TB-MDR (de exemplu, linezolid, bedaquilină, delamanid, carbapenem, clofazimină) sau lipsei anumitor medicamente pentru tratamentul TB-MDR, numărul de medicamente incluse în regimurile de tratament ale pacienților din cohorta noastră a fost în multe cazuri suboptimal, fapt care a contribuit la apariția rezistenței față de linezolid. De menționat că acesta este un aspect trist al managementului TB-MDR și în alte regiuni cu povară înaltă de TB-MDR din Europa de Est [6]. Cu toate acestea, utilizarea unui regim medicamentos ineficient (cu un număr insuficient de medicamente active) ar putea avea loc și în regiunile cu nivel ridicat de trai, cel puțin în timpul fazei inițiale a tratamentului TB-MDR, înainte ca rezultatele DST fenotipice să fie disponibile. Acest lucru se datorează faptului că evaluarea rapidă a sensibilității (cum ar fi prin teste bazate pe detectarea markerilor genetici de rezistență) pentru medicamentele din grupele A și B de medicamente anti TB-MDR nu sunt disponibile nici în regiunile cu nivel ridicat de trai [23]. Toate acestea argumentează necesitatea de a îmbunătăți capacitățile actuale de DST și disponibilitatea a medicamentelor.

Rezultate prezentului studiu au câteva limitări inevitabile. Din cauza designului retrospectiv și a limitărilor tehnice, am putut include în cercetare doar o parte din cazurile TB-MDR cu expunere la linezolid înregistrate în perioada de studiu. De asemenea, caracteristicile clinice ale cazurilor studiate au fost colectate în cadrul prestării asistenței medicale de rutină și nu au fost obținute primar în scopul acestui studiu. Prin urmare, trebuie admis un posibil grad de inexactitate în descrierea caracteristicilor clinice ale cohortei precum și în generalizarea rezultatelor studiului. Cu toate acestea, suntem încrezători că strategia noastră de identificare a cazurilor eligibile a fost suficient de riguroasă pentru a evita excluderea unor observații extreme importante și că parametrii-cheie, precum durata expunerii la linezolid sau numărul de medicamente active din regimul de tratament, au fost bine documentate, asigurând caracterul robust al rezultatelor obținute.

### Concluzii

1. Rezistența la linezolid este frecventă la pacienții tratați anterior cu acest medicament, spectrul determinantelor genotipice ale rezistenței fiind dominat de un set de mutații în genele *rplC* și *rrl*.

2. Număr suboptimal de medicamente active în schema de tratament cu linezolid crește șansele de apariție a rezistenței tulpinilor de *Mycobacterium tuberculosis* la acest medicament.

### Declarație de conflict de interese

Autorii declară lipsa oricărui conflict financiar sau nefinanciar.

when describing clinical features of the cohort and generalized the results. However, we are confident that our strategy to identify eligible cases was sufficient rigorous to avoid exclusion of important outliers and that the key parameters (e.g. duration of linezolid exposure or number of the active drugs in the treatment regimen) were well documented and ensure the sufficient robustness of the obtained results.

### Conclusions

1. Resistance to linezolid is a common feature in patients previously treated with this drug, the spectrum of genotypic resistance being dominated by a few genetic determinants in *rplC* and *rrl*.

2. A reduce number of the active drugs in the LNZ containing treatment regimen increase the chance of LNZ resistance.

### Declaration of conflict of interest

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

### Authors' contribution

EC, DC conceived the study. NC, EC performed minimum inhibitory concentration determination. EC, MM analyzed whole genome sequencing data. EC, DC performed statistical analysis. EC, DC, JH, MM, VC drafted and revised critically the manuscript. All authors have read and approved the final version of the manuscript.

### Acknowledgment

The authors acknowledge the contribution of CARE Consortium funded by the European Union's Horizon 2020 program and the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.



## Contribuția autorilor

EC, DC au conceput studiul. NC, EC au efectuat determinarea concentrației minime inhibitorii. EC, MM au analizat datele de secvențiere a întregului genom. EC, DC au efectuat analiza statistică. EC, DC, JH, MM, VC au redactat și au revizuit critic manuscrisul. Toți autorii au citit și au aprobat versiunea finală a manuscrisului.

## Mulțumiri

Autorii mulțumesc Consorțiului CARE, finanțat de programul Orizont 2020 al Uniunii Europene și Ministerului de Științe și Învățământ Superior al Federației Ruse.

## Referințe / references

- WHO. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization, <http://apps.who.int/bookorders>. (2020, accessed 25 December 2020).
- Lange C., Aarnoutse R.E., Alffenaar J.W.C., Bothamley G., Brinkmann F., Costa J., Chesov D., van Crevel R., Dedicoat M., Dominguez J., Duarte R., Grobbel H.P., Günther G., Guglielmetti L., Heyckendorf J., Kay A.W., Kirakosyan O., Kirk O., Koczulla R.A., Kudriashov G.G., Kuksa L., van Leth F., Magis-Escurra C., Mandalakas A.M., Molina-Moya B., Peloquin C.A., Reimann M., Rumetshofer R., Schaaf H.S., Schön T., Tiberi S., Valda J., Yablonskii P.K., Dheda K. Management of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2019; 23: 645-662.
- WHO consolidated guidelines on tuberculosis. World Health Organization, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32603040> (2020, accessed 2 April 2021).
- Wasserman S., Louw G., Ramangoela L., Barber G., Hayes C., Omar S.V., Maartens G., Barry C., III, Song T., Meintjes G. Linezolid resistance in patients with drug-resistant TB and treatment failure in South Africa. *J Antimicrob Chemother* 2019; 74: 2377.
- Wasserman S., Meintjes G., Maartens G. Linezolid in the treatment of drug-resistant tuberculosis: the challenge of its narrow therapeutic index. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2016; 14: 901-915.
- Butov D., Lange C., Heyckendorf J., Kalmykova I., Butova T., Borovok N., Novokhatskaya M., Chesov D. Multidrug-resistant tuberculosis in the Kharkiv Region, Ukraine. *Int J Tuberc Lung Dis* 2020; 24: 485-491.
- Stinson K.W., Eisenach K., Kayes S., Matsumoto M., Siddiqi S., Nakashima S., Hashizume H., Timm J., Morrissey A. *Mycobacteriology Laboratory Manual*. 2014.
- Kohl T.A., Utpatel C., Schleusener V., Filippo M.R. De, Beckert P., Cirillo D.M., Niemann S. MTBseq: a comprehensive pipeline for whole genome sequence analysis of *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates. *PeerJ* 2018; 6: e5895.
- Merker M., Kohl T.A., Barilar I., Andres S., Fowler P.W., Chryssanthou E., Ängeby K., Jureen P., Moradigaravand D., Parkhill J., Peacock S.J., Schön T., Maurer F.P., Walker T., Köser C., Niemann S. Phylogenetically informative mutations in genes implicated in antibiotic resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Genome Med* 2020 121 2020; 12: 1-8.
- Zimenkov D. V., Nosova E.Y., Kulagina E. V., Antonova O. V., Arslanbaeva L.R., Isakova A.I., Krylova L.Y., Peretokina I. V., Makarova M. V., Safonova S.G., Borisov S.E., Gryadunov D.A. Examination of bedaquiline- and linezolid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from the Moscow region. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72: 1901-1906.
- Wasserman S., Louw G., Ramangoela L., Barber G., Hayes C., Omar S., Maartens G., Barry C., Song T., Meintjes G. Linezolid resistance in patients with drug-resistant TB and treatment failure in South Africa. *J Antimicrob Chemother* 2019; 74: 2377-2384.
- Pang Y., Zong Z., Huo F., Jing W., Ma Y., Dong L., Li Y., Zhao L., Fu Y., Huang H. In Vitro Drug Susceptibility of Bedaquiline, Delamanid, Linezolid, Clofazimine, Moxifloxacin, and Gatifloxacin against Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in Beijing, China. *Antimicrob Agents Chemother*; 61. Epub ahead of print 2017. DOI: 10.1128/AAC.00900-17.
- Zheng H., He W., Jiao W., Xia H., Sun L., Wang S., Xiao J., Ou X., Zhao Y., Shen A. Molecular characterization of multidrug-resistant tuberculosis against levofloxacin, moxifloxacin, bedaquiline, linezolid, clofazimine, and delamanid in southwest of China. *BMC Infect Dis*; 21. Epub ahead of print 1 December 2021. DOI: 10.1186/S12879-021-06024-8.
- Du J., Gao J., Yu Y., Li Q., Bai G., Shu W., Gao M., Liu Y., Wang L., Wang Y., Xue Z., Huo F., Li L., Pang Y. Low Rate of Acquired Linezolid Resistance in Multidrug-Resistant Tuberculosis Treated With Bedaquiline-Linezolid Combination. *Front Microbiol* 2021; 12: 655653.
- Kadura S., King N., Nakhoul M., Zhu H., Theron G., Köser C.U., Farhat M. Systematic review of mutations associated with resistance to the new and repurposed *Mycobacterium tuberculosis* drugs bedaquiline, clofazimine, linezolid, delamanid and pretomanid. *J Antimicrob Chemother* 2020; 75: 2031-2043.
- Zhang S., Chen J., Cui P., Shi W., Shi X., Niu H., Chan D., Yew W., Zhang W., Zhang Y. *Mycobacterium tuberculosis* Mutations Associated with Reduced Susceptibility to Linezolid. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60: 2542-2544.
- Sharma D., Bisht D. M. tuberculosis Hypothetical Proteins and Proteins of Unknown Function: Hope for Exploring Novel Resistance Mechanisms as well as Future Target of Drug Resistance. *Front Microbiol* 2017; 8: 465.
- Zhang Z., Pang Y., Wang Y., Liu C., Zhao Y. Beijing genotype of *Mycobacterium tuberculosis* is significantly associated with linezolid resistance in multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in China. *Int J Antimicrob Agents* 2014; 43: 231-235.
- Yang C., Sobkowiak B., Naidu V., Codreanu A., Ciobanu N., Gunasekera K.S., Chitwood M.H., Alexandru S., Bivol S., Russi M., Havumaki J., Cudahy P., Fosburgh H., Allender C.J., Centner H., Engelthaler D.M., Menzies N.A., Warren J.L., Crudu V., Colijn C., Cohen T. Phylogeography and transmission of *M. tuberculosis* in Moldova. *medRxiv* 2021; 2021.06.30.21259748.
- Tornheim J., Intini E., Gupta A., Udhwadia Z. Clinical features associated with linezolid resistance among multidrug resistant tuberculosis patients at a tertiary care hospital in Mumbai, India. *J Clin Tuberc other Mycobact Dis* 2020; 20: 100175.
- WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis, Module 4: Treatment - Drug-Resistant Tuberculosis Treatment, <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048> (accessed 14 July 2020).
- Nahid P., Mase S.R., Migliori G.B., Sotgiu G., Bothamley G.H., Wortham J.M., et al. Treatment of drug-resistant tuberculosis an official ATS/CDC/ERS/IDSA clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200: E93-E142.
- Farooq H., Cirillo D., Hillemann D., Wyllie D., van der Werf M., Ködmön C., Nikolayevskyy V. Limited Capability for Testing *Mycobacterium tuberculosis* for Susceptibility to New Drugs. *Emerg Infect Dis* 2021; 27: 985-987.



ARTICOL ORIGINAL

## Profilul neuropsihologic la pacienți cu crize mioclonice: studiu descriptiv

Anatolie Vataman<sup>1,2,3†\*</sup>, Natalia Doțen<sup>2,3†</sup>,  
Dumitru Ciolac<sup>1,2,3†</sup>, Vitalie Chiosa<sup>1,2,3†</sup>,  
Stanislav Groppa<sup>1,2,3†</sup>

<sup>1</sup>Catedra de neurologie nr. 2, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>2</sup>Laboratorul de neurobiologie și genetică medicală, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>3</sup>Departamentul de neurologie, epileptologie și boli interne, Institutul de medicină urgentă, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 09.08.2021  
Data acceptării spre publicare: 02.09.2021

### Autor corespondent:

Anatolie Vataman, student-doctorand  
Catedra de neurologie nr. 2  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”  
str. Toma Ciorba 1, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004  
e-mail: avataman@gmail.com

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

Nu sunt cunoscute modificările cognitive și afective la pacienți cu crize mioclonice în comparație cu profilul neuropsihologic al pacienților cu crize focale motorii.

### Ipoteza de cercetare

Testele neurocognitive utilizate au valori-prag de deviere care pot argumenta stabilirea tulburărilor cognitive și afective între pacienți cu crize mioclonice și pacienți cu crize focale motorii.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

A fost demonstrat faptul că profilul neuropsihologic este afectat în mod egal atât la pacienți cu crize mioclonice cât și la pacienți cu crize focale motorii.

### Rezumat

**Introducere.** Tulburările cognitive și afective sunt cele mai frecvente comorbidități psihice în epilepsie cu impact negativ asupra calității vieții. Totuși aceste comorbidități au fost raportate fiind mai puțin frecvente la pacienții cu crize mioclonice comparativ cu alte tipuri de crize epileptice.

**Material și metode.** În studiu au fost incluși 40 pacienți (vârsta medie ± abaterea standard: 24,6 ± 7,3 ani, 15 bărbați) cu crize mioclonice (CM) și al doilea grup 40 pacienți (30,8 ± 9,8 ani, 15 bărbați) cu crize focale motorii (CFM). Au fost uti-

ORIGINAL ARTICLE

## Neuropsychological profile in patients with myoclonic seizures: descriptive study

Anatolie Vataman<sup>1,2,3†\*</sup>, Natalia Doten<sup>2,3†</sup>,  
Dumitru Ciolac<sup>1,2,3†</sup>, Vitalie Chiosa<sup>1,2,3†</sup>,  
Stanislav Groppa<sup>1,2,3†</sup>

<sup>1</sup>Chair of neurology nr. 2, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

<sup>2</sup>Laboratory of neurobiology and medical genetics, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

<sup>3</sup>Department of Neurology, Epilepsy and Internal Medicine, Institute of Emergency Medicine, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 09.08.2021  
Accepted for publication: 02.09.2021

### Corresponding author:

Anatolie Vataman, PhD student  
Chair of neurology nr. 2  
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy  
1, Toma Ciorba str., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004  
e-mail: avataman@gmail.com

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

Cognitive and affective changes are not known in patients with myoclonic seizures, especially compared to the neuropsychological profile of patients with focal motor seizures.

### Research hypothesis

The neurocognitive tests used have deviation threshold values that can argue for the establishment of cognitive and affective disorders between patients with myoclonic seizures and patients with focal motor seizures.

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

It has been shown that the neuropsychological profile is equally affected in both patients with myoclonic seizures and patients with focal motor seizures.

### Abstract

**Introduction.** Cognitive and affective disorders are the most common psychic comorbidities in epilepsy with a negative impact on quality of life. However, these comorbidities have been reported to be less common in patients with myoclonic seizures compared to other types of seizures.

**Material and methods.** The study included 40 patients (mean age ± standard deviation: 24.6 ± 7.3 years, 15 men) with myoclonic seizures (MS) and the second group of 40 patients (30.8 ± 9.8 years, 15 men) with focal motor seizures

lizate testele MoCa (screening cognitiv), Hamilton (evaluarea anxietății) și Beck (inventar de depresie). Pentru compararea diferențelor dintre grupuri a fost utilizat software-ul SPSS (versiunea 20.0; IBM, Armonk, NY, SUA.).

**Rezultate.** Ambele grupe difereau după durata epilepsiei  $11,1 \pm 7,2$  și  $15,4 \pm 10,3$ ,  $p = 0,03$ , dar nu difereau după MoCa ( $25,2 \pm 4,6$  și  $25,7 \pm 3,5$ ,  $p = 0,59$ ), Hamilton ( $9,9 \pm 6,7$  și  $11,2 \pm 8,7$ ,  $p = 0,47$ ) și nici după Beck ( $8,7 \pm 6,6$  și  $9,9 \pm 8,4$ ,  $p = 0,46$ ). Nu a fost identificată nici o relație statistic semnificativă între durata epilepsiei și valorile testului MoCa ( $r = -0,67$ ,  $p = 0,68$ ), Hamilton ( $r = 0,25$ ,  $p = 0,12$ ) sau Beck ( $r = 0,10$ ,  $p = 0,51$ ) la pacienți cu CM; la pacienții cu CFM același lucru – MOCA ( $r = -0,1$ ,  $p = 0,52$ ); Hamilton ( $r = -0,17$ ,  $p = 0,28$ ); Beck ( $r = -0,16$ ,  $p = 0,32$ ). Absența tulburărilor cognitive a corelat cu absența depresiei în ambele grupuri CM ( $p = 0,03$ ), CFM ( $p = 0,01$ ).

**Concluzii.** Nu a fost identificată nici o relație statistic semnificativă a tulburărilor cognitive și afective între pacienții cu crize mioclonice și pacienții cu crize focale motorii. Durata epilepsiei nu a influențat semnificativ starea cognitivă și afectivă a pacienților din ambele grupuri de cercetare, dar absența tulburărilor cognitive a corelat cu absența depresiei în ambele grupuri. Interdependența între starea cognitivă și afectivă denotă importanța evaluării ambelor compartimente în aprecierea veridică a profilului neurocognitiv a pacienților cu crize mioclonice.

**Cuvinte cheie:** profil neuropsihologic, crize mioclonice, crize focale motorii.

## Introducere

Epilepsia mioclonică juvenilă este o formă de epilepsie idiopatică generalizată care cuprinde aprox. 5% – 10% din toate epilepsiile [1]. Crizele mioclonice apar în jurul vârstei pubertății și sunt caracterizate printr-o contracție bruscă, scurta (<100 msec), involuntară unică sau multiplă a mușchilor sau grupurilor musculare de topografie variabilă (axială, extremităților proximale, distale), predominant în mâini, fără tulburări de conștiență [2]. Crizele mioclonice sunt frecvent asociate cu crize tonico-clonice generalizate și mai rar cu crizele de absență. Crizele apar de obicei după trezire, sunt precipitate de deprivări de somn, cauza fiind predominant genetică, cu distribuție egală pe gen [3]. Tulburările cognitive și afective sunt cele mai frecvente comorbidități psihice în epilepsie cu impact negativ asupra funcționării psihice individuale și profesionale reducând calitatea vieții pacienților cu epilepsie [4]. Tulburările de memorie, lentoarea psihică, deficitul de atenție și de limbaj sunt cele mai frecvente deficite cognitive raportate de pacienți [5]. Performanța neuropsihologică la pacienții cu epilepsie este afectată de anormalitățile cerebrale structurale, de frecvența și severitatea crizelor; localizarea și lateralizarea focarului epileptogen, medicația și eficiența tratamentului antiepileptic [6]. În dependență de tipul de epilepsie, debutul bolii, durata, activitatea epileptică și tipul de crize, impactul asupra cursului dezvoltării cognitive este diferit [7, 8]. Mai mult ca atât, studiile recente dovedesc că deficitul

(FMS). MoCa (cognitive screening), Hamilton (anxiety assessment), and Beck (depression inventory) tests were used. SPSS software (version 20.0; IBM, Armonk, NY, USA) was used to compare the differences between the groups.

**Results.** Both groups differed by epilepsy duration  $11.1 \pm 7.2$  and  $15.4 \pm 10.3$ ,  $p = 0.03$  but did not differ in terms of MoCa ( $25.2 \pm 4.6$  and  $25.7 \pm 3.5$ ,  $p = 0.59$ ), Hamilton ( $9.9 \pm 6.7$  and  $11.2 \pm 8.7$ ,  $p = 0.47$ ) and Beck ( $8.7 \pm 6.6$  and  $9.9 \pm 8.4$ ,  $p = 0.46$ ) tests. No statistically significant relationship was identified between the duration of epilepsy and the values of the MoCa ( $r = -0.67$ ,  $p = 0.68$ ), Hamilton ( $r = 0.25$ ,  $p = 0.12$ ) or Beck ( $r = 0.10$ ,  $p = 0.51$ ) tests in patients with MS; in patients with FMS similar results - MOCA ( $r = -0.1$ ,  $p = 0.52$ ); Hamilton ( $r = -0.17$ ,  $p = 0.28$ ); Beck ( $r = -0.16$ ,  $p = 0.32$ ). Absence of cognitive impairment correlated with the absence of depression in both MS ( $p = 0.03$ ) and FMS ( $p = 0.01$ ) groups.

**Conclusions.** No statistically significant relationship of cognitive and affective disorders was identified between patients with myoclonic seizures and patients with focal motor seizures. Duration of epilepsy did not significantly influence the cognitive and emotional state of patients in both groups, however, absence of cognitive impairment correlated with the absence of depression in both groups. The interdependence between cognitive and affective state denotes the importance of evaluating both compartments in the true assessment of the neurocognitive profile of patients with myoclonic seizures.

**Key words:** neuropsychological profile, myoclonic seizures, focal motor seizures.

## Introduction

Juvenile myoclonic epilepsy is a form of generalized idiopathic epilepsy that comprises approximate 5% – 10% of all epilepsies [1]. Myoclonic seizures occur around the age of puberty and are characterized by a sudden, short (<100 msec), involuntary, single or multiple contraction of muscles or muscle groups of variable topography (axial, proximal, distal extremities), predominantly in the hands, without impairment of consciousness [2]. Myoclonic seizures are frequently associated with generalized tonic-clonic seizures and less frequently with absence seizures. Seizures usually occur after the awakening and are precipitated by sleep deprivation, the cause being predominantly genetic, with equal distribution by gender [3]. Cognitive and affective disorders are the most common psychic comorbidities in epilepsy with a negative impact on individual and professional psychic functioning that reduce the quality of life in patients with epilepsy [4]. Memory disorders, mental slowness, attention and language deficits are the most common cognitive deficits reported by patients [5]. Neuropsychological performance in patients with epilepsy is affected by structural brain abnormalities, the frequency and severity of seizures, localization and lateralization of the epileptogenic focus, medication and efficacy of antiepileptic treatment [6]. Depending on the type of epilepsy, the onset of the disease, the duration, the epileptic activity and the type of seizures, the impact on the course of cognitive development is different [7,

cognitive sunt deja prezente la debutul bolii [9]. Ultimele studii în domeniu, evidențiază că profilul neuropsihologic al pacienților cu crize mioclonice este sugestiv pentru o disfuncție frontală subtilă [10], și susțin originea crizelor mioclonice în regiunea lobului frontal [11, 12]. Studiile privind profilul neuropsihologic la pacienții cu crize mioclonice rămân încă controversate, majoritatea autorilor constată la pacienții cu crize mioclonice deficite cognitive specifice [13], stări de anxietate, tendințe depresive și chiar trăsături impulsive [14, 15, 16, 17]. În acest sens, considerăm că este important să studiem modificările cognitive și afective ale pacienților cu crize mioclonice și să stabilim un profil neuropsihologic al acestora, cu atât mai mult cu cât un număr mare de publicații despre acest sindrom au fost publicate în străinătate dar în țara noastră acest studiu este efectuat pentru prima dată. Scopul acestui studiu a fost de a evalua prevalența tulburărilor cognitive și afective (depresia și anxietatea) la pacienții cu crize mioclonice și de a compara cu profilul neuropsihologic al pacienților cu crize focale motorii. Studiul a cuprins 40 de pacienți cu crize mioclonice și 40 de pacienți cu crize focale motorii.

### Material și metode

Acest studiu a fost efectuat în departamentul de neurologie, epileptologie și boli interne a Institutului de medicină urgentă, Chișinău, Republica Moldova. În studiu au fost incluși patruzeci de pacienți diagnosticați cu crize mioclonice și patruzeci pacienți cu crize focale motorii. Diagnosticul a fost stabilit conform istoricului medical, examenului clinic și neurofiziologic (video-electroencefalografie). Pentru funcția cognitivă s-a utilizat testul de evaluare cognitivă Montreal (MoCA Test). Pentru evaluarea afectivă s-a aplicat scala de evaluare a anxietății Hamilton (Ham-A) și Inventarul de depresie Beck (BDI-21).

*Testul de evaluare cognitivă MoCA* s-a utilizat pentru un screening general de evaluare a funcției cognitive [18]. Testul s-a dovedit a fi sensibil și informativ pentru identificarea tulburărilor cognitive în epilepsie, și ne-a permis să evaluăm diferite sfere cognitive precum atenția și capacitatea de concentrare, funcția executivă, memoria, limbajul, gândirea abstractă, abilitățile vizual-constructive, raționamentul matematic și orientarea temporo-spațială. Scorul total posibil este de 30 de puncte, un scor mai mare sau egal cu 26 este considerat normal. Un scor mai mic de 26, sugerează prezența deficitelor cognitive.

*Scala Hamilton de evaluare a anxietății*, a furnizat o evaluare globală a anxietății și a identificat atât simptomele psihice cât și cele somatice [19] Am detectat simptomele de anxietate și am evaluat severitatea lor. Scala conține 14 itemi care evaluează dispoziția anxioasă, frica, insomnia, simptomele cognitive, depresia, comportamentul și simptomele gastrointestinale, cardiovasculare, genitourinare, vegetative și tensiunea musculară. Scorul total este de la 0 la 56. Un scor peste 14 indică o anxietate cu semnificație clinică, subiecții sănătoși generând scoruri în jurul valorii 5. Există un consens că scorul de 14-17 să semnifice o anxietate ușoară, 18-24 anxietate moderată și 25-30 anxietate severă.

*Inventarul de depresie Beck*, constituit din 21 de itemi,

8]. Moreover, recent studies show that cognitive deficits are already present at the onset of the disease [9]. Recent studies in the field show that the neuropsychological profile of patients with myoclonic seizures is suggestive of subtle frontal dysfunction [10], and support the origin of myoclonic seizures in the frontal lobe region [11, 12]. Studies on the neuropsychological profile in patients with myoclonic seizures remain controversial, most authors reporting specific cognitive deficits [13], anxiety, depressive tendencies and even impulsive traits [14, 15, 16, 17] in patients with myoclonic seizures. In this sense, we consider it is important to study the cognitive and affective changes in patients with myoclonic seizures and to define their neuropsychological profile, especially given the large number of publications on this syndrome published abroad and absence of any data in our country. Thus, the aim of the current study was to assess the prevalence of cognitive and affective disorders (depression and anxiety) in patients with myoclonic seizures and to compare with the neuropsychological profile of patients with focal motor seizures. The study included 40 patients with myoclonic seizures and 40 patients with focal motor seizures.

### Material and methods

This study was performed in the Department of Neurology, Epileptology and Internal Diseases of the Institute of Emergency Medicine, Chisinau, Republic of Moldova. Forty patients diagnosed with MS and forty patients with FMS were included in the study. The diagnosis was established according to the medical history, clinical and neurophysiological examination (video-electroencephalography). The Montreal Cognitive Assessment Test (MoCA test) was used for cognitive function. The Hamilton Anxiety Assessment Scale (Ham-A) and the Beck Depression Inventory (BDI-21) were applied for the affective assessment.

*The MoCA cognitive assessment test* was used for the general screening to assess cognitive function [18]. The test proved to be sensitive and informative for the identification of cognitive disorders in epilepsy, and allowed us to assess different cognitive areas such as attention and ability to concentrate, executive function, memory, language, abstract thinking, visual-constructive skills, mathematical reasoning and temporo-spatial orientation. The total possible score is 30 points, a score greater than or equal to 26 is considered normal. A score lower than 26 suggests the presence of cognitive deficits.

*The Hamilton Anxiety Assessment Scale* provides an overall assessment of anxiety and identifies both mental and somatic symptoms [19] We detected anxiety symptoms and assessed their severity. The scale contains 14 items that assess anxiety, fear, insomnia, cognitive symptoms, depression, behaviour and gastrointestinal, cardiovascular, genitourinary, vegetative symptoms and muscle tension. The total score is from 0 to 56. A score above 14 indicates clinically significant anxiety, while healthy subjects score around 5. There is a consensus that a score of 14-17 means mild anxiety, 18-24 moderate anxiety, and 25-30 severe anxiety.

*The Beck Depression Inventory*, consisting of 21 items,

construit să măsoare severitatea simptomatologiei depresive [20]. Itemii sunt constituiți sub formă de afirmații, fiecare item fiind evaluat în patru grade de severitate, de la 0 (absent) la 3 (foarte sever), fiecărui grad corespunzându-i o întrebare iar subiectul este invitat să aleagă cea care se potrivește cel mai bine și sunt în acord cu ceea ce simte pe perioada ultimei luni. Scorul total al scalei se poate întinde de la 0 la 63 puncte. Scorul 0-9 = absența depresiei; 10-18 = depresie ușoară; 19-29 = depresie moderată; 30+ = depresie severă.

**Analiza statistică.** Pentru compararea diferențelor dintre grupuri a fost utilizat software-ul SPSS (versiunea 20.0; IBM, Armonk, NY, SUA.).

Comitetul de etică al cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” a aprobat acest studiu. După o explicație completă a metodelor aplicate, fiecare subiect a dat consimțământul informat înscris pentru a lua parte la studiu.

## Rezultate

**Participanți.** În studiu au fost incluși 40 pacienți (vârsta medie  $\pm$  abaterea standard (AS):  $24,6 \pm 7,3$  ani, 15 bărbați) diagnosticați cu crize mioclonice și 40 pacienți ( $30,8 \pm 9,8$  ani, 15 bărbați) diagnosticați cu crize focale motorii. Ambele grupe difereau după durata epilepsiei, în grupul pacienților cu crize mioclonice a constituit  $11,1 \pm 7,2$  ani, iar în grupul pacienților cu crize focale motorii  $15,4 \pm 10,3$ . Parametrii demografici și clinici a subiecților sunt prezentați în Tabelul 1.

was built to measure the severity of depressive symptoms [20]. The items are represented as statements, each item being evaluated in four degrees of severity, from 0 (absent) to 3 (very severe), each grade corresponding to a question and the subject is invited to choose that question whose answer fits best and it matches what the patient has been feeling for the last month. The total scale score can range from 0 to 63 points. Score 0-9 = absence of depression; 10-18 = mild depression; 19-29 = moderate depression; 30+ = severe depression.

**Statistical analysis.** SPSS software was used to compare the differences between the groups (version 20.0; IBM, Armonk, NY, USA.).

The research ethics committee of the State University of Medicine and Pharmacy “Nicolae Testemițanu” approved this study. After a complete explanation of the methods applied, each subject gave written informed consent to participate in the study.

## Results

**Participants.** The study included 40 patients (mean age  $\pm$  standard deviation (SD):  $24.6 \pm 7.3$  years, 15 men) diagnosed with MS and 40 patients ( $30.8 \pm 9.8$  years, 15 men) diagnosed with FMS. Both groups differed in terms of epilepsy duration, in the group of patients with MS being  $11.1 \pm 7.2$  years, and in the group of patients with FMS –  $15.4 \pm 10.3$ . The demographic and clinical parameters of the subjects are presented in Table 1.

The MoCA cognitive assessment test did not show any statistically significant difference between the two groups. Pa-

**Tabelul 1.** Parametrii demografici și clinici ai subiecților.

**Table 1.** Demographic and clinical parameters of the subjects.

Parametri <i>Parameters</i>	Pacienți cu crize mioclonice <i>Patients with myoclonic seizures</i>	Pacienți cu crize focale motorii <i>Patients with focal motor seizures</i>	P
Vârsta <i>Age</i>	$24,6 \pm 7,3$	$30,8 \pm 9,8$	0,002
Sex (masculin/feminin) <i>Gender (male / female)</i>	15/25	15/25	1,0
Durata epilepsiei <i>Duration of epilepsy</i>	$11,1 \pm 7,2$	$15,4 \pm 10,3$	0,035
MoCA media $\pm$ AS <i>MoCA mean <math>\pm</math> SD</i>	$25,2 \pm 4,6$	$25,7 \pm 3,5$	0,592
Hamilton media $\pm$ AS <i>Hamilton mean <math>\pm</math> SD</i>	$9,9 \pm 6,7$	$11,2 \pm 8,7$	0,477
Beck media $\pm$ AS <i>Beck mean <math>\pm</math> SD</i>	$8,7 \pm 6,6$	$9,9 \pm 8,4$	0,466

**Tabelul 2.** Testul de evaluare cognitivă MoCA.

**Table 2.** MoCA cognitive assessment test.

	Cu tulburări cognitive <i>With cognitive impairment</i>	Fără tulburări cognitive <i>Without cognitive impairment</i>	Total
Pacienți cu crize mioclonice <i>Patients with myoclonic seizures</i>	10	30	40
Pacienți cu crize focale motorii <i>Patients with focal motor seizures</i>	10	30	40
Total	20	60	80

Notă: Pearson Chi-pătrat = 0.00, p = 1,00.

Note: Pearson Chi-Square = 0.00, p = 1,00.

*Testul de evaluare cognitivă MoCA* nu a avut o diferență statistic semnificativă în aceste două grupuri. Pacienții cu crize mioclonice au avut un scor mediu de  $25,2 \pm 4,6$  iar pacienții cu crize focale motorii  $25,7 \pm 3,5$ ,  $t = 0,53$ ,  $p = 0,59$ . Nu a fost diferență nici după numărul subiecților cu și fără tulburări cognitive între aceste două grupe. Cu tulburări cognitive au fost 10 pacienți cu CM și 10 pacienți cu CFM, fără tulburări cognitive au fost 30 pacienți cu CM și 30 pacienți cu CFM (Tabelul 2).

*Scala Hamilton de evaluare a anxietății*, de asemenea, nu a avut o diferență statistic semnificativă între grupele de pacienți. Pacienții cu crize mioclonice au avut un scor mediu de  $9,9 \pm 6,7$  iar pacienții cu crize focale motorii  $11,2 \pm 8,7$ ,  $t = 0,71$ ,  $p = 0,47$ . Absența anxietății a fost apreciată la 31 pacienți cu CM și la 29 pacienți cu CFM, anxietate înaltă 3 pacienți cu CM și 4 pacienți cu CFM, anxietate moderată la 4 pacienți cu CM și la 3 pacienți cu CFM, anxietate severă la 2 pacienți cu CM și la 4 pacienți cu CFM (Tabelul 3).

*Inventarul de Depresie Beck* de asemenea nu a avut o diferență statistic semnificativă între grupele de pacienți. Pacienții cu crize mioclonice au avut un scor mediu de  $8,7 \pm 6,6$  iar pacienții cu crize focale motorii  $9,9 \pm 8,4$ ,  $t = 0,73$ ,  $p = 0,46$ . Absența depresiei a fost determinată la 30 pacienți cu CM și 28 pacienți cu CFM, depresie ușoară 5 pacienți cu CM și 7 pacienți cu CFM. Depresie moderată la 4 pacienți cu CM și 3 pacienți cu CFM. Depresie severă la 1 pacient cu CM și 2 pacienți cu CFM (Tabelul 4).

*Corelarea duratei epilepsiei cu valorile testelor*. În continuare am efectuat o analiză a corelației duratei epilepsiei cu valorile testelor MoCa, Hamilton și Beck în care nu a fost identificată nici o relație statistic semnificativă în ambele

tients with MS had a mean score of  $25.2 \pm 4.6$  and patients with FMS  $25.7 \pm 3.5$  ( $t = 0.53$ ,  $p = 0.59$ ). There was also no difference in the number of subjects with and without cognitive impairment between the groups. There were 10 patients with MS and 10 patients with FMS that presented cognitive impairment; 30 patients with MS and 30 patients with FMS were without cognitive impairment (Table 2).

*The Hamilton scale for assessing anxiety* also did not show any significant differences between the patient groups. Patients with MS had an average score of  $9.9 \pm 6.7$  and patients with FMS  $11.2 \pm 8.7$  ( $t = 0.71$ ,  $p = 0.47$ ). Absence of anxiety was detected in 31 patients with MS and 29 patients with FMS, high anxiety in 3 patients with MS and 4 patients with FMS, moderate anxiety in 4 patients with MS and 3 patients with FMS, severe anxiety in 2 patients with MS and in 4 patients with FMS (Table 3).

*The Beck Depression Inventory* also did not show any statistically significant differences between the groups. Patients with MS had an average score of  $8.7 \pm 6.6$  and patients with FMS  $9.9 \pm 8.4$  ( $t = 0.73$ ,  $p = 0.46$ ). Absence of depression was determined in 30 patients with MS and 28 patients with FMS, mild depression in 5 patients with MS and 7 patients with FMS. Moderate depression in 4 patients with MS and 3 patients with FMS. Severe depression in 1 patient with MS and 2 patients with FMS (Table 4).

*Correlation of epilepsy duration with test values*. Next, we correlated epilepsy duration with MoCa, Hamilton and Beck tests. The results did not show any statistically significant relationship in both groups of patients. In patients with MS: MoCa ( $r = -0.67$ ,  $p = 0.68$ ), Hamilton ( $r = 0.25$ ,  $p = 0.12$ ) and Beck ( $r = 0.1$ ,  $p = 0.51$ ). In patients with FMS: MoCa ( $r = -0.1$ ,

**Tabelul 3.** Scala Hamilton de evaluare a anxietății.

**Table 3.** Hamilton scale for assessing anxiety.

	Absența anxietății <i>Absence of anxiety</i>	Anxietate ușoară <i>Mild anxiety</i>	Anxietate moderată <i>Moderate anxiety</i>	Anxietate severă <i>Severe anxiety</i>	Total
Pacienți cu crize mioclonice <i>Patients with myoclonic seizures</i>	31	3	4	2	40
Pacienți cu crize focale motorii <i>Patients with focal motor seizures</i>	29	4	3	4	40
Total	60	7	7	6	80

Notă: Pearson Chi-pătrat = 1.01,  $p = 0,79$ .

Note: Pearson Chi-square = 1.01,  $p = 0,79$ .

**Tabelul 4.** Inventarul de Depresie Beck.

**Table 4.** Beck Depression Inventory.

	Absența depresiei <i>Absence of depression</i>	Depresie ușoară <i>Mild depression</i>	Depresie moderată <i>Moderate depression</i>	Depresie severă <i>Severe depression</i>	Total
Pacienți cu crize mioclonice <i>Patients with myoclonic seizures</i>	30	5	4	1	40
Pacienți cu crize focale motorii <i>Patients with focal motor seizures</i>	28	7	3	2	40
Total	58	12	7	3	80

Notă: Pearson Chi-pătrat = 0.87,  $p = 0,83$ .

Note: Pearson Chi-square = 0.87,  $p = 0,83$ .

**Tabelul 5.** Corelarea duratei epilepsiei cu valorile testelor MoCA, Hamilton și Beck.  
**Table 5.** Correlation of epilepsy duration with MoCA, Hamilton and Beck test values.

			Testul MoCA <i>MoCA test</i>	Testul Hamilton <i>Hamilton test</i>	Testul Beck <i>Beck test</i>
Durata epilepsiei <i>Epilepsy duration</i>	Pacienți cu crize mioclonice <i>Patients with myoclonic seizures</i>	r	-0.67	0,25	0.10
		p	0.68	0.12	0.51
	Pacienți cu crize focale motorii <i>Patients with focal motor seizures</i>	r	-0.10	-0.17	-0.16
		p	0.52	0.28	0.32

Notă: r – coeficientul de corelare.  
 Note: r – correlation coefficient.

**Tabelul 6.** Corelarea tulburărilor cognitive cu depresia.  
**Table 6.** Correlation of cognitive impairment with depression.

		Absența depresiei <i>Absence of depression</i>	Prezența depresiei <i>The presence of depression</i>	Total	p
Pacienți cu crize mioclonice <i>Patients with myoclonic seizures</i>	Cu tulburări cognitive <i>With cognitive impairment</i>	5	5	10	0.03
	Fără tulburări cognitive <i>Without cognitive impairment</i>	25	5	30	
Pacienți cu crize focale motorii <i>Patients with focal motor seizures</i>	Cu tulburări cognitive <i>With cognitive impairment</i>	5	5	10	0.01
	Fără tulburări cognitive <i>Without cognitive impairment</i>	26	4	30	

grupuri de pacienți. La pacienții cu CM: MoCa ( $r = -0,67$ ,  $p = 0,68$ ), Hamilton ( $r = 0,25$ ,  $p = 0,12$ ) iar Beck ( $r = 0,1$ ,  $p = 0,51$ ). La pacienții cu CFM: MOCA ( $r = -0,1$ ,  $p = 0,52$ ); Hamilton ( $r = -0,17$ ,  $p = 0,28$ ); Beck ( $r = -0,16$ ,  $p = 0,32$ ) (Tabelul 5).

*Corelarea tulburărilor cognitive cu depresia.* Absența tulburărilor cognitive a corelat cu absența depresiei în ambele grupuri CM ( $p = 0,03$ ), CFM ( $p = 0,01$ ) (Tabelul 6).

## Discuții

Scopul studiului nostru a fost de a identifica prezența tulburărilor cognitive și afective la pacienți cu crize mioclonice și de a stabili un profil neuropsihologic al acestora. Astfel, s-a demonstrat că prezența tulburărilor cognitive s-a constatat la 25,0% din pacienți cu crize mioclonice, simptomelor de depresie la 25,0%, iar prezența anxietății la 22,5%. Într-un studiu realizat recent de către Chawla și colaboratorii [21] au menționat că deși nu s-au evidențiat deficite cognitive semnificative între grupul de subiecți cu crize mioclonice și subiecți sănătoși, totuși performanțele în domeniile de memorie, atenție, flexibilitate mintală, planificare și abilitățile vizu-ospațiale au fost mai scăzute la pacienții cu crize mioclonice comparativ cu grupul de control. În studiul nostru la fel nu au fost identificate diferențe semnificative ale deficitelor cognitive între grupurile de cercetare, pacienții cu crize mioclonice au avut un scor mediu de  $25,2 \pm 4,6$  iar pacienții cu crize focale motorii  $25,7 \pm 3,5$ ,  $t = 0,53$ ,  $p = 0,59$ . Autorii au sugerat și o disfuncție în zonele frontale și prefrontale. În același timp, s-a demonstrat că deficitelor cognitive sunt asociate cu durata

$p = 0,52$ ), Hamilton ( $r = -0,17$ ,  $p = 0,28$ ), and Beck ( $r = -0,16$ ,  $p = 0,32$ ) (Table 5).

*Correlation of cognitive impairment with depression.* Absence of cognitive impairment correlated with the absence of depression in both MS ( $p = 0.03$ ) and FMS ( $p = 0.01$ ) groups (Table 6).

## Discussion

The aim of our study was to identify the presence of cognitive and affective disorders in patients with myoclonic seizures and to establish their neuropsychological profile. Thus, it was shown that the presence of cognitive impairment was found in 25% of patients with myoclonic seizures, symptoms of depression in 25%, and presence of anxiety in 22%. In a recent study by Chawla and co-authors [21], although no significant cognitive deficits were found between the group of patients with myoclonic seizures and healthy subjects, performance in memory, attention, mental flexibility, planning and visuospatial abilities were lower in patients with myoclonic seizures compared to the control group. In our study, no significant differences in cognitive deficits were identified between the research groups, patients with myoclonic seizures having an average score of  $25.2 \pm 4.6$  and patients with focal motor seizures  $25.7 \pm 3.5$ ,  $t = 0.53$ ,  $p = 0.59$ . The authors also suggested a dysfunction in the frontal and prefrontal areas. At the same time, cognitive deficits have been shown to be associated with disease duration, electroencephalography abnormalities, and level of education. Another study by Pascal-

bolii, anormalitățile la electroencefalografie și nivelul de educație. Un alt studiu elaborat de Pascalicchio și colaboratorii [22] a demonstrat o corelație pozitivă între declinul cognitiv și durata epilepsiei subliniind că disfuncția cognitivă depinde de nivelul de educație și durata bolii. Iar în studiul nostru efectuând această analiză a corelației duratei epilepsiei cu valorile testelor cognitive și afective nu a relevat o relație statistic semnificativă în ambele grupuri de pacienți. Totodată, autorii au sugerat că disfuncția cognitivă s-a extins în afara limitelor lobului frontal. Studiul lui Kim și colaboratorii [23] subliniază că pacienții cu crize mioclonice prezintă deficite cognitive comparativ cu grupul de control, și că acestea sunt asociate cu debutul și durata bolii, ce ține de inteligența și starea afectivă, autorii nu evidențiază diferențe semnificative. Pe de altă parte, este interesant de menționat că Baycan și colaboratorii [17] evidențiază că jumătate din studiul de cohortă cu crize mioclonice farmacorezistente, manifestă simptome moderat severe de anxietate. Studiul lui Magzhanov și colaboratorii [13] a stabilit prezența tulburărilor cognitive la 40% din femei cu crize mioclonice. Dificultățile cognitive s-au înregistrat în domeniile de memorie, atenția abstractă și limbaj. În același studiu, depresia a fost identificată la 40% iar anxietatea la 46,7% dintre femei. Un studiu ce prezintă interes, cu privire la profilul neuropsihologic al pacienților cu crize mioclonice și frații acestora, elaborat de Iqbal și colaboratorii [24], a evidențiat diferențe semnificative între aceste două grupuri. Pacienții cu crize mioclonice au înregistrat deficite în domeniile funcției executive, viteza psihomotorie și fluența verbală, totodată s-a evidențiat și dispoziție scăzută. Studiul lui Sonmez și colaboratorii [25] nu a evidențiat o diferență statistic semnificativă în domeniul cognitiv între pacienții cu crize mioclonice juvenile și subiecții voluntari sănătoși. Totuși, la pacienții cu epilepsie mioclonică s-a evidențiat afectarea memoriei verbale și vizuale cât și a abilităților vizual-spațiale. Totodată, și acești autori au subliniat afectarea funcționării lobului frontal. Alți autori care au studiat parametrii neuropsihologici și imagieria prin rezonanța magnetică structurală la pacienți cu crize mioclonice au conchis că nu s-a descoperit o diferență statistic semnificativă între grupul cu pacienți cu crize mioclonice și grupul de control de subiecți sănătoși în ceea ce privește memoria de lucru. Însă examinarea neuropsihologică a evidențiat o performanță ușor mai redusă la pacienții cu crize mioclonice la majoritatea testelor utilizate, atingând diferența semnificativă în fluența verbală și semantică. Totodată, autorii sugerează că deficitele neuropsihologice pot fi atribuite parțial medicației antiepileptice și că deficitele structurale și funcționale de lob frontal la pacienții cu crize mioclonice trebuie interpretate cu atenție [26]. Studiul lui O'Muircheartaigh [12] a evaluat 28 pacienți cu crize mioclonice juvenile și a concluzionat că rezultatele testelor neuropsihologice, investigațiilor structurale și de "tractografie" implică cortexul mezial frontal, în special aria motorie suplimentară și cortexul cingulat posterior. Astfel s-au evidențiat deficite subtile în domeniul fluenței verbale, înțelegere și exprimare, memoria nonverbală și flexibilitate mentală.

icchio et al. [22] showed a positive correlation between cognitive decline and the duration of epilepsy, emphasizing that cognitive dysfunction depends on the level of education and the duration of the disease. Similarly, in our study performing the correlation between epilepsy duration and the values of cognitive and affective tests, no relationship could be detected in both groups. At the same time, the authors suggested that cognitive dysfunction spread beyond the boundaries of the frontal lobe. The study by Kim *et al.* [23] points out that patients with myoclonic seizures have cognitive deficits compared to the control group, and that they are associated with the onset and duration of the disease, related to intelligence and emotional state, the authors do not show significant differences. On the other hand, it is interesting to note the results of Baycan *et al.* [17], which show that half of the patient cohort with drug-resistant myoclonic seizures shows moderate-severe symptoms of anxiety. The study by Magzhanov *et al.* [13] established the presence of cognitive impairment in 40% of women with myoclonic seizures. Cognitive deficits were recorded in the fields of memory, abstract attention and language. In the same study, depression was identified in 40% and anxiety in 46.7% of women. An interesting study on the neuropsychological profile of patients with myoclonic seizures and their siblings, developed by Iqbal *et al.* [24], showed significant differences between these two groups. Patients with myoclonic seizures presented deficits in the areas of executive functioning, psychomotor speed and verbal fluency, as well as low mood. The study by Sonmez *et al.* [25] did not reveal any statistically significant differences in the cognitive field between patients with juvenile myoclonic seizures and healthy subjects. However, in patients with myoclonic epilepsy, impairment of verbal and visual memory as well as visual-spatial abilities were evidenced. At the same time, these authors also pointed out the impairment of the functioning of the frontal lobe. Other authors who studied neuropsychological parameters and structural magnetic resonance imaging in patients with myoclonic seizures did not find any statistically significant differences between the group of patients with myoclonic seizures and the control group of healthy subjects in terms of working memory. However, the neuropsychological examination showed a slightly lower performance in patients with myoclonic seizures in most of the performed tests, reaching a significant difference in verbal and semantic fluency. At the same time, the authors suggest that neuropsychological deficits can be partially attributed to antiepileptic medication and that structural and functional frontal lobe deficits in patients with myoclonic seizures should be interpreted with caution [26]. The study by O'Muircheartaigh's *et al.* [12] evaluated 28 patients with juvenile myoclonic epilepsy and concluded that the results of neuropsychological tests, structural investigations and "tractography" involve the frontal mesial cortex, especially the supplementary motor cortex and the posterior cingulate cortex. Thus, subtle deficits in the field of verbal fluency, comprehension and expression, nonverbal memory and mental flexibility were highlighted.



## Concluzii

Nu a fost identificată nicio relație statistic semnificativă a tulburărilor cognitive și afective între pacienții cu crize mioclonice și pacienții cu crize focale motorii. Durata epilepsiei nu a influențat semnificativ starea cognitivă și afectivă a pacienților din ambele grupuri de cercetare, dar absența tulburărilor cognitive a corelat cu absența depresiei în ambele grupuri. Interdependența între starea cognitivă și afectivă denotă importanța evaluării ambelor compartimente în aprecierea veridică a profilului neurocognitiv a pacienților cu crize mioclonice.

## Contribuția autorilor

Autorii au contribuit în mod egal la căutarea literaturii științifice, selectarea bibliografiei, citirea și analiza referințelor bibliografice, la scrierea manuscrisului și la revizuirea lui colegială. Toți autorii au citit și au aprobat versiunea finală a articolului.

## Contribuția autorilor

Autorii au contribuit în mod egal la elaborarea și scrierea manuscrisului. Toți autorii au citit și aprobat versiunea finală a articolului.

## Declarația conflictului de interese

Nimic de declarat.

## Referințe // references

1. Camfield C., Striano P. *et al.* Epidemiology of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2013; 28: S15-S17.
2. Pressler, Ronit M. *et al.* The ILAE classification of seizures and the epilepsies: Modification for seizures in the neonate. Position paper by the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. *Epilepsia*, 2021; 62 (3): 615-628.
3. Genton P., Gelisse P. The history of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2013; 28: S2-S7.
4. Helmstaedter C., Witt J. Clinical neuropsychology in epilepsy. *Epilepsy*, 2012; 107: 437-459.
5. Rudzinski L., Meador K. Epilepsy and Neuropsychological Comorbidities. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*, 2013; 19: 682-696.
6. Witt J., Helmstaedter C. Should cognition be screened in new-onset epilepsies? A study in 247 untreated patients. *Journal of Neurology*, 2012; 259 (8): 1727-1731.
7. Drane D. Cognitive Effects of Chronic Epilepsy. *Epilepsy*, 2014; 260-267.
8. Jokeit H., Schacher M. Neuropsychological aspects of type of epilepsy and etiological factors in adults. *Epilepsy & Behavior*, 2004; 5: 14-20.
9. Witt J., Helmstaedter C. Cognition in the early stages of adult epilepsy. *Seizure*, 2015; 26: 65-68.
10. Schmitz B., Yacubian E. *et al.* Neuropsychology and behavior in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2013; 28: S72-S73.
11. Vataman A., Chiosa V. *et al.* Frontal lobe origin in myoclonic seizures: a high-density EEG study. In: *MedEspera International Medical Congress for Students and Young Doctors, 2020*; 8: 133.
12. O'Muircheartaigh J., Vollmar C. *et al.* Focal structural changes and cognitive dysfunction in juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology*, 2011; 76 (1): 34-40.
13. Magzhanov R., Anisimova D. *et al.* Cognitive and emotional changes in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology neuropsychiatry Psychosomatics*, 2017; 9 (1S): 39-47.

## Conclusions

No statistically significant relationship of cognitive and affective disorders was identified between patients with myoclonic seizures and patients with focal motor seizures. Duration of epilepsy did not significantly influence the cognitive and emotional state of patients in both groups, however, absence of cognitive impairment correlated with the absence of depression in both groups. The interdependence between cognitive and affective state denotes the importance of evaluating both compartments in the true assessment of the neurocognitive profile of patients with myoclonic seizures.

## Authors' contribution

All authors contributed equally in the search of scientific literature, selection of bibliography, reading and analysis of bibliographic references, writing the manuscript and its revision. All authors have read and approved the final version of the article.

## Declaration of conflict of interest

Nothing to declare.

14. Elger C., Helmstaedter C. *et al.* Chronic epilepsy and cognition. *The Lancet Neurology*, 2004; 3 (11): 663-672.
15. Shakeshaft A., Panjwani N. *et al.* Trait impulsivity in Juvenile Myoclonic Epilepsy. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 2020.
16. De Araujo Filho G., Yacubian E. *et al.* Juvenile myoclonic epilepsy: psychiatric comorbidity and impact on outcome. *Epilepsy & Behavior*, 2013; 28: S74-S80.
17. Baykan B., Wolf P. Juvenile myoclonic epilepsy as a spectrum disorder: a focused review. *Seizure*, 2017; 49: 36-41.
18. Montaña-Lozada, J. *et al.* Cognitive changes in patients with epilepsy identified through the MoCA test during neurology outpatient consultation. *Epilepsy & Behavior*, 2021; 122: 108158.
19. Mula M. *et al.* Validation of the Hamilton Rating Scale for Depression in adults with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2014; 41: 122-125.
20. Onder H., Ulusoy E. *et al.* Depression, anxiety levels and sleep quality indexes among the spouses of people with epilepsy. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 2021; 79 (5): 420-428.
21. Chawla T., Chaudhry N. *et al.* Cognitive dysfunction in juvenile myoclonic epilepsy (JME) – a tertiary care center study. *Ann. Indian Acad. Neurol.*, 2021; 24 (1): 40-50.
22. Pascalicchio T., de Araujo Filho G. Neuropsychological profile of patients with juvenile myoclonic epilepsy: a controlled study of 50 patients. *Epilepsy & Behavior*, 2007; 10 (2): 263-267.
23. Kim S., Hwang Y. *et al.* Cognitive Impairment in Juvenile Myoclonic Epilepsy. *Journal of Clinical Neurology*, 2007; 3 (2): 86.
24. Iqbal N., Caswell H. *et al.* Neuropsychological profiles of patients with juvenile myoclonic epilepsy and their siblings: An extended study. *Epilepsia*, 2015; 56 (8): 1301-1308.
25. Sonmez F., Atakli D. *et al.* Cognitive function in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2004; 5 (3): 329-336.
26. Roebing R., Scheerer N. *et al.* Evaluation of cognition, structural, and functional MRI in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*, 2009; 50 (11): 2456-2465.



ARTICOL DE CERCETARE

## Considerații clinico-paraclinice în pneumonia de etiologie virală SARS-CoV-2 la pacienții obezi

Diana Fetco-Mereuță<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Disciplina de sinteze clinice, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 27.07.2021

Data acceptării spre publicare: 11.09.2021

### Autor corespondent:

Diana Fetco-Mereuță, doctorand

Disciplina de sinteze clinice

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

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

e-mail: diana.fetco@usmf.md

RESEARCH ARTICLE

## Clinical and paraclinical considerations in SARS-CoV-2 pneumonia in obese patients

Diana Fetco-Mereuta<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Discipline of clinical synthesis, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 27.07.2021

Accepted for publication on: 11.09.2021

### Corresponding author:

Diana Fetco-Mereuta, PhD student

Discipline of clinical synthesis

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

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

e-mail: diana.fetco@usmf.md

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

Nu este cunoscut deplin modul de evoluție clinică, gradul severității, implicarea procesului inflamator și rolul acestuia în pneumonia de etiologie virală SARS-CoV-2 la pacienții obezi comparativ cu cei normoponderali.

### Ipoteza de cercetare

Pneumonia de etiologie virală SARS-CoV-2 la subiecții obezi se manifestă prin evoluție clinică severă, apariția complicațiilor, sindrom inflamator majorat și necesitate de tratament în unitățile de terapie intensivă.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Rezultatele studiului elucidează particularitățile de evoluție clinică și paraclinică, severitatea procesului inflamator, durata spitalizării, devierea rezultatelor de laborator și datelor imagistice, care în ansamblu vor permite stabilirea unei imagini clinice la pacienții cu diferit grad de obezitate și pneumonie SARS-CoV2.

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

It is not fully known about the clinical course, severity, involvement of the inflammatory process and its role in SARS-CoV-2 pneumonia in obese patients compared to normal weight.

### Research hypothesis

SARS-CoV-2 viral pneumonia in obese subjects is manifested by severe clinical evolution, more complications, increased inflammatory syndrome and the need for treatment in intensive care units.

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

The results of this study showed the particularities of clinical and paraclinical evolution, the severity of the inflammatory process, the duration of hospitalization, deviation of laboratory results and radiological data, which helps to establish a clinical picture in patients with varying degrees of obesity and SARS-CoV-2 pneumonia.

### Rezumat

**Introducere.** Rolul obezității în manifestările clinice și paraclinice ale pneumoniei SARS-CoV-2 s-a demonstrat a fi evident, astfel încât obezitatea este un factor de risc recunoscut pentru severitatea infecției COVID-19, posibil legat de inflamația cronică care dereglează răspunsurile imune și trombotice.

**Material și metode.** Studiu clinic retrospectiv, caz-control, a inclus 120 de fișe medicale ale pacienților cu pneumonie

### Abstract

**Introduction.** The role of obesity in the clinical and paraclinical data of SARS-CoV-2 pneumonia has been shown to be obvious, so obesity is a recognized risk factor for the severity form of COVID-19, possibly related to chronic inflammation that disrupts immune and thrombotic responses.

**Material and methods.** Retrospective clinical case-control study, included 120 medical records of patients with SARS-CoV-2 pneumonia, divided into two groups: group 1 – 62

de etiologie virală SARS-CoV-2, divizați în două loturi: lotul 1 – 62 pacienți obezi, lotul 2 – 58 pacienți normoponderali, desfășurat în Departamentul COVID-19, Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime”, perioada septembrie-noiembrie 2020. Datele au fost prelucrate statistic prin intermediul IBM SPSS Statistics 23, iar analiza corelațională prin testul non-parametric Spearman's, Rho.

**Rezultate.** Durata medie de spitalizare nu s-a deosebit între loturile de studiu ( $15,3 \pm 6,2$  zile vs.  $14,2 \pm 5,9$  zile,  $p > 0,05$ ). Necesitatea aplicării tratamentului în terapie intensivă a fost semnificativ mai crescută la obezi (25% vs. 14,2%,  $p < 0,05$ ), la fel și durata medie de aflare în secția terapie intensivă ( $4 \pm 3,13$  zile vs.  $1,5 \pm 1,11$  zile,  $p < 0,05$ ), lotul 1 și 2, respectiv. Forma de manifestare severă a pneumoniei virale SARS-CoV-2, a fost mult mai caracteristică pentru lotul 1 (25,8% vs. 14,2%,  $p < 0,05$ ). Cazurile de deces nu au avut semnificație statistică semnificativă (12 pacienți (10%) vs. 8 pacienți (6,7%),  $p > 0,05$ ), în loturile 1 și 2, respectiv. Cazurile de obezitate au avut o corelație moderat semnificativă pozitivă cu prezența sindromului inflamator majorat: proteina C-reactivă ( $rs = 0,23$ ,  $p < 0,05$ ), VSH ( $rs = 0,80$ ,  $p < 0,05$ ), fibrinogenului ( $rs = 23$ ,  $p < 0,05$ ) și leucocitoza ( $rs = 0,21$ ,  $p < 0,05$ ), la fel și necesitatea aplicării suportului ventilator non-invaziv ( $rs = 0,21$ ,  $p < 0,05$ ).

**Concluzii.** Pneumonia virală SARS-CoV-2 la obezi s-a manifestat prin proces inflamator marcat, necesitate de tratament în unitățile de terapie intensivă și aplicarea suportului ventilator invaziv și non-invaziv.

**Cuvinte cheie:** obezitate, pneumonie, SARS-CoV-2.

## Introducere

Actuala pandemie cauzată de COVID-19 a evidențiat prezența unei altei pandemii deja existente – obezitatea, care reprezintă o permanentă amenințare a sănătății la nivel mondial. Numărul persoanelor obeze s-a triplat în ultimele 5 decenii [17]. Obezitatea scade speranța de viață cu 9-13 ani [15], în special în contextul pandemiei COVID-19. În prezent obezitatea este un factor de risc major pentru diabetul zaharat, bolile cardiovasculare și pulmonare, dar nemijlocit și pentru unele infecții virale cum ar fi infecția COVID-19 [2]. Obezitatea este considerată factor de risc independent pentru morbiditatea, severitatea și mortalitatea prin COVID-19 [10, 24].

În acest mod, pacienții obezi sunt expuși riscului de ventilație mecanică, tratament îndelungat în secțiile de terapie intensivă, iar complicațiile pulmonare contribuie semnificativ la creșterea mortalității în infecția COVID-19 [4, 26].

Mecanismele care stau la baza complicațiilor pneumoniei prin SARS-CoV-2 la persoanele obeze sunt numeroase și de diversă natură. Obezitatea este asociată cu multiple tulburări legate de dereglarea homeostaziei țesutului adipos, în care inflamația cronică locală și sistemică, stresul oxidativ, eliberarea citokinelor pro-inflamatorii și răspunsul imun afectat au roluri cruciale. S-a demonstrat că aceste modificări sunt asociate cu un risc mai mare de infectare și cu un prognostic mai rezervat la această categorie de pacienți [7, 14].

O particularitate comună în cazul pacienților care dezvoltă

obese patients, group 2 – 58 normal-weight patients, hospitalized in the COVID-19 Department, „Sfânta Treime” Municipal Hospital, September – November 2020. The data were statistically processed using IBM SPSS Statistics 23, and the correlational analysis by Spearman's non-parametric test, Rho.

**Results.** The mean length of hospitalization was not significantly between group 1 and 2 ( $15.3 \pm 6.2$  days vs.  $14.2 \pm 5.9$  days,  $p > 0.05$ ). The need for intensive care treatment was significantly higher in obese subjects (25% vs. 14.2%,  $p < 0.05$ ), also the mean length of stay in the intensive care unit ( $4 \pm 3.13$  days vs.  $1.5 \pm 1.11$  days,  $p < 0.05$ ), in group 1 and 2, respectively. The severe manifestation of SARS-CoV-2 viral pneumonia was more characteristic for group 1 (25.8% vs. 14.2%,  $p < 0.05$ ). Mortality rate was not statistically significant (12 patients (10%) vs. 8 patients (6.7%),  $p > 0.05$ ), in groups 1 and 2, respectively. Cases of obesity had a moderately significant positive correlation with the presence of increased inflammatory syndrome: C-reactive protein ( $rs = 0.23$ ,  $p < 0.05$ ), ESR ( $rs = 0.80$ ,  $p < 0.05$ ), fibrinogen ( $rs = 23$ ,  $p < 0.05$ ) and leukocytosis ( $rs = 0.21$ ,  $p < 0.05$ ), as well as the need to apply non-invasive ventilation ( $rs = 0.21$ ,  $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** SARS-CoV-2 pneumonia in obese patients was manifested by marked inflammatory process, need for intensive care unit treatment, invasive and non-invasive ventilation.

**Key words:** obesity, pneumonia, SARS-CoV-2.

## Introduction

The current pandemic caused by COVID-19 has highlighted the presence of another already existing pandemic – obesity, which is a permanent threat to global health. The number of obese people has tripled in the last 5 decades [17]. Obesity decreases life expectancy by 9 to 13 years [15], especially in the COVID-19 pandemic context. Obesity is currently a major risk factor for diabetes, cardiovascular and lung disease, but also for some viral infections such as COVID-19 infection [2]. Obesity is considered an independent risk factor for morbidity, severity and mortality in COVID-19 cases [10, 24].

Obese patients are at risk of mechanical ventilation, long-term treatment in intensive care units and severe pulmonary complications which contribute significantly to increased mortality in COVID-19 infection [4, 26].

The mechanisms underlying complications of SARS-CoV-2 pneumonia in obese people are numerous and diverse. Obesity is associated with multiple disorders related to adipose tissue homeostasis disorder, in which chronic local and systemic inflammation, oxidative stress, the release of pro-inflammatory cytokines and the affected immune response play crucial roles. These changes have been shown to be associated with a higher risk of infection and a poorer prognosis in this patient category [7, 14].

A common feature in patients who develop severe forms of SARS-CoV-2 is the persistence of low-grade systemic metabolic inflammation (meta-inflammation), characteristic for

forme severe de SARS-CoV-2 este persistența unei inflamații metabolice sistemice de grad redus (metainflamație), caracteristică obezității. Astfel, asocierea obezității crește de 5 ori riscul de a dezvolta forma severă a bolii [27].

Mai multe studii raportează că modificările metabolice observate la pacienții obezi sunt legate de un răspuns inflamator exagerat și creșterea concentrațiilor serice de citokine inflamatorii circulante, cum ar fi TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  și IL-6 [8, 9]. Virusul provoacă apoptoza limfocitelor, iar afectarea funcției limfocitare, la rândul său favorizează furtuna citokinică, realizând un lanț patogenetic. În acest mod, inflamația cronică, care însoțește obezitatea și sindromul metabolic, duce la producția anormală de citokine și reactanți de fază acută [5]. Prin urmare, cantitatea crescută de grăsime viscerală poate duce la o schimbare fenotipică proinflamatorie [6].

Răspunsul imun la pacienții cu obezitate este perturbat semnificativ, ceea ce contribuie la dereglarea mecanismelor celulare protective prin scăderea bruscă a numărului de CD4+ și CD8+ și apariția de celule Th17 și Th 22 cu statut pro-inflamator [5].

Totodată, obezitatea se caracterizează prin influență negativă asupra funcționalității sistemului respirator. Astfel, creșterea masei corporale contribuie nemijlocit la reducerea capacității vitale pulmonare, capacității pulmonare totale, volumului rezidual și capacității reziduale funcționale, reducerea ventilației pulmonare la nivelul segmentelor bazale, reducerea complianței și forței mușchilor respiratorii. În acest mod, subiecții obezi au un risc mai crescut de a contracta infecția prin SARS-CoV-2, precum și dezvoltarea formelor severe de pneumonie comparativ cu cei normoponderali [19, 20].

Nu este demonstrat dacă „paradoxul obezității” este valabil în cazul pneumoniei virale SARS-CoV-2, dar observațiile clinice demonstrează că subiecții obezi prezintă o serie de factori de risc, sunt mai vulnerabili față de virusul COVID-19, necesită scheme complexe de tratament, inclusiv și în unitățile de terapie intensivă și au o rată de mortalitate mai mare [21].

## Material și metode

Studiu retrospectiv, caz-control, realizat în Departamentul COVID-19, Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime”, perioada septembrie-noiembrie 2020. Cercetarea a inclus fișele medicale a 120 pacienți cu pneumonie de etiologie virală SARS-CoV-2, vârsta de la 20 la 87 ani: lotul 1 (lotul de bază) – 62 pacienți obezi, lotul 2 (lotul martor) – 58 pacienți normoponderali. Criterii de includere: test diagnostic COVID-19 (molecular Real Time PCR) - pozitiv; caracteristici clinice (debut brusc, febră, tuse, dispnee progresivă, fatigabilitate, cefalee, mialgii, artralгии, ageuzie, anosmie, simptome digestive, semne fizice de consolidare pulmonară, dureri toracice pleuritice, tulburări de conștiență); modificările tipice radiologice reprezentate de opacități „în geam mat” cu tendința de a se localiza la periferie și bazal; IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> – pentru subiecții obezi și IMC 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup> – pentru subiecții normoponderali.

Datele au fost prelucrate statistic prin intermediul *Statistical Package for Social Science 23* (IBM SPSS Statistics 23), iar analiza corelațională prin testul non-parametric Spearman's,

obesity. Thus, the association of obesity increases 5 times the risk of developing the severe form of the disease [27].

Several studies reported that metabolic changes observed in obese patients are related to an exaggerated inflammatory response and increased serum concentrations of circulating inflammatory cytokines, such as TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , and IL-6 [8, 9]. The SARS-CoV-2 virus causes apoptosis of lymphocytes, an impaired lymphocyte function and the cytokine storm, creating a pathogenetic chain. In this way, chronic inflammation, which accompanies obesity and metabolic syndrome leads to abnormal production of cytokines and acute phase reactants [5]. Therefore, increased amounts of visceral fat may lead to a proinflammatory phenotypic change [6].

The immune response in obese patients is significantly disrupted, which contributes to the disruption of cellular protective mechanisms by the sudden decrease in the number of CD4+ and CD8+ and the appearance of Th-17 and Th-22 cells with pro-inflammatory status [5].

Obesity is characterized by a negative influence of the respiratory system functionality. Thus, the increase of body mass directly contributes to the reduction of vital lung capacity, total lung capacity, residual volume and functional residual capacity, reduction of pulmonary ventilation at the level of basal segments, reduction of compliance and strength of respiratory muscles. In this way, obese subjects have a higher risk of contracting SARS-CoV-2 infection, as well as the development of severe forms of pneumonia compared to normal-weight ones [19, 20].

It is not proven whether the “obesity paradox” is valid in SARS-CoV-2 viral pneumonia, but clinical observations showed that obese subjects have several risk factors, are more vulnerable to COVID-19 virus, require complex treatment regimens including in intensive care units and have a higher mortality rate [21].

## Material and methods

Retrospective clinical case-control study, included 120 medical records of patients with SARS-CoV-2 pneumonia, divided into two groups: group 1 – 62 obese patients, group 2 – 58 normal-weight patients, hospitalized in the COVID-19 Department, „Sfanta Treime” Municipal Hospital, period September-November 2020. Inclusion criteria: positive diagnostic test COVID-19 (molecular Real Time PCR); clinical features (sudden onset, fever, cough, progressive dyspnea, fatigue, headache, myalgias, arthralгии, ageusia, anosmia, digestive symptoms, physical signs of lung consolidation, pleuritic chest pain, disturbances of consciousness); typical radiological changes represented by «ground glass opacities» with a tendency to be located at the periphery and basal; BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> – for obese subjects and BMI 18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup> – for normal-weight subjects.

Data were statistically processed using the Statistical Package for Social Science 23 (IBM SPSS Statistics 23), and the correlational analysis by Spearman's non-parametric test, Rho. Results were expressed: n (%) for categorical variables and

Rho. Rezultatele au fost exprimate: n (%) pentru variabilele categoriale și media  $\pm$  SD pentru variabilele continui. O valoare  $p < 0,05$  a fost considerată semnificativă statistic.

## Rezultate

Vârsta medie a pacienților din ambele loturi de studiu a constituit  $59,1 \pm 11,44$  ani; bărbați – 23 (19,2%) vs. femei – 39 (32,5%). Durata medie de spitalizare nu s-a deosebit semnificativ între loturile 1 și 2 ( $15,3 \pm 6,2$  zile vs.  $14,2 \pm 5,9$  zile,  $p > 0,05$ ). Necesitatea aplicării tratamentului în terapie intensivă a fost semnificativ mai crescută la subiecții obezi (25% vs. 14,2%,  $p < 0,05$ ), la fel și durata medie de aflare în secția terapie intensivă ( $4 \pm 3,13$  zile vs.  $1,5 \pm 1,11$  zile,  $p < 0,05$ ), lotul 1 și 2, respectiv. Necesitatea aplicării ventilației mecanice invazive nu a înregistrat diferență statistică semnificativă între loturile de cercetare (9,2% vs. 6,8%,  $p > 0,05$ ), iar suportul ventilator non-invaziv a fost aplicat mai frecvent la subiecții obezi (22,5% vs. 11,7%,  $p < 0,05$ ). Scorul de severitate Brixia nu a avut semnificație statistică ( $7,5 \pm 3,73$  puncte vs.  $6 \pm 3,46$  puncte,  $p > 0,5$ ), lotul 1 și 2, respectiv. Progresarea rapidă a modificărilor imagistice în ultimele 24-48 ore  $> 50\%$ , caracteristice pneumoniei virale cauzate de SARS-CoV-2 a fost mult mai caracteristică pentru lotul subiecților cu obezitate (20 pacienți (16%) vs. 8 pacienți (6,7%),  $p < 0,05$ ).

Forma de manifestare severă a pneumoniei virale SARS-CoV-2, a fost mult mai caracteristică pentru lotul 1 (25,8% vs. 14,2%,  $p < 0,05$ ). Cazurile de deces nu au avut semnificație statistică semnificativă (12 pacienți (10%) vs. 8 pacienți (6,7%),  $p > 0,05$ ), în loturile 1 și 2, respectiv.

Dintre comorbiditățile asociate, semnificație statistică între loturi au înregistrat: diabetul zaharat (32,5% vs. 5,8%,  $p < 0,05$ ), insuficiența renală cronică (11,7% vs. 1,7%,  $p < 0,05$ ) și cardiopatia ischemică (25,8% vs. 9,2%,  $p < 0,05$ ). Prezența complicațiilor a fost raportată în toate cazurile, dintre acestea – 100% insuficiența respiratorie acută în ambele grupuri. Cea mai frecventă complicație, statistic semnificativă, intervenită în rândul obezilor a fost SDRA (30 pacienți (25%) vs. 14 pacienți (11,7%),  $p < 0,05$ ). Alte complicații survenite în perioada spitalizării au fost: edem pulmonar acut – 4,2% vs. 3,3%, TEAP – 3,3% vs. 0,8%, șoc cardiogen – 5,8% vs. 3,3%, dezechilibrul acido-bazic – 11,7% vs. 10,8%, edem cerebral – 6,8% vs. 5,8%, sindromul disfuncției multiple de organelor în 6,7% vs. 4,2%, sindromul de coagulare intravasculară diseminată – 1,7% vs. 0,8%, ( $p > 0,05$ ), în lotul 1 comparativ cu lotul 2 de studiu.

Cazurile de obezitate au avut o corelație pozitivă slab/moderat semnificativă cu prezența sindromului inflamator majorat: proteina C-reactivă ( $r_s = 0,23$ ,  $p < 0,05$ ), VSH ( $r_s = 0,80$ ,  $p < 0,05$ ), fibrinogenul ( $r_s = 23$ ,  $p < 0,05$ ) și leucocitoza ( $r_s = 0,21$ ,  $p < 0,05$ ), la fel și complicarea pneumoniei virale SARS-CoV-2 cu SDRA ( $r_s = 0,52$ ,  $p < 0,05$ ) și necesitatea aplicării suportului ventilator non-invaziv ( $r_s = 21$ ,  $p < 0,05$ ). Asocierea diabetului zaharat și a hipertensiunii arteriale a prezentat o corelație moderat semnificativă pentru obezi ( $r_s = 0,52$ ,  $p < 0,05$ ).

mean  $\pm$  SD for continuous variables. A p value less than 0.05 was considered statistically significant.

## Results

The mean age of the patients in both study groups was  $59.1 \pm 11.44$  years; men – 23 (19.2%) vs. women – 39 (32.5%). The mean length of hospitalization did not differ significantly between groups 1 and 2 ( $15.3 \pm 6.2$  days vs.  $14.2 \pm 5.9$  days,  $p > 0.05$ ). The need to apply treatment in intensive care was significantly higher in obese subjects (25% vs. 14.2%,  $p < 0.05$ ), as well as the average length of stay in the intensive care unit ( $4 \pm 3.13$  days vs.  $1.5 \pm 1.11$  days,  $p < 0.05$ ), group 1 and 2, respectively. The need to apply invasive mechanical ventilation did not register a statistically significant difference between the research groups (9.2% vs. 6.8%,  $p > 0.05$ ), and the non-invasive ventilation was applied more frequently to obese subjects (22, 5% vs. 11.7%,  $p < 0.05$ ). Brixia severity score was not statistically significant ( $7.5 \pm 3.73$  points vs.  $6 \pm 3.46$  points,  $p > 0.5$ ), in group 1 and 2, respectively. Radiological rapid progression during last 24 - 48 hours  $> 50\%$ , characteristic of viral pneumonia caused by SARS-CoV-2 was more characteristic for the group of obese subjects (20 patients (16%) vs. 8 patients (6.7%),  $p < 0.05$ ).

Severe manifestation of SARS-CoV-2 viral pneumonia was more characteristic for group 1 (25.8% vs. 14.2%,  $p < 0.05$ ). The mortality rate was not statistically significant (12 patients (10%) vs. 8 patients (6.7%),  $p > 0.05$ ), in groups 1 and 2, respectively.

Among the associated comorbidities, statistical significance between groups recorded: diabetes (32.5% vs. 5.8%,  $p < 0.05$ ), chronic renal failure (11.7% vs. 1.7%,  $p < 0.05$ ) and ischemic heart disease (25.8% vs. 9.2%,  $p < 0.05$ ). The presence of complications was reported in all cases, of which – 100% acute respiratory failure in both groups. The most common complication, statistically significant, occurred among obese was acute respiratory distress syndrome (ARDS) (30 patients (25%) vs. 14 patients (11.7%),  $p < 0.05$ ). Other complications that occurred during hospitalization were: acute pulmonary edema – 4.2% vs. 3.3%, pulmonary artery thromboembolism – 3.3% vs. 0.8%, cardiogenic shock – 5.8% vs. 3.3%, acid-base imbalance – 11.7% vs. 10.8%, cerebral edema – 6.8% vs. 5.8%, multiple organ dysfunction syndrome in 6.7% vs. 4.2% and disseminated intravascular coagulation syndrome – 1.7% vs. 0.8%, ( $p > 0.05$ ), in group 1 compared to study group 2.

Cases of obesity had a weak/moderately significant positive correlation with the presence of increased inflammatory syndrome: C-reactive protein ( $r_s = 0.23$ ,  $p < 0.05$ ), ESR ( $r_s = 0.80$ ,  $p < 0.05$ ), fibrinogen ( $r_s = 23$ ,  $p < 0.05$ ) and leukocytosis ( $r_s = 0.21$ ,  $p < 0.05$ ), as well as the complication of SARS-CoV-2 viral pneumonia with ARDS ( $r_s = 0.52$ ,  $p < 0.05$ ) and the need to apply non-invasive ventilation ( $r_s = 21$ ,  $p < 0.05$ ). The association of diabetes and hypertension showed a moderately significant positive correlation for obese ( $r_s = 0.52$ ,  $p < 0.05$ ).

**Tabelul 1.** Caracteristici clinico-paraclinice și demografice ale pneumoniei de etiologie virală SARS-CoV-2 la pacienții obezi versus normoponderali.**Table 1.** Clinical-paraclinical characteristics of viral pneumonia SARS-CoV-2 in obese versus normal weight patients.

Datele clinice, paraclinice și demografice <i>Clinical-paraclinical and demographic data</i>	Lotul 1: pacienți cu obezitate <i>Group1: obese patients</i>	Lotul 2: pacienți normoponderali <i>Group 2: normal weight patients</i>	P
Vârsta (ani) <i>Age (years)</i>	59,13±11,49	57,80±13,06	>0,05
Durata spitalizării (zile) <i>The length of hospital stay (days)</i>	15,3±6,2	14,2±5,9	>0,05
Tratament în unitățile de ATI <i>Treatment in ICU</i>	30 (25%)	17 (14,2%)	<0,05
Durata spitalizării în ATI (zile) <i>The length of ICU stay (days)</i>	4±3,13	1,5 ±1,11	<0,05
Ventilare pulmonară artificială <i>Mechanical ventilation</i>	11 (9,2%)	8 (6,7%)	>0,05
Suport ventilator non-invaziv <i>Non-invasive ventilation</i>	27 (22,5%)	14 (11,7%)	<0,05
Durata ventilației artificiale (ore) <i>The duration of mechanical ventilation (hours)</i>	<24 ore	<24 ore	>0,05
Traheostomă <i>Tracheostomy</i>	3 (2,5%)	2 (1,7%)	>0,05
Forma gravă de manifestare a PC de etiologie virală SARS-CoV-2 <i>Severe form of SARS-CoV-2 viral CAP manifestation</i>	31 (25,8%)	17 (14,2%)	<0,05
Mortalitate (n, %) <i>Mortality (n, %)</i>	12 (10%)	8 (6,75%)	>0,05
Numărul comorbidităților asociate <i>The number of associated comorbidities</i>	5±1,71	3±1,95	>0,05
Raport neutrofile/leucocite >3 <i>Neutrophil/leucocytes ratio &gt;3</i>	36 (33%)	33 (27,5%)	>0,05
SpO <sub>2</sub> , % <i>SpO<sub>2</sub>, %</i>	87±7,86	93±5,16	>0,05
Scorul Brixia <i>Brixia score</i>	7,5±3,73	6±3,46	>0,05
Progresia rapidă a desenului imagistic în ultimele 24-48 ore >50% <i>Radiological rapid progression during last 24-48 hours &gt;50%</i>	20 (16%)	8 (6,7%)	<0,05
Prezența fibrozei pulmonare la externare <i>Presence of pulmonary fibrosis at discharge</i>	25 (20,8%)	28 (23,3%)	>0,05
Revărsat pleural <i>Pleural effusion</i>	3 (2,5%)	6 (5%)	>0,05

Notă: ATI – Anestezie și Terapie Intensivă; PC – pneumonie comunitară.

Note: ICU – Intensive Care Units; CAP – community-acquired pneumonia.

## Discuții

Pacienții obezi au prezentat o evoluție mai severă a pneumoniei prin SARS-CoV-2 comparativ cu pacienții cu IMC normal, ceea ce este în concordanță cu dovezile că acești pacienți au avut un prognostic rezervat al bolii [11]. Observațiile unui studiu desfășurat în Franța, relatează o frecvență mai mare de spitalizare a pacienților cu obezitate în secțiile de terapie intensivă [25], conform datelor, 36% din formele severe de pneumonie cauzată de virusul SARS-CoV-2 au fost atribuite pacienților obezi [18]. Date similare prezintă un alt studiu caz-control, retrospectiv din China, care concluzionează că obezitatea a fost cel mai important factor de risc ce a contribuit la decesul pacienților cu pneumonie virală SARS-CoV-2 [29]. La fel, numeroase studii anterioare au negat „paradoxul

## Discussion

Obese patients had a more severe course of SARS-CoV-2 pneumonia compared with patients with normal BMI, which is consistent with evidence that obese patients had a poor prognosis of the disease [11]. Clinical observations of a study spent in France, reported a higher frequency of hospitalization of obese patients in intensive care units [25], so 36% of severe SARS-CoV-2 pneumonia were attributed to obese patients [18]. The same data showed another retrospective case-control study in China, which concludes that obesity was the most important risk factor that contributed to the death of patients with SARS-CoV-2 viral pneumonia [29]. Similarly, numerous previous studies have denied the “obesity paradox” in the context of complications of SARS-CoV-2 pneumonia in obese

obezității” în contextul complicațiilor pneumoniei SARS-CoV-2 la obezi [16]. O meta-analiză sistemică a 22 de studii au arătat că obezitatea a fost asociată cu un prognostic slab pentru infecția cu SARS-CoV-2, prezența formelor severe, tratament în unitățile de terapie intensivă, aplicarea ventilației mecanice și progresia rapidă a bolii, inclusiv la pacienții tineri [28].

Pacienții obezi prezintă o prevalență crescută a unor comorbidități precum insuficiența renală, bolile cardiovasculare, diabetul zaharat de tip 2, precum și un grad semnificativ de disfuncție endotelială. Aceste condiții reprezintă o altă categorie de factori de risc pentru severitatea și mortalitatea în pneumonia SARS-CoV-2. Există suficiente dovezi care demonstrează că prezența obezitității este asociată cu rezultate clinice mai slabe la pacienții bolnavi de COVID-19. Astfel, Caussy și colab. au analizat în mod specific corelația obezitității cu alte comorbidități pre-existente, fiind demonstrate efectele negative ale acesteia la pacienții cu pneumonie SARS-CoV-2 [4, 23]. Datele studiilor arată că cele mai frecvente comorbidități asociate pacienților obezi spitalizați cu diagnosticul de pneumonie virală SARS-CoV-2 au fost diabetul zaharat (26,6%), hipertensiunea arterială (48,6%), alte boli cardiovasculare (24,3%) și patologia pulmonară cronică (18,9%) [22].

Una dintre cele mai frecvente complicații observate în rândul obezilor a fost sindromul de detresă respiratorie acută, raportat în 67,8% cazuri în forma severă a pneumoniei virale SARS-CoV-2 [1, 4], fiind un posibil motiv pentru aplicarea ventilației mecanice la această categorie de pacienți [12].

Pacienții obezi cu pneumonie SARS-CoV-2 au prezentat

pacienți [16]. A systemic meta-analysis of 22 studies showed that obesity was associated with a poor prognosis for SARS-CoV-2 infection, the presence of severe forms, treatment in intensive care units, application of mechanical ventilation and rapid disease progression, including in young patients [28].

Obese patients have an increased prevalence of comorbidities such as renal failure, cardiovascular disease, diabetes and a significant degree of endothelial dysfunction. These conditions are another category of risk factors for severity and mortality in SARS-CoV-2 pneumonia. There is sufficient evidence to show that the presence of obesity is associated with poorer clinical outcomes in patients with COVID-19. Thus, Caussy *et al.* analyzed the correlation between obesity and other pre-existing comorbidities, demonstrating its negative effects in patients with SARS-CoV-2 pneumonia [4, 23].

Another study data showed that the most common comorbidities associated with obese patients hospitalized with the diagnosis of SARS-CoV-2 viral pneumonia were diabetes (26.6%), hypertension (48.6%), other cardiovascular diseases (24.3%) and chronic lung pathology (18.9%) [22].

One of the most common complications observed among obese people was acute respiratory distress syndrome, reported in 67.8% of cases in the severe form of SARS-CoV-2 viral pneumonia [1, 4], being a possible reason for the application of mechanical ventilation to this category of patients [12].

Obese patients with SARS-CoV-2 pneumonia showed more diffuse, extensive and rapidly progressive imaging lesions compared to normal-weight patients [30].

**Tabelul 2.** Analiza corelațională a pneumoniei SARS-CoV-2 la subiecții obezi.

**Table 2.** Correlation analysis of SARS-CoV-2 pneumonia in obese.

Variabile pentru analiza corelațională <i>Variables for correlational analysis</i>	rs, Spearman	p
Insuficiență cardiacă cronică // <i>Chronic heart failure</i>	0,16	>0,05
Hipertensiune arterială // <i>Hypertension</i>	0,27	<0,05
Diabet zaharat // <i>Diabetes mellitus</i>	0,52	<0,05
Tuse // <i>Cough</i>	0,12	>0,05
Dispnee // <i>Dyspnoea</i>	0,06	>0,05
Dureri toracale // <i>Chest pain</i>	-0,11	>0,05
Durata perioadei febrile // <i>The duration of the febrile period</i>	0,11	>0,05
Leucocitoză // <i>Leukocytosis</i>	0,21	<0,05
Proteina C-reactivă >6 mg/ml // <i>C reactive protein &gt;6 mg/ml</i>	0,23	<0,05
Fibrinogen >4 g/l // <i>Fibrinogen &gt;4 g/l</i>	0,23	<0,05
VSH >15 mm/h // <i>ERS &gt;15 mm/h</i>	0,80	<0,05
Procalcitonina >0,5 ng/ml // <i>Procalcitonin &gt;0,5 ng/ml</i>	0,19	>0,05
Troponine >0,3 ng/ml // <i>Troponin &gt;0,3 ng/ml</i>	0,17	>0,05
Creatinkinaza MB >24 U/L // <i>Creatine kinase MB &gt;24 U/L</i>	0,30	<0,05
D-dimeri >0,5 mg/L // <i>D-dimer &gt;0,5 mg/L</i>	0,19	>0,05
Feritina >400 ng/ml // <i>Ferritin &gt;400 ng/ml</i>	0,33	<0,05
SDRA // <i>ARDS</i>	0,25	<0,05
Ventilație mecanică invazivă // <i>Invasive mechanical ventilation</i>	0,19	>0,05
Ventilație mecanică non-invazivă // <i>Non-invasive mechanical ventilation</i>	0,21	<0,05

Notă: VSH – viteza de sedimentare a eritrocitelor; SDRA – sindromul de detresă respiratorie acută.

Notes: ERS – erythrocyte sedimentation rate; ARDS – acute respiratory distress syndrome.

leziuni imagistice mai difuze, extinse și rapid progresive, comparativ cu pacienții normoponderali [30].

Procesul inflamator în cazul obezilor este mai accentuat, comparativ cu cei normoponderali. Astfel, la pacienții obezi au fost înregistrate concentrații serice crescute a markerilor proinflamatori, precum proteina C-reactivă, fibrinogen, feritina, care au avut o corelație pozitivă cu nivelul seric crescut de IL-6. În acest mod este susținută ipoteza, precum că țesutul adipos are un rol crucial în menținerea procesului inflamator sistemic și dezvoltarea formelor severe de pneumonie SARS-CoV-2 [3, 13].

### Concluzii

Pacienții obezi cu pneumonie de etiologie virală SARS-CoV-2 au necesitat mai frecvent tratament în unitățile de terapie intensivă, iar durata aflării în unitățile ATI a fost mai mare comparativ cu lotul de control. Deși, necesitatea aplicării ventilației mecanice invazive nu a înregistrat diferență statistică între loturile de studiu, suportul ventilator non-invaziv a fost aplicat mai frecvent la subiecții obezi. Asocierea diabetului zaharat și a hipertensiunii arteriale a prezentat o corelație pozitivă moderat semnificativă pentru obezi. Cea mai frecventă complicație observată în cazul pneumoniei SARS-CoV-2 la obezi a fost sindromul de detresă respiratorie acută. Pneumonia virală SARS-CoV-2 la obezi s-a manifestat prin proces inflamator marcat, progresie imagistică rapidă, complicații frecvente și formă de manifestare severă comparativ cu lotul de pacienți normoponderali.

### Declarația conflictului de interese

Autorul declară lipsa conflictului de interese.

### Mulțumiri

Mulțumiri și recunoștință pentru colaborare productivă și îndrumare în scopul realizării acestui manuscris, D-nei Tatiana Dumitraș, dr. șt. med., conf. univ.; D-lui Sergiu Matcovschi, dr. hab. șt. med., prof. univ. și D-lui Livi Grib, dr. hab. șt. med., prof. univ.

### Referințe / references

1. Auld S., Caridi-Scheible M., Blum J. *et al.* ICU and ventilator mortality among critically ill adults with Coronavirus disease 2019. *Crit Care Med*, 2020.
2. Candida J. Rebello, John P. Kirwan, Frank L. Greenway obesity, the most common comorbidity in SARS-CoV-2: is leptin the link? *International Journal of Obesity*, 2020; 44: 1810-1817.
3. Chiappetta S., Sharma A, Bottino V., Stier C. COVID-19 and the role of chronic inflammation in patients with obesity. *International Journal of Obesity*, 2020; 44:1790-1792.
4. Fetco-Mereuță D., Cașcaval V., Matcovschi S., Grib L., Talmaci C., Țerna E., Chihai V., Dumitraș T. Severe community-acquired pneumonia in obese patients and need for mechanical ventilation. *Acta Scientific Medical Sciences*, 2021; 5 (3); 8-12.
5. Frydrych L., Bian G., O'Lone D. *et al.* Obesity and type 2 diabetes mellitus drive immune dysfunction, infection development, and sepsis mortality. *J Leukoc Biol.*, 2018; 104: 525-34.
6. Gammone M., Nicolantonio D'Orazio, Obesity and COVID-19: a detrimental intersection. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021; 30 (12): 652-639.
7. Ghilotti F., Bellocco R. *et al.* Obesity and risk of infections: results from men and women in the Swedish National March Cohort. *Int J Epidemiol.*, 2019; 48 (6): 1783-1794.
8. Hotamisligil G. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 2006; 444: 860-7.
9. Huang C., Wang Y. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020; 395 (10223): 497-506.
10. Hussein A., Mahawar K., Xia Z. *et al.* Obesity and mortality of COVID-19. *Obes Res Clin Pract.*, 2020; 14 (4): 295-300.
11. Kalligeros M., Shehadeh F., Mylona E. *et al.* Association of Obesity with Disease Severity Among Patients with Coronavirus Disease 2019. *Obesity*, 2020; 28 (7): 1200-1204.

The inflammatory process is more emphasized in the case of obese patients compared to the normal weight ones. Thus, in obese patients, high serum concentrations of pro-inflammatory markers were recorded, such as C-reactive protein, fibrinogen, ferritin, which had a positive correlation with elevated serum IL-6 levels. In this way, the hypothesis that adipose tissue has a crucial role in maintaining the systemic inflammatory process and the development of severe forms of pneumonia SARS-CoV-2 is confirmed [3, 13].

### Conclusions

Obese patients with SARS-CoV-2 pneumonia required more frequent treatment in intensive care units and the duration of stay in ICU was longer compared to the control group. Although the need to apply invasive mechanical ventilation did not show a statistical difference between the study groups, non-invasive ventilation was applied more frequently to obese subjects. The association of diabetes and hypertension showed a moderately significant positive correlation for obese. The most common complication observed in SARS-CoV-2 pneumonia in obese was acute respiratory distress syndrome. SARS-CoV-2 viral pneumonia in obese patients was manifested by marked inflammatory process, rapid radiological progression, frequent complications and severe manifestation compared to the group of normal-weight patients.

### Declaration of conflict of interest

The author declares lack of any financial or non-financial conflict.

### Acknowledgment

Acknowledgments and gratitude for the productive collaboration and guidance for compiling of the manuscript, to Tatiana Dumitraș, MD, PhD, associate professor; Sergiu Matcovschi, MD, PhD, university professor and Livi Grib, MD, PhD, university professor.



12. Kalligeros M., Shehadeh F., Mylona E. *et al.* Association of Obesity with Disease Severity among Patients with COVID-19. *Obesity (Silver Spring)*, 2020; 28 (7): 1200-4.
13. Liu F., Li L., Xu M. *et al.* Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol.*, 2020; 127: 104.
14. Louwen F., Ritter A. *et al.* Insight into the development of obesity: functional alterations of adipose-derived mesenchymal stem cells. *Obes Rev.* 2018;19 (7): 888-904.
15. Masters R., Powers D., Link B. Obesity and US mortality risk over the adult life course. *Am J Epidemiol.*, 2013;177:431-42.
16. Ni YN, Luo J., Yu H., *et al.* Obesity predisposes to the risk of higher mortality in young COVID-19 patients. *Eur J Med Res.*, 2020; 25: 64.
17. Nicklas T., O'Neil C. Prevalence of obesity: a public health problem poorly understood. *AIMS Public Heal.*, 2014; 1 (2): 109-122.
18. Peihua C., Ying S., Zian Z. *et al.* Obesity and COVID-19 in adult patients with diabetes. *Diabetes*, 2021; 70 (5): 1061-1069.
19. Pelosi P., Gregoretta C. Perioperative management of obese patients. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.*, 2010; 24: 211-225.
20. Peters U., Suratt B., Bates J., Dixon A. Beyond BMI: obesity and lung disease. *Chest.*, 2018; 153: 702-9.
21. Ricardo J. Jose, Ari Manuel, Does Coronavirus disease 2019 disprove the obesity paradox in Acute Respiratory Distress Syndrome? *Obesity*, 2020; 28 (6): 1007-1007.
22. Richard D., Bannay A., Bourst P. *et al.* Obesity and mortality in critically ill COVID-19 patients with respiratory failure. *International Journal of Obesity*, 2021.
23. Sameer Mohammad, Rafia Aziz, Saeed Al Mahri *et al.* Obesity and COVID-19: what makes obese host so vulnerable? *Immunity & Ageing*, 2021; 18 (1).
24. Sattar N., McInnes I., McMurray J. Obesity a risk factor for severe COVID-19 infection: multiple potential mechanisms. *Circulation*, 2020; 142: 4-6.
25. Simonnet A., Chetboun M., Poissy J. *et al.* High prevalence of obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring)*, 2020; 28 (7): 1195-1199.
26. Tara S., Roslin M, Wang J. *et al.* BMI as a risk factor for clinical outcomes in patients hospitalized with COVID-19 in New York. *Obesity (Silver Spring)*, 2021; 2: 279-284.
27. Wani K., AlHarthi H. *et al.* Role of NLRP3 inflammasome activation in obesity-mediated metabolic disorders. *Int J Environ Res Public Health.*, 2021; 18(2): 511.
28. Yanan Chu, Jinxiu Yang, Jiaran Shi *et al.* Obesity is associated with increased severity of disease in COVID-19 pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res.*, 2020; 25: 64.
29. Zhang F, Xiong Y, Wei Y. *et al.* Obesity predisposes to the risk of higher mortality in young COVID-19 patients. *J Med Virol.*, 2020; 92 (11): 2536-2542.
30. Zhou S., Wang Y, Zhu T. *et al.* CT features of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia in 62 patients in Wuhan, China. *Am J Roentgenol.*, 2020; 214 (6): 1287-1294.



ARTICOL DE CERCETARE

## Corpui străini laringieni și traheobronșici la copii – 10 ani (2011-2020) de experiență a clinicii ORL pediatrice

Vasile Gavriluța<sup>1\*</sup>, Lucian Danilov<sup>1</sup>, Polina Ababii<sup>1</sup>, Svetlana Diacova<sup>1</sup>, Valeriu Fortuna<sup>1</sup>, Alexandru Didencu<sup>1</sup>

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

Data primirii manuscrisului: 20.07.2021  
Data acceptării spre publicare: 25.08.2021

### Autor corespondent:

Vasile Gavriluța, dr. șt. med., conf. univ.

Catedra de otorinolaringologie

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

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

e-mail: vasile.gavriluta@usmf.md

RESEARCH ARTICLE

## Laryngeal and tracheobronchial foreign bodies in children – a 10 year (2011-2020) experience of the pediatric ENT clinic

Vasile Gavriluta<sup>1\*</sup>, Lucian Danilov<sup>1</sup>, Polina Ababii<sup>1</sup>, Svetlana Diacova<sup>1</sup>, Valeriu Fortuna<sup>1</sup>, Alexandru Didencu<sup>1</sup>

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

Manuscript received on: 20.07.2021  
Accepted for publication on: 25.08.2021

### Corresponding author:

Vasile Gavriluta, PhD, assoc. prof.

Chair of otorhinolaryngology

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165 Stefan cel Mare si Sfânt str., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: vasile.gavriluta@usmf.md

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

Până în prezent, nu au fost efectuate studii aprofundate privitor la corpii străini a căilor respiratorii inferioare la copii pe republică.

### Ipoteza de cercetare

Studiul factorilor etiologici, clinici în aspirațiile de corpi străini la copii în republică în contextul istoric, permite elaborarea unor măsuri pentru a controla situația în condițiile actuale.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

A fost descrisă evoluția morbidității prin aspirația de corpi străini în republică, pe o perioadă de 10 ani.

### What is not known yet about the subject approached

To date, no in-depth studies have been conducted on foreign bodies in the lower respiratory tract in children in the Republic of Moldova.

### Research hypothesis

The study of etiological and clinical factors in the aspiration of foreign bodies in children in the Republic of Moldova in the historical context, allows the elaboration of measures to control the situation in the current conditions.

### The novelty brought to the scientific literature in the field

The evolution of morbidity by aspiration of foreign bodies in the Republic of Moldova over a period of 10 years has been described.

### Rezumat

**Introducere.** Corpui străini traheobronșici rămân una dintre urgențele majore la copii, amenințătoare pentru viață și cu o rată înaltă în structura mortalității infantile. Scopul studiului este de a analiza cazurile de corpi străini traheobronșici deservite de către medicii clinicii de otorinolaringologie a Clinicii „Em. Coțaga”, pe linia AVIASAN în ultimii 10 ani.

**Material și metode.** Studiul a inclus 305 cazuri cu aspirație de corp străin traheobronșic, cărora li s-a efectuat bronhoscoopia în Spitalele Raionale, de către medicii ORL a Clinicii „Em.

### Abstract

**Introduction.** Tracheobronchial foreign bodies remain one of the major life-threatening emergencies in children, having a high rate in the structure of infant mortality. The purpose of the research was to analyze the cases of tracheobronchial foreign bodies managed by the doctors of the otorhinolaryngology clinic of „Em. Coțaga” Hospital, on the AVIASAN service, over the last 10 years.

**Material and methods.** The research included 305 cases with aspiration of tracheobronchial foreign bodies, who un-

Coțaga”, pe linia AVIASAN, în intervalul dintre anii 2011 și 2020.

**Rezultate.** Din 305 cazuri confirmate în urma bronhoscopiei, 64,6% au fost înregistrate la băieți. Incidența maximă a fost la grupa de vârstă 1-3 ani (77%). În prezentul studiu 83,4% copii cu corpi străini au prezentat un debut cu accese de tuse, urmat de dispnee cu 47,2% și cianoza în 31,6%. Examenul radiologic în lotul nostru de studiu a relevat semne indirecte de aspirație, precum emfizemul în 26,3%, atelectazie – 21%. Corpii străini organici predomină în lotul studiat (87,5%) urmați de cei anorganici (12,5%).

**Concluzii.** Vârsta cea mai vulnerabilă pentru aspirațiile corpilor străini în căile respiratorii inferioare sunt copiii cu vârsta de 1-3 ani. Etiologic structura este dominată de corpii organici (semințele de floarea-soarelui, nuci). Prognosticul aspirării de corp străin traheobronșic depinde de precocitatea diagnosticului și a intervenției terapeutice.

**Cuvinte cheie:** corpi străini, traheobronșici.

## Introducere

Aspirația de corpi străini de către copii rămâne și la ora actuală o patologie des întâlnită în serviciul ORL și reprezintă o urgență medicală majoră, chiar în absența unei simptomatologii la momentul prezentării, întrucât corpul străin se poate mobiliza în orice moment ca urmare a unui acces de tuse sau cu schimbarea poziției, ducând la obstrucția totală a unei bronhii/traheii și stop respirator [1]. Pătrunderea corpului străin în sistemul respirator prezintă o cauză a morbidității respiratorii și mortalității accidentale a copiilor de vârstă mică și preșcolari [2].

Aspirarea de corpi străini traheobronșici reprezintă circa 11% din urgențele otorinolaringologice [3, 4].

Astfel se impune o atitudine terapeutică promptă, pentru a evita gravele consecințe care pot surveni, uneori chiar și cu potențial fatal [5, 6, 7].

Statisticile continentului American relevă date elocvente care s-au înregistrat pe parcursul unui an. Rata de mortalitate intraspitalicească asociată acestor cazuri este de 1,8%, iar injuria anoxică cerebrală este comunicată în 2,2% dintre cazuri. Astfel, aspirația de corp străin a fost diagnosticată preponderent la copiii cu vârsta cuprinsă între 1-3 ani, cu o frecvență de 56%, rata de deces constituind 7% [8, 9].

Există o serie de factori favorizanți ai aspirației de corp străin în căile respiratorii: vârsta mică, sub 3 ani, frecvența maximă fiind între 1 și 2 ani, lipsa supravegherii copilului, alimente neadecvate (în ceea ce privește mărimea/consistența), efectuarea unor activități diverse în timpul alimentației (joacă, râs, plâns, vorbit, alergat). Aspirația de corp străin este mai frecventă la sexul masculin, comparativ cu cel feminin, raportul pe sexe fiind de 1,5:2-2,4:1. S-a demonstrat că 90% din decesele prin aspirație de corp străin sunt la copii mai mici de 5 ani, 65% din acestea sunt înregistrate la sugari. La copilul mic și preșcolar, însă, predomină aspirațiile accidentale cu jucării, semințe, alune, boabe de fasole, porumb, etc [10, 11].

derwent bronchoscopy in district hospitals, performed by ENT doctors of “Em. Coțaga” clinic, on the AVIASAN service, between 2011 and 2020.

**Results.** Of the 305 cases subjected to bronchoscopy, 64.6% were reported in boys. The highest incidence was found in the age group 1-3 years (77%). In the present research, 83.4% of children with foreign bodies had coughing attacks, followed by dyspnoea (47.2%) and cyanosis (31.6%). The radiological examination in the research group revealed indirect signs of aspiration, such as emphysema in 26.3%, and atelectasis – 21%. Organic foreign bodies predominated in the research group (87.5%), followed by inorganic ones (12.5%).

**Conclusions.** Children aged 1-3 years are the most vulnerable subjects to foreign body aspiration in the lower respiratory tract. The structure is etiologically dominated by organic bodies (sunflower seeds, nuts). The prognosis of tracheobronchial foreign body aspiration depends on early diagnosis and fast therapeutic intervention.

**Key words:** foreign bodies, tracheobronchial.

## Introduction

The aspiration of foreign bodies by children still remains a common disease in the ENT service and is a major medical emergency, even in the absence of symptoms at presentation, as the foreign body can move at any time as a result of coughing attacks or change of position, leading to total obstruction of the bronchus / trachea and respiratory arrest [1]. The penetration of the foreign body into the respiratory system is a cause of respiratory morbidity and accidental mortality of young children and preschoolers [2].

Aspiration of tracheobronchial foreign bodies represents about 11% of otorhinolaryngological emergencies [3, 4].

Thus, a prompt therapeutic attitude is required, in order to avoid serious consequences, which sometimes can even have a fatal potential [5, 6, 7].

In the USA the statistics recorded eloquent data over a year. The intra-hospital mortality rate associated with these cases accounts for 1,8%, and anoxic brain injury is reported in 2,2% of cases. Thus, foreign body aspiration was diagnosed mainly in children aged 1-3 years, with the frequency of 56%, and the death rate of 7% [8, 9].

There are a number of factors that cause foreign body aspiration in the airways: young age under 3 years, the highest frequency being between 1 and 2 years, lack of supervision of children, inadequate food (size/consistency), performing various activities while eating (playing, laughing, crying, talking, running). Foreign body aspiration is more common in males, compared to females, the sex ratio being 1.5: 2-2.4:1. It has been shown that 90% of deaths caused by foreign body aspiration occur in children under 5 years of age; 65% of these being recorded in infants. In small and preschool children, however, the accidental aspiration of toys, seeds, peanuts, beans, corn, etc. predominates [10, 11].

Foreign bodies can stop at any level of the tracheobronchial tree – larynx (2.1%), trachea (9.3%), right bronchus (57.4%),

Corpii străini se pot opri la orice nivel al arborelui respirator – laringe (2,1%), trahee (9,3%), bronhia dreaptă (57,4%), bronhia stângă (28,9%), lobar (0,3%) – sau pot avea multiple localizări (1,7%). Pot fi de natură organică (vegetali), care de cele mai multe ori nu sunt vizibili pe radiografia pulmonară, sau anorganică (plastic, hârtie, metal etc.) [12, 13, 14].

Era brohoscopiei în practica medicală a redus evident complicațiile și mortalitatea pacienților după aspirarea de corpi străini în tractul căilor respiratorii inferioare [4, 15].

Scopul studiului este de a analiza cazurile de corpi străini traheobronșici deservite de către medicii clinicii de otorinolaringologie a Clinicii „Em. Coțaga”, pe linia AVIASAN în ultimii 10 ani.

### Material și metode

Pentru realizarea obiectivelor trasate, a fost efectuat un studiu retrospectiv pe un eșantion de 305 copii cu suspjecție de corpuri străine a căilor respiratorii inferioare, spitalizați în Spitalele Raionale (Republica Moldova). Datele au fost colectate din fișele de staționar la inițierea și la finalizarea tratamentului prin extragerea corpurilor străine, asistate de către medicii Clinicii ORL a Clinicii „Em. Coțaga”, pe linia AVIASAN, în intervalul dintre anii 2011 și 2020.

Pacienții au fost spitalizați de urgență în secția terapie intensivă a Spitalului Raional. Se face chemare în mod urgent prin AVIASAN a echipei în componență medic ORL, anestezist.

Toți pacienții au fost evaluați clinic și paraclinic (analiza generală a sângelui, radiografia cutiei toracice) până la sosirea echipei de medici (ORL, anestezist). Consultul din punct de vedere anestezic a constat în interviul standardizat preoperator, aprecierea riscurilor, conform practicii profesionale curente.

Diagnosticul a fost confirmat prin bronhoscopie efectuată în condiții de anestezie generală cu ventilație asistată, cu bronhoscop rigid pediatric (Karl Storz 3,0-6,0 mm). Extragerea corpului străin s-a efectuat conform unor tehnici standardizate, în dependență de localizarea ultimului în arborele traheobronșic, caracteristicile corpului străin și modificărilor locale în arborele bronșic.

Criteriile de includere în studiu au fost:

- pacienți copii (0-18 de ani);
- care au dat un acord informat în scris pentru a fi incluși în studiu;
- bronhoscopia de urgență.

Criterii de non includere în studiu au fost:

- pacient cu alte patologii ale căilor respiratorii cum ar fi stenoza laringelui.

Criterii de excludere din studiu au fost:

- dorința pacientului de a ieși din studiu, manifestată la orice etapă a cercetării;
- survenirea unei complicații, care impune necesitatea de a fi transferat în alte departamente.

datele primare au fost numerizate în tabele excel.

### Rezultate

Din 305 cazuri confirmate în urma bronhoscopiei, aspirația de corpi străini este mai frecvent diagnosticată la băieți, cu

left bronchus (28.9%), lobe (0.3%), or may have multiple locations (1.7%). They can be organic (vegetable), which are often not visible on lung radiography, or inorganic (plastic, paper, metal etc.) [12, 13, 14].

The era of bronchoscopy in medical practice has obviously reduced the complications and mortality of patients after aspiration of foreign bodies in the lower respiratory tract [4, 15].

The purpose of the research was to analyze the cases of tracheobronchial foreign bodies managed by the doctors of the otorhinolaryngology department, „Em. Coțaga” Clinic, on the AVIASAN service, over the last 10 years.

### Material and methods

In order to achieve the objectives, a retrospective study was performed on a sample of 305 children with suspected foreign bodies in the lower respiratory tract, hospitalized in district hospitals (Republic of Moldova). The data were collected from the inpatient files at the initiation and completion of the treatment by extracting foreign bodies, assisted by the doctors of the ENT Department, „Em. Coțaga” Clinic, on the AVIASAN service, between 2011 and 2020.

The patients were urgently hospitalized in the intensive care unit of the District Hospital. The team of ENT doctor and anesthetist were called urgently by AVIASAN service.

All patients were evaluated clinically and paraclinically (general blood test, chest x-ray) before the arrival of the medical team (ENT, anesthesiologist). The anesthesia consultation involved both the standardized preoperative interview and the assessment of risks, according to the current medical practice.

The diagnosis was confirmed by bronchoscopy performed under general anesthesia by assisted ventilation, with pediatric rigid bronchoscope (Karl Storz 3.0-6.0 mm). The foreign body was extracted according to standardized techniques, depending on the location of the latter in the tracheobronchial tree, as well as the characteristics of the foreign body and local changes in the bronchial tree.

The inclusion criteria to enter the research were as follows:

- children (0-18 years old);
- written informed consent to be included in the research;
- emergency bronchoscopy.

The non-inclusion criteria were as follows:

- patients with other respiratory diseases such as laryngeal stenosis.

The exclusion criteria from the research were as follows:

- patients` desire to leave the study at any stage of the research;
- occurrence of any complications, requiring the transfer to other departments.

The primary data were numbered in Excel tables.

### Results

Of 305 cases subjected to bronchoscopy, foreign body aspiration was more frequently diagnosed in boys, with a clear predominance – 197 cases (64.6%), and 108 (35.4%) cases in girls, respectively.

**Tabelul 1.** Frecvența corpurilor străini traheobronșici în dependență de vârstă (n=305).**Tabelul 1.** Frequency of tracheobronchial foreign bodies by age (n=305).

Vârsta copiilor // Children's age	Numărul de cazuri // Number of cases
0-1 ani // year	23 (7,5%)
1-2 ani // years	189 (62%)
2-3 ani // years	46 (15%)
3-4 ani // years	13 (4,3%)
4-5 ani // years	7 (2,3%)
5-10 ani // years	15 (4,9%)
10-15 ani // years	12 (3,9%)

o predominanță clară (64,6%), 197 cazuri și respectiv 108 (35,4%) cazuri la fetițe.

Este important să se menționeze vârsta copiilor la momentul aspirației de corpi străini în arborele traheobronșic. Datele obținute în urma studiului a demonstrat o predominanță a celor cu vârsta de 1-2 ani, care au avut o pondere de 2/3 din cazuri (62%) (Tabelul 1).

Repartizarea pacienților pe zone, inclusiv a celor din Stânga Nistrului, este redată în Tabelul 2. Analiza rezultatelor obținute în lotul de studiu mărturisește despre existența unor deosebiri considerabile între acestea. Mai frecvent au fost diagnosticate cazuri în raioanele de Nord și de Centru ale republicii, cu o rată de 34,75% și 28,85% respectiv. Se remarcă o scădere a cazurilor de accidentare cu corpi străini în zonele de Sud (20,32%) și a părții Transnistrene (16,06%).

În ceea ce privește localizarea corpurilor străini în căile respiratorii inferioare datele ne relevă o incidență maximă în bronhia dreaptă (61,6%) față de bronhia stângă (30,5%). Din datele reprezentate (Tabelul 3), putem constata că o parte mică din acestea au avut sediul în ambele bronhii 4,6%. În 2,0% de cazuri a fost semnalată o localizare în laringe.

The age of the children at the time of aspiration of foreign bodies in the tracheobronchial tree should be considered. The data obtained showed a predominance of children aged 1-2 years, with a share of 2/3 of cases (62%) (Table 1).

The distribution of patients by areas, including those on the left bank of the Dniester River, is shown in Table 2. The analysis of the results obtained revealed considerable differences. More frequently, cases were diagnosed in the Northern and Central districts of the republic, with a rate of 34.75% and 28.85%, respectively. There is a decrease in accidents with foreign bodies in the Southern areas (20.32%) and the Transnistrian region (16.06%).

In terms of the location of foreign bodies in the lower respiratory tract, the highest incidence was revealed in the right bronchus (61.6%), compared to the left bronchus (30.5%). The table below (Table 3) shows that a small part had the location in both bronchi 4.6%. In 2.0% of cases, the localization in the larynx was reported.

Special attention was paid to the etiology of foreign bodies aspirated into the bronchial tree in children. The results revealed a frequent predominance of seeds and nuts. Inorganic

**Tabelul 2.** Repartiția cazurilor după zonele republicii.**Tabelul 2.** Distribution of cases by regions.

Zonă / Vârsta (ani) // Region / Age (years)	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-10	10-15	Total // Total
Nord // North	10	67	16	3	3	4	3	106 (34,75%)
Centru // Center	6	52	14	4	2	7	3	88 (28,85%)
Sud // South	2	40	9	2	2	3	4	62 (20,32%)
Transnistria // Transnistria	5	30	7	4		1	2	49 (16,06%)
Total // Total	23	189	46	13	7	15	12	305 (100%)

**Tabelul 3.** Frecvența corpurilor străini traheobronșici în dependență de localizarea lor.**Tabelul 3.** Frequency of tracheobronchial foreign bodies by location.

Localizarea corpului străin // Location of the foreign body	Cazuri, n (%) // Cases, n (%)
Laringe // Larynx	6 (2,0%)
Trahee // Trachea	4 (1,3%)
Bronhia dreaptă // Right bronchus	188 (61,6%)
Bronhia stângă // Left bronchus	93 (30,5%)
Bronhia dreaptă/stângă // Right/left bronchus	14 (4,6%)
Total // Total	305 (100%)

**Tabelul 4.** Structura etiologică a corpurilor străini traheobronșici.**Tabelul 4.** *Etiological structure of tracheobronchial foreign bodies.*

Structura corpului străin // <i>Type of foreign body</i>	Cazuri, n (%) // <i>Cases, n (%)</i>
Semințe // <i>Seeds</i>	128 (42,0%)
Nuci // <i>Nuts</i>	112 (36,7%)
Fragmente osoase // <i>Bone fragments</i>	7 (2,3%)
Rămășițe alimentare // <i>Food debris</i>	21 (6,9%)
Ace // <i>Needles</i>	5 (1,6%)
Neorganice // <i>Inorganic</i>	32 (10,5%)
Total // <i>Total</i>	305 (100%)

**Tabelul 5.** Vechimea corpurilor străini traheobronșici.**Tabelul 5.** *Age of tracheobronchial foreign bodies.*

Perioada de timp // <i>Period of time</i>	Cazuri, n (%) // <i>Cases, n (%)</i>
Până la 6 ore // <i>Up to 6 hours</i>	61 (20,0%)
6-24 ore // <i>6-24 hours</i>	72 (23,6%)
1-2 zile // <i>1-2 days</i>	78 (25,6%)
2-7 zile // <i>2-7 days</i>	76 (24,9%)
1-2 săptămâni // <i>1-2 weeks</i>	11 (3,6%)
2-3 săptămâni // <i>2-3 weeks</i>	7 (2,3%)
Total // <i>Total</i>	305 (100%)

În continuarea studiului, o atenție deosebită a fost acordată aspectului etiologic a corpurilor străini aspirate în arborele bronșic la copii. Rezultatele decelează predominarea frecventă a semințelor și nucilor. Mai rar au fost identificate în cadrul bronhoscopiilor efectuate copiilor examinați corpii străini neorganici (Tabelul 4).

Vechimea corpurilor străini traheobronșici este prezentată în Tabelul 5.

Evoluția simptomelor aspirației corpului străin la copii are unele particularități clinice. Acestei unități nozologice îi este caracteristică accesele de tuse, urmat de dispnee și cianoza. Mai des la acești bolnavi întâlnim un debut predominant brusc. Din datele obținute constatăm că unul din simptomul principal este tusea (83,4%). În urma examenului obiectiv, dispneea și cianoza sunt prezente respectiv la 47,2% și 31,6% copii.

La bolnavii cu corpi străini în căile respiratorii inferioare, la examenul radiologic, s-au stabilit semne indirecte de aspirație, precum emfizemul în 26,3%, atelectazie – 21% cazuri, ceea ce a sugerat prezența corpurilor străini în căile respiratorii.

## Discuții

Corpii străini a căilor respiratorii inferioare la copii, după frecvență, dețin un loc de frunte în cadrul maladiilor otorinolaringologice. Anamneza bine condusă este esențială în această patologie, fiind elementul cheie care ghidează diagnosticul pozitiv. Deci problema evaluării copiilor cu corpi străini traheobronșici este de actualitate în otorinolaringologia pediatrică.

Analizând evoluția afecțiunii la 305 copii, cărora li s-a aplicat în diagnostic bronhoscopia cu tub rigid, asumăm dreptul

foreign bodies were rarely identified on bronchoscopy performed on the children examined (Table 4).

The age of tracheobronchial foreign bodies is shown in Table 5.

The evolution of foreign body aspiration symptoms in children has some clinical features. This nosological unit is characterized by coughing fits, followed by dyspnea and cyanosis. The onset is predominantly sudden. The data obtained found that cough is one of the main symptoms (83.4%). Following the objective examination, dyspnea and cyanosis were revealed in 47.2% and 31.6% of children, respectively.

In patients with foreign bodies in the lower respiratory tract, on radiological examination, indirect signs of aspiration were found, such as emphysema in 26,3%, atelectasis - 21% of cases, which suggested the presence of foreign bodies in the airways.

## Discussion

Foreign bodies of the lower respiratory tract in children, by frequency, have a leading place in otorhinolaryngological diseases. This condition requires a well-managed history, which is essential, being the key element that guides the positive diagnosis. The problem of evaluating children with tracheobronchial foreign bodies is of interest in pediatric otorhinolaryngology.

In terms of this method, analyzing the evolution of the disease in 305 children diagnosed by rigid bronchoscope, the following should be concluded: its advantage is the widespread

de a conchide, referitor la această metodă următoarele: avantajul ei este utilizarea pe scară largă a dispozitivului pentru măsuri diagnostice și terapeutice la copii realizat în condiții de anestezie generală, imposibil pentru un model flexibil al bronhoscopului, extragerea corpurilor străine.

Un decalaj mare revine vârstei copiilor primilor ani de viață la momentul aspirației de corpi străini în arborele traheobronșic, considerată ca un risc major pentru această urgență pediatrică din motivele unor particularități de imaturitate psihomotorie, îngrijire defectuoasă din partea părinților [6, 16].

De asemenea s-a constatat o incidență maxima de localizare a corpurilor străini în bronhia dreaptă. O particularitate esențială, studiată în această lucrare, este aspectului etiologic a corpurilor străine aspirate în arborele bronșic la copii, identificând deosebit de frecvent corpuri străine organice (semințe, nuci).

Actualmente este cunoscută importanța persistenței îndelungate a corpurilor străini în arborele bronșic, care joacă un rol hotărâtor în apariția complicațiilor bronhopulmonare [2, 15, 17].

Așadar, procentul de adresare în primele 6 ore de la accidentare a fost de numai 20% din numărul de copii cu corpi străini. Un număr considerabil de copii s-au adresat în intervalul de 1-7 zile.

În calitate de metodă complementară de investigație a servit radiografia toracică. De multe ori ea este neinformativă în diagnosticarea corpului străin.

### Concluzii

Vârsta cea mai vulnerabilă pentru aspirațiile corpurilor străini în căile respiratorii sunt copiii cu vârsta de 1-2 ani, iar etiologic structura este dominată de corpurile organice cu predilecție pentru semințe și nuci. Incidență maxima de localizare a corpurilor străini în bronhia dreaptă.

Efectuarea bronhoscopiei sub anestezie generală rămâne cea mai bună metodă de diagnostic și tratament. Examinarea arborelui traheobronșic cu ajutorul bronhoscopului rigid ar trebui efectuată în toate cazurile de suspiciune de aspirație de corp străin la vârstă pediatrică.

### Declarația de conflict de interese

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

### Contribuția autorilor

Autori au contribuit în mod egal la elaborarea manuscrisului și au aprobat versiunea lui finală.

use of the device for diagnostic and therapeutic measures in children performed under general anesthesia, but impossible for a flexible bronchoscope to extract foreign bodies.

The age of children in the first years of life has big role at the time of aspiration of foreign bodies in the tracheobronchial tree, considered a major risk for this pediatric emergency due to psychomotor immaturity peculiarities and poor parental care [6, 16].

Also, a high incidence of localization of foreign bodies in the right bronchus was found. The research focused on an essential feature, namely, the etiological aspect of foreign bodies aspirated into the bronchial tree in children, identifying very frequently organic foreign bodies (seeds, nuts).

Currently, the importance of a long persistence of foreign bodies in the bronchial tree is known, which plays a decisive role in the occurrence of bronchopulmonary complications [2, 15, 17].

Therefore, the percentage of seeking emergency care in the first 6 hours after the injury accounted for only 20% of the number of children with foreign bodies. A considerable number of children sought emergency care within 1-7 days.

Chest radiography served as a complementary method of investigation. However it is often uninformative in diagnosing the foreign body.

### Conclusions

The most vulnerable age for foreign body aspirations in the respiratory tract are children aged 1-2 years, and the structure is etiologically dominated by organic bodies, predominantly seeds and nuts. The highest incidence of localization of foreign bodies was found in the right bronchus.

Bronchoscopy performed under general anesthesia is still the best method of diagnosis and treatment. Examination of the tracheobronchial tree with a rigid bronchoscope should be performed in all cases of suspected pediatric foreign body aspiration.

### Declaration of conflict of interest

The authors declare no financial or non-financial conflicts in connection with the research or publication in question.

### Authors' contribution

The authors contributed equally to the elaboration of the manuscript and approved its final version.

**Referințe / references**

1. Naragund A., Mudhol R., Harugop A. *et al.* Tracheo-bronchial foreign body aspiration in children: a one year descriptive study. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2011; 66 (Suppl 1): 180-5. doi: 10.1007/s12070-011-0416-2.
2. Pasaali D., Lauriello M., Bellussi L. *et al.* Foreign body inhalation in children: an update. *Acta Otorhinolaryngol. Ital*, 2010; 30 (1): 27-32.
3. Haddadi S., Marzban S., Nemati S. *et al.* Tracheobronchial foreign-bodies in children; a 7 year retrospective study. *Iran J Otorhinolaryngol*, 2015; 27 (82): 377-85.
4. Ibekwe U. Otorhinolaryngological emergencies in a Tertiary Hospital in Port Harcourt. *Niger J Clin Prac.*, 2017; 20: 606-9. doi: 10.4103/1119-3077.196988.
5. Chew H., Kiaang Tan H. Airway foreign body in children. *Int J Clin Med*, 2012; 3: 655-660. doi: 10.4236/ijcm.2012.37117.
6. Dehgani N., Ludemann J. Aspirated foreign bodies in children. *BC Children Hospital emergency room protocol*, 2008; 252-256.
7. Karen B., Ronald S. Pediatric airway foreign body retrieval: surgical and anesthetic perspectives. *Pediatric Anesthesia*, 2009; 19: 109-117.
8. Eren S., Balci A., Dikici B. Foreign body aspiration in children: experience of 1160 cases. *Ann Trop Paediatr*, 2003; 23 (1): 31-7. doi: 10.1179/000349803125002959.
9. Kim I., Shapiro N., Bhattacharyya N. The national cost burden of bronchial foreign body aspiration in children. *Laryngoscope*, 2015; 125 (5): 1221-4. doi: 10.1002/lary.25002.
10. Altkorn R., Chen X, Milkovich S. *et al.* Fatal and non-fatal food injuries among children (aged 0-14 years). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2008; 72 (7): 1041-6. doi: 10.1016/j.ijporl.2008.03.010.
11. Sahin A., Meroroglu F., Eren S., Celik Y. Inhalation of foreign bodies in children: experience of 22 years. *J Trauma Acute Care Surg*, 2013; 74: 658. doi: 10.1097/TA.0b013e3182789520.
12. Saki N., Nikakhlagh S., Heshmati S. 25-year review of the abundance and diversity of radiopaque airway foreign bodies in children. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2015; 67 (3): 261-6. doi: 10.1007/s12070-014-0817-0.
13. Schmidt H., Manegold B. Foreign body aspiration in children. *Surgical Endoscopy*, 2000; 14 (7): 644-648. doi: 10.1007/s004640000142.
14. Șciuca S., Ababii I., Maniuc M. Aspirația corpurilor străini în căile respiratorii la copil. *Protocol clinic național*, 2015; Chișinău: 31.
15. Alaaddin M Salih, Musab Alfaki, and Dafalla M Alam-Elhuda. Airway foreign bodies: a critical review for a common pediatric emergency. *World J Emerg Med*, 2016; 7 (1): 5-12. doi: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2016.01.001.
16. Non-fatal choking-related episodes among children, United States, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2001. *MMWR*, 2002; 51: 945.
17. Ciftci A., Bingöl-Koloğlu M., Senocak M., Tanyel F., Büyükpamukçu N. Bronchoscopy for evaluation of foreign body aspiration in children. *Jurnal Pediatric Surgery*, 2003; 38 (8): 1170-6. doi: 10.1016/s0022-3468(03)00263-x.



ARTICOL DE CERCETARE

## Utilizarea antimicoticelor la pacienții spitalizați cu COVID-19

Nicolae Bacinschi<sup>1†</sup>, Anastasia Caracaș<sup>1,2\*†</sup>, Eugenia Vasilache<sup>1,2†</sup>, Marin Chianu<sup>1,2†</sup>, Dumitru Știrba<sup>1†</sup>

<sup>1</sup>Catedra de farmacologie și farmacologie clinică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" Chișinău, Republica Moldova; <sup>2</sup>Spitalul Clinic Municipal „Gheorghe Paladi” Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 05.08.2021  
Data acceptării spre publicare: 15.09.2021

### Autor corespondent:

Anastasia Caracaș, medic-rezident, farmacologie clinică  
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică  
Spitalul Clinic Municipal „Gheorghe Paladi”  
str. Melestiu, nr. 20, Chișinău, Republica Moldova, MD-2001  
e-mail: nastea.caracas@gmail.com

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

Abordarea terapeutică a pacienților cu SARS-CoV-2 privind raționalitatea administrării preparatelor antibacteriene și antimicotice în vederea prevenirii rezistenței microbiene și profilaxiei consecințelor antibioticoterapiei.

### Ipoteza de cercetare

Analiza prescrierii antimicoticelor la pacienții cu COVID-19 internați în secțiile de terapie în cadrul tratamentului antibacterian și înaintarea ipotezelor ce ar argumenta beneficiul acestora.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Evaluarea și argumentarea raționalității prescrierii preparatelor antimicotice la bolnavii cu COVID-19 pe fundalul antibioticoterapiei.

### Rezumat

**Introducere.** Coinfecțiile și/sau infecțiile secundare bacteriene și fungice la pacienții cu COVID-19 pot constitui o cauză de agravare a stării și de deces, iar raționalitatea administrării preparatelor antibacteriene și antimicotice necesită o abordare multidisciplinară. Scopul lucrării a fost identificarea preparatelor antimicotice prescrise la pacienții spitalizați cu COVID-19, supuși tratamentului antibacterian, și evaluarea raționalității administrării și determinarea terapiilor alternative.

RESEARCH ARTICLE

## Use of antimycotics in patients hospitalized with COVID-19

Nicolae Bacinschi<sup>1†</sup>, Anastasia Caracas<sup>1,2\*†</sup>, Eugenia Vasilache<sup>1,2†</sup>, Marin Chianu<sup>1,2†</sup>, Dumitru Stirba<sup>1†</sup>

<sup>1</sup>Department of pharmacology and clinical pharmacology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova; <sup>2</sup>Gheorghe Paladi Municipal Clinical Hospital Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 05.08.2021  
Accepted for publication: 15.09.2021

### Corresponding author:

Anastasia Caracas, resident doctor, clinical pharmacology  
Department of pharmacology and clinical pharmacology  
Gheorghe Paladi Municipal Clinical Hospital  
20, Melestiu str., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2001  
e-mail: nastea.caracas@gmail.com

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

Therapeutic approach of patients with SARS-CoV-2 regarding the rationality of administration of antibacterial and antifungal preparations in order to prevent microbial resistance and the unwanted consequences of antibiotic therapy.

### Research hypothesis

Analysis of the prescription of antifungals in patients with COVID-19 hospitalized in the therapeutic departments, concomitant with antibacterial treatment and the submission of hypotheses that would argue their benefit.

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

Evaluation and argumentation of the rationality of prescribing antifungal preparations in patients with COVID-19 exposed to antibiotic therapy.

### Abstract

**Introduction.** Bacterial and/or secondary bacterial and fungal infections in patients with COVID-19 may be a cause of aggravation and death, and the rationality of antibacterial and antifungal administration requires a multidisciplinary approach. The purpose of the research was identification of antifungal preparations prescribed to patients hospitalized with COVID-19, exposed to antibacterial treatment, and assessment of the rationality of administration and determination of alternative therapies.

**Material și metode.** Au fost selectate și analizate 300 de fișe ale pacienților cu COVID-19 spitalizați în secțiile reprofileate din cadrul IMSP SCM „Gheorghe Paladi”. S-a evaluat prescrierea preparatelor antibacteriene și antimicotice. S-a efectuat reviuul literaturii în vederea elucidării raționalității administrării preparatelor antibacteriene și antimicotice.

**Rezultate.** La 93% din pacienții internați cu COVID-19 au fost prescrise preparate antibacteriene din diverse grupe (cefalosporine, fluorochinolone, peniciline, macrolide, aminoglicozide) și la toți acești pacienți s-au administrat antimicotice (fluconazol, fluconazol + nistatină). La 9 bolnavi s-au indicat probiotice (linex, subtyl). Sensibilitatea *Candida* la preparatele antimicotice a fost determinată la 5 pacienți care a demonstrat rezistență la grupa azolică (itraconazol, fluconazol, clotrimazol) și sensibilitate la amfotericina B și nistatină. Concomitent 100% pacienți au urmat tratament cu glucocorticoizi (dexametazonă), iar 5% cu tocilizumab.

**Concluzie.** Prescrierea preparatelor antibacteriene și antimicotice, posibil, a fost determinată de diagnostic, tabloul clinic, datele radiologice și de laborator, precum și de utilizarea concomitentă a terapiei antiinflamatoare (glucocorticoizi, antagoniștii IL-6) patogenetice de combatere a furtunii citokinice. Utilizarea medicamentelor antimicotice poate fi argumentată de necesitatea de a preveni dezvoltarea infecției micotice secundare determinate de tratamentul antibacterian și efectului de imunosupresie al preparatelor antiinflamatoare, îndeosebi al tocilizumabului.

**Cuvinte cheie:** COVID-19, preparate antibacteriene, preparate antimicotice, rezistență, probiotice.

## Introducere

Infecția cu virusul SARS-CoV-2 a devenit o urgență globală de sănătate publică, care a necesitat și impune în continuare elaborarea unor strategii de diagnostic și tratament pentru controlul răspândirii rapide, scăderea morbidității și mortalității. Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) până în luna august 2021 la nivel global s-au constatat 204.644.849 infectați, decedați – 4.323.139 de persoane, iar doze de vaccin administrate – 4.428.168.759 [1].

Boala coronavirus 2019 (COVID-19), manifestată în cea mai mare parte ca pneumonie virală, a început ca o epidemie locală, dar s-a dezvoltat în câteva luni într-o pandemie mondială cu rate crescute de morbiditate și mortalitate. De urgență au fost concepute strategii în dezvoltarea agenților terapeutici specifici și vaccinurilor împotriva infecției cu COVID-19 pentru prevenirea infecției ulterioare. Concomitent, ca și în cazul altor infecții virale respiratorii, infecția cu SARS CoV-2 s-a asociat cu dezvoltarea co-infecțiilor și infecțiilor secundare bacteriene și/sau fungice, asociate cu creșterea morbidității și mortalității. Ghidurile COVID-19 naționale și internaționale variază în recomandările lor privind terapia empirică antimicrobiană – unii recomandă terapia antimicrobiană empirică în cazul formelor severe ale infecției bacteriene, în timp ce altele nu. Analizele sistematice și meta-analizele au raportat o prevalență scăzută a co-infecției bacteriene confirmate (3,5% –

**Material and methods.** 300 medical prescription sheets of patients with COVID-19 hospitalized in the reprofiled sections of the MCH “Gheorghe Paladi” were selected and analyzed. The prescription of antibacterial and antifungal preparations was evaluated. The literature review was performed in order to elucidate the rationality of the administration of antibacterial and antifungal drugs.

**Results.** In 93% of patients hospitalized with COVID-19, antibacterial preparations from various groups (cephalosporins, fluoroquinolones, penicillins, macrolides, aminoglycosides) were prescribed and in all these patients, antifungals (fluconazole, fluconazole + nystatin) were administered. Nine patients received probiotics (linex, subtyl). *Candida* susceptibility to antifungal preparations was determined in 5 patients and demonstrated resistance to the azole group (itraconazole, fluconazole, clotrimazole) and sensitivity to amphotericin B and nystatin. At the same time, 100% of patients received glucocorticoid therapy (dexamethasone) and 5% – tocilizumab.

**Conclusion.** The prescription of antibacterial and antifungal preparations, possibly, was determined by diagnosis, clinical picture, radiological and laboratory data, as well as by the concomitant use of pathogenetic anti-inflammatory therapy (glucocorticoids, IL-6 antagonists) to combat cytokine storm. The use of antifungal drugs can be argued by the necessity to prevent the development of secondary fungal infection caused by antibacterial treatment and the immunosuppressive effect of anti-inflammatory drugs, especially tocilizumab.

**Key words:** COVID-19, antibacterial preparations, antifungal preparations, resistance, probiotics.

## Introduction

SARS-CoV-2 virus infection has become a global public health emergency, which has required and continues to require the development of diagnostic and treatment strategies to control rapid spread, decrease morbidity and mortality. According to the data of the World Health Organization (WHO) until August 2021 globally there have been 204.644.849 confirmed cases of COVID-19, including 4.323.139 deaths, and 4.428.168.759 vaccine doses have been administered [1].

Coronavirus disease 2019 (COVID-19), mostly manifested as viral pneumonia, started as a local epidemic, but developed in a few months into a global pandemic with high morbidity and mortality rates. Strategies have been urgently evolved for the development of specific therapeutic agents and vaccines against COVID-19 infection to prevent further infection. At the same time, as with other respiratory viral infections, SARS-CoV-2 infection has been associated with the development of co-infections and secondary bacterial and/or fungal infections, associated with increased morbidity and mortality. National and international COVID-19 guidelines vary in their recommendations for empirical antimicrobial therapy – some recommend empirical antimicrobial therapy for severe forms of bacterial infection, while others do not. Systematic analyzes and meta-analyzes reported a low prevalence of confirmed bacterial co-infection (3.5% – 8%), but a high proportion of

8%), dar o proporție înaltă de pacienți cu COVID-19 au primit antimicrobiene (prevalență combinată 75–90%). Organizația Mondială a Sănătății recomandă antibioterapie promptă (conform instrucțiunilor locale) împotriva agenților patogeni care pot provoca infecții respiratorii acute severe sau sepsis pentru bolnavii spitalizați cu suspiciune de COVID-19 și îndeosebi pentru pacienții supuși ventilației asistate și cu afecțiuni poliorganice, care determină o creștere îngrijorătoare a riscului de infecție bacteriană și fungică nosocomială. Există o nevoie urgentă de a caracteriza cauzele co-infecțiilor și infecțiilor secundare bacteriene și/sau fungice la pacienții internați în spital cu COVID-19 pentru a determina strategiile empirice optime de management antimicrobial și pentru a identifica țintele pentru intervențiile de administrare a preparatelor antimicrobiene [2, 3, 4].

Coinfecțiile și/sau infecțiile secundare cu bacterii și fungi la pacienții cu SARS-CoV-2 pot fi un factor foarte important ce poate determina dificultăți de diagnostic, tratament, prognostic și poate crește mortalitatea. Prevalența infecțiilor fungice a fost inițial subestimată la pacienții cu COVID-19, dar prezența unor factori de risc precum limfocitopenia, spitalizarea în unitatea de terapie intensivă (UTI), ventilația asistată, utilizarea antibioticelor cu spectru larg, glucocorticoizilor și tocilizumabului, prezența comorbidităților, responsabile de dezvoltarea stărilor de imunosupresie a determinat reevaluarea abordării coinfecțiilor sau infecțiilor secundare fungice [5, 6, 7]. Cercetătorii, ulterior au documentat cazuri de aspergiloză pulmonară asociată COVID-19 (APAC), candidoză invazivă, coccidioidomicoză, fuzarioză, histoplasmoză, mucormicoză, pneumocistoză și zaharomicoză [7, 8].

Studiile recente au raportat că pacienții cu infecție virală severă tind să aibă infecții cu *Aspergillus*, *Candida*, *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis jureverii* sau alte specii fungice, care determină o morbiditate și mortalitate crescută. Infecția fungică la pacienții cu COVID-19, pare să aibă o incidență mai mare decât infecțiile bacteriene. Există un număr din ce în ce mai mare de rapoarte din Europa, unde pacienții cu COVID-19 au dezvoltat aspergiloză pulmonară. La pacienții cu sindrom de detresă respiratorie acută (SDRA), cauzat de COVID-19, a fost raportat un risc crescut de infecții microbiene, chiar și în absența unor condiții predispozante de imunosupresie. Caracteristicile epidemiologice și clinice au sugerat că pacienții ar trebui să fie examinați în mod obișnuit pentru infecția bacteriană și fungică după confirmarea infecției COVID-19 [2].

Speciile de *Candida* se consideră principalul agent patogen fungic, cauzând infecții la om (candidoză). Mai multe specii *Candida* fac parte din microbiota comensală a pielii, cavității bucale, tractului gastrointestinal, uro-genital și respirator la persoanele sănătoase. Candidoza este cauzată în principal de *Candida albicans*, dar sunt adesea implicate și alte specii precum *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* și *Candida krusei*. Potrivit OMS, în pofida tratamentelor existente, infecția cu *Candida* este o preocupare semnificativă pentru sănătatea umană la populațiile vulnerabile din cauza apariției unor noi mecanisme de rezistență a microorganismelor, care pare a fi mai frecventă în rândul speciilor non-albicans. Din

patients with COVID-19 received antimicrobials (combined prevalence 75%–90%). The World Health Organization recommends prompt antibiotic therapy (according to local instructions) against pathogens that may cause severe acute respiratory infections or sepsis in hospitalized patients with suspected COVID-19 and especially in patients undergoing assisted ventilation and polyorganismal disorders, that increase the risk of nosocomial bacterial and fungal infection. There is an urgent necessity to characterize the causes of co-infections and secondary bacterial and / or fungal infections in patients hospitalized with COVID-19 in order to determine optimal empirical antimicrobial management strategies and to identify targets for antimicrobial therapy administration [2, 3, 4].

Coinfection and/or secondary infections with bacteria and fungi in patients with SARS-CoV-2 can be a very important factor that can cause difficulties in diagnosis, treatment, prognosis and may increase mortality. The prevalence of fungal infections was initially underestimated in patients with COVID-19, but the presence of risk factors such as lymphocytopenia, hospitalization in the intensive care unit (ICU), assisted ventilation, use of broad-spectrum antibiotics, glucocorticoids and tocilizumab, comorbid conditions causing the development of immunosuppressive state led to the re-evaluation of the approach to coinfection or secondary fungal infections [5, 6, 7]. The researchers subsequently documented cases of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (APAC), invasive candidiasis, coccidioidomycosis, fusariosis, histoplasmosis, mucormycosis, pneumocystosis, and saccharomycosis [7, 8].

Recent studies have reported that patients with severe viral infection tend to get infections with *Aspergillus*, *Candida*, *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis* or other fungal species, with increased morbidity and mortality. Fungal infection in patients with COVID-19 appears to have a higher incidence than bacterial infections. There are also an increasing number of reports from Europe, where patients with COVID-19 were associated with pulmonary aspergillosis. In patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS), caused by COVID-19, an increased risk of microbial infections has been reported, even in the absence of predisposing immunocompromising conditions. Epidemiological and clinical features have suggested that patients should be routinely examined for bacterial and fungal infection after confirmation of COVID-19 infection [2].

*Candida* species are considered the main fungal pathogens, causing infections in humans (candidiasis). Several *Candida* species are part of the commensal microbiota found in the skin, oral cavity, and the gastrointestinal, urogenital, and respiratory tracts of healthy humans. Candidiasis is mainly caused by *Candida albicans*, but other species such as *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* and *Candida krusei* are also often involved. According to the WHO, despite existing treatments, *Candida* infection is a significant concern for human health in vulnerable populations due to the emergence of new mechanisms of microorganism's resistance, which seems to be more frequent among non-albicans species. For these reasons, it is extremely important to seek and devel-

aceste considerente, este extrem de important să căutăm și să dezvoltăm noi strategii profilactice și complementare, inclusiv utilizarea probioticelor [9].

Probioticele se consideră eficiente în situațiile în care activitatea microflorei de protecție a fost perturbată. Utilizarea probioticelor la pacienții cu COVID-19 a fost recomandată pe baza capacității unor probiotice specifice de a regla răspunsul imun („furtuna de citokine”) sau pentru a preveni dezvoltarea altor infecții respiratorii (gripa, pneumonia asociată ventilației mecanice), diareei asociate antibioticoterapiei și colitei pseudomembranoase. Unele probiotice ar putea fi terapii potențiale la pacienții cu COVID-19, prevenind consecințele nedorite ale utilizării antibioticelor la acești pacienți [10, 11].

### Material și metode

Studiul a fost analitic, retrospectiv. Au fost selectate și analizate 300 de fișe ale pacienților diagnosticați cu infecția SARS-CoV-2 și spitalizați în secțiile reprofilete din cadrul IMSP SCM „Gheorghe Paladi” în perioada ianuarie-aprilie 2021, pentru identificarea medicamentelor antibacteriene și antimicotice administrate. Concomitent a fost identificată utilizarea glucocorticoizilor și antagoniștilor IL-6 (tocilizumab), factori de risc pentru asocierea co-infecției și/sau infecției secundare bacteriene și fungice. La fel au fost analizate rezultatele investigațiilor microbiologice și sensibilitatea culturilor evidențiate față de medicamente. Reviul literaturii a fost efectuat pentru elucidarea raționalității administrării preparatelor antibacteriene și antimicotice, precum și rolul probioticelor în restabilirea și/sau menținerea microbiotei intestinale. În baza de date Hinari, Pubmed au fost căutate articole conform cuvintelor cheie *bacterial infections in COVID-19, fungal infections in COVID-19, antibiotics in COVID-19, antifungal in COVID-19, probiotics in fungal infection, antifungal resistance*. Treizeci de surse au fost considerate relevante și au fost incluse în acest studiu.

### Rezultate

În urma analizei fișelor de prescripție medicală s-a constatat că la 280 de pacienți pentru tratamentul pneumoniei s-au prescris preparate antibacteriene din diverse grupe: cefalosporine (174), fluorochinolone (9), beta-lactamine protejate (8), macrolide (5), aminoglicozide (12), iar la 72 bolnavi asocieri din 2 sau mai multe antibacteriene. Cefalosporinele cele mai utilizate au fost ceftriaxonul (159), cefuroximul (6), cefazolina (5) și cefalexina (4). Azitromicina a fost macrolidul prescris la 5 bolnavi, iar fluorochinolona ciprofloxacina – la 9 pacienți. Aminoglicozidele – gentamicina și amikacina au fost prescrise la 7 și 5 bolnavi respectiv. Din beta-lactaminele protejate amoxicilina + acid clavulanic s-a administrat la 8 pacienți. Concomitent s-a depistat că toți 280 de pacienți au primit concomitent medicamente antifungice, inclusiv – 257 fluconazol și 23 – fluconazol + nistatină. Fluconazolul a fost asociat cu ceftriaxonul în 147 cazuri, cefuroximul în 6, cefazolina în 4, cefalexina în 3, ciprofloxacina în 8, azitromicina în 5, gentamicina în 7, amikacina în 5, amoxicilina + acid clavulanic în 6 și în 66 cazuri asocieri de antibacteriene. Asocierea de fluconazol și nistatină a fost indicată la 12 pacienți cu ceftriaxon, câte 1

op new prophylactic and complementary strategies, including the use of probiotics [9].

Probiotics are considered effective in situations where the activity of the protective microflora has been disrupted. The use of probiotics in patients with COVID-19 has been recommended based on the ability of specific probiotics to regulate the immune response (“cytokine storm”) or to prevent the development of other respiratory infections (influenza, mechanical ventilation-associated pneumonia), antibiotic-associated diarrhea, and pseudomembranous colitis. Some probiotics could be potential therapies in patients with COVID-19, preventing the unwanted consequences of using antibiotics in these patients [10, 11].

### Material and methods

This is a retrospective analytical study. 300 medical prescription sheets of patients diagnosed with SARS-CoV-2 infection and hospitalized in the reprofiled sections of MHC “Gheorghe Paladi” during January-April 2021, were selected and analyzed to identify antibacterial and antifungal drugs that were administered. At the same time, the use of glucocorticoids and IL-6 antagonists (tocilizumab) has been identified as risk factors for the association of co-infection and / or secondary bacterial and fungal infection. The results of microbiological investigations and the drug sensitivity testing were also analyzed. The literature review was performed to elucidate the rationality of the administration of antibacterial and antifungal preparations, as well as to determine the role of probiotics in restoring and/or maintaining the intestinal microbiota. In the Hinari and Pubmed database, were searched articles according to the keywords: *bacterial infections in COVID-19, fungal infections in COVID-19, antibiotics in COVID-19, antifungal in COVID-19, probiotics in fungal infection, antifungal resistance*. Thirty sources were considered relevant and were included in this study.

### Results

Following the analysis of the prescription sheets, it was found that in 280 patients for the treatment of pneumonia were prescribed antibacterial preparations from various groups: cephalosporins (174), fluoroquinolones (9), protected beta-lactams (8), macrolides (5), aminoglycosides (12), and in 72 patients were used combination of 2 or more antibacterial drugs. The most used cephalosporins were ceftriaxone (159), cefuroxime (6), cefazolin (5) and cefalexin (4). Azithromycin was the macrolide prescribed to 5 patients, and fluoroquinolone ciprofloxacin – to 9 patients. Aminoglycosides – gentamicin and amikacin were prescribed to 7 and 5 patients respectively. The protected beta-lactams amoxicillin + clavulanic acid was administered to 8 patients. At the same time, it was found that 280 patients received antifungal drugs, including – 257 fluconazole and 23 – fluconazole + nystatin. Fluconazole was associated with ceftriaxone in 147 cases, cefuroxime in 6, cefazolin in 4, cefalexin in 3, ciprofloxacin in 8, azithromycin in 5, gentamicin in 7, amikacin in 5, amoxicillin + clavulanic acid in 6 cases and 66 cases of antibacterial combinations. The combi-

bolnav cu cefazolină, cefalexină și ciprofloxacină, la 2 cu amoxicilină + acid clavulanic și 6 bolnavi cu terapie antibacteriană combinată. Preparatul antimicotic la pacienții cu COVID-19 s-au administrat pe fundalul terapiei antibacteriene cu 1 preparat (208), 2 preparate (61) și mai mult de 2 preparate (11). La 9 pacienți au fost prescrise probioticele linex (7) și subtyl (2). Concomitent 299 de pacienți au primit dexametazonă, iar 14 pacienți – tocilizumab.

Investigațiile de laborator au identificat leucocitoză la 151 de pacienți, leucopenie la 149 de bolnavi, limfocitoză și limfopenie respectiv în 189 și 111 cazuri. Dereglările statusului imun caracteristice pentru pacienții cu COVID-19 (leucopenie, limfocitopenie), precum și administrarea medicamentelor antibacteriene, glucocorticoizilor, tocilizumabului și prezența comorbidităților pot servi argument pentru prescrierea concomitentă a preparatelor antifungice. Beneficiile potențiale ale utilizării antifungicelor ar trebui evaluate în funcție de incidența co-infecțiilor fungice, dereglările microbiotei cauzate de preparatele antibacteriene și raportul cost-eficacitate. Siguranța și toxicitatea preparatelor antibacteriene și antifungice, în funcție de durata utilizării și potențialul de dezvoltare a rezistenței necesită a fi un punct de reper în argumentarea terapiei combinate.

## Discuții

Pentru a aprecia raționalitatea administrării preparatelor antibacteriene și/sau antifungice este absolut indispensabilă argumentarea clinică/paraclinică a co-infecției bacteriene și/fungice, evidențierea agenților patogeni și sensibilității acestora pentru a asigura eficacitatea și inofensivitatea tratamentului administrat. Aspectele de utilizare rațională a preparatelor antimicrobiene la pacienții cu evoluție moderat-severă COVID-19, internați în secțiile de terapie, au fost abordate în lucrările precedente [12, 13, 14].

Studiile recente, deși au raportat o rată scăzută a infecțiilor bacteriene și fungice secundare asociate cu COVID-19, SARS-CoV-2 este un coronavirus nou care a sugerat că este original și, prin urmare, nu putem ignora faptul că cunoștințele noastre actuale despre SARS-CoV-2 sunt foarte limitate [15].

Boala COVID-19 severă este asociată cu o creștere a markerilor proinflamatori IL-1, IL-6 și factorul de necroză tumorală alfa (TNFalfa), o reducere a expresiei CD4 interferon-gamma și micșorarea celulelor TCD4 și TCD8, care cresc susceptibilitatea la infecții bacteriene și fungice. Inițial, s-a estimat, că o persoană care administrează imunodepresive, precum glucocorticoizi și anticorpi monoclonali, va avea un risc mai mare pentru COVID-19 sau starea imunosupresivă va provoca o boală COVID-19 mai severă. Cu toate acestea, imunodepresivele sunt utilizate în prezent, cu excepția cazului în care pacienții prezintă un risc mai mare de infecție severă cu COVID-19 sau sunt tratați cu doze mari de glucocorticoizi. Infecția cu SARS CoV-2 poate induce limfopenie semnificativă și persistentă, care la rândul său crește riscul de infecții oportuniste. Rezultatele de laborator ale pacienților cu COVID-19 au remarcat că circa 85% au prezentat limfopenie cu un număr absolut semnificativ mai scăzut de T-limfocite, celule TCD4+ și TCD8+. Limfocitele joacă un rol major în menținerea homeostaziei imune, iar

națiunea de fluconazole and nystatin was indicated in 12 patients with ceftriaxone, 1 with cefazolin, cefalexin and ciprofloxacin, in 2 with amoxicillin + clavulanic acid and 6 in combination with antibacterial therapy. Antifungal drugs in patients with COVID-19 were administered on the background of antibacterial therapy with 1 drug (208), 2 drugs (61) and more than 2 drugs (11). Linex (7) and subtyl (2) probiotics were prescribed to 9 patients. At the same time, 299 patients received dexamethasone and 14 patients received tocilizumab.

Laboratory investigations identified leukocytosis in 151 patients, leukopenia in 149 patients, lymphocytosis and lymphopenia in 189 and 111 cases, respectively. Immune status disorders characteristic for patients with COVID-19 (leukopenia, lymphocytopenia), as well as the administration of antibacterial drugs, glucocorticoids, tocilizumab and the presence of comorbidities may serve as an argument for concomitant prescription of antifungal preparations. The potential benefits of using antifungals should be evaluated in terms of the incidence of fungal co-infections, microbiota disorders caused by antibacterial preparations and cost-effectiveness. The safety and toxicity of antibacterial and antifungal drugs, depending on the duration of use and the potential for the development of resistance, need to be a point of reference in the argument for combination therapy.

## Discussion

In order to assess the rationality of the administration of antibacterial and/or antifungal preparations, it is absolutely indispensable the clinical/paraclinical argumentation of the bacterial and/or fungal co-infection, the highlighting of pathogens and their sensitivity to ensure the efficacy and safety of the administered treatment. Aspects of rational use of antimicrobial preparations in patients with moderate-severe COVID-19 evolution, hospitalized in therapeutic departments, have been addressed in previous articles [12, 13, 14].

Recent studies, although they have reported a low rate of secondary bacterial and fungal infections associated with COVID-19, SARS-CoV-2 is a new coronavirus that has suggested that it is original and therefore we cannot ignore the fact that our current knowledges about SARS-CoV-2 are very limited [15].

Severe COVID-19 disease is associated with an increase in pro-inflammatory markers, such as IL-1, IL-6, and tumor necrosis alpha, less CD4 interferon-gamma expression, and fewer CD4 and CD8 cells, which increase the susceptibility to bacterial and fungal infections. Initially, it was estimated that a person administering immunosuppressants, such as glucocorticoids and monoclonal antibodies, would be at higher risk for COVID-19 or the immunosuppressive condition would cause more severe COVID-19 disease. However, immunosuppressants are currently used, unless patients are at increased risk of severe COVID-19 infection or are being treated with high doses of glucocorticoids. SARS-CoV-2 infection can induce significant and persistent lymphopenia, which in turn increases the risk of opportunistic infections. The laboratory results of patients with COVID-19 noted that about 85% had lymphopenia.

pacienții cu COVID-19 sunt extrem de sensibili la co-infecții fungice, cum ar fi candidoză, aspergiloză pulmonară, pneumonie pneumocistică, mucormicoză și criptococoză [16].

Motivul pentru identificarea co-infecțiilor la pacienții cu COVID-19 și justificarea necesității tratamentului empiric inițial cu antimicrobiene se datorează preocupărilor legate de complicațiile și reacțiile adverse care pot surveni la utilizarea de rutină și/sau excesivă a antibioticelor, precum și de dezvoltarea ulterioară a agenților patogeni bacterieni și fungici cu rezistență dobândită în spitale. Multe dintre pneumoniile virale pandemice au caracteristici clinice și radiologice similare care pot face dificilă distincția de alte cauze bacteriene, virale sau fungice de pneumonie și cine ar trebui sau nu să primească antibacteriene. Pandemia COVID-19 deja a avut implicații semnificative asupra rezistenței microbiene prin administrarea excesivă în mod obișnuit a antibioticelor, precum și utilizarea antimicrobienele ca „medicamente reutilizate” pentru tratarea infecției COVID în sine, chiar și fără co-infecție [17].

Morbiditatea și mortalitatea înalte printre pacienții cu COVID-19, absența opțiunilor terapeutice eficiente pentru infecția cu SARS CoV-2 și incertitudinea clinică în stările acute au determinat rate ridicate de prescriere a preparatelor antimicrobiene. Cu toate acestea, frecvența co-infecției confirmate sugerează restricționarea utilizării empirice a antibacterienelor. Prescrierea medicamentelor antimicrobiene ar trebui să fie limitată la persoanele cu caracteristici atipice ale COVID-19 (sputa purulentă sau pneumonie lobară) sau dovezi ale unei co-infecții non-respiratorii distincte. Culturile de sânge și spută efectuate înainte de administrarea tratamentului empiric antimicrobian și implicarea markerilor inflamatori în luarea deciziilor ar putea sprijini utilizarea judicioasă a antibacterienelor. Absența leucocitozei la momentul inițial și niveluri scăzute ale proteinei C reactive și procalcitoninei poate exclude co-infecția la aproximativ 50% dintre pacienții cu COVID-19. Efectuarea investigațiilor microbiologice și revizuirea permanentă a arsenalului de medicamente utilizate ar determina excluderea co-infecției suspectate, dar puțin probabilă, ce ar putea minimiza expunerea la antibioticoterapia inutilă. Preparatele antibacteriene, dacă sunt necesare, atunci selectarea trebuie adaptată la agenții patogeni probabili și la datele de rezistență locală, cu durata tratamentului limitată la 5 zile. Se recomandă utilizarea cât mai țintită a antimicrobienele cu limitarea folosirii preparatelor cu spectru larg, strategie încurajată la pacienții cu COVID-19 internați inițial în spital prin prisma unei potențiale nevoi de antimicrobiene cu spectru larg ( $\beta$ -lactamine + inhibitori de  $\beta$ -lactamază, carbapeneme etc.) pentru bolnavii cu infecții grave în unitățile de terapie intensivă [3].

Infecțiile fungice sistemice reprezintă o amenințare clinică în creștere cu disponibilitate limitată de medicamente. Clasele majore de medicamente antimicotice utilizate pentru tratamentul infecțiilor fungice sistemice sunt azolii (fluconazol, intraconazol, voriconazol, posaconazol), polienele (amfotericina B) și echinocandinele (caspofungina, micafungina, anidulafungina). Azolii posedă un efect fungicid și/sau fungistatic prin blocarea lanosterol 14-demetilazei (legată de gena ERG11) și dereglarea sintezei ergosterolului, component

nia with a significantly lower number of T-lymphocytes, TCD4+ and TCD8+ cells. Lymphocytes play a major role in maintaining immune homeostasis, and patients with COVID-19 are extremely susceptible to fungal co-infections such as candidiasis, pulmonary aspergillosis, pneumocystis pneumonia, mucormycosis and cryptococcosis [16].

The reason for identifying co-infections in patients with COVID-19 and to justify the need for initial empirical treatment with antimicrobials is due to concerns about complications and side effects that may occur with routine and/or excessive use of antibiotics, as well as the subsequent development of bacterial and fungal pathogens with acquired resistance in hospitals. Many pandemic viral pneumonias have similar clinical and radiological features that can make it difficult to distinguish from other bacterial, viral, or fungal causes of pneumonia and who should or may not receive antibacterial drugs. The COVID-19 pandemic has already had significant implications for microbial resistance through the routine overuse of antibiotics, as well as the use of antimicrobials as “reused drugs” to treat COVID infection itself, even without co-infection [17].

High morbidity and mortality among patients with COVID-19, the absence of effective treatment options for SARS-CoV-2 infection, and clinical uncertainty in acute conditions have led to high rates of antimicrobial prescription. However, the infrequency of confirmed co-infection suggests restrictive empirical antimicrobial usage. The prescription of antimicrobials should be limited to people with atypical characteristics of COVID-19 (purulent sputum or lobar pneumonia) or evidence of a distinct non-respiratory co-infection. Blood and sputum cultures before empirical antimicrobial treatment and incorporating trends in inflammatory markers into decision making could also support judicious antimicrobial use. The absence of leukocytosis at baseline and low levels of C-reactive protein and procalcitonin can exclude co-infection in approximately 50% of patients with COVID-19. Microbiological investigations and regular review of drug charts would exclude the suspected but unlikely co-infection, which could minimize exposure to unnecessary antimicrobial exposure. When antimicrobials are required, the choice of antimicrobial should be adapted to the probable pathogens and local resistance patterns, with the duration of treatment limited to 5 days. It is recommended to use antimicrobials as targeted as possible with the limitation of the use of broad-spectrum preparations, a strategy encouraged in patients with COVID-19 initially hospitalized in view of a potential need for broad-spectrum antimicrobials ( $\beta$ -lactams +  $\beta$ -lactamase inhibitors, carbapenems etc.) for patients with severe infections in intensive care units [3].

Systemic fungal infections are a growing clinical threat with limited drug availability. The major classes of antifungal drugs used to treat systemic fungal infections are azoles (fluconazole, intraconazole, voriconazole, posaconazole), polyenes (amphotericin B), and echinocandins (caspofungin, micafungin, anidulafungin). Azoles have a fungicidal and / or fungistatic effect by blocking lanosterol 14-demethylase (linked to the ERG11 gene) and disrupting the synthesis of ergosterol,

esențial al membranei citoplasmatică. Polienele sunt fungicide prin interacțiunea cu ergosterolii din membrana citoplasmatică cu formarea de pori și efluxul componentelor intracelulare. Echinocandinele determină un efect fungicid prin inhibarea sintezei 1,3-beta-glucanului, o componentă esențială a peretelui celular al fungilor [18, 19].

Azoli, și în special fluconazolul este un medicament pe larg utilizat în practica medicală datorită costului mic, disponibilității în formă tabletată, unui regim convenabil de administrare și unui număr relativ redus de reacții adverse. Utilizarea frecventă și deseori excesivă a determinat creșterea rezistenței fungilor la grupa azolică, inclusiv rezistență încrucișată. Datele investigațiilor microbiologice, disponibile în studiul nostru doar pentru 5 pacienți (transferați din secția de terapie intensivă), a demonstrat rezistență la fluconazol și toate medicamentele din grupa azolică. În 3 cazuri fluconazolul a fost asociat cu nistatină. Unele dovezi sugerează că utilizarea profilactică a fluconazolului poate fi avantajoasă la nou-născuții prematuri, la beneficiarii de transplant, pacienți internați în unități de terapie intensivă și alte grupe de pacienți cu risc crescut, precum și pacienții cu COVID-19, având în vedere dereglările caracteristice maladiilor, precum și terapiile medicamentoase administrate [18-21].

Utilizarea echinocandinelor și polienelor se recomandă dacă pacienții au administrat anterior azoli, în caz de infecție severă, la pacienții infectați cu *C. glabrata*, considerată foarte rezistentă la azoli. Echinocandinele sunt, conform celor mai recente studii, medicamente antifungice de primă alegere în cazuri severe de candidemie [18].

Una din problemele determinate de utilizarea azolilor constituie dezvoltarea rezistenței, cauzată de: creșterea expresiei pompelor de eflux (familii de proteine: ABC, MFS, CDR, MDR) în membrana citoplasmatică la *Candida* cu reducerea acumulării medicamentului în celule și mutațiile din gena ERG11, care codifică lanosterol 14 $\alpha$ -demetilaza cu creșterea cantităților de enzimă [18-22].

Creșterea infecțiilor candidozice cauzate de speciile non-albicans (*C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosa*) poate fi influențată de medicamentele prescrise de clinicieni pentru tratamentul și profilaxia candidozei invazive. Rezistența la fluconazol a acestor specii poate varia în diferite regiuni ale globului între 12% – 18%, iar pentru unitățile de terapie intensivă până la 50% în funcție de doza antimicoticului și izolatele rezistente. O rată de până la 93% poate prezenta *C. auris*, iar *C. krusei* poate determina o rezistență înăscută [20, 22, 23].

Creșterea rezistenței fungilor, în special *C. glabrata* și *C. krusei*, la fluconazol a determinat evidențierea preparatelor antimicotice utile pentru tratamentul profilactic al candidozei, cauzate de antibioticoterapie. S-a constatat, că nistatina este eficientă împotriva tuturor speciilor de *Candida* și nu a fost documentată nicio rezistență la utilizarea acesteia [24].

Modificarea microbiotei induse de infecția SARS-CoV-2, multiplicarea florei intestinale potențial patogene, translocarea din intestin a acesteia sub acțiunea diferitor factori și dereglările imune reprezintă o verigă importantă în dezvoltarea micozelor, inclusiv sistemice. De aceea, medicii clinicieni includ pentru profilaxia acestora administrarea de probiotice,

an essential component of the cytoplasmic membrane. Polyenes are fungicidal by the interaction with ergosterols in the cytoplasmic membrane with the formation of pores and the outflow of intracellular components. Echinocandins cause a fungicidal effect by inhibiting the synthesis of 1,3-beta-glucan, an essential component of the fungal cell wall [18, 19].

Azoles, and especially fluconazole, is a widely used drug in medical practice due to its low cost, availability in tablet form, convenient dosing regimen, and relatively low number of side effects. Frequent and excessive use has led to an increase in fungal resistance to the azole group, including cross-resistance. Microbiological investigation data, available in our study for only 5 patients (transferred from the intensive care unit), demonstrated resistance to fluconazole and all azole drugs. In 3 cases fluconazole was combined with nystatin. Some evidence suggests that prophylactic use of fluconazole may be beneficial in premature infants, transplant recipients, patients in intensive care units, and other groups of high-risk patients, as well as patients with COVID-19, due to characteristics of the disease, as well as drug therapies administered [18-21].

The use of echinocandins and polyenes is recommended if patients have previously received azoles, in case of severe infection, in patients infected with *C. glabrata*, which is considered very resistant to azoles. Echinocandins are, according to the latest guidelines, the first antifungal drug choice in severe cases of candidiasis [18].

One of the problems caused by the use of azoles is the development of resistance, caused by: increased expression of efflux pumps (families of efflux proteins: ABC, MFS, CDR, MDR) in the cytoplasmic membrane of *Candida* with reduced accumulation of the drug in cells; mutations in the ERG11 gene encoding lanosterol 14 $\alpha$ -demethylase with increasing amounts of enzyme [18-22].

The notable increase in the incidence of infections caused by non-albicans species (*C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*) may be influenced by drugs prescribed by clinicians for the treatment and prophylaxis of invasive candidiasis. The resistance to fluconazole of these species can vary in different regions of the globe between 12%-18%, and for intensive care units up to 50% depending on the dose of antifungal and resistant isolates. A rate of up to 93% may present *C. auris*, and *C. krusei* may cause innate resistance [20, 22, 23].

The increase in resistance of fungi, especially *C. glabrata* and *C. krusei*, to fluconazole has led to the evidence of antifungal preparations useful for the prophylactic treatment of candidiasis, caused by antibiotic therapy. Nystatin has been found to be effective against all *Candida* species and no resistance has been documented with its use [24].

Modification of the microbiota induced by SARS-CoV-2 infection, multiplication of potentially pathogenic intestinal flora, translocation of its intestine under the action of various factors and immune disorders are associated with development of mycoses, including systemic. Therefore, clinicians include for their prophylaxis the administration of probiotics, symbiotics. In our study, only 9 patients received treatment with probiotics: Linex (*Lactobacillus acidophilus* subsp. *Gas-*

simbiotice. În cazul studiului doar 9 pacienți au beneficiat de tratament cu probiotice: Linex (*Lactobacillus acidophilus* subsp. *Gasseri*, *Bifidobacterium infantis*, *Enterococcus faecium*) și subtil (*Bacillus subtilis*).

Efectele pleiotrope ale probioticelor, care ar avea consecințe benefice la pacienții cu COVID-19 ar putea determina administrarea mai frecventă a acestora în practica medicală. Probioticele au fost definite ca microorganisme vii care conferă un beneficiu gazdei atunci când sunt administrate în cantități adecvate. Formulările probiotice sunt produse microecologice care îmbunătățesc arhitectura florei intestinale, diminuează creșterea microbilor dăunători și îmbunătățesc răspunsul imun. În prezent, probioticele cele mai cercetate includ *Lactobacillus*, *Bifidobacteria*, *Escherichia coli*, *Enterococcus* etc. Deși mecanismul probioticelor se concentrează la nivelul tractului gastrointestinal, efectul probioticelor nu se limitează la locul inițial al infecției. Probioticele pot acționa asupra organismului prin modularea imună. Pleiotropismul probioticelor cuprinde stabilizarea barierelor biologice ale tractului intestinal și modularea echilibrului florei intestinale. Probioticele asigură acțiune antimicrobiană, restabilesc funcția celulelor epiteliale intestinale, inhibă aderența și creșterea agenților patogeni, măresc antagonismul competitiv, secretă substanțe antimicrobiene precum bacteriocinele, cresc activitatea enzimelor digestive și sintetizează acizii organici, exprimă și eliberează glicoproteinele din mucoase prin sinteza proteinelor de joncțiune între celulele epiteliale, îmbunătățind astfel integritatea epitelială și funcția de barieră cu prevenirea migrării microbilor intestinali și a endotoxinelor. În plus, probioticele induc și eliberarea de defensine din epitelium, peptide mici active împotriva bacteriilor, fungilor și virușilor și de stabilizare a funcției de barieră a intestinului. Metabolizii specifici ai probioticelor modulează căile de semnalizare și metabolice în diferite celule. Diverse componente ale metabolomului probiotic (peroxid de hidrogen, amine, acizi organici și bacteriocine) interacționează cu mai multe ținte în căile metabolice ale gazdei care reglează inflamația, angiogeneza, metastazia și proliferarea celulară, diferențierea și apoptoza [25, 26].

Unele studii sugerează că peste 60% din pacienții cu COVID-19 suferă de disbioză microbiană cu deficit de *Lactobacillus* și *Bifidobacterium* cu simptome gastrointestinale (diaree, greață, vomă). În aceste studii circa 58%–71% dintre pacienții cu COVID-19 au primit antibiotice, iar diareea a fost raportată la 2%–36% dintre aceștia. Fortificarea microflorei colonice utilizând probiotice diminuează infecția secundară și diareea la pacienții care primesc antibiotice. Dovezile susțin rolul probioticelor în reglarea sistemului imun, sugerând un rol definitiv în infecțiile virale. Suplimentarea cu probiotice ar putea reduce morbiditatea și mortalitatea în COVID-19. Probioticele pot inhiba furtuna de citokine prin creșterea simultană a imunității înnăscute și evitarea exagerării imunității adaptative, care este provocată să răspundă rapid la atacul viral. Suprimarea răspunsului citokinilor inflamatorii indusă de probiotice poate preveni atât severitatea, cât și apariția SDRA [10, 26, 27].

Majoritatea indivizilor sunt colonizați asimptomatic cu *Candida* și, atunci când condițiile de mediu permit creșterea excesivă a candidelor, colonizarea poate duce la infecția și in-

*seri*, *Bifidobacterium infantis*, *Enterococcus faecium*) and subtil (*Bacillus subtilis*).

The pleiotropism of probiotics, which would have beneficial effects in patients with COVID-19, could lead to their more frequent administration in medical practice. Probiotics have been defined as living microorganisms that confer a health benefit on a host when administered in appropriate amounts. Probiotic formulations are microecological products that improve the intestinal flora's architecture, diminish the growth of harmful microbes, and improve the immune response. Currently, the most researched probiotics include *Lactobacillus*, *Bifidobacteria*, *Escherichia coli*, *Enterococcus* etc. Although the mechanism of probiotics focuses on the gastrointestinal tract, the effect of probiotics is not limited to the initial site of infection. Probiotics can act on the body through immune modulation. Probiotic pleiotropism comprises stabilizing the biological barriers of the intestinal tract and modulating the balance of the intestinal flora. Probiotics provide antimicrobial action, restore the function of intestinal epithelial cells, inhibit the adhesion and growth of pathogens, increase competitive antagonism, secrete antimicrobial substances such as bacteriocins, increase the activity of digestive enzymes and synthesize organic acids, express and release epithelial cells, thereby improving epithelial integrity and mechanical barrier function, and preventing the displacement of the intestinal microbes and endotoxins. In addition, probiotics also induce the release of defensins from the epithelium, small peptides active against bacteria, fungi and viruses, and stabilize the barrier function of the intestine. The specific metabolites of probiotics modulate signaling and metabolic pathways in different cells. Various components of the probiotic metabolome (hydrogen peroxide, amines, organic acids and bacteriocins) interact with several targets in the host's metabolic pathways that regulate inflammation, angiogenesis, metastasis and cellular proliferation, differentiation, and apoptosis [25, 26].

Some studies suggest that over 60% of patients with COVID-19 suffer from microbial dysbiosis with depleted *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* with gastrointestinal symptoms (diarrhea, nausea, vomiting). In these studies, about 58%–71% of patients with COVID-19 received antibiotics, and diarrhea was reported in 2%–36% of them. Strengthening the colonic microflora using probiotics diminishes secondary infection and diarrhea in patients receiving antibiotics. Evidence supports the role of probiotics in regulating the immune system, suggesting a definitive role in viral infections. Probiotic supplementation could reduce morbidity and mortality in COVID-19. Probiotics can inhibit the cytokine storm by simultaneously boosting the innate immunity and avoiding the exaggeration of adaptive immunity, which is challenged to respond quickly to the viral attack. Suppression of the inflammatory cytokine response induced by probiotics can prevent both the severity and the occurrence of ARDS [10, 26, 27].

Most individuals are asymptotically colonized with *Candida*, and when environmental conditions allow for excessive growth of fungi, colonization can lead to infection and invasion of host tissues. Many studies have shown that prolonged damage to the intestinal mucosa could be directly correlated with



vazia țesuturilor gazdă. Multe studii au arătat că deteriorarea prelungită a mucoasei intestinale ar putea fi direct corelată cu translocația *Candida*. Capacitatea Candidei de a adera pe suprafețe cu producerea biofilmului este un alt factor crucial de virulență care ar putea avea implicații clinice severe specifice pacienților cu dispozitive medicale implantate, cum ar fi cateterele venoase centrale, stimulatoarele cardiace și valvele cardiace mecanice sau biologice. S-a demonstrat că biofilmele *Candida* pe materiale abiotice, precum dispozitivele medicale (catetere venoase urinare și centrale, stimulatoare cardiace, valve cardiace mecanice, proteze articulare, lentile de contact) contribuie la infecții fatale. S-a demonstrat că biofilmele *Candida* afectează suprafețele epiteliale, provocând vaginite sau afte și, în cazuri rare, pot afecta endoteliul vascular și pot evolua către endocardită. Prin urmare, metodele pentru a restricționa aderența și, în cele din urmă, formarea biofilmului sunt terapii eficiente [28, 29].

Speciile de lactobacili au fost descrise ca fiind capabile de inhibarea agenților patogeni prin concurența de adeziune, producerea de acizi, bacteriocine, biosurfactanți, hidrogenperoxid și molecule de coagregare. De asemenea, sunt capabili să producă molecule cu proprietăți de biosurfactant care afectează aderența inițială a *C. albicans* la suprafețele gazdă și afectează creșterea biofilmului. În plus, probioticele pot stimula sistemul imun al gazdei lor prin activare celulară care va duce la producerea de interleukine, cum ar fi factorul de necroză tumorală, IL-1b, IL-6 și IL-17, care sunt importante în direcționarea răspunsurilor imune la funghi, contribuind la un sistem imun mai competent împotriva infecțiilor cu *C. albicans* [30].

## Concluzii

1. Prescrierea empirică a antibacterienelor la 93% de pacienți spitalizați cu COVID-19 formă moderat-gravă a fost determinată de agravarea stării pacienților prin prezența simptomelor clinice, radiologice și de laborator de pneumonie și de dificultatea diagnosticului co-infecției bacteriene.

2. Pentru tratamentul empiric inițial al co-infecției bacteriene și/sau fungice ar fi binevenită selectarea cât mai țintită a preparatelor antibacteriene în baza simptomelor clinice certe, datelor de laborator și radiologice, precum și a investigațiilor microbiologice și sensibilității agenților patogeni.

3. Administrarea antimicoticelor la 100% din pacienți supuși antibioticoterapiei a fost cauzată de utilizarea preparatelor antimicrobiene cu o influență demonstrată asupra microflorei intestinale inclusiv *Lactobacillus* și *Bifidobacterium* (beta-lactamine, macrolide, fluorochinolone), precum și de prescrierea imunodepresivelor (glucocorticoizi, tocilizumab), prezența limfopeniei și leucopeniei.

4. Terapia cu glucocorticoizi, tocilizumab și dereglările imune caracteristice pentru pacienții cu COVID-19 constituie factori de risc pentru dezvoltarea co-infecției și/sau suprainfecției bacteriene și fungice și necesită o argumentare minuțioasă pentru prescrierea preparatelor antimicrobiene conform rezultatelor investigațiilor microbiologice și datelor de rezistență locală.

5. Utilizarea probioticelor la pacienții cu COVID-19, cărora li s-a administrat antibacteriene și antimicotice, a fost binevenită pentru profilaxia consecințelor tratamentului antimicro-

*Candida* translocation. *Candida's* ability to adhere to surfaces with biofilm production is another crucial virulence factor that could have severe clinical implications specific to patients with implanted medical devices, such as central venous catheters, pacemakers, and mechanical or biological heart valves. *Candida* biofilms on abiotic materials, such as medical devices (urinary and central venous catheters, pacemakers, mechanical heart valves, joint prostheses, contact lenses) have been shown to contribute to fatal infections. *Candida* biofilms have been shown to affect epithelial surfaces, causing vaginitis or thrush, and in rare cases may breach the vascular endothelium and progress to endocarditis. Therefore, methods designed to restrict adhesion and, ultimately, biofilm formation are effective therapies [28, 29].

*Lactobacillus* species have been described as being able of pathogen inhibition by adhesion competition, production of acids, bacteriocins, biosurfactants, hydrogen peroxide and coaggregation molecules. They are also able of producing molecules with biosurfactant properties that affects the initial adhesion of *C. albicans* to host surfaces and impairs the biofilm growth. In addition, probiotics can stimulate the immune system of their host through cellular activation that will result in the production of interleukins, such as tumor necrosis factor, IL-1b, IL-6 and IL-17 which are important in targeting immune responses to fungi, contributing to a more competent immune system against *C. albicans* infections [30].

## Conclusions

1. The empirical prescription of antibacterial for 93% of hospitalized patients with moderate-severe Covid-19 was argued by the worsening in patients, determined from clinical, radiological, and laboratory data suggestive for pneumonia, and the difficulty of diagnosing bacterial co-infection.

2. For the initial empirical treatment of bacterial and/or fungal co-infection, the most targeted selection of antibacterial preparations based on clinical symptoms, laboratory and radiological data, as well as on microbiological investigations and susceptibility of pathogens would be recommended.

3. The administration of antifungals for 100% of patients exposed to antibiotic therapy was determined by the use of antimicrobial preparations with a demonstrated influence on the intestinal microflora including *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* (beta-lactamines, macrolides, fluoroquinolones) and the prescription of immunosuppressants (glucocorticoids, tocilizumab), lymphopenia and leukopenia.

4. Glucocorticoid therapy, tocilizumab and immune disorders characteristic for patients with COVID-19 are risk factors for the development of bacterial and fungal co-infection and/or superinfection and require a thorough argument for prescribing antimicrobial preparations adapted to microbiological investigations results and local resistance patterns.

5. The use of probiotics in patients with COVID-19, who have been administered antibacterial and antifungals, was done for the prophylaxis of the antimicrobial treatment consequences (intestinal dysmicrobism, candidiasis and *Clostridium difficile* infection).

bian (posibilitatea dismicrobismului intestinal, candidozei și infecției cu *Clostridium difficile*).

### Declarația de conflict de interese

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

### Contribuția autorilor

Toți autorii au contribuit în mod egal la realizarea studiului și la elaborarea manuscrisului.

### Referințe / references

1. <https://covid19.who.int> vizualizat la 12.08.21
2. Peng J, Wang Q, Mei H. *et al.* Fungal co-infection in COVID-19 patients: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2021; 13 (6): 7745-7757. doi: 10.18632/aging.202742.
3. Russell C, Fairfield C, Drake T. *et al.* Co-infections, secondary infections, and antimicrobial use in patients hospitalized with COVID-19 during the first pandemic wave from the ISARIC WHO CCP-UK study: a multicenter, prospective cohort study. *Lancet Microbe*, 2021 Jun 2. doi: 10.1016/S2666-5247(21)00090-2.
4. Seaton R, Gibbons C, Cooper L. *et al.* Survey of antibiotic and antifungal prescribing in patients with suspected and confirmed COVID-19 in Scottish hospitals. *J. Infect.* 2020; 81 (6): 952-960. doi: 10.1016/j.jinf.2020.09.024.
5. Salehi M, Ahmadikia K, Mahmoudi S. *et al.* Oropharyngeal candidiasis in hospitalized COVID-19 patients from Iran: species identification and antifungal susceptibility pattern. *Mycoses*, 2020; 63: 771-778. [login.research4life.org/tacsgr1](http://login.research4life.org/tacsgr1) doi.org/10.1111/myc.13137.
6. Mulet Bayona J, Tormo Palop N, Salvador García C. *et al.* Impact of the SARS-CoV-2 pandemic in candidaemia, invasive aspergillosis and antifungal consumption in a tertiary hospital. *J. Fungi (Basel)*. 2021; 7 (6): 440. doi: 10.3390/jof7060440.
7. Salmanton-García J, Sprute R, Stemler J. *et al.* COVID-19 – associated pulmonary aspergillosis. *Emerging Infectious Diseases*, 2021; 27 (4): 1077-1086. doi:10.3201/eid2704.204895.
8. Lai C.C., Yu W.L. COVID-19 associated with pulmonary aspergillosis: a literature review. *J. Microbiol Immunol Infect.* 2021; 54 (1): 46-53. doi: 10.1016/j.jmii.2020.09.004.
9. Andrade J, Kumar S, Kumar A. *et al.* Application of probiotics in candidiasis management. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2021; 22:1-16. doi: 10.1080/10408398.2021.1926905.
10. Gautier T, David-Le Gall S, Sweidan A. *et al.* Next-Generation probiotics and their metabolites in COVID-19. *Microorganisms* 2021, 9, 941. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9050941>.
11. Kullar R, Johnson S, McFarland L, Goldstein E. Potential roles for probiotics in the treatment of COVID-19 patients and prevention of complications associated with increased antibiotic use. *Antibiotics* 2021, 10, 408. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10040408>
12. Bacinschi N, Pleșca C, Caracaș A. *et al.* Terapia antibacteriană a pneumoniilor comunitare. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* 2021; 1 (69): 116-120. doi.org/ 10.52692/1857-0011.2021.1-69.
13. Catcov C., Chișlaru S., Pogonea I, Bacinschi N. Particularitățile tratamentului pneumoniilor comunitare la pacienții cu COVID-19. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale,* 2021; 1 (69): 107-110. doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69
14. Chianu M., Arteni I., Crasiuc Iu. *et al.* Aspecte de utilizare a antibioticelor la pacienții cu COVID-19. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* 2021; 1 (69): 104-107. doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.
15. Manna S, Baidara P, Mandal S. Molecular pathogenesis of secondary bacterial infection associated to viral infections including SARS-CoV-2. *Journal of Infection and Public Health.* 2020; 13 (10): 1397-1404. doi.org/10.1016/j.jiph.2020.07.003.
16. Bhatt K, Agolli A, Patel M. *et al.* High mortality co-infections of COVID-19 patients: mucormycosis and other fungal infections. *Discoveries (Craiova)*. 2021; 9 (1): e126. doi: 10.15190/d.2021.5.
17. Feldman C., Anderson R. The role of co-infections and secondary infections in patients with COVID-19. *Pneumonia*, 2021, 13, 5. <https://doi.org/10.1186/s41479-021-00083-w>.
18. Silva S, Rodrigues C., Araújo D. *et al.* Candida species biofilms' antifungal resistance. *Journal of Fungi*, 2017; 3 (1):8. doi.org/10.3390/jof3010008.
19. Ksiezopolska E., Gabaldón T. Evolutionary emergence of drug resistance in Candida opportunistic pathogens. *Genes*, 2018; 9 (9):461. doi.org/10.3390/genes9090461.
20. Berkow E., Lockhart S. Fluconazole resistance in Candida species: a current perspective. *Infect Drug Resist.* 2017; 10: 237-245 doi.org/10.2147/IDR.S118892.
21. Krishnasamy L, Krishnakumar S, Kumaramanickavel G, Saikumar K. Molecular mechanisms of antifungal drug resistance in Candida species. 2018; 12 (9): DE01-DE06. [www.doi.org/10.7860/JCDR/2018/36218/11961](http://www.doi.org/10.7860/JCDR/2018/36218/11961).
22. Wiederhold N. Antifungal resistance: current trends and future strategies to combat. *Infect Drug Resist.*, 2017; 10: 249-259. doi.org/10.2147/IDR.S124918.
23. Pfaller M. Antifungal drug resistance: mechanisms, epidemiology, and consequences for treatment. *Am. J. Med.* 2012; 125(1 Suppl): S3-13. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.11.001.
24. Rundjan L, Wahyuningsih R, Oeswadi C. *et al.* Oral nystatin prophylaxis to prevent systemic fungal infection in very low birth weight preterm infants: a randomized controlled trial. *BMC Pediatr*, 2020; 20, 170. doi.org/10.1186/s12887-020-02074-0.
25. Li D, Li Q, Liu C. *et al.* Efficacy and safety of probiotics in the treatment of Candida-associated stomatitis. *Mycoses*, 2014; 57: 141-146. doi.org/10.1111/myc.12116.
26. Kurian S., Unnikrishnan M., Miraj S. *et al.* Probiotics in prevention and treatment of COVID-19: current perspective and future prospects [published online ahead of print, 2021 Mar 19]. *Arch Med. Res.* 2021; S0188-4409(21)00047-3. doi:10.1016/j.arcmed.2021.03.002
27. Mundula T, Ricci F, Barbeta B. *et al.* Effect of probiotics on oral candidiasis: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 2019; 11 (10): 2449. doi.org/10.3390/nu11102449.
28. Kunyeyit L, Kurrey N.K., Anu-Appaiah K, Rao R. Probiotic yeasts inhibit virulence of non-albicans Candida species. *mBio.* 2019; 10: e02307-19. doi.org/10.1128/mBio.02307-19.
29. Russo A, Carriero G, Farcomeni A. *et al.* Role of oral nystatin prophylaxis in cardiac surgery with prolonged extracorporeal circulation. *Mycoses*, 2017; 60: 826-829. [login.research4life.org/tacsgr1](http://login.research4life.org/tacsgr1) doi.org/10.1111/myc.12680.
30. Ribeiro F, Rossoni R, de Barros P. *et al.* Action mechanisms of probiotics on Candida spp. and candidiasis prevention: an update. *J. Appl. Microbiol.* 2020; 129: 175-185. doi.org/10.1111/jam.14511.

ARTICOL DE CERCETARE

## Patologia glandei tiroide în artrita reumatoidă

Valeria Frunze<sup>1\*</sup>, Elena Deseatnicova<sup>1†</sup><sup>1</sup>Catedra de reumatologie și nefrologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data trimiterii manuscriptului: 20.08.2021

Data acceptării spre publicare: 08.09.2021

**Autor corespondent:**

Valeria Frunze, studentă în anul VI, specialitatea medicină generală  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”  
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt nr. 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004  
e-mail: valeriafrunze96@gmail.com

RESEARCH ARTICLE

## Thyroid gland pathology in rheumatoid arthritis

Valeria Frunze<sup>1\*</sup>, Elena Deseatnicova<sup>1†</sup><sup>1</sup>Chair of rheumatology and nephrology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 20.08.2021

Accepted for publication on: 08.09.2021

**Corresponding author:**

Valeria Frunze, general medicine VI year student  
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy  
165, Ștefan cel Mare și Sfânt bd., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004  
e-mail: valeriafrunze96@gmail.com

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

Nu există dovezi suficiente pentru a confirma cert asocierea artritei reumatoide cu patologia glandei tiroide. Sunt prezente opinii controversate la acest subiect.

**Ipoteza de cercetare**

Patologia glandei tiroide este frecvent asociată cu artrita reumatoidă, și prezența ei corelează cu activitatea bolii.

**Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu**

S-a demonstrat prezența patologiei glandei tiroide la pacienții cu artrită reumatoidă, care poate fi de ajutor în screening-ul și diagnosticarea precoce a bolii glandei tiroide și invers.

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

Insufficient evidence to claim rheumatoid arthritis association with thyroid gland pathology is found. Controversial opinions about the topic are recorded.

**Research hypothesis**

The thyroid gland is frequently associated with rheumatoid arthritis, and it's correlated with disease activity.

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

It has been shown the prevalence of thyroid gland pathology in rheumatoid arthritis patients that can be helpful in screening and earlier diagnosis of the TG disease and vice versa.

**Rezumat**

**Introducere.** Artrita reumatoidă (AR) este o boală autoimună heterogenă. În literatura de specialitate a fost raportată apariția crescută a disfuncției tiroidiene la pacienții cu artrită reumatoidă. Unele studii au confirmat o prevalență crescută a artritei reumatoide la pacienții cu boală tiroidiană autoimună și invers. Mai mult, ambele împărtășesc factori de risc genetici și de mediu comuni.

**Material și metode.** Un total de 59 de pacienți cu artrita reumatoidă (16,95% bărbați, 83,05% femei; vârsta medie 54,2 ± 9,6 ani) au fost incluși în studiu. Durata medie AR a fost de 9,6 ± 5,6 ani. Studiul a inclus, de asemenea, 48 de voluntari sănătoși (20,83% bărbați, 79,17% femei; vârsta medie 55,1 ± 10,2 ani) ca lotul de control. Toți pacienții cu AR au îndeplinit criteriile de clasificare ACR / EULAR RA din 2010. Investigațiile de laborator au inclus factorul reumatoid (RF), anticorpii către peptide citrullinate (anti-CCP), proteina C reactivă (CRP),

**Abstract**

**Introduction.** Rheumatoid arthritis (RA) is a heterogeneous autoimmune disease. The increased occurrence of thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis patients has been reported in the literature. Some studies have confirmed an increased prevalence of rheumatoid arthritis in patients with autoimmune thyroid disease (AITD) and vice versa. Moreover, both share common etiologic genetic and environmental risk factors.

**Material and methods.** A total of 59 rheumatoid arthritis patients (16.95% males, 83.05% females; mean age 54.2±9.6 years) were included in the study. The mean disease duration of RA was 9.6±5.6 years. The study also included 48 healthy matched volunteers as controls (20.83% males, 79.17% females; mean age 55.1±10.2 years). All patients fulfilled the 2010 ACR / EULAR RA classification criteria. Laboratory investigation included rheumatoid factor (RF), anti-cyclic citrul-

viteza de sedimentare a eritrocitelor (VSH). Prezența patologiei glandei tiroide a fost estimată de TSH, tiroxină liberă (fT4), anticorpi anti-tiroglobulină (TgAb) și anticorpi anti-tiroidperoxidaza (TPOAb). Activitatea bolii în AR a fost măsurată folosind DAS-28-ESR. Toate datele au fost analizate statistic.

**Rezultate.** Pacienții cu AR au fost pozitivi în 89% pentru factorul reumatoid și în 72% pentru anticorpii anti CCP. La pacientul cu AR hipotiroidismul clinic a fost raportat la 20,33%, în timp ce 3,38% au avut hipertiroidism clinic. Hipertiroidismul subclinic a fost raportat la 11,86% dintre pacienții cu RA, în timp ce 3,38% au avut hipotiroidism subclinic. În grupul de control, hipertiroidismul subclinic a fost raportat la 4,16% dintre pacienți, 2,08% au avut hipotiroidism clinic și subclinic. Anticorpii antitireoglobulinici (TgAb) și anticorpii antitireoperoxidazici (TPOAb) au fost prezenți la un procent similar de pacienți cu AR (30,5% și respectiv 37,28%) și în grupul de control (4,16% și respectiv 6,25%). VSH ( $35,5 \pm 24,2$  mm/oră vs.  $18,4 \pm 5,0$  mm/oră) a fost semnificativ mai mare la pacienții cu AR. Conform rezultatelor noastre, 3,39% dintre pacienți au avut o activitate scăzută a bolii, 20,34% au avut o activitate moderată a bolii, iar 76,27% au avut o activitate crescută a AR. Activitatea crescută a AR a corelat pozitiv cu prezența patologiei glandei tiroide ( $r = 0,34$ ).

**Concluzii.** Asocierea dintre patologia tiroidiană și AR a fost confirmată, prezența acesteia corela pozitiv cu activitate crescută a AR prin DAS28-ESR. Screening-ul de rutină pentru tulburările tiroidiene la pacienții cu poliartrită reumatoidă este recomandat pentru diagnosticarea precoce și corectarea patologiei TG în AR.

**Cuvinte cheie:** Artrita reumatoidă, patologia glandei tiroide, boala autoimună.

## Introducere

Artrita reumatoidă (AR) este o boală autoimună cronică și sistemică care se manifestă cu poliartrita simetrică inflamatorie cu afectarea cartilajului articular și a osului [1]. Manifestările clinice ale implicării articulare simetrice includ artralgiile, tumefiere, limitarea volumului de mișcare, cu toate acestea, manifestările bolii sunt variabile între pacienți [2, 3]. AR se caracterizează prin prezența autoanticorpilor, cum este factorul reumatoid (FR) și anticorpii anti-peptide ciclice citrullinate (ACPA), cu toate acestea, pacienții pot fi, de asemenea, seronegativi. Comparativ cu AR seropozitiv, tabloul clinic al pacienților seronegativi se caracterizează printr-o prezentare mai puțin severă, în ceea ce privește inflamația, durerea, progresia radiografică și modelul diferit de implicare articulară [4].

Prevalența AR în Europa și America de Nord este de 0,5-1,0% [5]. Femeile au un risc mai sporit pentru AR [6]. Ea poate apărea la orice vârstă; totuși, incidența de vârf este la vârsta de 50 de ani [2]. Mecanismul patogenetic în AR este încă necunoscut, cu toate acestea, autoimunitatea joacă un rol important atât în cronicitatea sa, cât și în progresia [7]. Diagnosticarea precoce este considerată ca fiind cheia în îmbunătățirea evoluției și pronosticului AR, cum ar fi, reducerea destrucției articulare și progresiei radiologice, scăderea dizabilității funcțio-

linated peptide antibody (anti-CCP), C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR). The presence of thyroid gland pathology was estimated by thyroid stimulating hormone (TSH), free thyroxine (fT4), antithyroglobulin antibody (TgAb), and antithyroid peroxidase antibody (TPOAb). Disease activity in RA measured with DAS-28-ESR. All the data were analyzed statistically.

**Results.** RA patients were in 89% positive for rheumatoid factor and in 72% positive for anti CCP antibodies. In patient with RA clinical hypothyroidism was reported in 20.33%, while 3.38% had clinical hyperthyroidism. Subclinical hyperthyroidism was reported in 11.86% of the RA patients, while 3.38% had subclinical hypothyroidism. In control group, subclinical hyperthyroidism was reported in 4.16% of the patients, 2.08% had clinical and subclinical hypothyroidism. Antithyroglobulin antibody (TgAb) and antithyroid peroxidase antibody (TPOAb) were present in similar percentage of patients with RA (30.5% and 37.28%, respectively) and in the control group (4.16% and 6.25%, respectively). ESR ( $35.5 \pm 24.2$  mm/h vs.  $18.4 \pm 5.0$  mm/h) was significantly higher in patients RA. According to our research, 3.39% of the patients had low disease activity, 20.34% had moderate disease activity, and 76.27% had high disease activity. High disease activity positively correlated with the presence of thyroid gland pathology ( $r = 0.34$ ).

**Conclusion.** The association between thyroid pathology and RA was confirmed, its presence correlated with high disease activity by DAS-28-ESR. The routine screening for thyroid disorders in patients with rheumatoid arthritis is recommended for early diagnosis and correction of TG pathology in RA.

**Key words:** rheumatoid arthritis, thyroid gland pathology, autoimmune disease.

## Introduction

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic and systemic autoimmune disease which can lead to inflammatory symmetrical polyarthritis with destruction of articular cartilage and bone [1]. The clinical manifestations of symmetrical joint involvement include arthralgia, swelling, redness, and limiting the range of motion, however, these manifestations are variable between patients [2, 3]. RA is characterized by the presence of autoantibodies, such as rheumatoid factor (RF) and anticitrullinated protein antibodies (anti-CCP), nevertheless, patients may also be seronegative.

Compared to seropositive RA, it is characterized by a less severe presentation, in terms of inflammation, pain, radiographic progression and different pattern of joint involvement [4]. The prevalence of RA in Europe and North America is 0.5-1.0% [5]. Women are at higher risks for RA [6]. It can occur at any age; however, the peak incidence is at the age of 50 years [2]. The pathogenic mechanism in RA is still unknown, nevertheless, autoimmunity plays an important role in both its chronicity and its progression [7]. Early diagnosis is considered as key in improvement of RA presentation, such as, reduced joint destruction, less radiologic progression, decrease functional disability [3]. The diagnosis is based on clinical examination,

nale [3]. Diagnosticul se bazează pe examenul clinic, susținut de teste de laborator (anticorpii la peptidă ciclică citrulinată, factor reumatoid, markerii de inflamație ca viteza de sedimentare a hematiilor și proteina C reactivă), modificări radiologice (osteopenie periarticulară, eroziuni, tumefiere) și ecografice [8]. O asociere între patologia glandei tiroide și artrita reumatoidă a fost discutabilă de mulți ani.

Boala tiroidiană autoimună (AITD) este un grup de patologii ale glandei tiroide (GT) caracterizat prin răspunsul autoimun împotriva glandei tiroide. Prevalența ei este de aproximativ 5%, cu toate acestea, prevalența anticorpilor antitiroidieni poate fi mai mare. Riscul femeilor în comparație cu bărbați este, de asemenea, mai mare. În plus, există o prevalență a bolilor autoimune tiroidiene la pacienți din zonele cu statut suficient de iod în comparație cu cele din zonele cu deficit de iod. Boala tiroidiană autoimună include cele două prezentări clinice: tiroidita Hashimoto și boala Graves, semnele lor distincte sunt hipotiroidismul și hipertiroidismul, respectiv [9, 10]. Aproape toate formele de AITD sunt asociate cu formarea anticorpilor serici către peroxidază tiroidiană (TPOAb) și tiroglobulină (TgAb) [11]. În mod similar cu AR, pacienții cu tiroidita Hashimoto pot fi seronegativi. De exemplu, mai recent, a fost identificată tiroidita seronegativă, o afecțiune caracterizată prin hipotiroidism în absența anticorpilor pozitivi [4]. Atât hipertiroidismul, cât și hipotiroidismul au în mod evident un impact negativ asupra sănătății umane și pot duce la un risc mai mare de boli cardiovasculare și mortalitate [12]. Unii autori consideră că hipotiroidismul chiar ar putea exacerba boala reumatoidă [6]. Prezența AITD la pacienții cu AR și invers a fost depistată în unele cercetări. Cu toate acestea, unele studii nu au confirmat asocierile dintre aceste două condiții. Este cunoscut că ambele au factori de risc genetici și de mediu comuni [13-15].

Prin urmare, ne-am propus să studiem prezența patologiei glandei tiroide la pacienții cu artrita reumatoidă și să determinăm corelația cu activitatea bolii, precum și să studiem polimorfismul prezentării clinice patologiei glandei tiroide.

## Material și metode

Un total de 59 de pacienți cu artrita reumatoidă au participat la studiu. Acesta a inclus 49 femei (83,05%) și 10 bărbați (16,95%) cu vârsta medie de 54,2±9,6 ani. Durata medie a bolii AR a fost de 9,6±5,6 ani. Pacienții au fost recrutați din departamentul de Artrologie al Spitalului Clinic Republican în perioada octombrie 2019 – iunie 2020. În plus, 48 de persoane fără AR au participat ca lotul martor, 38 femei (79,17%) și 10 bărbați (20,83%), cu o vârstă medie de 55,1±10,2 ani. Aceștia au fost recrutați din policlinica Spitalului Clinic Republican în perioada octombrie 2019 – iunie 2020. Toți pacienții din grupul de studiu au îndeplinit criteriile de clasificare a ACR / EULAR RA 2010 [16]. Criteriile de excludere au inclus următoarele: istoricul altor boli reumatice inflamatorii (scleroză sistemică, lupus eritematos sistemic), diabetul zaharat, malignitate, sarcină la momentul includerii, pacienții tratați cu medicamente care afectează funcția tiroidiană (amiodaronă, litiu, acid paraaminosalicilic, interferon alfa), pacienți cu boală tiro-

supported by laboratory tests (anti-citrullinated protein antibodies, rheumatoid factor, inflammatory markers, such as erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein), X-ray changes (periarticular osteopenia, erosions, swelling) and ultrasonography [8]. An association between thyroid gland pathology and rheumatoid arthritis has been questionable for a lot of years.

Autoimmune thyroid disease (AITD) is a group of thyroid gland (TG) pathologies characterized by autoimmune response against thyroid gland. The prevalence is around 5%, however, the prevalence of antithyroid antibodies may be higher. The risk of women in comparison to men is as well higher. Moreover, there is a prevalence of AITD in iodine-sufficient areas in comparison to those in iodine-deficient areas [9, 10]. AITD includes two clinical presentations: Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease, their hallmarks are hypothyroidism and hyperthyroidism, respectively [10]. Almost all forms of AITD are associated with the formation of serum thyroid peroxidase (TPOAb) and thyroglobulin (TgAb) antibodies [11]. Similarly to RA, Hashimoto's thyroiditis patients may also be seronegative. For example, more recently, seronegative thyroiditis, a condition characterized by hypothyroidism in the absence of positive antibodies, was identified as well [4]. Both hyperthyroidism and hypothyroidism have obviously adverse impact on human health and can lead to higher risk of cardiovascular diseases and mortality [12]. Some authors consider that hypothyroidism might even exacerbate manifestations of rheumatoid arthritis [6]. The prevalence of AITD in patients with RA and vice versa was detected in some research, while some studies haven't confirmed the associations between these two conditions. Certainly, it is known that both share common genetic and environmental risk factors [13-15].

Therefore, we aimed to study the presence of thyroid gland pathology in patients with rheumatoid arthritis and to determine its correlation with disease activity, as well as to study which polymorphism of clinical presentation of thyroid gland pathology.

## Material and methods

A total of 59 rheumatoid arthritis patients participated in the study. It included 49 females (83.05%) and 10 males (16.95%) with a mean age 54.2±9.6 years. The mean disease duration of RA was 9.6±5.6 years. Patients were recruited from the Arthrology department of Clinical Republican Hospital during October 2019 – June 2020. In addition, 48 healthy matched volunteered as controls, 38 females (79.17%) and 10 males (20.83%) with a mean age 55.1±10.2 years. They were recruited from the outpatient department of Clinical Republican Hospital during October 2019 – June 2020. All patients of the main group fulfilled the 2010 ACR / EULAR RA classification criteria [16]. The exclusion criteria included the following: history of other rheumatic diseases (systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus), diabetes mellitus, malignancy, pregnancy at the moment of inclusion, patients taking medications that affect thyroid function (amiodarone, lithium, paraaminosalicylic acid, interferon alpha), patients with confirmed

**Tabelul 1.** Clasificarea patologiei glandei tiroide [17, 18].  
**Table 1.** Classification of thyroid gland pathology [17, 18].

Patologiile glandei tiroide <i>Thyroid dysfunction</i>	TSH, mIU/L	fT4, µg/dL
Hipotiroidism clinic <i>Clinical hypothyroidism</i>	>4,49	<4,5
Hipotiroidism subclinic <i>Subclinical hypothyroidism</i>	>4,49	4,5-12 (normal)
Eutiroidism <i>Euthyroidism</i>	0,45-4,49	4,5-12
Hipertiroidism subclinic <i>Subclinical hyperthyroidism</i>	<0,45	4,5-12 (normal)
Hipertiroidism clinic <i>Clinical hyperthyroidism</i>	<0,45	>12

Notă: TSH – hormon stimulator al tiroidei; fT4 – tiroxină liberă.

Note: TSH – thyroid stimulating hormone; fT4 – free thyroxine.

idiană confirmată de etiologie non-autoimună. Datele clinice și demografice, inclusiv sexul, vârsta și durata bolii.

Investigațiile de laborator au inclus factorul reumatoid (RF), anticorpii anti peptide ciclice citrullinate (anti-CCP), proteina C reactivă (CRP), viteza de sedimentare a eritrocitelor (VSH). Nivelul hormonului de stimulare tiroidiană (TSH), tiroxinei libere (fT4) a fost măsurat pentru a identifica prezența patologiei glandei tiroide, precum și a anticorpilor antitiroglobulină (TgAb) și a anticorpilor peroxidază tiroidiană (TPOAb). Am definit patologia tiroidiană ca hipotiroidismul clinic sau subclinic și hipertiroidismul clinic sau subclinic în funcție de valorile fT4 și TSH. Hipotiroidismul clinic a fost definit ca un nivel crescut de TSH (>4,49 mIU/L) și scăzut a fT4 (<4,5 µg/dl), în timp ce hipotiroidismul subclinic a fost definit ca un nivel crescut de TSH (>4,49 mIU/L) cu un nivel normal de fT4 (4,5-12 µg/dl). Hipertiroidismul clinic s-a caracterizat prin scăderea nivelului TSH (<0,45 mIU/L) cu un nivel crescut de fT4 (>12 µg/dl), iar hipertiroidismul subclinic a fost definit ca scăderea nivelului TSH (<0,45 µg/dl) cu nivel normal a fT4 (4,5-12 µg/dl) (Tabelul 1) [17, 18].

Activitatea bolii în AR a fost măsurată cu ajutorul DAS-28-ESR. Acesta a fost calculat folosind următoarea formulă:  $DAS28 = 0,56 * \sqrt{\text{tender28}} + 0,28 * \sqrt{\text{swollen28}} - 0,70 * \ln(\text{ESR}) + 0,014 * \text{GH}$ , cu ajutorul calculatorului cu acces online [19]. Următoarele valori DAS-28 corespund stării clinice [6]:

- remisie: DAS-28 ≤ 2,6;
- activitate scăzută a bolii: DAS-28 – 2,6-3,1;
- activitatea moderată a bolii: DAS-28 – 3,2-5,1;
- activitate înaltă a bolii: DAS-28 >5,1.

## Rezultate

După compararea datelor colectate de la pacienții cu AR și grupa de control, am primit următoarele rezultate (Tabelul 2). Distribuția simptomelor și semnelor patologiei glandei tiroide, cum ar fi pielea uscată, intoleranța la frig, apetitul scăzut, căderea părului a fost mai des întâlnită la pacienții cu AR, decât în grupul de control (Tabelul 3).

Dintre pacienții cu AR, 23 (39,98%) au fost diagnosticați

thyroid disease of non-autoimmune etiology. Clinical and demographic data including sex, age, and disease duration.

Laboratory investigation included rheumatoid factor (RF), anti-cyclic citrullinated peptide antibody (anti-CCP), C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR). The level of thyroid stimulating hormone (TSH), free thyroxine (fT4) was measured to identify the presence of thyroid gland pathology, as well as antithyroglobulin antibody (TgAb), and antithyroid peroxidase antibody (TPOAb). We defined thyroid pathology as clinical or subclinical hypothyroidism and hyperthyroidism according to values of fT4 and TSH. Clinical hypothyroidism was defined as an increased level of TSH (>4.49 mIU/L) and decreased fT4 (<4.5 µg/dL), while subclinical hypothyroidism was defined as increased TSH level (>4.49 mIU/L) with normal fT4 level (4.5-12 µg/dL). Clinical hyperthyroidism was characterized by a decreased TSH level (<0.45 mIU/L) with an elevated level of fT4 (<12 µg/dL), and subclinical hyperthyroidism was defined as decreased TSH (<0.45 µg/dL), level with normal fT4 level (4.5-12 µg/dL) (Table 1) [17, 18].

Disease activity in RA measured as DAS-28-ESR. It was calculated using the following formula:  $DAS28 = 0.56 * \sqrt{\text{tender28}} + 0.28 * \sqrt{\text{swollen28}} - 0.70 * \ln(\text{ESR}) + 0.014 * \text{GH}$ , with a help of online base calculator [19]. The following DAS-28 values correspond to clinical status [6]:

- remission: DAS-28 ≤2.6;
- low disease activity: DAS-28 – 2.6-3.1;
- moderate disease activity: DAS-28 – 3.2-5.1;
- high disease activity: DAS28 >5.1.

## Results

After comparison of collected data from RA patients and control groups, we received the following results (Table 2). Distribution of symptoms and signs of thyroid gland pathology, such as dry skin, cold intolerance, poor appetite, hair loss was higher in patients with RA rather than in control group (Table 3).

Among the RA patients, 23 (39.98%) were diagnosed with

**Tabelul 2.** Caracteristicile participanților la studiu, medie ± DS sau număr (%).**Table 2.** Characteristics of study participants, mean ± SD or number (%).

Variabil / Variable	AR / RA (n=59)	Control / Control (n=48)
Femei / Women	49 (83,05%)	38 (79,17%)
Bărbați / Men	10 (16,95%)	10 (20,83%)
Vârsta / Age	54,2±9,6	55,1±10,2
AR durată (medie, ani) / RA duration (mean, years)	9,6±5,6	-

Nota: AR – artrita reumatoidă.

Note: RA – rheumatoid arthritis.

**Tabelul 3.** Distribuția simptomelor și semnelor patologiei glandei tiroide.**Table 3.** Distribution of symptoms and signs of thyroid gland pathology.

Simptome / Symptoms	Frecvența simptomelor / Frequency of symptoms		
	AR / RA (n=59)	Control / Control (n=48)	p
Oboseală / Fatigue	30 (50,85%)	10 (20,83%)	-
Pielea uscată / Dry skin	23 (38,98%)	5 (10,42%)	<0,05
Intoleranța la frig / Cold intolerance	20 (33,9%)	1 (2,08%)	<0,05
Apetitul scăzut / Poor appetite	12 (20,34%)	1 (2,08%)	<0,05
Căderea părului / Hair loss	10 (16,95%)	2 (4,17%)	<0,05
Constipație / Constipation	9 (15,25%)	7 (14,58%)	-
Creșterea în greutate / Weight gain	8 (13,56%)	2 (4,17%)	-
Parestezii / Paresthesia	4 (6,78%)	-	-

Notă: AR – artrita reumatoidă.

Note: RA – rheumatoid arthritis.

cu disfuncția tiroidiană. Conform rezultatului de laborator al nivelului TSH și FT4, hipotiroidismul clinic a fost raportat la 12 pacienți cu AR (20,33%), în timp ce hipertiroidismul subclinic a fost raportat la 7 pacienți cu AR. Hipertiroidismul clinic și hipotiroidismul subclinic au fost diagnosticate numai la 2 pacienți cu AR (3,38%). În contrast, hipotiroidismul clinic a fost raportat doar la 1 pacient din grupul de control (2,08%), în timp ce hipertiroidismul clinic nu a fost confirmat în rândul pacienților noștri non-AR. Hipertiroidismul subclinic a fost raportat la 2 pacienți fără AR (4,16%) și hipotiroidismul subclinic a fost stabilit la 1 pacient non-AR (2,08%) (Figura 1).

Anticorpul anti-tiroglobulina (TgAb) și anticorpul peroxidazei antitiroidiene (TPOAb) au fost prezenți în procent similar de pacienți cu AR (30,5% și, respectiv, 37,28%) și în grupul de control (4,16% și, respectiv, 6,25%) (Figura 2). A fost comparat profilul hematologic și reumatologic din ambele grupe

thyroid dysfunction. According to laboratory result of TSH and ft4 level, clinical hypothyroidism was reported in 12 patients with RA (20.33%), while subclinical hyperthyroidism was reported in 7 patients with RA. Clinical hyperthyroidism and subclinical hypothyroidism were diagnosed only in 2 RA patients (3.38%). In contrast, clinical hypothyroidism was reported only in 1 patient of the control group (2.08%), while clinical hyperthyroidism wasn't confirmed among our non-RA patients. Subclinical hyperthyroidism was reported in 2 patients without RA (4.16%) and subclinical hypothyroidism was established in 1 non-RA patient (2.08%) (Figure 1).

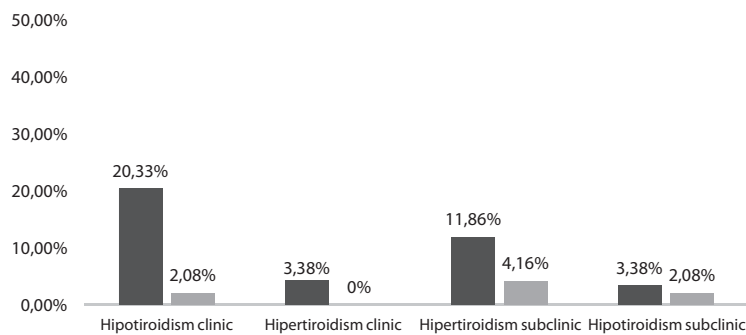
Antithyroglobulin antibody (TgAb) and antithyroid peroxidase antibody (TPOAb) were present in similar percentage of patients with RA (30.5% and 37.28%, respectively) and in the control group (4.16% and 6.25%, respectively) (Figure 2). The hematological and rheumatological profile in both groups

**Tabelul 4.** Profilul hematologic și reumatologic.**Table 4.** Hematological and rheumatological profile.

	AR pacienții / RA patients	Control / Control
VSH, mm/oră // ESR, mm/h	35,5 ± 24,2	18,4 ± 5,0
CRP, mg/dl // CRP, mg/dl	14,2 ± 20,5	4,5±9,8
FR // RF	52 (88,14%)	1 (2,08%)
Anti-CCP // Anti-CCP	42 (71,19%)	-

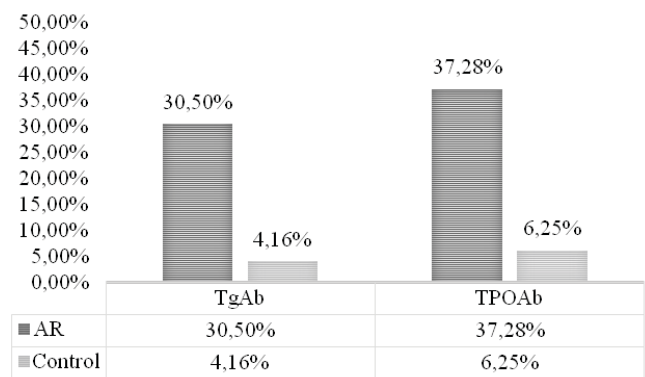
Nota: AR – artrita reumatoidă; VSH – viteza de sedimentare a hematiilor; CRP – Proteina C reactivă; FR – factorul reumatoid; anti-CCP – peptida citrulinată anticiclică.

Note: RA – rheumatoid arthritis; ESR – erythrocyte sedimentation rate; CRP – C-reactive protein; RF – rheumatoid factor; Anti-CCP – Anti-cyclic citrullinated peptide.



**Fig. 1** Frecvența patologiei glandei tiroide la pacienții cu artrită reumatoidă.

**Fig. 1** Frequency of thyroid gland pathology in rheumatoid arthritis patients.



**Fig. 2** Frecvența autoanticorpilor tiroidieni. AR – artrita reumatoidă; TgAb – anticorpi anti-tiroglobulină; TPOAb – anticorpi anti-tiroxidperoxidaza.

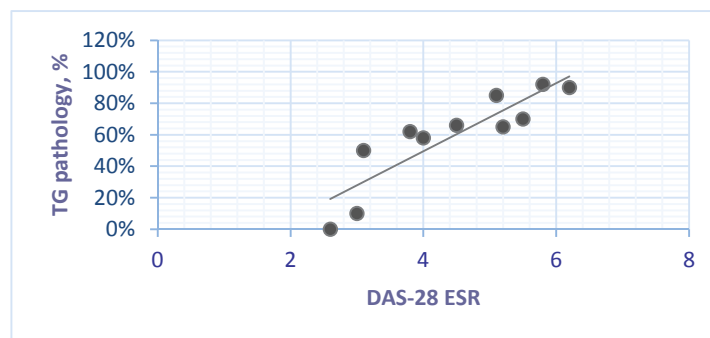
**Fig. 2** Frequency of thyroid autoantibodies. AR – rheumatoid arthritis; TgAb – antithyroglobulin antibody; TPOAb – antithyroid peroxidase antibody.

(Tabelul 4). Pacienții cu AR au fost pozitivi în 88,14% pentru factorul reumatoid și în 71,19% pozitivi pentru anticorpii anti CCP. VSH ( $35,5 \pm 24,2$  mm/oră vs.  $18,4 \pm 5,0$  mm/oră) a fost semnificativ mai mare la pacienții cu AR.

Conform rezultatelor cercetării noastre, activitatea joasă a bolii a fost găsită la 2 pacienți (3,39%), activitatea moderată a bolii a fost găsită la 12 pacienți (20,34%), activitatea înaltă a bolii a fost găsită la 45 de pacienți (76,27%) – Tabelul 5. Odată cu creșterea nivelului de activitate a bolii, a fost observat un procent mai mare de pacienți cu patologie glandei tiroide. Activitatea crescută a bolii corelează cu prezența patologiei glandei tiroide ( $r=0,34$ ) (Figura 3).

were compared (Table 4). RA patients were 88.14% positive for rheumatoid factor and 71.19% positive for anti CCP antibodies. ESR ( $35.5 \pm 24.2$  mm/h vs.  $18.4 \pm 5.0$  mm/h) was significantly higher in patients RA.

According to our research, low disease activity was found in 2 patients (3.39%), moderate disease activity was found in 12 patients (20.34%), high disease activity was found in 45 patients (76.27%) (Table 5). With the increase of the level of disease activity the higher percentage of patients with TG pathology was observed. High disease activity correlated with the presence of thyroid gland pathology ( $r=0.34$ ) (Figure 3).



**Fig. 3** Corelarea nivelurilor DAS-28 cu prezența a patologiei glandei tiroide.  
**Fig. 3** Correlation of DAS-28 levels with the presence of thyroid gland pathology.

**Tabelul 5.** DAS-28 la pacienții cu AR [6].

**Table 5.** DAS-28 in patients with RA [6].

Activitatea // Activity	Valoarea Value	Rezultate Results
Remisie // Remission	<2,6	-
Activitatea joasă a bolii // Low disease activity	2,6-3,1	2 (3,39%)
Activitatea moderată a bolii // Moderate disease activity	3,2-5,1	12 (20,34%)
Activitatea înaltă a bolii // High disease activity	>5,1	45 (76,27%)

Nota: AR – artrita reumatoidă.

Note: RA – rheumatoid arthritis.



## Discuții

În studiul nostru, am investigat 59 de pacienți cu artrită reumatoidă (AR) și 48 persoane sănătoase pentru a găsi prezența patologiei glandei tiroide la pacienții cu artrita reumatoidă și pentru a determina corelația acesteia cu activitatea bolii. Artrita reumatoidă este cea mai frecventă artrita inflamatorie și este o cauză majoră a dizabilității [20]. Având în vedere rolul autoimunității în patogeniza bolii, mai multe studii au investigat o relație între AR și alte boli autoimune, cum ar fi boala tiroidiană autoimună (AITD), care duce la hipotiroidism sau hipertiroidism [1]. De obicei, ea apare până la debutul de AR, dar este adesea imposibil de a identifica momentul instalării fiecăreia dintre cele două boli [21].

Primele cercetări au fost făcute în anii 1960. De exemplu, Hijmans W. *et al.*, Corbett M. *et al.* au aflat că tiroidita a fost frecvent observată la pacienții cu AR [22, 23]. Delamere J. *et al.* și Caron W. *et al.* în 1982 și 1992 respectiv, au stabilit o prevalență mai mare a hipotiroidismului la pacienții cu AR [24]. Andonopoulos A. *et al.* a constatat că nivelul de autoanticorpi tiroidieni la pacienții AR a fost diferit de control. Cu toate acestea, nu au stabilit o diferență semnificativă între disfuncția tiroidiană și AR [1, 25]. Studii mai recente, Atalay S. *et al.* au arătat o prevalență semnificativ mai mare de autoimunitate tiroidiană la pacienții cu AR. Chen Y. *et al.* a constatat că hipotiroidismul a fost cea mai frecventă disfuncția tiroidiană la pacienții cu AR. Ferrari S. *et al.* a aflat că AR a fost a treia cea mai frecventă boală autoimună observată la pacienții cu boala Graves [10, 26, 27]. Cu toate acestea, McCoy S. *et al.* nu a găsit o diferență semnificativă în incidența sau prevalența hipotiroidismului la pacienții cu și cei fără AR [28]. Conform studiului nostru, pacienții cu AR au fost mai predispuși să aibă o prevalență crescută a patologiei tiroidiene (39,98%), cu prevalența hipotiroidismului clinic (20,33%) și hipertiroidismul subclinic (11,86%). Rezultatul studiului nostru confirmă constatările anterioare ale unei apariții crescute a patologiei glandei tiroide în rândul pacienților cu AR (Tabelul 6).

Mai multe studii au raportat prevalența autoanticorpilor împotriva antigenelor tiroidiene. Prevalența autoanticorpilor variază de la 6 până la 31% pentru TgAb și 5-37% pentru TPOAb și de la 10,4-32% pentru prezența oricăreia dintre cele două [30, 31]. Deși studiile, precum și ale noastre, au raportat o prevalență crescută a AITD în AR, există încă discuții între prezența autoanticorpilor antitiroidieni și funcția tiroidiană [30]. Atzeni F. *et al.* au raportat o prevalență de 37,1% a TPOAb și 22,9% TgAb, însă hipotiroidismul clinic a apărut doar la 2,8% și hipotiroidismul subclinic la 4,2% dintre pacienții cu AR [32]. Rezultatele studiului nostru, precum și Kozarny A. *et al.* prezintă o prevalență ridicată a anticorpilor antitiroidieni la pacienții cu AR [21]. În cercetarea noastră, 30,5% dintre pacienți au fost pozitivi pentru TgAb și 37,28% dintre pacienți au avut TPOAb. În prezentul studiu, din cei 40 de pacienți cu AR care au testat pozitiv pentru autoanticorpi împotriva antigenelor tiroidiene, 23 dintre aceștia prezentau disfuncție tiroidiană. Restul de 17 nu au avut disfuncție tiroidiană, dar au avut pozitivitate TPOAb sau TgAb.

## Discussion

In our study, we investigated 59 rheumatoid arthritis (RA) patients and 48 healthy individuals to find the presence of thyroid gland pathology in patients with rheumatoid arthritis and to determine its correlation with disease activity. Rheumatoid arthritis is the most common inflammatory arthritis and is a major cause of disability [20]. Given the role of autoimmunity in the pathogenesis of the disease, several studies have investigated a relationship between RA and other autoimmune diseases, such as autoimmune thyroid disease (AITD) that leads to hypothyroidism or hyperthyroidism [1]. It usually occurs before RA, but it is often impossible to identify the onset of each of both diseases [21].

The earliest research was made in 1960's. So, for example, Hijmans W. *et al.*, Corbett M. *et al.* found out that thyroiditis was frequently observed in patients with RA [22, 23]. Delamere J. *et al.* and Caron W. *et al.* in 1982 and 1992, respectively, established a higher prevalence of hypothyroidism in RA patients [24]. Andonopoulos A. *et al.* found that the level of thyroid autoantibodies in RA patients was different from the controls. However, it failed to find significant difference between thyroid dysfunction and RA [1, 25]. More recent studies, Atalay S. *et al.* showed a significantly higher prevalence of thyroid autoimmunity in patients with RA, Chen Y. *et al.* found that hypothyroidism was the most common thyroid dysfunction in RA patients, Ferrari *et al.* found out that RA was the third most common autoimmune disease observed in Graves's disease patients [10, 26, 27]. However, McCoy S. *et al.* didn't find significant difference was found in either incidence or prevalence of hypothyroidism between patients with and those without RA [28]. According to our study, patients with RA were more likely to have increased prevalence of thyroid pathology (39,98%), with the prevalence of clinical hypothyroidism (20,33%) and subclinical hyperthyroidism (11,86%). The result of our study confirms previous findings of an increased occurrence of thyroid gland pathology among patients with RA (Table 6).

Several studies reported the prevalence of autoantibodies against thyroid antigens (ATA). ATA prevalence ranges from 6 to 31% for TgAb and 5-37% for TPOAb and from 10.4-32% for the presence of either of the two [30, 31]. Although studies, as well as ours, have reported an increased prevalence of AITD in RA, there is still controversy between the presence of antithyroid autoantibodies and thyroid function [30]. Atzeni F. *et al.* have reported a 37.1% prevalence of TPOAb and 22.9% TgAb, however clinical hypothyroidism occurred in only 2.8% and subclinical hypothyroidism in 4.2% of RA patients [32]. The results of our study as well as Kozarny A. *et al.* show a high prevalence of antithyroid antibodies in RA patients [21]. In our research 30.5% of the patients were positive for TgAb and 37.28% of the patients had TPOAb. In the present study, of the 40 patients with RA who tested positive for autoantibodies against thyroid antigens, 23 of them had thyroid dysfunction. The remaining 17 did not have thyroid dysfunction but had TPOAb or TgAb positivity.

In our study, upon correlation of mean score DAS-28, grouped by the degrees of disease activity, we also found a

**Tabelul 6.** Prevalența AITD și patologia tiroidiană la pacienții cu AR.  
**Table 6.** Prevalence of AITD and thyroid pathology in RA patients.

Autor Author	Studiul curent Current study	Li Q. <i>et al.</i> [1]	Atalay S. <i>et al.</i> [27]	Koszarny A. <i>et al.</i> [21]	Shiroky J. <i>et al.</i> [29]	McCoy S. <i>et al.</i> [28]
Populația studiată, Study population	59	65	155	75	119	650
Locație Location	Moldova Moldova	China China	Turcia Turkey	Polonia Poland	SUA USA	SUA USA
Boala tiroidiană autoimună Autoimmune thyroid disease	39,98%	32,3%	47,7%	10,7%	22,68%	-
Hipotiroidism clinic Clinical hypothyroidism	20,33%	10,8%	34,1%	9,33%	5,04%	6%
Hipotiroidism subclinic Subclinical hypothyroidism	3,38%	15,4%	7,7%	-	15,12%	16%
Hipertiroidism clinic Clinical hyperthyroidism	3,38%	4,6%	1,2%	1,33%	0,84%	0,6%
Hipertiroidism subclinic Subclinical hyperthyroidism	11,86%	1,5%	4,5%	-	-	-

Nota: AR – artrita reumatoidă; AITD – boală autoimună tiroidiană.

Note: RA – rheumatoid arthritis; AITD – autoimmune thyroid disorders.

În studiul nostru, la corelarea scorului mediu DAS-28, grupat în funcție de gradele de activitate a bolii, am constatat, de asemenea, o corelație pozitivă cu prezența patologiei GT. Acest rezultat a fost în concordanță cu un studiu publicat în 2017 de Joshi P. *et al.*, care a demonstrat că pacienții cu AR cu hipotiroidism au avut DAS-28 – VSH mai mare [6]. Cu toate acestea, o serie de studii nu au confirmat nici o asociere între activitatea AITD și AR [33]. După analizarea activității bolii pacienților cu AR, am observat prevalența activității ridicate a bolii în rândul acestora. Acest fapt poate fi explicat prin recrutarea în grupul de studiu a pacienților internați în spital. El poate avea influență asupra rezultatului cercetărilor noastre, astfel încât avem un procent ridicat de pacienți cu patologie a glandei autoimune.

Puțini s-au concentrat pe simptomatologia patologiei tiroidiene. Într-un studiu realizat de Bahemuka M. *et al.* pacienții au avut semne și simptome de mixedem [34, 35]. Anoop J. *et al.* a constatat că intoleranța la frig și creșterea în greutate ar putea fi predictorii ai bolii tiroidiene, care stau la baza (atât hipertiroidism și hipotiroidism) la pacienții cu AR [34]. Potrivit studiului nostru predictorii ar putea fi pielea uscată, intoleranța la frig, căderea părului și apetența scăzută.

Ambele patologii studiate sunt asociate din cauza mecanismelor patogene similare și a susceptibilității genetice, cu toate acestea, mecanismul exact dintre cele două este încă neclar [1, 30]. Au fost identificate mai multe gene de susceptibilitate implicate în patogeniza atât a AITD, cât și a AR, inclusiv: CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte – associated leucocyte antigen), PTPN22 (protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22) și complexul de gene HLA [30]. Li Q. *et al.* în studiul său a demonstrat dezechilibrul dintre celula T helper 17 (Th17) și celulele T regulate (Treg), care a condus la AITD, și alte studii au

positive correlation with the presence of TG pathology. This result was in line with a study published in 2017 by Joshi *et al.*, which demonstrated that RA patients with hypothyroidism had higher DAS-28-ESR [6]. However, several studies did not confirm any association between AITD and RA activity [33]. After analyzing disease activity of RA patients, we have noticed the prevalence of high disease activity among them. This fact can be explained by the recruitment to the study group of the patients admitted to the hospital. It can have the influence on the result of our research, so as we have high percentage of patients with autoimmune gland pathology.

Few have focused on the symptomatology of thyroid pathology. In a study done by Bahemuka M. *et al.* patients had signs and symptoms of myxedema [34, 35]. Anoop J. *et al.* found that cold intolerance and weight gain could be predictors of underlying thyroid disease (both hyperthyroidism and hypothyroidism) in patients with RA [34]. According to our study predictors could be dry skin, cold intolerance, poor appetite, and hair loss as well.

Both disorders are associated because of similar pathogenic mechanisms and genetic susceptibility, however, the exact mechanism between both is still unclear [1, 30]. Several susceptibility genes involved in the pathogenesis of both AITD, and RA have been identified, including: CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte – associated leucocyte antigen), PTPN22 (protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22) and the HLA gene complex [30]. Li *et al.* earlier study demonstrated the imbalance between T helper cell 17 (Th17) and regular T cells (Treg) led to AITD, and other studies revealed similar pathogenic role of Th17 / Treg imbalance in RA [1, 36, 37].

The increased risk of thyroid dysfunction in RA patients may be explained by those shared factors involved in the

releval rolul patogen similar al dezechilibrului Th17 / Treg în AR [1, 36, 37].

Riscul crescut de disfuncție tiroidiană la pacienții cu AR poate fi explicat prin acei factori comuni implicați în agenții patogeni ai AR și AITD [1]. Aceste două condiții sunt mai frecvente la femei decât la bărbați. Steroizi sexuali pot juca un rol important în această diferență de gen. Alte posibile explicații ar putea fi inactivarea cromozomului X și microchimerismul fetal [38, 39]. De asemenea, se sugerează că vitamina D poate fi implicată în patogeneza AR și a patologiei glandei tiroide. Cu toate acestea, în timp ce unele studii au constatat că riscul de dezvoltare a AR este invers corelat cu aportul de vitamina D, altele nu au găsit corelația [13, 40, 41]. Kivity S. *et al.* a constatat că deficitul de vitamina D a fost mai răspândit la pacienții cu boli tiroidiene autoimune în comparație cu cei cu boli tiroidiene non-autoimune, precum și controale sănătoase [42]. Deși niveluri serice mai scăzute de vitamina D au fost observate la subiectul cu tiroidita Hashimoto, acestea ar putea fi legate de modificările metabolice ale hipotiroidismului [38, 43]. Mai multe studii au descoperit o legătură puternică între AR, creșterea activității bolii și fumatul [15, 44]. Aceasta are asocieri remarcabile și contrastante cu funcția tiroidiană în boala tiroidiană autoimună (este riscul mai mic de boală Hashimoto și riscul mai mare de boală Graves). Au fost raportate cazuri de debut simultan al AITD și RA, declanșate de un eveniment acut de stres sau infecție virală [4].

Există câteva limitări ale cercetării noastre, cum ar fi grupuri mici de studiu și control, prevalența ridicată a activității înalte a AR, care ar putea influența rezultatul și ar lăsa locul unei discuții.

### Concluzii

Asocierea dintre patologia tiroidiană și AR a fost confirmată, prezența sa fiind corelată cu activitatea ridicată a bolii de către DAS28-ESR. Screening-ul de rutină pentru tulburări tiroidiene la pacienții cu artrită reumatoidă este recomandat pentru diagnosticarea precoce și corectarea patologiei glandei tiroide în artrita reumatoidă.

### Declarația de conflict de interese

Autorii declară lipsa oricăror conflicte financiare sau nefinanciare.

### Contribuția autorilor

Toți autorii au contribuit în mod egal la elaborarea și scrierea manuscrisului. Toți autorii au acceptat versiunea finală a manuscrisului spre publicare.

### Referințe / references

- Li Q, Wang B., Mu K., Zhang J., Yang Y., Yao W. *et al.* Increased risk of thyroid dysfunction among patients with rheumatoid arthritis. *Frontiers in Endocrinology*, 2019; 10 (1): 1-10.
- Van der Woude D., van der Helm-van Mil AHM. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*, 2018; 32 (2): 174-87.
- Guo Q., Wang Y., Xu D., Nossent J., Pavlos NJ., Xu J. Rheumatoid arthritis: Pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Research*, 2018; 6 (1).
- Conigliaro P., D'Antonio A., Pinto S., Chimenti MS., Triggianese P., Rotondi M., *et al.* Autoimmune thyroid disorders and rheumatoid arthritis: A bidirectional interplay. *Autoimmunity Reviews [Internet]*, 2020; 19 (6): 102529.

pathogeneses of RA and AITD [1]. Two conditions are more frequent in females than in males. Sex steroids may play an important role in this gender difference. Other possible explanations could be the inactivation of chromosome X and fetal microchimerism [38, 39]. It is also suggested that vitamin D may be implicated in the pathogenesis of rheumatoid arthritis and thyroid gland pathology. However, while some studies found the risk of developing RA to be inversely correlated to vitamin D intake, others did not [13, 38, 39]. Kivity S. *et al.* found that vitamin D deficiency was more prevalent in patients with autoimmune thyroid disease when compared to those with non-autoimmune thyroid disease as well as healthy controls [42]. Although lower serum levels of vitamin D were observed in subject with HT, these might be related to metabolic changes in hypothyroidism [38, 43]. Multiple studies have found a bond between RA, increased disease activity and smoking [15, 44]. It has remarkable and contrasting associations with thyroid function in autoimmune thyroid disease (lower risk of Hashimoto's disease and higher risk of Graves' disease). Few cases have been reported of simultaneous onset of AITD and RA, triggered by an acute event (psychological stress or viral infection) [4].

There are several disadvantages of our research: small study and control groups, high disease activity prevalence could influence the result and leaves the place of discussion.

### Conclusions

The association between thyroid pathology and RA was confirmed, its presence correlated with high disease activity by DAS-28-ESR. The routine screening for thyroid disorders in patients with rheumatoid arthritis is recommended for early diagnosis and correction of TG pathology in RA.

### Declaration of conflict of interest

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

### Author's contribution

All authors contributed equally to the elaboration and writing manuscript. All authors accepted the final version of the manuscript for publication.

5. Silman A, Pearson J. Epidemiology and etiology of rheumatoid arthritis. *Journal of the Korean Medical Association*, 2010; 53 (10): 843-52.
6. Joshi P, Agarwal A, Vyas S, Kumar R. Prevalence of hypothyroidism in rheumatoid arthritis and its correlation with disease activity. *Tropical Doctor*, 2017; 47 (1): 6-10.
7. Raterman H, Jannitski J, Lems W, Voskuyl A, Dijkmans B, Bos W. *et al.* Improvement of thyroid function in hypothyroid patients with rheumatoid arthritis after 6 months of adalimumab treatment: A pilot study. *Journal of Rheumatology*, 2011; 38 (2): 247-51.
8. Gulati M, Farah Z, Mouyis M. Clinical features of rheumatoid arthritis. *Medicine (United Kingdom)*, 2018; 46 (4): 211-5.
9. Waldenlind K, Saevarsdottir S, Bengtsson C, Asklind J. Risk of thyroxine-treated autoimmune thyroid disease associated with disease onset in patients with rheumatoid arthritis. *JAMA network open*, 2018; 1 (6): 183567.
10. Ferrari SM, Fallahi P, Ruffilli I, Elia G, Ragusa F, Benvenega S, *et al.* The association of other autoimmune diseases in patients with Graves' disease (with or without ophthalmopathy): Review of the literature and report of a large series. *Autoimmunity Reviews*, 2019; 18 (3): 287-92.
11. McLeod D, Cooper D. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine*, 2012; 42 (2): 252-65.
12. Chaker L, Bianco A, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *The Lancet*, 2017; 390 (10101): 1550-62.
13. Deane K, Demoruelle M, Kelmenson L, Kuhn K, Norris J, Holers V. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology [Internet]*, 2017; 31 (1): 3-18.
14. Pradeepkiran J. Insights of rheumatoid arthritis risk factors and associations. *Journal of Translational Autoimmunity*, 2019; 2: 100012.
15. Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G, Stojanovich L, Cutolo M, Amital H, Levy Y. *et al.* The mosaic of autoimmunity: Hormonal and environmental factors involved in autoimmune diseases. *Israel Medical Association Journal*, 2008; 10 (1): 8-12.
16. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson D, Bingham C. *et al.* 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2010; 69 (9): 1580-8.
17. Gencer B, Collet T, Virgini V, Bauer D, Gusssekloo J, Cappola A. *et al.* Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts. *Circulation*, 2012; 126 (9): 1040-9.
18. Jones D, May K, Geraci S. Subclinical thyroid disease. *American Journal of Medicine*, 2010; 123 (6): 502-4.
19. Prevo M, Van'T Hof M, Kuper H, van Leeuwen M, van de Putte L, Van Riel P. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts: development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 1995; 38 (1): 44-8.
20. Firestein G. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*, 2003; 423 (6937): 356-61.
21. Koszarny A, Majdan M, Suszek D, Wieloz E, Dryglewska M. *Pol Arch Med Wewn*, 2013; 123 (7-8): 394-400.
22. Hijmans W, Doniach D, Roitt I, Holborow E. Serological overlap between lupus erythematosus rheumatoid arthritis, and thyroid autoimmune disease. *British Medical Journal*, 1961; 2 (5257): 909-14.
23. Corbett M, Downes J, Schmid F. A clinical and serological study of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 1967; 26 (6): 487-93.
24. Delamere J, Scott D, Felix-Davies D. Thyroid dysfunction and rheumatic diseases. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 1982; 75 (2): 102-6.
25. Andonopoulos A, Siambi V, Makri M, Christofidou M, Markou C, Vagenakis A. Thyroid function and immune profile in rheumatoid arthritis. A controlled study. *Clinical Rheumatology*, 1996; 15 (6): 599-603.
26. Chen Y, Lin J, Mo Y, Liang J, Li Q, Zhou CJ. *et al.* Joint damage is amplified in rheumatoid arthritis patients with positive thyroid autoantibodies. *PeerJ*. 2018; 8 (1): 1-18.
27. Atalay S, Tekeoğlu I, Harman H, Uyanık. Presence of thyroid disorders in patients with autoimmune and autoinflammatory rheumatic diseases. *International Journal of Medical Sciences*, 2016; 3 (3): 50-57.
28. McCoy S, Crowson C, Gabriel S, Matteson E. Hypothyroidism as a risk factor for development of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*, 2012; 39 (5): 954-8.
29. Shiroky J, Cohen M, Ballachey M, Neville C. Thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis: A controlled prospective survey. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 1993; 52 (6): 454-6.
30. Lazúrová I, Jochmanová I, Benhatchi K, Sotak Š. Autoimmune thyroid disease and rheumatoid arthritis: relationship and the role of genetics. *Immunologic Research*, 2014; 60 (2-3): 193-200.
31. Cárdenas Roldán J, Amaya-Amaya J, Castellanos-de la Hoz J, Giraldo-Villamil J, Montoya-Ortiz G, Cruz-Tapias P. *et al.* Autoimmune thyroid disease in rheumatoid arthritis: A global perspective. *Arthritis*, 2012; 2012: 864907.
32. Atzeni F, Doria A, Ghirardello A, Turiel M, Batticciotto A, Carrabba M. *et al.* Anti-thyroid antibodies and thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis: Prevalence and clinical value. *Autoimmunity*, 2008; 41 (1): 111-5.
33. Bianchi G, Marchesini G, Zoli M, Falasconi M, Iervese T, Vecchi F. *et al.* Thyroid involvement in chronic inflammatory rheumatological disorders. *Clinical Rheumatology*, 1993; 12 (4): 479-84.
34. Anoop J, Geetha F, Jyothi I, Rekha P, Shobha V. Unravelling thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis: History matters. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 2018; 21 (3): 688-92.
35. Bahemuka M, Hodkinson HM. Screening for hypothyroidism in elderly inpatients. *British Medical Journal*, 1975; 2 (5971): 601-3.
36. Li C, Yuan J, Zhu Y, Yang X, Wang Q, Xu J. *et al.* Imbalance of Th17/Treg in different subtypes of autoimmune thyroid diseases. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2016; 40 (1-2): 245-52.
37. Leipe J, Grunke M, Dechant C, Reindl C, Kerzendorf U, Schulze-Koops H. *et al.* Role of Th17 cells in human autoimmune arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, 2010; 62 (10): 2876-85.
38. Ralli M, Angeletti D, Fiore M, D'Aguzzo V, Lambiase A, Artico M. *et al.* Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. *Autoimmunity Reviews*, 2020; 19 (10): 102649.
39. Lee H. The risk of malignancy in Korean patients with rheumatoid arthritis. *Yonsei Medical Journal*, 2019; 60 (2): 223-9.
40. Rosen Y, Daich J, Soliman I, Brathwaite E, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 2016; 45 (6): 439-47.
41. Bellan M, Sainaghi P, Pirisi M. Role of Vitamin D in rheumatoid arthritis. Advances in *Experimental Medicine and Biology*, 2017; 996: 155-68.
42. Kivity S, Agmon-Levin N, Zisapli M, Shapira Y, Nagy V, Dankó K. *et al.* Vitamin D and autoimmune thyroid diseases. *Cellular and Molecular Immunology*, 2011; 8 (3): 243-7.
43. Tamer G, Arik S, Tamer I, Coksert D. Relative vitamin D insufficiency in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid*, 2011; 21 (8): 891-6.
44. Wiersinga W. Smoking and thyroid. *Clinical Endocrinology*, 2013; 79 (2): 145-51.

ARTCOL DE CERCETARE

## Incidența pacienților politraumatizați decedați cu traumatisme asociate fracturilor oaselor tubulare lungi

Vasile Pascari<sup>1\*</sup>, Tatiana Malacinschi-Codreanu<sup>1</sup>,  
Serghei Moșneguțu<sup>1</sup>, Eugen Melnic<sup>2</sup>, Andrei Pădure<sup>3</sup>,  
Lilian Șaptefrăți<sup>4</sup>, Ilie Țiple<sup>5</sup>, Veronica Pascari<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Catedra de urgențe medicale, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

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

<sup>3</sup>Catedra de medicină legală, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>4</sup>Catedra de histologie, citologie și embriologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>5</sup>Secția de morfopatologie, Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>6</sup>IMSP Asociația Teritorială Râșcani.

Data trimiterii manuscrisului: 18.08.2021

Data acceptării spre publicare: 15.09.2021

### Autor corespondent:

Vasile Pascari, dr. șt. med., conf. univ.

Catedra de urgențe medicale

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

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

e-mail: vasile.pascari@usmf.md

RESEARCH ARTICLE

## Incidence of polytraumatized patients died with traumatism associated with long tubular bone fractures

Vasile Pascari<sup>1\*</sup>, Tatiana Malacinschi-Codreanu<sup>1</sup>,  
Serghei Mosnegutu<sup>1</sup>, Eugen Melnic<sup>2</sup>, Andrei Padure<sup>3</sup>,  
Lilian Saptefrati<sup>4</sup>, Ilie Tiple<sup>5</sup>, Veronica Pascari<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Chair of emergency medicine, Nicolae Testemitanu Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

<sup>2</sup>Chair of morphopathology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

<sup>3</sup>Chair of forensic medicine, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

<sup>4</sup>Chair of histology, cytology and embryology Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

<sup>5</sup>Morphopathology unit, Institute of Emergency Medicine, Chisinau, Republic of Moldova;

<sup>6</sup>SMIT Rascani Territorial Association.

Manuscript received on: 18.08.2021

Accepted for publication on: 15.09.2021

### Corresponding author:

Vasile Pascari, PhD, assoc. prof.

Chair of emergency medicine

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Ștefan cel Mare și Sfânt bd., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: vasile.pascari@usmf.md

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

Deocamdată, nu se cunoaște care este incidența pacienților politraumatizați decedați cu traumatisme asociate fracturilor oaselor tubulare lungi în Republica Moldova.

### Ipoteza de cercetare

Cunoașterea mecanismului traumei, inițierea cât mai precoce a algoritmilor de abordare a pacientului politraumatizat de către personalul medical calificat ar reduce rata deceselor la acest contingent de pacienți.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

A fost demonstrat că inițierea corectă a Suportului Vital Bazal și a Suportului Vital Avansat în traumă reduce mortalitatea la această categorie de pacienți.

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

It is not yet known what the incidence of polytrauma patients is who died of trauma associated with long tubular bone fractures in the Republic of Moldova.

### Research hypothesis

Knowing the mechanism of trauma, initiating as early as possible the algorithms to approach the polytraumatized patient by qualified medical staff would reduce their death rate.

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

It has been shown that the correct initiation of Basal Life Support and Advanced Life Support in trauma reduces mortality in this category of patients.

## Rezumat

**Introducere.** Politraumatismele reprezintă aproximativ 16% din totalul traumatismelor și sunt grevate de o mortalitate încă ridicată (15-50%), fiind principala cauză de deces la populația sub 40 ani și a treia cauză de deces la toate vârstele.

**Material și metode.** Studiul retrospectiv derulat pe analiza fișelor medicale în perioada 2010-2020 a pacienților politraumatizați tratați în secțiile de Traumatologie și Ortopedie al Institutului de Medicină de Urgență (IMU). S-a realizat analiza structurală, evolutivă și chirurgicală retrospectivă a pacienților grav traumatizați cu dominantă leziunilor aparatului locomotor.

**Rezultate.** Pe parcursul a 10 ani au fost analizate retrospectiv 148 fișe medicale și acte ale expertizei legale a decedaților politraumatizați tratați în secțiile specializate ale IMU. Au fost monitorizați 27 bolnavi politraumatizați spitalizați repetat în secțiile de ortopedie și traumatologie pentru asistență chirurgicală (îndepartarea materialului de sinteză). Evaluarea și tratamentul chirurgical al pacienților politraumatizați pe parcursul anilor a determinat un final satisfăcător la 18 pacienți. Din numărul total de pacienți politraumatizați, din Centrele Raionale ale RM au fost transferați prin intermediul serviciului AviaSan 24 persoane, care au constituit 29,2%.

**Concluzii.** Tratamentul politraumatismelor cu dominantă locomotorului necesită o evaluare strictă cu determinarea traumatismelor asociate, aprecierea gravității traumatizantului conform scalelor de evaluare. Intervențiile chirurgicale au fost efectuate după principiile osteosintezei stabile.

**Cuvinte cheie:** fractură, politraumatism, decedați.

## Introducere

Politrauma a devenit una din cele mai actuale probleme ale traumatologiei adultului pe parcursul ultimilor 50 ani [1-4]. Datorită afectării, în majoritatea sa, a persoanelor apte de muncă. Mortalitatea prin urgențe traumatologice constituie pentru Republica Moldova o problemă majoră, atât prin nivelul cât și prin tendințele de creștere, prezentând un interes științific și practic imediat și de perspectivă, iar fracturile oaselor tubulare lungi ocupă locul trei după traumatismele craniocerebrale (CC) și toracice în șirul celor decedați [2].

Frecvența traumatismelor grave este în creștere în special prin intensificarea traficului rutier și creșterea violenței.

Conform datelor OMS în 2002 au fost înregistrate 5.188.000 cazuri de decese secundare urgențelor traumatologice, constituind 9,1% din totalitatea cazurilor de deces, inclusiv 11,6% din mortalitatea generală a bărbaților și 6,3% din mortalitatea generală a femeilor [5-9].

## Material și metode

### Design-ul studiului

Studiul analitic secundar este de tip retrospectiv. Au fost analizate 148 fișe medicale și acte ale expertizei legale ale decedaților politraumatizați tratați în secțiile specializate ale IMSP Institutului de Medicină de Urgență. Studiul s-a desfășurat în perioada ianuarie 2010 – ianuarie 2020.

## Abstract

**Introduction.** Polytraumas represent approximately 16% of all traumas and are burdened by a still high mortality (15-50%), being the main cause of death in the population under 40 years and the third cause of death at all ages.

**Material and methods.** Retrospective study carried out on the analysis of medical records in the period 2010-2020 of polytraumatized patients treated in the Traumatology and Orthopedics departments of Institute of Emergency Medicine (IEM).

**Results.** During 10 years, 148 medical files and documents of the legal expertise of the polytraumatized deceased treated in the specialized sections of IMSP IMU were analyzed retrospectively. 27 polytraumatized patients hospitalized repeatedly in the orthopedics and traumatology departments for surgical care (removal of synthetic material) were monitored. The evaluation and surgical treatment of patients with polytrauma over the years led to a satisfactory outcome in 18 patients. Out of the total number of polytraumatized patients, 24 people were transferred from the District Centers of the Republic of Moldova through the AviaSan service, which constituted 29.2%.

**Conclusions.** The treatment of polytraumas with dominance of the locomotor requires a strict evaluation with the determination of the associated traumas, the assessment of the severity according to the evaluation scales. The surgeries were performed according to the principles of stable osteosynthesis.

**Key words:** fracture, polytrauma, death.

## Introduction

Polytrauma has become one of the most current problems of adult trauma in the last 50 years [1-4]. Since most of them can work. Mortality caused by traumatic emergencies is a major problem for the Republic of Moldova, both in terms of level and growth trends, presenting an immediate and long-term scientific and practical interest, and long tubular bone fractures rank third in the structure of death after cranio-cerebral trauma and thoracic injuries [2].

The frequency of serious injuries is increasing, especially through increased road traffic and increased violence.

According to WHO data, in 2002 there were 5,188,000 cases of deaths secondary to traumatic emergencies, accounting for 9.1% of all deaths, including 11.6% of overall mortality of men and 6.3% of overall mortality of women [5-9].

## Material and methods

### Study design

The secondary analytical study is retrospective. 148 medical files and documents of the legal expertise of the polytraumatized deceased treated in the specialized departments of the Institute of Emergency Medicine were analyzed. The study took place between January 2010 and January 2020.

### Participanții

Studiul a fost realizat în cadrul Institutului de Medicină Urgentă, secția traumatologie și ortopedie și Catedra de urgențe medicale, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. În studiu au fost incluși 148 pacienți politraumatizați decedați, cu vârste între 20 și 64 de ani, fișele medicale ale acestora fiind examinate retrospectiv.

### Parametrii înregistrați și analiza statistică

Au fost înregistrați următorii parametri: vârsta, sexul, caracterul traumatismului, timpul adresabilității după traumă, structura anatomică a leziunilor, structura intervențiilor chirurgicale urgente, incidența decesului politraumatizaților după intervenții chirurgicale, cauza decesului, rezultatele cercetării morfopatologice. Valorile parametrilor au fost numerizate în Excel. Datele sunt prezentate drept valori relative și absolute ( $\pm$  devierea standard).

### Rezultate

Pe parcursul a 10 ani au fost analizate retrospectiv 148 fișe medicale și acte ale expertizei legale a decedaților politraumatizați tratați în secțiile specializate ale IMSP IMU. Bărbați au fost 77,7% (115 subiecți), iar femei 22,3% (33 pacienți).

Conform criteriului de vârstă, am identificat 4 grupe: până la 40 ani – 36 pacienți, care constituie 24,3%, de la 41 la 50 de ani – 35 subiecți (23,6%), de la 51-60 de ani – 39 pacienți (26,3%), după 60 ani – 38 de pacienți (25,7%).

În conformitate cu locul de trai, 74,8% cazuri au fost din mediu urban, iar 25,2% cazuri din mediu rural. În 8,8% cazuri nu a fost identificată viza de reședință a pacientului.

În conformitate cu mecanismul producerii traumei (Figura 1) am constatat că în rezultatul accidentelor rutiere au decedat 30 pacienți, constituind 30,8% dintre care, în calitate de conducător auto au fost 6 persoane, pietoni 37 persoane; accident de motocicletă – 4 persoane, pasager – 1. Decedații în rezultatul catatraumei constituie 19,5% (29 persoane), căderea de la propria înălțime – 14,87% (22 cazuri). Decedații post agresiune au fost 7,4% (11 subiecți), din ei decedați în rezultatul producerii leziunilor corporale au fost 8 subiecți, iar ca rezultat al armei de foc – 2 subiecți; într-un caz s-a instalat decesul în rezultatul agresiunii prin

### Participants

The study was conducted within the Institute of Emergency Medicine, Department of Traumatology and Orthopedics and the Department of Medical Emergencies, IP State University of Medicine and Pharmacy “Nicolae Testemițanu”. The study included 148 polytraumatized patients who died, aged between 20 and 64 years, their medical records being examined retrospectively.

### Registered parameters and statistical data

The following parameters were recorded: age, sex, nature of trauma, time of treatment after trauma, anatomical structure of injuries, structure of urgent surgery, incidence of polytrauma death after surgery, cause of death, morphopathological research results. The parameter values have been numbered in Excel. Data are presented as relative and absolute values ( $\pm$  standard deviation).

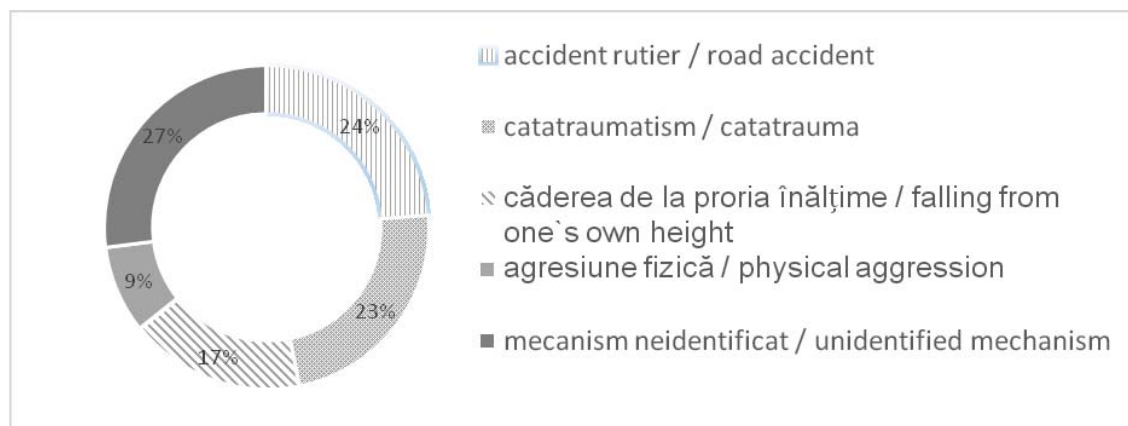
### Results

During 10 years, 148 medical files and documents of the legal expertise of the polytraumatized deceased treated in the Traumatology and Orthopedics departments of Institute of Emergency Medicine (IEM) were analyzed retrospectively. Men were 77.7% (115 subjects) and women 22.3% (33 patients).

According to the age criterion, we identified 4 groups: up to 40 years – 36 patients, which constitute 24.3%, from 41 to 50 years – 35 subjects (23.6%), from 51-60 of years – 39 patients (26.3%), after 60 years – 38 patients (25.7%).

According to the place of residence, 74.8% of cases were from urban areas and 25.2% from rural areas. In 8.8% of cases, the patient's residence visa was not identified.

According to the mechanism of trauma (Figure 1), road accidents predominate – 45 people died (30.8%), of which, as a driver, 6 died, 37 pedestrians; motorcycle accident – 4 people, passenger – 1. In second place are the situations of injuries due to catatrauma, due to which 29 people died (19.6%), then falls from their own height – 22 cases (14.87%), were assaulted – 11 people (7.4%) of whom died from bodily injury – 8 patients, injury by firearm – 2 cases and 1 case by knife. At 34 (22.9%) patients the mechanism of trauma was not found.



**Fig. 1** Mecanismul producerii traumei care a condiționat decesul pacientului.

**Fig. 1** The mechanism of trauma that conditioned the patient's death.

intermediul armei albe. În 22,9% cazuri (34 pacienți), nu a fost posibil de identificat mecanismul producerii traumatismului care s-a soldat cu deces.

Aspectul sezonier al incidenței traumatismelor a fost cercetat (Figura 2). În raport cu lunile anului în structura politraumatismelor predomină lunile ianuarie și iunie cu câte 24 de cazuri lunar (16,2% pentru fiecare lună), apoi, în descreștere – noiembrie 16 pacienți decedați (10,8%), septembrie – 13 (8,8%), decembrie – 13 (8,8%), octombrie – 12 pacienți (8,1%), iulie – 12 (8,1%), mai – 10 cazuri (6,8%), februarie – 6 (4%), aprilie – 5 (3,4%) și în martie au decedat 4 pacienți (2,7%).

Din numărul total de pacienți decedați, în stare de ebrietate au fost 38 de subiecți (25,6%), dintre care 33 bărbați și 5 femei. În conformitate cu testele efectuate s-a identificat:

- stare de ebrietate ușoară – 21 subiecți;
- stare de ebrietate medie – 12 decedați;
- stare de ebrietate gravă – 7 decedați.

În conformitate cu criteriul care ține de timpul expirat din momentul producerii traumatismului și spitalizarea pacientului am constatat că în 52,7% cazuri (78 de pacienți) au fost internați în prima oră de la traumatism, în primele 3 ore – 18,9% (28), până la 6 ore – 4,0% (6 persoane), până la 12 ore de la traumatism – 2 cazuri (1,4%), peste 12 ore au fost spitalizați 20,3% (30 de pacienți), iar la 4 pacienți (2,7%) nu a fost specificată/identificată data și ora producerii traumatismului.

În Figura 3 este reprezentată grafic repartitia cazurilor cercetate în funcție de dominanta anatomică a leziunilor apărute în rezultatul producerii politraumatismului. Se constată prezența tarumatismului cranio-cerebral la 75,67% din politraumatizați.

Politraumatismul necesită abordare chirurgicală în dependență de leziunile apărute. Din 148 pacienți evaluați în cercetare, am constatat că în 47,97% cazuri (71 pacienți) a fost necesar de intervenit chirurgical (Tabelul 1).

În conformitate cu intervențiile chirurgicale realizate, am analizat incidența decesului printre pacienții politraumatizați asistați chirurgical (Tabelul 2).

The seasonal aspect of the incidence of trauma was investigated (Figure 2). In relation to the months of the year, the structure of polytraumas predominates in January and June with 24 cases per month (16.2% for each month), then, decreasing – November 16 deceased patients (10.8%), September – 13 (8.8%), December – 13 (8.8%), October – 12 patients (8.1%), July – 12 (8.1%), May – 10 cases (6.8%), February – 6 (4%), April – 5 (3.4%) and in March 4 patients died (2.7%).

Of the total number of deceased patients, 38 (25.6%) patients, 33 men and 5 women, respectively, were intoxicated with alcohol, of which, mild intoxication was confirmed in 21 patients, average intoxication – 12 patients, and severe intoxication – in 7 patients.

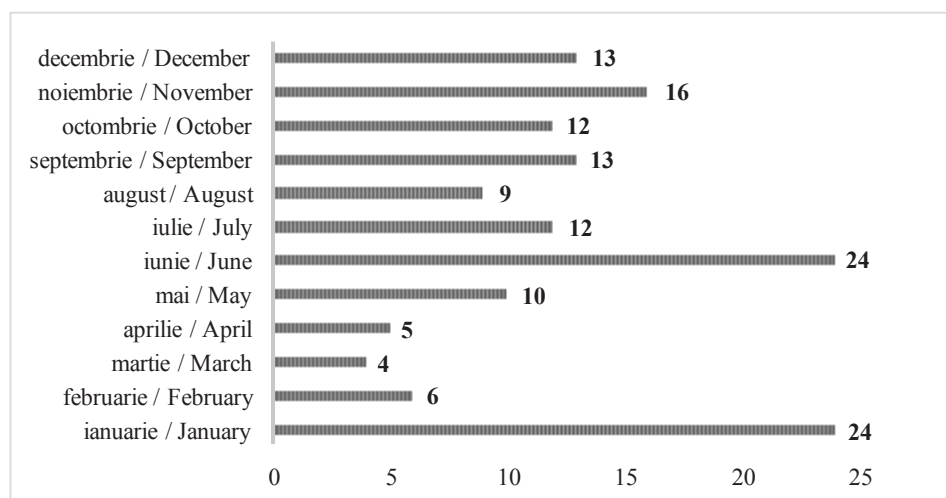
According to the criterion related to the time expired from the moment of the trauma and the hospitalization of the patient, we found that in 52.7% of cases (78 patients) they were hospitalized in the first hour after the trauma, in the first 3 hours – 18.9% (28), up to 6 hours – 4.0% (6 people), up to 12 hours after trauma – 2 cases (1.4%), over 12 hours were hospitalized 20.3% (30 patients), and in 4 patients (2.7%) the date and time of trauma was not specified / identified.

Figure 3 shows graphically the distribution of cases investigated in the dependence of the anatomical dominance of the lesions that appeared because of polytrauma. There is the presence of craniocerebral trauma, present in 75.67% of polytraumatized.

Polytrauma requires a surgical approach depending on the lesions. Out of 148 patients evaluated in the research, we found that in 47.97% of cases (71 patients) surgery was necessary (Table 1).

According to the performed surgeries, we analyzed the incidence of death among surgically assisted polytrauma patients (Table 2).

In patients with craniocerebral trauma, surgery was performed by: evacuation of subdural hematoma – 15 cases, epidural – 10, intracerebral – 7, evacuation of the cerebral lacera-



**Fig. 2** Incidența sezonieră a traumatismelor soldate cu deces.

**Fig. 2** Seasonal incidence of trauma resulting in death.



**Tablelul 1.** Intervenții chirurgicale efectuate pacienților politraumatizați în dependență de leziunile post traumatice apărute.  
**Table 1.** Surgery performed on polytraumatized patients depending on the post-traumatic injuries.

Tipul traumatismului <i>Type of trauma</i>	n (%)	Structura intervențiilor chirurgicale <i>Structure of surgical interventions</i>
Cranio-cerebral <i>Traumatic head injury</i>	37 (56,9%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ evacuare de hematom subdural, epidural, intracerebral <i>evacuation of subdural, epidural, intracerebral hematoma</i></li> <li>▪ evacuarea focarului de dilacerare cerebrală <i>evacuation of the brain laceration focus</i></li> <li>▪ evacuarea higromei subdurale <i>subdural hygroma evacuation</i></li> <li>▪ eschilectomia fracturii <i>fracture scylectomy</i></li> </ul>
Vertebro-medular <i>Spinal</i>	2 (3,0%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ decompresia medulei spinale prin laminectomie cu spondilodeză <i>decompression of the spinal cord by laminectomy with spondylosis</i></li> </ul>
Toracic <i>Thoracic</i>	24 (36,9%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ toracocenteza cu drenare tip Biulau <i>thoracentesis with Biulau type drainage</i></li> <li>▪ toracotomie cu hemostază <i>hemostasis thoracotomy</i></li> <li>▪ sutura plăgii ventricolului stâng <i>suture of the left ventricular wound</i></li> </ul>
Abdominal <i>Abdominal</i>	8 (9,2%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ laparotomie cu splenectomie și colecistectomie <i>laparotomy with splenectomy and cholecystectomy</i></li> <li>▪ sutura duodenului <i>suture of the duodenum</i></li> <li>▪ sutura rinichiului <i>suture of the kidney</i></li> <li>▪ laparotomie cu sutura leziunilor ileonului <i>laparotomy with suture of the ileum lesions</i></li> <li>▪ sutura plăgii ficatului <i>suture of the liver wound</i></li> </ul>

**Tablelul 2.** Incidenta decedațiilor în funcție de durata de până la intervenția chirurgicală.  
**Table 2.** Incidence of deaths by duration until surgery.

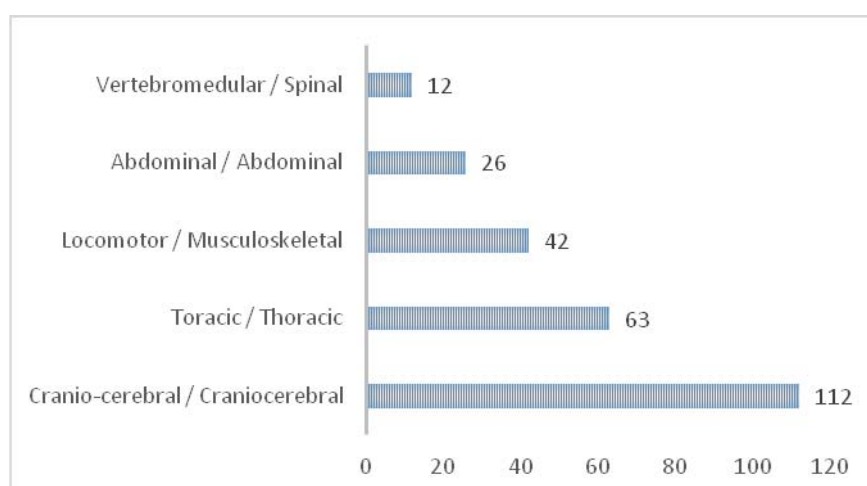
Tipul traumatismului <i>Type of trauma</i>	Durata până la intervenția chirurgicală <i>Duration until surgery</i>				
	≤1 oră <i>≤1 hour</i>	≤3 ore <i>≤3 hours</i>	≤6 ore <i>≤6 hours</i>	≤12 ore <i>≤12 hours</i>	>12 ore <i>&gt;12 hours</i>
Traumatism cranio-cerebral <i>Traumatic head injury</i>	8	13	11	4	6
Traumatism vertebro-medular <i>Spinal trauma</i>	-	-	-	-	2
Traumatism toracic <i>Thoracic trauma</i>	21	2	1	-	1
Traumatism abdominal <i>Abdominal trauma</i>	2	2	-	2	2

La pacienții cu traumatisme cranio-cerebrale s-a intervenit chirurgical prin: evacuare de hematom subdural – 15 cazuri, epidural – 10, intracerebral – 7, evacuarea focarului de dilacerare cerebrală – 3, a higromei subdurale – 5 și eschilectomia fracturii – la 2 pacienți.

La pacienții cu traumatisme cranio-cerebrale s-a intervenit chirurgical în prima ora de la internare la 8 pacienți care ulterior

tion foci – 3, subdural hygroma – 5 and fracture scylectomy – in 2 patients. In patients with craniocerebral trauma, surgery was performed in the first hour after admission to 8 deaths, in the first 3 hours – to 13, up to 6 hours – in 11 patients, up to 12 hours-in 4 cases and over 12 hours – in 6 patients.

In the vertebro-medullary traumas, emergency surgery was performed on 2 hospitalized patients 12 hours after the accident



**Fig. 3** Repartiția în dependență de dominantă în structura anatomică a leziunilor.

**Fig. 3** Distribution according to dominant structure of anatomic lesions.

au decedat, în primele 3 ore – 13, până la 6 ore – 11 pacienți, până la 12 ore – în 4 cazuri și peste 12 ore – la 6 pacienți. În traumatismele vertebro-medulare s-a intervenit chirurgical de urgență la 2 pacienți internați după 12 ore de la accident prin decompresia medulei spinale prin laminectomie cu spondilodeză. În cazul traumatismului toracic și a organelor endotoracice s-a efectuat toracocenteza cu drenare tip Biulau la 22 pacienți, toracotomie cu hemostază la 1 pacient și sutura plăgii ventricolului stâng la 1 pacient, care, ulterior a decedat. În 21 cazuri cu traumatism toracic s-a intervenit chirurgical în prima oră, iar în 2 cazuri – în primele 3 ore după traumă și într-un caz – până la 6 ore. După 12 ore post traumatism a fost asigurată cu asistență medicală calificată un pacient.

Pentru traumatism abdominal s-a intervenit prin laparotomie cu splenectomie și colecistectomie la un pacient, la altul – sutura duodenului, rinichiului, venei cave inferioare și venelor iliace drepte, mezenterului, ileonului și hemicolecotomie pe dreapta, în alt caz – laparotomie cu splenectomie, încă la un pacient – laparotomie cu sutura leziunilor ileonului și la 2 pacienți s-a efectuat sutura plăgii ficatului. În prima oră au fost operați 2 pacienți, până la 3 ore de la internare – 2 cazuri, în primele 12 ore – un pacient și la peste 12 ore au fost operați ceilalți 2 pacienți.

Dintre 69 de pacienți operați care au decedat, în prima oră postoperator au fost 7, în primele 6 ore – 9 pacienți, până la 12 ore – un pacient, în primele 24 ore – 5 cazuri de deces, până la 48 de ore – 3, până la 72 de ore – 3 și, respectiv, peste 72 de ore după intervenție au decedat 41 de pacienți.

Din 148 cazuri analizate am evaluat și corelația dintre deces și timpul scurs de la traumatismul propriu-zis. În raport cu durata de la traumatism până la deces structura este următoarea: au decedat în prima oră după traumatism – 7 pacienți, până la 6 ore – 18 cazuri de deces, până la 12 ore – 9, în primele 48 de ore – 12 cazuri, 5 au decedat în primele 72 de ore și după 72 de ore au decedat 83 de pacienți. La 4 decedați nu se cunoaște perioada de timp ce s-a scurs din momentul traumatizării.

Cercetând concluziile medico-legale și cele morfopatologice ale decedaților politraumatizați am stabilit cele mai frec-

– decompression of the spinal cord by laminectomy with spondylodesis.

In patients operated for thoracic and endotoracic trauma was performed thoracentesis with Biulau type drainage in 22 patients, thoracotomy with hemostasis in 1 patient and left ventricular wound suture in 1 deceased patient. In these patients, surgery was performed in the first hour in 21 cases, the rest, 2 cases in the first 3 hours, one case – up to 6 hours and one case after 12 hours.

For abdominal trauma, laparotomy with splenectomy and cholecystectomy was performed in one patient, in another – suture of the duodenum, kidney, inferior vena cava and right iliac veins, mesentery, ileum and hemicolecotomie on the right, in another case – laparotomy with splenectomy, another patient – laparotomy with suture of the ileum lesions and in 2 patients the suture of the liver wound was performed. In the first hour, 2 patients were operated, up to 3 hours after hospitalization – in 2 cases, in the first 12 hours – one patient and after 12 hours – the other 2 patients were operated.

Out of 69 operated patients, they died in the first hour postoperatively – 7, in the first 6 hours – 9 patients, up to 12 hours – one patient, in the first 24 hours – 5 cases of death, up to 48 hours – 3, up to 72 – 41 patients and more than 72 hours after the intervention, respectively, died 41 patients.

From 148 analyzed cases, we also evaluated the correlation between death and the time elapsed since the actual trauma. In relation to the duration from trauma to death, the structure is as follows: 7 patients died in the first hour after the trauma, up to 6 hours – 18 cases of death, up to 12 hours – 9, in the first 48 hours – 12 cases, 5 died in the first 72 hours, and after 72 hours 83 patients died. In 4 deaths, the period that has elapsed since the moment of the trauma is not known.

Researching the forensic and morphopathological conclusions of polytraumatized deaths, we established the most common causes of death (Table 3). Thus, we found that more frequently, polytraumatized patients died because of shock 48 (32.4%), severe craniocerebral trauma with cerebral edema, dislocation and involvement of the brainstem.

**Tabelul 3.** Cauza decesului pacienților politraumatizați.  
**Table 3.** Cause of death of polytrauma patients.

Rating	Cauza decesului	nr. cazuri
Rating	Death cause	no. cases
1.	Hemoragii intracerebrale <i>Intracerebral hemorrhagia</i>	29
2.	Dilacerarea substanței cerebrale <i>Dilaceration of brain</i>	18
3.	Edem cerebral cu dislocarea și angajarea trunchiului cerebral <i>Cerebral edema with dislocation and herniation of the brainstem</i>	28
4.	Șoc traumatic <i>Traumatic shock</i>	26
5.	Șoc hemoragic <i>Hemorrhagic shock</i>	22
6.	Coagularea intravasculară diseminată <i>Disseminated intravascular coagulation</i>	1
7.	Trombembolia arterei pulmonare <i>Pulmonary artery thromboembolism</i>	1
8.	Sindrom de detresă respiratorie acută <i>Acute respiratory distress syndrome</i>	1
9.	Embolie lipidică <i>Fat embolism</i>	2
10.	Hemoragie intramedulară <i>Spinal bleeding</i>	3
11.	Insuficiență cardiorespiratorie acută <i>Acute cardiorespiratory failure</i>	7
12.	Insuficiență multiplă de organe <i>Multile organ dysfunction syndrome</i>	1
13.	Sepsis <i>Sepsis</i>	1
14.	Meningită purulentă <i>Bacterial meningitis</i>	4

vente cauze ale decesului (Tabelul 3). Astfel, am constatat, că mai frecvent, pacienții politraumatizați au decedat în rezultatul șocului 48 (32,4%), traumatismului cranio-cerebral grav cu edem cerebral, dislocarea și angajarea trunchiului cerebral.

Pacienții politraumatizați în șoc hipovolemic care au decedat, au fost supuși unei evaluări morfopatologice, atât macroscopice, cât și microscopice.

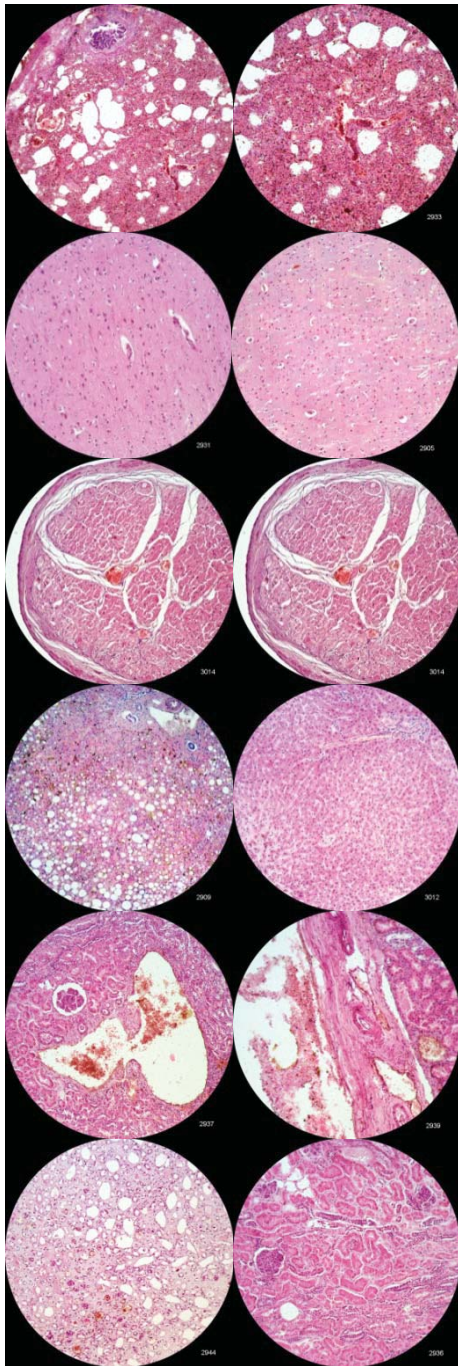
Macroscopic s-au vizualizat zone hemoragice la nivelul mucoaselor, seroaselor și organelor parenchimatoase. Frecvent, subpleural erau prezente peteșii hemoragice. La nivelul cordului s-au identificat hemoragii subepicardice și subendocardice, hemoragii produse la nivelul fasciculului Hiss responsabile de aritmii și blocuri de conducere. În tractul digestiv au fost prezente hemoragii peteșiale, eroziuni și ulceratii acute, mai frecvent cu localizare gastrică și/sau duodenală, ca rezultat al hipoperfuziei la acest nivel. În ordinea frecvenței, organele cele mai afectate sunt: plămânul, cordul, rinichii, ficatul, pancreasul, intestinul, creierul și glandele suprarenale.

Examenul microscopic la fel a fost foarte relevant. Microscopia țesutului pulmonar a permis identificarea leziunilor alveolare difuze cu degenerare și necroza pneumocitelor alveolare, hemoragii (Figura 4). Modificările microscopice ale țesutului cerebral sunt prezentate în Figura 5. La nivelul cordului se evidențiază necroza subendocardică (Figura 6). La nivelul

Polytraumatized patients in hypovolemic shock who died were subjected to a morphopathological evaluation, both macroscopic and microscopic.

Macroscopically, hemorrhagic areas of the mucous membranes, serosa and parenchymal organs were visualized. Frequently subpleural, hemorrhagic petals were present. At the level of the cord, they identified subepicardial and subendocardial hemorrhages, hemorrhages produced at the level of the Hiss bundle responsible for arrhythmias and conduction blocks. Petechial hemorrhages, erosions and acute ulcerations were present in the digestive tract, more frequently with gastric and / or duodenal localization, because of hypoperfusion at this level. In order of frequency, the most affected organs are lung, heart, kidneys, liver, pancreas, intestine, brain and adrenal glands.

Microscopic examination was also very relevant. Lung tissue microscopy allowed the identification of diffuse alveolar lesions with degeneration and necrosis of alveolar pneumocytes, hemorrhages (Figure 4). Microscopic changes in brain tissue are shown in Figure 5. At the level of the heart, subendocardial necrosis is highlighted (Figure 6). At the level of the liver, the characteristic microscopic lesions that apart from 24 hours of survival after the onset of the shock were control-



**Fig. 4** Modificări microscopice în țesutul pulmonar la pacientul politraumatizat în stare de șoc.

*Fig. 4 Microscopic changes in lung tissue in the shocked polytrauma patient.*

**Fig. 5** Modificări microscopice în țesutul cerebral la pacientul politraumatizat decedat în stare de șoc.

*Fig. 5 Microscopic changes in brain tissue in the polytraumatized patient who died in shock.*

**Fig. 6** Modificări microscopice în cord la pacientul politraumatizat decedat în stare de șoc.

*Fig. 6 Microscopic changes in the heart in the polytrauma patient who died in shock.*

**Fig. 7** Modificări microscopice în țesutul hepatic la pacientul politraumatizat decedat în stare de șoc.

*Fig. 7 Microscopic changes in liver tissue in the polytraumatized patient who died in shock.*

**Fig. 8** Modificări microscopice în țesutul renal la pacientul politraumatizat decedat în stare de șoc.

*Fig. 8 Microscopic changes in renal tissue in the polytraumatized patient who died in shock.*

**Fig. 9** Modificări microscopice în țesutul suprarenalelor la pacientul politraumatizat decedat în stare de șoc.

*Fig. 9 Microscopic changes in adrenal tissue in polytraumatized patient who died in shock.*

ficatului leziunile microscopice caracteristice care apar timp de 24 ore de supraviețuire după instalarea șocului, au fost necroza centrolobulară și edemul spațiilor Disse. Uneori, pot să apară și modificări de distrofie grasă, ocazional în zonele de necroză putând găsi rare neutrofile și macrofage (Figura 7). Examenul microscopic la nivelul rinichiului evidențiază necroza tubulară. Modificarea cea mai evidentă este reprezentată de dilatarea tubilor contorți distali, epiteliul acestora fiind aplatizat și lumenul obstruat de cilindrii pigmentari, granulari sau hialini (Figura 8). La nivelul glandelor suprarenale: sunt puse în evidență zone cu depleție lipidică la nivelul corticalei, trombi de fibrina, zone hemoragice și necroză (Figura 9).

obular necrosis and edema of the Disse spaces. Sometimes changes in fatty dystrophy can also occur, occasionally in areas of necrosis can be found rare neutrophils and macrophage (Figure 7). Microscopic examination of the kidney reveals tubular necrosis. The most obvious change is represented by the dilation of the distal convoluted tubes, their epithelium being flattened, and the lumen obstructed by pigment, granular or hyaline cylinders (Figure 8). At the level of the adrenal glands: areas with lipid depletion in the cortex, fibrin thrombi, hemorrhagic areas and necrosis are highlighted (Figure 9).

## Discuții

În urma studiului efectuat am constatat, nu numai nivelul incidenței și factorii determinanți, dar au fost evidențiate și leziunile care prezintă pericol imediat pentru viața accidentatului [9, 10]:

- traumatismele cranio-cerebrale acute cu modificări neurologice grave, stare de comă și cele care au necesitat intervenție chirurgicală;
- traumatismele vertebro-medulare cu un sindrom neurologic obiectiv grav;
- politraumatismele urmate de stare de șoc decompensat [10, 11];
- traumatismele toracice cu fracturi costale multiple: hemothorax, pneumothorax, volet costal [8, 12];
- leziunile traumatice cu lezarea vaselor mari și mijlocii la care este necesară intervenția chirurgicală pentru hemostază [10];
- plăgile penetrante abdominale cu implicarea unui organ cavitat sau parenchimatous.

Raportând leziunile care pun în primejdie viața la împrejurările de producere a acestora am constatat că leziunile cranio-cerebrale predomină în cadrul accidentelor rutiere, pe când cele toracice și abdominale, în cazul agresiunilor. Șocul hipovolemic este întâlnit într-o proporție de 2:1 în favoarea accidentelor rutiere față de agresiuni [12, 13].

Etapizarea asistenței medicale calificate asigurate pacienților politraumatizați atât la etapa de prespital cât și la cea de staționar (chirurgical, neurochirurgical, traumatologic) nu trebuie să fie temporizată inutil, folosind metodele contemporane de diagnostic și tratament al socului hipovolemic, frecvent monitorizat, va permite micșorarea mortalității, prevenirea/diminuarea ratei complicațiilor, cazurilor invalidante și reabilitarea funcțională în termenii optimali [12, 13].

Tratamentul de bază în traumatismele grave este cel chirurgical efectuat de o echipă multidisciplinară competentă, conform principiului *“Damage control surgery”*, iar prioritatea abordării chirurgicale a segmentelor locomotorului vor fi supuse intervențiilor în următoarea succesiune: fracturi deschise, intra articulare, femur, gambă, humerus, antebraț; cu osteosinteză biologică, minitraumatizantă. Această abordare asigură abordarea corectă, concretă a leziunilor locomotorului care sunt cu pericol mai mare pentru viață, astfel devenind prioritare [2, 13].

Abordarea multidisciplinară a pacientului politraumatizat este esențială în managementul eficient. Respectarea Protocolelor Clinice Naționale / Internaționale, cu aplicarea practică a algoritmilor cunoscute în caz de traumatism / politraumatism previne instalarea decesului și oferă șansa la supraviețuire în cazurile grave. Implementarea Suportului Vital Bazal, Suportului Vital Avansat în Traume ca programe obligatorii de tratament la etapele de evacuare și tratament va permite evaluarea și eșalonarea măsurilor terapeutice urgente conform gravității leziunilor, micșorarea mortalității și prevenirii complicațiilor la pacienții traumatizați [13].

## Discussion

Following the study we found, not only the level of incidence and determinants, but also highlighted the injuries that present immediate danger to the life [9, 10]:

- acute craniocerebral trauma with severe neurological changes, coma and those that required surgery;
- spinal cord injuries with a severe objective neurological syndrome;
- polytraumas followed by decompensated shock [10, 11];
- chest injuries with multiple rib fractures: hemothorax, pneumothorax, rib flap [8, 12];
- traumatic injuries with damage to large and medium vessels that require hemostatic surgery [10];
- penetrating abdominal wounds involving a cavity or parenchymal organ.

Reporting life-threatening injuries to the circumstances of their occurrence, we found that craniocerebral injuries predominate in road accidents, while thoracic and abdominal injuries in the case of aggression. The hypovolemic shock is encountered in a proportion of 2:1 in favor of road accidents compared to aggressions [12, 13].

The stage of qualified medical care provided to polytraumatized patients in both prehospital and inpatient stage (surgical, neurosurgical, traumatological) should not be unnecessarily timed, using contemporary methods of diagnosis and treatment of hypovolemic shock, frequently monitored, will reduce mortality, prevention / reduction of the complication rate, disabling cases and functional rehabilitation in optimal terms [12, 13].

The basic treatment in serious injuries is the surgical one performed by a competent multidisciplinary team, according to the principle *“Damage control surgery”*, and the priority of the surgical approach of the locomotor segments will be subjected to interventions in the following sequence: open fractures, intra-articular, femur, leg, humerus, forearm; with biological osteosynthesis, mini-traumatic. This approach ensures the correct, concrete approach to locomotor injuries that are more life-threatening, thus becoming a priority [2, 13].

The multidisciplinary approach of the polytraumatized patient is essential in effective management. Adherence to National / International Clinical Protocols, with the practical application of known algorithms in case of trauma / polytrauma prevents the installation of death and offers the chance to survive in severe cases. The implementation of Basal Life Support, Advanced Life Support in Trauma as mandatory treatment programs at the stages of evacuation and treatment will allow the evaluation and staggering of urgent therapeutic measures according to the severity of injuries, reducing mortality and preventing complications in traumatized patients [13].

## Conclusions

1. The most common causes that caused the death of severely traumatized patients were road accidents, catatraumas, and their determinants were identified socio-economic status, neuropsychic status of patients.

## Concluzii

1. Cauzele cele mai frecvente care au provocat decesul pacienților grav traumatizați au fost accidentele rutiere, catatraumatismele, iar factorii determinați ale acestora au fost identificate statutul socio-economic, statutul neuropsihic al pacienților.

2. Conceptul contemporan de tratament al pacienților poli-traumatizați conform protocolelor naționale și internaționale va permite evaluarea obiectivă și eșalonarea măsurilor terapeutice urgente conform gravității leziunilor, preîntâmpinarea / diminuarea ratei complicațiilor la pacienții politraumatizați critic.

3. Tratamentul de bază în traumatismele grave este cel chirurgical efectuat de o echipă multidisciplinară competentă, conform principiului "Damage control surgery", iar prioritatea abordării chirurgicale a segmentelor locomotorului vor fi supuse intervențiilor în următoarea succesivitate: fracturi deschise, intra-articulare, femur, gambă, humerus, antebraț; cu osteosintează biologică, minitraumatizantă.

## Contribuția autorilor

Toți autorii au contribuit în mod egal la realizarea studiului și la elaborarea manuscrisului.

## Declarația de conflict de interese

Autorii declară lipsa oricărui conflict de interese, financiar sau nonfinanciar, asociat cu această lucrare.

## Referințe / references

- Bikbov B., Perico N., Remuzzi G. Mortality landscape in the global burden of diseases, injuries and risk factors study. *Eur J Intern Med.*, 2014; 25 (1): 1-5.
- Ciobanu Gh. Evaluarea clinico-epidemiologică și managementul strategiilor urgențelor medico-chirurgicale în Republica Moldova. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2007; 1 (10): 15-33.
- Соколов В. А. Множественные и сочетанные травмы. (практическое руководство для врачей-травматологов) Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2006; 512 с. (с. 484-510).
- Forrester J., August A., Cai L., Kushner A., Wren S. The golden hour after injury among civilians caught in conflict zones disaster. *Med Public Health Prep*, 2019; 13 (5-6): 1074-1082.
- James D., Pennardt A. StatPearls trauma care principles. StatPearls Publishing; *Treasure Island (FL)*: Apr 25, 2021.
- Englert Z., Kinard J., Qureshi I., Glaser J., Hall A. Heterogeneity in military trauma casualty care. *Mil. Med.*, 2020; 185 (1-2): e35-e37.
- Gala P., Osterhoudt K., Myers S., Colella M., Donoghue A. Performance in trauma resuscitation at an urban tertiary level I pediatric trauma center. *Pediatr Emerg Care*, 2016; 32 (11): 756-762.
- Leonhard G., Overhoff D., Wessel L. *et al.* Determining optimal needle size for decompression of tension pneumothorax in children – a CT-based study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.*, 2019; 27 (1): 90.
- Hefny A., Kunhivalappil F., Paul M., Almansoori T., Zoubeidi T., Abu-Zidan F. Anatomical locations of air for rapid diagnosis of pneumothorax in blunt trauma patients. *World J Emerg Surg.*, 2019; 14: 44.
- Spahn D., Bouillon B., Cerny V. *et al.* European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care.*, 2019; 23 (1): 98.
- Keel M., Trentz O. Pathophysiology of polytrauma. *Injury*, 2005; 36: 691-709.
- Elbahi A. Resuscitation of polytrauma patients: an overview. *Narayana Med J.*, 2016; 5: 126-140.
- Mahran D., Farouk O., Qayed M. Hospitalized injuries and deaths in a trauma unit in Upper Egypt. *Int J Crit Illn Inj Sci.*, 2013; 3: 235-240.

ARTICOL DE CERCETARE

## Comorbiditățile psihiatrice în tulburarea afectivă bipolară. Tratamentul contemporan

**Iulia Musiuc<sup>1\*</sup>, Valentin Oprea<sup>1†</sup>**

<sup>1</sup>*Catedra de psihiatrie, narcologie și psihologie medicală, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.*

**Data primirii manuscrisului: 18.08.2021**  
**Data acceptării spre publicare: 08.09.2021**

### Autor corespondent:

*Iulia Musiuc, medic-rezident*  
*Catedra de psihiatrie, narcologie și psihologie medicală*  
*Spitalul Clinic de Psihiatrie*  
*str. Costiujeni, nr. 3, Chișinău, Republica Moldova, MD-2001*  
*e-mail: yulea.mail.ru@mail.ru*

RESEARCH ARTICLE

## Psychiatric comorbidities in bipolar affective disorder. Contemporary treatment

**Iulia Musiuc<sup>1\*</sup>, Valentin Oprea<sup>1†</sup>**

<sup>1</sup>*Chair of psychiatry, narcology and medical psychology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.*

**Manuscript received on: 18.08.2021**  
**Accepted for publication: 08.09.2021**

### Corresponding author:

*Iulia Musiuc, resident doctor*  
*Chair of psychiatry, narcology and medical psychology*  
*Clinical Hospital of Psychiatry*  
*3, Costiujeni str., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2001*  
*e-mail: yulea.mail.ru@mail.ru*

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

La subiectul dat, pînă în prezent, nu este cunoscut și elaborat tratamentul medicamentos destul de eficient și clinic aplicabil în practica psihiatrică pentru comorbidități psihiatrice în tulburarea bipolară, care poate ameliora simptomatologia și impactul negativ asupra calității pacienților bipolari.

### Ipoteza de cercetare

Obiectivul acestui studiu a fost de a analiza diferențele în prevalența și asocierea comorbidităților psihiatrice la pacienții cu tulburare afectivă bipolară și tratamentul eficace contemporan.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

A fost demonstrat faptul că comorbiditatea psihiatrică și reducerea funcționalității psihosociale este frecventă în tulburarea afectivă bipolară, ce necesită abordări psihofarmacologice contemporane și eficiente. Comorbiditatea psihiatrică ca anxietatea generalizată și tulburarea obsesiv-compulsivă este mai frecventă în tulburarea afectivă bipolară. Quetiapina este medicament de elecție ca monoterapie de primă linie în tratamentul tulburării afective bipolare complicată cu comorbidități.

### Rezumat

**Introducere.** Tulburarea afectivă bipolară reprezintă o boală mentală progredientă, invalidizantă cu risc sporit de suicidare, comorbidități medicale și reducerea funcționalității psihosociale, ce necesită abordări psihofarmacologice contemporane și eficiente. Scopul articolului este analiza comor-

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

Currently, in the context of discussed condition, there is no broadly accepted, developed and tested Medical treatment which would be considered effective and clinically applicable in psychiatric practice for psychiatric comorbidities associated with bipolar disorder, which can facilitate Symptoms and negative impact on the quality of bipolar persons.

### Research hypothesis

The aim of this study was to analyze the differences in the prevalence and association of psychiatric comorbidities in patients with bipolar disorder and effective contemporary treatment.

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

It has been shown that psychiatric comorbidity and reduced psychosocial functionality are common in bipolar disorder, which requires contemporary and effective pharmacological approaches. Psychiatric comorbidity such as generalized anxiety and obsessive-compulsive disorder is more common in bipolar affective disorder. Quetiapine is the drug of choice as a first-line monotherapy in the treatment of bipolar affective disorder complicated by comorbidities.

### Abstract

**Introduction.** Bipolar affective disorder is a progressive, disabling mental illness with an increased risk of suicide, medical comorbidities and reduced psychosocial functionality, which requires contemporary and effective psychopharmacological approaches. Objective of the study is the analysis

bidităților medicale la bolnavi cu tulburarea afectivă bipolară și aprecierea în plan comparativ a eficienței medicației psihotrope administrate.

**Material și metode.** Studiarea și analiza datelor literaturii de specialitate din surse științifice publicate în baza de date PubMed, MedScape, Web of Science pe parcursul ultimilor 5 ani în depistarea comorbidităților medicale în tulburarea afectivă bipolară și metodelor noi de tratament.

**Rezultate.** Tulburările de anxietate sunt cele mai des constatate stări comorbide la pacienții cu tulburare afectivă bipolară, avînd o prevalență de 13-35%, urmate de tulburarea obsesiv-compulsivă cu 10-15%. Studiile comparative între monoterapia cu quetiapina și cea cu aripiprazol au demonstrat prioritatea quetiapinei (55%) în dozaj 300-500 mg/zi prin o ameliorare mai rapidă și eficientă a simptomelor de anxietate și a manifestărilor obsesiv-compulsive la pacienții bipolari comparativ cu aripiprazol (28%) în dozaj 10-20 mg în tratamentul fazei depresive a tulburării afective bipolare.

**Concluzii.** Comorbiditatea psihiatrică ca anxietatea generalizată și tulburarea obsesiv-compulsivă este mai frecventă în tulburarea afectivă bipolară. Quetiapina este medicament de elecție ca monoterapie de primă linie în tratamentul tulburării afective bipolare complicată cu comorbidități.

**Cuvinte cheie:** tulburare afectivă bipolară, comorbiditate, tratament, quetiapină.

## Introducere

Tulburările afective bipolare, inclusiv tulburarea afectivă bipolară I, tulburarea afectivă bipolară II și tulburarea afectivă bipolară nespecificată, sunt boli psihiatrice cronice grave, caracterizate prin episoade alternative de manie sau hipomanie și depresie majoră sau interacțiuni de trăsături maniacale și depresive. Reprezintă un spectru a bolilor caracterizate prin recidive frecvente, recurențe ale simptomelor și simptomatologie reziduală persistentă. Tulburările bipolare au efecte clinice, sociale și economice adverse majore care interferează adesea cu capacitatea pacientului de a lucra și de a funcționa în mod normal în viață și în relațiile sociale [1].

Tulburările bipolare sunt larg recunoscute ca fiind asociate cu o comorbiditate clinică considerabilă și care afectează munca, viața de familie și funcționarea interpersonală a pacienților. Două treimi dintre pacienții cu tulburare bipolară au o afecțiune comorbidă (psihiatrică); astfel de afecțiuni comorbide agravează rezultatul tulburării bipolare și pot compromite gestionarea acesteia (de exemplu, tratarea tulburării de panică asociate cu un antidepresiv inhibitor selectiv al recaptării serotoninei poate declanșa un episod maniacal sau mixt). Pacienții cu tulburare afectivă bipolară prezintă un risc mai mare pentru multe alte subtipuri de anxietate, inclusiv tulburarea de anxietate generalizată, simplă fobie, fobie socială, tulburare obsesiv-compulsivă, tulburare de stres posttraumatic și tulburare de panică [2].

În general, anxietatea tinde să prezică o vârstă mai timpurie la debutul tulburare afectivă bipolară și are ca rezultat un curs de boală mai complicat și sever [3].

of medical comorbidities in patients with bipolar disorder and comparative assessment of the effectiveness of psychotropic medication administered.

**Material and methods.** Study and analysis of literature data from scientific sources published in the database PubMed, MedScape, Web of Science during the last 5 years associated with the detection of medical comorbidities in bipolar affective disorder and new treatment methods.

**Results.** Anxiety disorders are the most common comorbid conditions in patients with bipolar disorder, with a prevalence of 13-35%, followed by obsessive-compulsive disorder with 10-15%. Comparative studies between quetiapine and aripiprazole monotherapy demonstrated the priority of quetiapine (55%) at a dose of 300-500 mg / day through a faster and more effective relief of anxiety symptoms and obsessive-compulsive disorder in bipolar patients compared to aripiprazole (28%) at a dose of 10-20 mg in the treatment of the depressive phase of bipolar affective disorder.

**Conclusions.** Psychiatric comorbidity such as generalized anxiety and obsessive-compulsive disorder is more common in bipolar affective disorder. Quetiapine is the drug of choice as a first-line monotherapy in the treatment of bipolar affective disorder complicated by comorbidities.

**Key words:** bipolar affective disorder, comorbidity, treatment, quetiapine.

## Introduction

Bipolar affective disorders, including bipolar affective disorder I, bipolar affective disorder II, and unspecified bipolar affective disorder, are serious chronic psychiatric disorders, characterized by alternating episodes of mania or hypomania and major depression or manic and depressive interactions of traits. Represents a large spectrum of diseases characterized by frequent recurrences, recurrences of symptoms and persistent residual symptoms. Bipolar disorders have major clinical, social, and economic adverse effects that often interfere with the patient's ability to work and function normally in life and in social relationships [1].

Bipolar disorders are widely recognized as being associated with considerable clinical comorbidity and affecting the work, family life and interpersonal functioning of patients. Two-thirds of patients with bipolar disorder have a comorbid (psychiatric) condition; such comorbid conditions aggravate the outcome of bipolar disorder and may compromise its management (e.g., treatment of panic disorder associated with a selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant may trigger a manic or mixed episode). Patients with bipolar disorder are at increased risk for many other anxiety subtypes, including generalized anxiety disorder, simple phobia, social phobia, obsessive-compulsive disorder, post-traumatic stress disorder, and panic disorder [2].

In general, anxiety tends to predict an earlier age at the onset of bipolar disorder and results in a more complicated and severe course of the disease [3].

In addition to early onset, parallels with mixed bipolar



În afară de debutul timpuriu, paralelele cu stările mixte bipolare includ o incidență crescută de sinucidere, trăsături psihotice, abuz de substanțe, comorbiditate de panică. Anxietatea și abuzul de substanțe sunt cele mai frecvente tulburări comorbide pe parcursul vieții în tulburare afectivă bipolară și prezența anxietății comorbide crește și mai mult probabilitatea abuzului de substanțe. Riscul de sinucidere este crescut la pacienții cu depresie bipolară și anxietate comorbidă. În general, prezența anxietății la pacienții cu tulburare afectivă bipolară tinde să amplifice sau să intensifice simptomele bipolare de bază sau să agraveze alte condiții comorbide. De asemenea, evoluția bolii și răspunsul la tratament sunt afectate negativ [3].

Scopul general al tratamentului este de a atinge sau menține o stare de dispoziție eutimică și de a maximiza funcționarea zilnică în toate domeniile importante ale vieții. Cu toate acestea, cursul longitudinal tulburărilor bipolare este marcat de recidive frecvente, în special atunci când se întrerupe farmacoterapia pozitivă. Ca atare, este de obicei necesar un tratament pe termen lung cu medicamente eficiente [3].

### Material și metode

Scopul lucrării constă în evidențierea comorbidităților psihiatrice în tulburarea afectivă bipolară și aplicarea metodelor de tratament contemporane.

Importanța teoretică și valoarea aplicativă a lucrării constă în câteva aspecte:

- sistematizarea materialelor publicate referitor la acest subiect important din medicină și societate;
- evidențierea comorbidităților psihiatrice în tulburarea afectivă bipolară;
- aprecierea în plan comparativ a eficienței medicației psihotrope administrate.

Pentru a realiza scopul lucrării și obiectivele propuse, materialele utilizate au fost sub formă de monografii, cărți, publicații științifice, broșuri, ghiduri naționale și internaționale referitor la comorbiditățile în tulburarea afectivă bipolară și tratamentul acestora.

În lucrarea este reprezentată studierea și analiza datelor literaturii de specialitate din surse științifice publicate în baza de date PubMed, MedScape, Web of Science pe parcursul ultimilor 5 ani în depistarea comorbidităților medicale în tulburarea afectivă bipolară și metodelor noi de tratament.

La structurarea informației pe marginea subiectului respectiv și formularea concluziilor reieșind din tematica abordată am utilizat diverse metode teoretice cum ar fi generalizarea și sistematizarea părerilor și propunerilor relatate de către autori, remodelarea și abstractizarea ideilor, inovațiilor din literatura de specialitate.

### Rezultate

Persoanele cu tulburare afectivă bipolară prezintă un risc crescut de tulburări de anxietate comparativ cu cele fără tulburare afectivă bipolară; aproape unul din doi are o tulburare de anxietate în timpul vieții.

A fost constatat că atât diagnosticul tulburării de anxietate pe parcursul vieții, cât și cel curent sunt foarte răspândite la

states include an increased incidence of suicide, psychotic traits, substance abuse, panic comorbidity. Anxiety and substance abuse are the most common lifelong comorbid disorders in bipolar disorder, and the presence of comorbid anxiety further increases the likelihood of substance abuse. The risk of suicide is increased in patients with bipolar depression and comorbid anxiety. In general, the presence of anxiety in patients with bipolar disorder tends to amplify or intensify the underlying bipolar symptoms or aggravate other comorbid conditions. The course of the disease and the response to treatment are also adversely affected [3].

The overall goal of treatment is to achieve or maintain an euthymic mood and to maximize daily functioning in all important areas of life. However, the longitudinal course of bipolar disorder is marked by frequent recurrences, especially when positive pharmacotherapy is discontinued. As such, long-term treatment with effective drugs is usually required [3].

### Material and methods

The aim of the paper is to highlight psychiatric comorbidities in bipolar disorder and the application of contemporary treatment methods.

The theoretical importance and the applicative value of current study consist in several aspects:

- analysis and systematization of relevant data by studying available published studies in this important topic in medicine and society;
- singling out and highlighting psychiatric comorbidities in bipolar affective disorder;
- comparative characteristic of the effectiveness of the psychotropic medication administered.

To achieve the purpose of the paper and the proposed objectives, the materials in the form of monographs, books, scientific publications, brochures, national and international guides on comorbidities in bipolar disorder and their treatment were used.

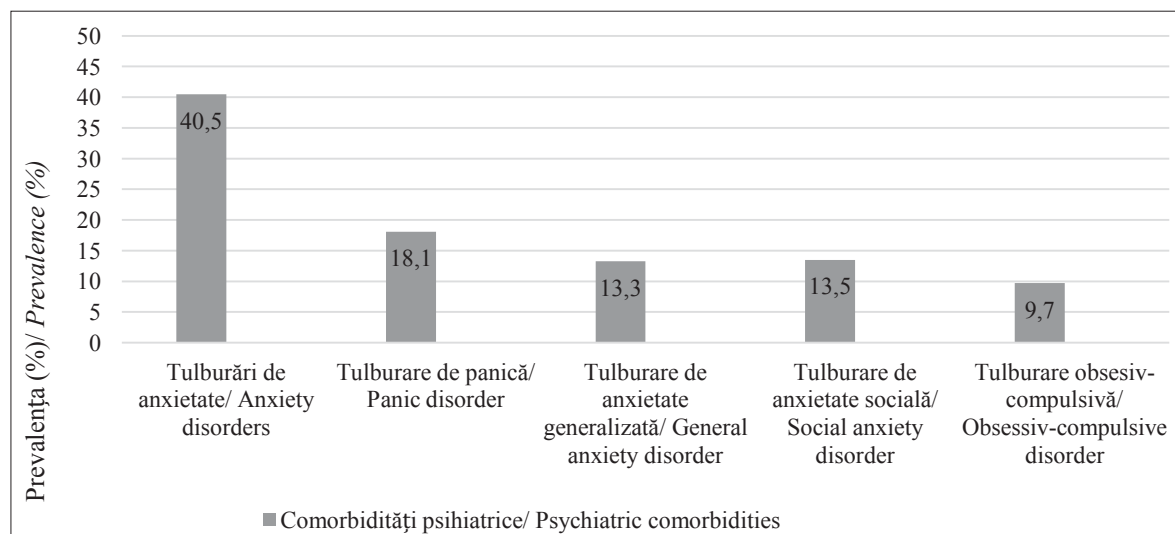
The paper represents the study and analysis of literature data from scientific sources published in the database PubMed, MedScape, Web of Science during the last 5 years in the detection of medical comorbidities in bipolar disorder and new treatment methods.

When structuring the information on the subject and formulating the conclusions based on the topic, we used various theoretical methods such as generalization and systematization of opinions and proposals related by the authors, remodeling and abstracting ideas, innovations in the literature.

### Results

People with bipolar disorder have an increased risk of anxiety disorders compared to those without bipolar disorder; almost one of two has a lifelong anxiety disorder.

It has been found that both the diagnosis of lifelong and current anxiety disorder are widespread in patients with bipolar disorder. Generalized anxiety disorder and panic disorder are the most common diagnoses, followed by social anxiety disorder and obsessive-compulsive disorder [4].



**Fig. 1** Prevalența comorbidităților psihiatrice în tulburarea bipolară.  
**Fig. 1** Prevalence of psychiatric comorbidities in bipolar disorder.

pacienții cu tulburarea afectivă bipolară. Tulburarea de anxietate generalizată și tulburarea de panică sunt cele mai frecvente diagnostice, urmate de tulburarea de anxietate socială și tulburarea obsesiv-compulsivă [4].

A fost stabilit că orice comorbiditate a tulburării de anxietate în tulburare afectivă bipolară este cu prevalența de 40,5%; comorbiditatea tulburării de panică este de 18,1%, tulburarea de anxietate generalizată 13,3%, tulburarea de anxietate socială 13,5% și tulburarea obsesiv-compulsivă 9,7% [4].

Prevalența comorbidităților psihiatrice în tulburarea afectivă bipolară este prezentată în Figura 1.

Obiectivele tratamentului pentru pacienții cu tulburarea afectivă bipolară și tulburări comorbide sunt remiterea simptomelor și revenirea la funcționarea inițială.

Există dovezi limitate privind eficacitatea medicamentelor în tratamentul tulburării de anxietate generalizat și obsesiv-compulsive comorbide în tulburarea afectivă bipolară. Rapoartele de cazuri și seriile de cazuri au sugerat litiu, stabilizatori de dispoziție, anticonvulsivante, olanzapină, risperidonă, quetiapină sau aripiprazol pentru această comorbiditate. Medicația antidepressivă serotoninergică trebuie utilizată numai în combinație cu un tratament adecvat eficient pentru stabilizarea dispoziției, pentru a evita decompensarea simptomelor bipolare. Monoterapia stabilizatorului de dispoziție este puțin probabil să fie eficientă pentru ambele tulburări; se recomandă tratamentul combinat cu un stabilizator de dispoziție și un antipsihotic de a doua generație sau 2 stabilizatori de dispoziție. Un studiu comparativ al aripiprazolului (n = 6) și al quetiapinei (n = 12) ca tratament de augmentare în tulburare obsesiv-compulsivă refractar a arătat la mai mulți participanți un răspuns moderat la quetiapină (~55%) decât aripiprazolul (~28%) [5].

Tulburarea de anxietate generalizată comorbidă duce la un curs mai sever de boală și la suiciditate crescută. Calitatea vieții la pacienții cu tulburare bipolară și tulburări de anxietate co-

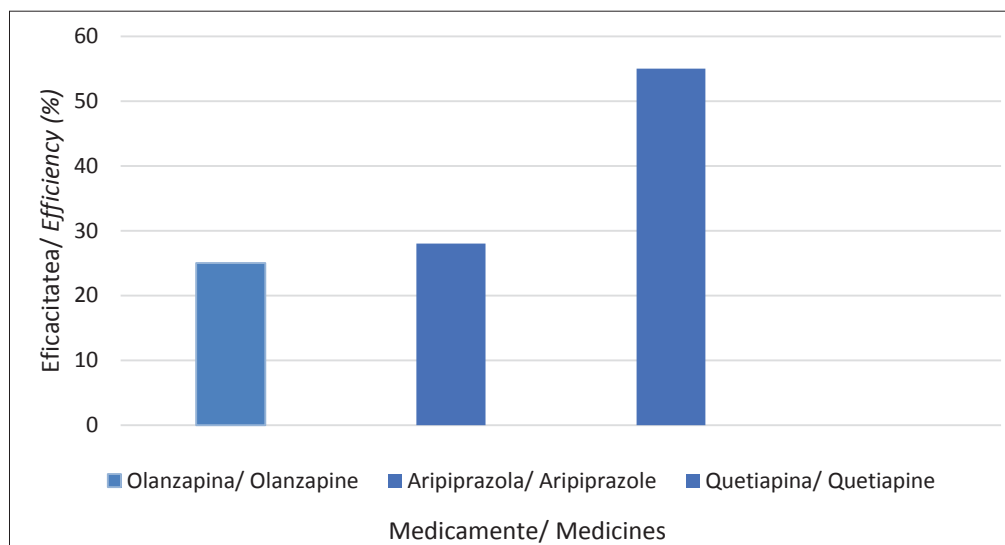
It has been established that any comorbidity of anxiety disorder in bipolar disorder is observed with prevalence of 40.5%, which includes: panic disorder, generalized anxiety disorder, social anxiety disorder and obsessive-compulsive disorder with the prevalence of 18.1%, 13.3%, 13.5% and 9.7% respectively [4].

The prevalence of psychiatric comorbidities in bipolar affective disorder is shown in Figure 1.

The goals of treatment for patients with bipolar disorder and comorbid disorders are to relieve symptoms and return to baseline.

There is limited evidence on the effectiveness of drugs in the treatment of generalized anxiety disorder and obsessive-compulsive comorbidities in bipolar affective disorder. Case reports and case series have suggested lithium, mood stabilizers, anticonvulsants, olanzapine, risperidone, quetiapine or aripiprazole for this comorbidity. Serotonergic antidepressant medication should only be used in combination with an appropriate effective treatment to stabilize the mood, to avoid decompensation of bipolar symptoms. Mood stabilizer monotherapy is unlikely to be effective for both disorders; combined treatment with a mood stabilizer and a second-generation antipsychotic or 2 mood stabilizers is recommended. A comparative study of aripiprazole (n = 6) and quetiapine (n = 12) as an augmentation treatment in refractory obsessive-compulsive disorder showed a more moderate response to quetiapine (~55%) than aripiprazole (~28%) [5].

Generalized comorbid anxiety disorder leads to a more severe course of the disease and increased suicide. Quality of life in patients with bipolar disorder and comorbid anxiety disorders is generally poorer in both bipolar disorders I and II, but the greatest negative effect is found in bipolar I affective disorder. Olanzapine (25%), lamotrigine, sodium divalproex and olanzapine / Norfluoxetine mixture has been shown to be effective in treating nonspecific anxiety symptoms that are co-



**Fig. 2** Eficacitatea medicamentelor în tratamentul simptomelor comorbide.

*Fig. 2* Efficiency of medicines in treatment of comorbid symptoms.

morbide este mai săracă în general în ambele tulburări bipolare I și II, dar efectul negativ mai mare se găsește în tulburarea afectivă bipolară I. Olanzapina (25%), lamotrigină, divalproex de sodiu și olanzapină / amestec norfluoxetina s-a dovedit a fi eficace în tratamentul simptomelor de anxietate nespecifice care sunt comorbide în tulburarea afectivă bipolară. Litiu nu este probabil să fie eficient ca monoterapie; mărirea litiului cu lamotrigină sau olanzapină poate îmbunătăți eficacitatea. Risperidona nu este destul de eficientă pentru simptomele de anxietate nespecifice. Monoterapia cu ziprasidonă nu a fost asociată cu o îmbunătățire tulburare de panică îmbunătățită sau simptome de anxietate generalizată la pacienții cu tulburare bipolară. Benzodiazepinele pot fi luate în considerare dacă pacientul nu se confruntă cu un episod depresiv acut [5].

Quetiapina cu eliberare prelungită a fost studiată ca monoterapie versus placebo și divalproex sodiu cu eliberare prelungită, cu rezultate contradictorii în raport cu eficacitatea. Într-un studiu de evaluare a pacienților (n = 100) cu depresie acută bipolară I sau bipolară II cu tulburare de anxietate generalizată comorbidă, quetiapina cu eliberare prelungită, la o doză medie de studiu de 276 mg / zi, nu a fost superioară placebo în tratarea simptomelor anxietății. Un studiu care a evaluat monoterapia cu eliberare prelungită a quetiapinei (n = 49), monoterapia cu eliberare prelungită a divalproex sodic (n = 49) și placebo (n = 51) a observat eliberarea prelungită a quetiapinei, la o doză medie de studiu de 186 mg / zi, a oferit o îmbunătățire rapidă susținută a simptomelor de anxietate la pacienții bipolari și a fost superior atât cu divalproex sodiu cu eliberare prelungită, cât și cu placebo [5]. Eficacitatea medicamentelor studiate este prezentată în Figura 2.

### Concluzii

Pentru a asigura o intervenție promptă și adecvată, evitând în același timp complicațiile iatrogene, clinicianul trebuie să

morbid in bipolar affective disorder. Lithium is unlikely to be effective as monotherapy; increasing lithium with lamotrigine or olanzapine may improve efficacy. Risperidone is not effective enough for nonspecific anxiety symptoms. Ziprasidone monotherapy has not been associated with improved panic disorder or generalized anxiety symptoms in patients with bipolar disorder. Benzodiazepines may be considered if the patient is not experiencing an acute depressive episode [5].

Prolonged-release quetiapine has been studied as monotherapy versus placebo and divalproex sodium prolonged-release, with conflicting efficacy results. In an evaluation study of patients (n = 100) with acute bipolar I or bipolar II depression with generalized comorbid anxiety disorder, prolonged-release quetiapine, at a mean study dose of 276 mg / day, was not superior to placebo in treating anxiety symptoms. A study evaluating quetiapine prolonged-release monotherapy (n = 49), divalproex sodium prolonged-release monotherapy (n = 49) and placebo (n = 51) observed prolonged-release quetiapine at a mean study dose of 186 mg / day, provided a sustained rapid improvement in anxiety symptoms in bipolar patients and was superior to both divalproex sodium prolonged-release and placebo [5]. Efficiency of studied medicines is presented in Figure 2.

### Conclusions

To ensure prompt and appropriate intervention, while avoiding iatrogenic complications, the clinician should evaluate and monitor patients with bipolar disorder for the presence and development of comorbid psychiatric conditions. Psychiatric comorbidity such as generalized anxiety and obsessive-compulsive disorder is more common in bipolar affective disorder.

The burden of the disease with these comorbidities leads to prolonged episodes of mood swings, residual anxiety and

evalueze și să monitorizeze pacienții cu tulburare bipolară pentru prezența și dezvoltarea afecțiunilor psihiatrice comorbide. Comorbiditatea psihiatrică ca anxietatea generalizată și tulburarea obsesiv-compulsivă este mai frecventă în tulburarea afectivă bipolară.

Povara bolii cu aceste comorbidități duce la episoade de dispoziție prelungite, anxietate reziduală și simptome depressive, scăderea calității vieții și rezultate negative ale tratamentului. Există dovezi clinice limitate pentru utilizarea adecvată a medicamentelor care sunt eficiente în mod specific pentru aceste comorbidități.

Luând în considerație ultimele date din studiile recente care reflectă tratamentul comorbidităților psihiatrice în tulburarea afectivă bipolară, quetiapina este medicament de elecție ca monoterapie de primă linie, manifestând rezultate mai eficiente comparativ cu aripiprazola, risperidona, olanzapina, divalproex de sodiu. Olanzapina / aripiprazola este o recomandare de tratament de a doua linie și poate fi luată în considerare cu prudență dacă quetiapina nu este eficientă.

### Declarația de conflict de interese

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

### Contribuția autorilor

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

### Referințe / references

1. Epstein A, Moore M, Bobo V. Treatment of bipolar disorders during pregnancy: maternal and fetal safety and challenges. *Department of Psychiatry, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, TN, 2 Department of Psychiatry and Psychology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA*, 2014.
2. Parker B. Comorbidities in bipolar disorder: models and management. *Med. J. Aust.*, 2010; 193 (4): 18.
3. Sagman D., Tohen M. Comorbidity in Bipolar Disorder. *Psychiatric Times*, 2009; Vol. 26 (4): 26.
4. Eser H., Kacar A. *et al.* Prevalence and associated features of anxiety disorder comorbidity in bipolar disorder: A Meta-Analysis and Meta-Regression study. *Front Psychiatry*, 2018; 9: 229.
5. Ott A. Tratamentul tulburărilor de anxietate la pacienții cu tulburare bipolară comorbidă. *Clinician de sănătate mintală*, 2018; 8 (6): 256-263.

depressive symptoms, decreased quality of life and negative treatment outcomes. There is limited clinical evidence for the proper use of drugs that are specifically effective for these comorbidities.

Taking into account the latest data from recent studies reflecting the treatment of psychiatric comorbidities in bipolar disorder, quetiapine is the drug of choice as a first-line monotherapy, showing more effective results compared to aripiprazole, risperidone, olanzapine, divalproex sodium. Olanzapine / aripiprazole is a second-line treatment recommendation and may be considered with caution if quetiapine is not effective.

### Declaration of conflict of interest

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

### Authors' contribution

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

## PREZENTARE DE CAZ

## Duplicația chistică a ileonului terminal în regiunea ileo-cecală

Ana Fedoruc<sup>1,2\*</sup>, Eva Gudumac<sup>1</sup>, Ina Revenco<sup>1,2</sup>,  
Doina Haidarlî<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>2</sup>Centrul Național Științific Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 12.08.2021  
Data acceptării spre publicare: 08.09.2021

### Autor corespondent:

Ana Fedoruc, medic-rezident  
Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”  
Centrul Național Științific Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”  
Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova  
str. Burebista, nr. 93, Chișinău, Republica Moldova, MD-2032  
e-mail: anna.cojocari.28@gmail.com

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

Nu este cunoscută prezența patologiei, până la apariția unei complicații severe.

### Ipoteza de cercetare

Clinica duplicațiilor chistice este imprezvizibilă. Tratatamentul chirurgical este electiv și indicat din cauza complicațiilor severe pe care le pot dezvolta. Diagnosticul este confirmat prin examenul histopatologic.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

A fost demonstrat că debutul asimptomatic a patologiei poate duce la complicații severe care pot fi fatale, cum ar fi obstrucția, hemoragia masivă, malignizare la vârsta adultă. Examenul ultrasonografic este metoda electivă pentru diagnosticarea duplicațiilor gastrointestinale. CT și RMN poate fi necesară pentru planificarea abordării chirurgicale. Intervenția chirurgicală rămâne unica metodă de tratament.

### Rezumat

**Introducere.** Chisturile de duplicație enterală (EDC) este o tulburare congenitală rară. Există două tipuri principale de chisturi de duplicație – *chistică* și *tubulară*. Ele pot fi găsite oriunde de-a lungul tractului gastro-intestinal de la gură până la rect. Ultrasonografia este cea mai utilizată metodă imagistică pentru diagnosticare. Tratatamentul este întotdeauna chirurgical.

## CASE REPORT

## Cystic duplication of the terminal ileum in the ileocecal region: a descriptive study

Ana Fedoruc<sup>1,2\*</sup>, Eva Gudumac<sup>1</sup>, Ina Revenco<sup>1,2</sup>,  
Doina Haidarlî<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Chair of pediatric surgery, orthopedics and anesthesiology “Natalia Gheorghiu”, State University of Medicine and Pharmacy “Nicolae Testemițanu”, Chisinau, Republic of Moldova;

<sup>2</sup>National Scientific and Practical Center “Natalia Gheorghiu” Pediatric Surgery, Mother and Child Institute, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 12.08.2021  
Accepted for publication: 08.09.2021

### Corresponding author:

Fedoruc Ana, resident doctor.  
Chair of pediatric surgery, orthopedics and anesthesiology “Natalia Gheorghiu”  
National Center for Practical Science Pediatric Surgery “Natalia Gheorghiu”  
Institute of Mother and Child, Chisinau, Republic of Moldova  
93, Burebista str., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2032.  
e-mail: anna.cojocari.28@gmail.com

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

Pathology is not known to be present until a severe complication occurs.

### Research hypothesis

The clinic of cystic duplication is unpredictable. Surgical treatment is elective and indicated because of the severe complications they can develop. Diagnosis is confirmed by histopathological examination.

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

It has been shown that asymptomatic onset of the pathology can lead to severe complications that can be fatal, such as obstruction, massive hemorrhage, malignancy in adulthood. Ultrasonographic examination is the elective method for diagnosing gastrointestinal duplications. CT and MRI may be required for planning surgical approach. Surgical intervention remains the only method of treatment.

### Abstract

**Introduction.** Enteral duplication cysts (EDC) is a rare congenital disorder. There are two main types of duplication cysts – cystic and tubular. They can be found anywhere along the gastrointestinal tract from the mouth to the rectum. Ultrasonography is the most widely used imaging method for diagnosis. The treatment is always surgical.

**Material și metode.** Datele anamnestice, clinice și paraclinice au fost prelevate din fișa medicală. Pacientul a fost investigat prin examen ecografic, radiografie cu masă bariatată. A fost studiată literatura de specialitate.

**Rezultate.** Copilul de 1 lună internat în IMSP IM și C, pe linia AVIASAN cu diagnosticul prezumtiv de ocluzie intestinală, pilorostenoză. La internare mama acuză prezența la copil a vomelor repetate cu conținut gastric, lipsa scaunului mai mult de 24 de ore, neliniste, inapetență, meteorism abdominal. Investigat clinic și paraclinic. Pacientul a fost supus intervenției chirurgicale. În regiunea ileo-cecală se determină, o formațiune chistică, cca 3,5×4,0 cm, de consistență dură, culoare roză, aspect exterior asemănător cu perete intestinal, cu obturarea extrinsecă a lumenului. A fost efectuată enterotomie marginală a formațiunii, rezectată în bloc cu peretele lateral intestinal cu enterorafie în 2 straturi anatomice. Permiabilitatea păstrată, diferențe de lumen nu se determină. Peste 20 de zile de tratament, pacientul s-a recuperat complet.

**Concluzii.** Comportamentul clinic al EDC este imprevizibil. EDC tind să crească în dimensiuni treptat și pot provoca simptome și complicații importante care ar putea fi fatale, cum ar fi obstrucția, sângerarea masivă, transformare malignă la vârsta adultă. Chirurgia este necesară din cauza complicațiilor severe pe care le pot dezvolta. Diagnosticul este confirmat doar prin examenul histologic.

**Cuvinte cheie:** chisturile de duplicație enterală.

## Introducere

Duplicațiile tractului digestiv (DTD) sunt o serie de anomalii congenitale destul de rare, care pot fi localizate pe tot tractul digestiv, de la esofag până la rect [1]. Cel mai frecvent, acestea se localizează la nivelul ileonului (33%), urmat de esofag (20%) în toate segmentele acestuia, colon (13%), jejun (10%), stomac (7%) și duoden (5%) [2-5]. Incidența este de 1:4.500 nașteri, întâlnite la 0,2% din toți copiii, cu o predominanță la băieți, dar nesemnificativ. Se crede că DTD apar între a 4-a și a 8-a săptămână de dezvoltare embrionară [6]. Etiologia lor este încă necunoscută. Au fost propuse mai multe teorii pentru a explica fiziopatologia lor, dar nici o ipoteză nu poate justifica toate duplicările, localizările și anomaliile asociate. Teoria recanalizării lumenale explică duplicări în acele porțiuni ale tractului digestiv, care au un stadiu solid inițial de dezvoltare, inclusiv esofagul, intestinul subțire și colonul. Cu toate acestea, nu explică duplicări la alte niveluri.

Anomaliile asociate sunt raportate cu o incidență de 16-26%, ca defecte ale coloanei vertebrale, malformații cardiace sau urinare. Alte anomalii digestive sunt prezente în aproximativ 10% din cazuri. Prin urmare, odată găsit un DTD, este necesar un diagnostic și a altor anomalii. Din aspect structural, DTD pot fi chistice sau tubulare. Duplicațiile chistice sunt cele mai frecvente (80%) și de obicei nu comunică cu lumenul adiacent. Duplicațiile tubulare (20%) se desfășoară paralel cu tractul digestiv, fiind prezentă comuniție cu lumenul acestuia

**Material and methods.** Anamnestic, clinical and paraclinical data were taken from the medical record. The patient was investigated by ultrasound examination, radiography with varied mass. The literature has been studied.

**Results.** The 1 month-old child hospitalized in Mother and Child Institute, on the AVIASAN line with the presumptive diagnosis of intestinal occlusion, pylorostenosis. At hospitalization, the mother accuses the presence in the child of repeated vomiting with gastric contents, lack of stool for more than 24 hours, restlessness, loss of appetite, abdominal bloating. Clinically and paraclinically investigated. The patient underwent surgery. In the ileo-cecal region, a cystic formation is determined, about 3.5×4.0 cm, of hard consistency, pink color, external appearance similar to the intestinal wall, with extrinsic filling of the lumen. Marginal enterotomy of the formation was performed, resected in block with the lateral intestinal wall with enteroraphy in 2 anatomical layers. Preserved permeability, lumen differences are not determined. Over 20 days of treatment, the patient fully recovered.

**Conclusions.** The clinical behavior of EDC is unpredictable. EDCs tend to increase in size gradually and can cause important symptoms and complications that could be fatal, such as obstruction, massive bleeding, malignant transformation in adulthood. Surgery is necessary because of the severe complications it can develop. The diagnosis is confirmed only by histological examination.

**Key words:** enteral duplication cysts.

## Introduction

Duplications of the digestive tract (DTD) are a series of rather rare congenital anomalies, which can be located throughout the digestive tract, from the esophagus to the rectum [1]. Most commonly, they are located in the ileum (33%), followed by the esophagus (20%) in all its segments, colon (13%), jejunum (10%), stomach (7%) and duodenum (5%) [2-5]. The incidence is 1:4,500 births, found in 0.2% of all children, with a predominance of boys, but insignificant. DTDs are thought to occur between the 4th and 8th week of embryonic development [6]. Their etiology is still unknown. Several theories have been proposed to explain their pathophysiology, but no hypothesis can justify all the duplications, localizations and associated anomalies. The theory of light recanalization explains duplications in those parts of the digestive tract that have a solid initial stage of development, including the esophagus, small intestine, and colon. However, it does not explain duplications at other levels. Associated abnormalities are reported with an incidence of 16-26%, such as spinal defects, heart or urinary malformations. Other digestive abnormalities are present in about 10% of cases. Therefore, once a DTD is found, a diagnosis of other abnormalities is needed. Structurally, DTDs can be cystic or tubular. Cystic duplications are the most common (80%) and usually do not communicate with the adjacent lumen. The tubular duplications (20%) take place parallel to the digestive tract, being present in communion with its lu-

[7]. Duplicațiile digestive multiple sunt destul de rare (1-7%). Acestea includ mai multe duplicații într-un segment al tractului digestiv sau mai rar în două sau mai multe segmente [8-11].

Aproximativ 70% dintre DTD prezintă simptome în primul an de viață și 85% în cel de-al doilea. EDC pot prezenta greață, vărsături, distensie abdominală sau masă abdominală palpabilă. Durerea abdominală recurentă este una dintre cele mai frecvente forme de prezentare și este de obicei atribuită presiunii ridicate în interiorul chistului din cauza acumulării de secreții. Este posibilă și compresia extrinsecă a intestinului adiacent, care condiționează tabloul clinic de ocluzie intestinală.

Cu toate acestea, cele mai grave complicații sunt produse dacă mucoasa gastrică este prezentă în chist, dezvoltând inflamații, hemoragii, ulceratii și chiar perforații [8, 12-16].

Confirmarea diagnosticului se bazează pe examene imagistice complementare. Ultrasonografia (US) este cea mai utilizată metodă imagistică pentru diagnosticarea DTD abdominale. Rezonanța magnetică (RM) și tomografia computerizată (CT) sunt necesare pentru confirmarea și definitivarea diagnosticului. Tratamentul este întotdeauna chirurgical.

## Material și metode

### Prezentare de caz clinic

Istoria clinică a unor cazuri este sugestivă în spiritul celor prezentate mai sus.

Copil în vârstă de 1 lună și 25 zile, se prezintă în IMSP IM și C., CNȘP de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu” cu acuze la vome repetate non-bilioase, crize de neliniște și agitație și distensie abdominală. A fost evaluat de medicul pediatru pe parcursul ultimelor 2 săptămâni pentru acuze sus-numite urmând un tratament simptomatic. Dar cu evoluție nefavorabilă, fapt pentru care a fost direcționat pentru a consulta medicul chirurg-pediatru.

Anamneza perinatală a fost fără particularități. Copilul născut de la S-V N-IV, care a evoluat pe fon de anemie gr. II la mamă, infecție intrauterină, la 38 s/g cu mn = 3500g, fără particularități. Vaccinat la maternitate.

La prezentare în staționar – cu clinica de deshidratare gradul II, dar și semne de ocluzie intestinală joasă. Copilul a fost spitalizat în secviciul terapie intensivă, unde a urmat tratament de corecție metabolică, hidro-electrolitică.

## Rezultate

La examenul radiologic abdominal pe gol (Figura 1), au fost prezente niveluri unice hidro-aerice în flancul drept al abdomenului, etajul inferior, cu o reducere a aerației colonului.

Examenul ecografic complex a pus în evidență sub lobul drept hepatic un segment al intestinului dilatat cu conținut solid și lichid, peristaltica haotică; între ansele intestinale puțin lichid – semne concludente de ocluzie. Studiul ecografic a precizat în fosa iliacă dreapta o formațiune de volum cu contur clar, conținut lichidian, fără a fi posibilă localizarea anatomică a acesteia, suspect la mezoul intestinului (Figura 2). În dinamică – în abdomen intestinele mai dilatate, între intestin lichid.

men [7]. Multiple digestive duplications are quite rare (1-7%). These include more duplications in one segment of the digestive tract or less frequently in two or more sections [8-11].

About 70% of DTDs show symptoms in the first year of life and 85% in the second. EDCs may cause nausea, vomiting, bloating, or palpable abdominal mass. Recurrent abdominal pain is one of the most common forms of presentation and is usually attributed to high pressure inside the cyst due to the accumulation of secretions. Extrinsic compression of the adjacent intestine is also possible, which conditions the clinical picture of intestinal occlusion. However, the most serious complications are produced if the gastric mucosa is present in the cyst, developing inflammation, hemorrhage, ulceration and even perforation [8, 12-16].

Confirmation of the diagnosis is based on complementary imaging examinations. Ultrasonography (US) is the most widely used imaging method for diagnosing abdominal DTD. Magnetic resonance imaging (MRI) and computed tomography (CT) are required to confirm and finalize the diagnosis. The treatment is always surgical.

## Material and methods

### Clinical case presentation

The clinical history of some cases is suggestive in the spirit of those presented above.

A child aged 1 month and 25 days, presents to Institute of Mother and Child, Center of Pediatric Surgery “Natalia Gheorghiu” with accusations of repeated non-biliary vomiting, anxiety attacks and agitation and abdominal distension. He has been evaluated by his pediatrician for the past 2 weeks for the above symptoms following symptomatic treatment. But with an unfavorable evolution, fact for which he was directed to consult the surgeon-pediatrician.

Perinatal anamnesis without peculiarities. The child born from S-V N-IV, who developed on the background of anemia gr. II in the mother, intrauterine infection, at 38 gw with weight at birth = 3500 g, without particularities. Vaccinated at the maternity ward.

At the hospital presentation – with the degree II dehydration clinic, but also signs of low intestinal occlusion. The child was hospitalized in the intensive care unit, where he underwent metabolic correction treatment, hydro-electrolyte.

## Results

At the empty abdominal radiological examination (Figure 1), unique hydro-aerial levels were present in the right flank of the abdomen, the lower floor, with a reduction of the colon ventilation.

The complex ultrasound examination revealed: under the right hepatic lobe a segment of the dilated intestine with solid and liquid content, haotic peristalsis; between the intestinal loops a little liquid – conclusive signs of occlusion. The ultrasound study specified in the right iliac fossa a volume formation with a clear contour, liquid content, without being possible its anatomical location, suspicious in the middle of the



**Fig. 1** Radiografia abdominală.

Se vizualizează niveluri unice hidroaerice în flancul drept al abdomenului, cu o reducere a aerației colonului.

**Fig. 1** Abdominal radiography.

Unique hydroaerial levels are visualized in the right flank of the abdomen, with a reduction in colon ventilation.

Examinarea s-a completat cu administrarea masei de contrast pentru aprecierea tranzitului intestinal.

Persistența vomelor repetate și a semnelor de ocluzie intestinală joasă, a impus intervenția chirurgicală. Intraoperator în cavitatea abdominală s-a depistat lichid liber seros în volum cca 60,0 ml. La revizie, în regiunea ileo-cecală, pe peretele lateral al ileonului, la 1,0 cm de la jonctiunea ileo-cecală o formațiune de volum, 4,0×3,0 cm, de culoare roz-gălbuie, consistență dur-elastică, ultima crea un obstacol extrinsec a lumenului ileonului terminal cu și semne de ocluzie parțială (Figura 7).

În rest, intestinul subțire și gros fără particularități. Mezoul dispus anatomic, elementele de fixare a intestinului corespund variantei anatomice normale. A fost efectuată rezecția în bloc a formațiunii de volum cu peretele intestinului. Intraluminal, se determină prezența peretelui comun mucos (Figura 9). S-a efectuat entero-entero-anastomoza în două planuri anatomice (Figura 8). Apendicectomia dat fiind localizarea acestuia în imediata apropiere de anastomoză, cu vas al mezoului turgescent, cu risc de dezvoltare a aderențelor postoperatorii (Figura 10). Cavitatea abdominală sanată și plaga operatorie suturată în planuri anatomice. Diagnosticul postoperator – duplicație chistică a tractului digestiv – ileonul terminal. La a 3-a zi postoperator la copil s-a reluat tranzitul intestinal. La a 5-a zi postoperator s-a inițiat alimentarea enterală fracționată cu restabilirea treptată a volumului alimentar corespunzător vârstei. La a 8-a zi postoperator plaga cicatrizată – suturile extrase. La 16-a zi postoperator copilul externat în stare satisfăcătoare, cu volumul alimentar deplin, pasaj intestinal adecvat confirmat de prezența scaunelor 1-2 ori pe zi, zilnic. Adaos ponderal la externare – 320 gr.



**Fig. 2** Ecografia abdominală.

Ecografia abdominală indică prezența unei formațiuni de volum, cu contur clar, conținut lichid.

**Fig. 2** Abdominal ultrasound.

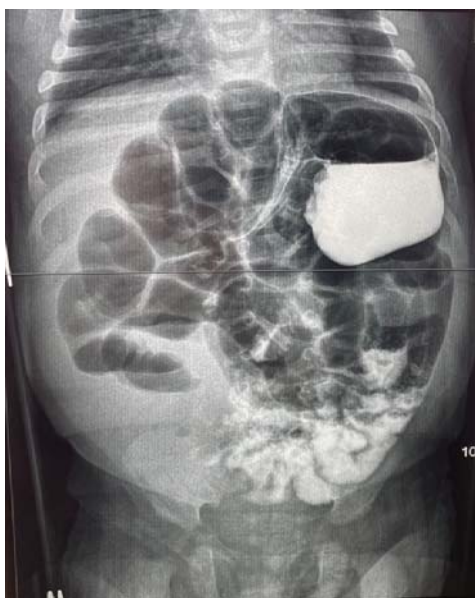
Abdominal ultrasound indicates the presence of a volume formation, with a clear outline, liquid content.

intestine (Figure 2). In dynamics – in the abdomen more dilated intestines, between intestine – liquid.

The study was supplemented with contrast administration to assess intestinal transit as a result of complete mechanical intestinal occlusion.

The persistence of repeated vomiting and signs of low intestinal occlusion required surgery. Intraoperatively, serum free fluid was found in the abdominal cavity in a volume of about 60.0 ml. On revision, in the ileo-cecal region, on the lateral wall of the ileum, 1.0 cm from the ileo-cecal junction, a volume formation, 4.0×3.0 cm, pinkish-yellow, hard-elastic consistency, the latter creates an extrinsic obstruction of the lumen of the terminal ileum with and signs of partial occlusion (Figure 7). Otherwise, the intestine soft and thick without peculiarities. The anatomically arranged mesh, the fixing elements of the intestine correspond to the normal anatomical variant. The bulk resection of the volume formation with the intestinal wall was performed. Intraluminal, the presence of the mucous joint wall is determined (Figure 9). Enteroanastomosis was performed in two anatomical planes (Figure 8). Appendectomy given its location close to the anastomosis, with a turgid meso vessel, with a risk of developing postoperative adhesions (Figure 10). Healthy abdominal cavity and sutured surgical wound in anatomical planes. Postoperative diagnosis – cystic duplication of the digestive tract – the terminal ileum. On the 3rd day postoperatively in the child, the intestinal transit was resumed. On the 5th postoperative day, the fractional enteral feeding was initiated with the gradual restoration of the food volume corresponding to age. On the 8th day postoperatively the wound healed – the sutures extracted. At the 16th postoperative day the discharged child in a satisfactory





**Fig. 3** Radiografie abdominală cu contrast (30 min).

La 30 de minute masa de contrast se vizualizează în proiecția stomacului și a intestinului subțire. Intestinul gros (cu accent colonul ascendent și transvers) este dilatat evident. În proiecția regiunii iliocecale se depistează niveluri hidroaerice.

**Fig. 3** Contrast abdominal radiography (30 min).

At 30 minutes the contrast mass is visualized in the projection of the stomach and small intestine. The large intestine (with an ascending and transverse colon accent) is obviously dilated. Hydroaerial levels are detected in the projection of the ileocecal region.



**Fig. 4** Radiografie abdominală cu contrast (3 ore).

La 3 ore masa de contrast se menține în lumenul intestinului subțire, care este deplasat spre flancul stîng al abdomenului. Urme de masă de contrast se vizualizează și în stomac.

**Fig. 4** Contrast abdominal radiography (3 hours).

At 3 hours the contrast mass is maintained in the lumen of the small intestine, which is displaced to the left flank of the abdomen. Traces of the contrast mass can also be seen in the stomach.



**Fig. 5** Radiografie abdominală cu contrast (6 ore).

La 6 ore s-a contrastat pe tot traiectul intestinului subțire și parțial colonul ascendent. Se mențin niveluri hidroaerice în segmentul iliocecal.

**Fig. 5** Contrast abdominal radiography (6 hours).

At 6 hours, the ascending colon and partially the ascending colon were contrasted along the entire route. Hydroaeric levels are maintained in the ileocecal segment.

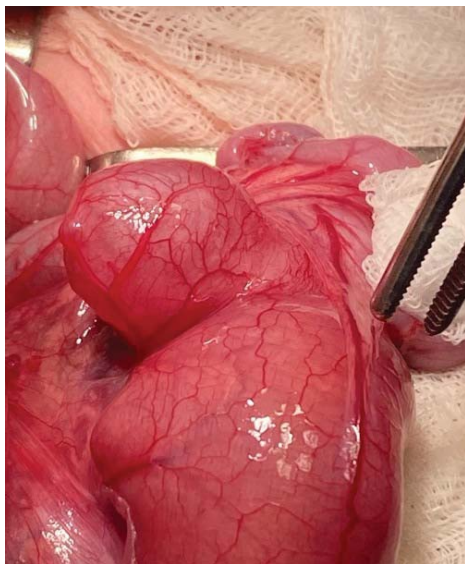


**Fig. 6** Radiografie abdominală cu contrast (24 ore).

La 24 ore masa baritată se vizualizează în intestinul colonic, inclusiv în segmentul sigmoid și rect. Intestinul gros (colonul ascendent și transvers) aerat, distensiat. Niveluri hidroaerice și aer liber nu sunt prezente.

**Fig. 6** Contrast abdominal radiography (24 hours.)

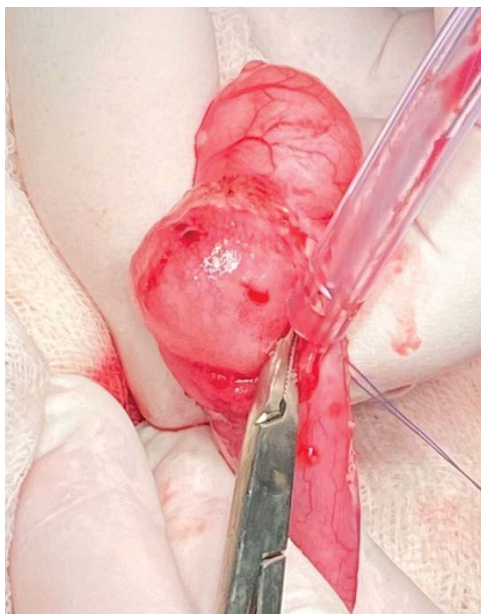
At 24 hours, the varied mass is visualized in the colonic intestine, including the sigmoid and rectum segments. Large intestine (ascending and transverse colon) aerated, distended. Hydroaeric and outdoor levels are not present.



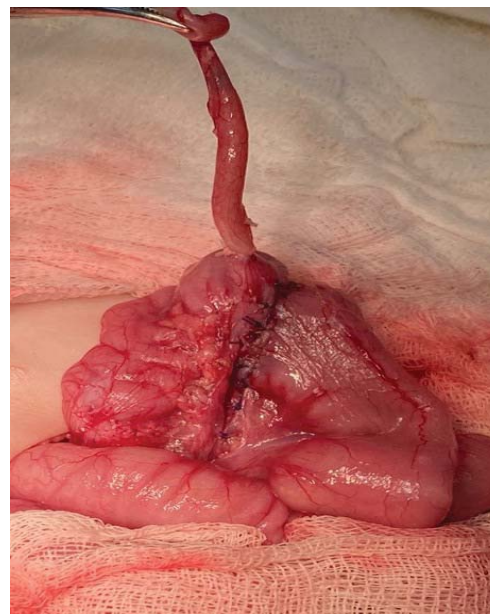
**Fig. 7** Aspectul intraoperator al obstacolului extrinsec în regiunea ileonului terminal.  
**Fig. 7** Intraoperative aspect of the extrinsic obstacle in the terminal ileum region.



**Fig. 8** Aspectul macroscopic al duplicației chistice.  
**Fig. 8** Macroscopic appearance of cystic duplication.



**Fig. 9** Rezecția în bloc a formațiunii de volum cu peretele intestinului.  
**Fig. 9** Block resection of the volume formation with the intestinal wall.



**Fig. 10** Efectuarea enteroenteroanastomozei cu apendicectomie.  
**Fig. 10** Performing enteroanastomosis with appendicectomy.

Examenul histologic al piesei înlăturată – *macroscopic*: Formațiune tisulară fluctuantă, suprafața netedă, dm 3,4×2,5×2 cm. La secționare – aspect chistic, conține lichid transparent ușor gelatinos, suprafața internă e netedă, albicioasă. *Microscopic*: Duplicatura intestinală cu limfangiectazii submucoase.

### Discuții

Duplicațiile intestinului subțire la nivelul ileonului prezintă cea mai frecventă zonă implicată în aceasta malformație, fi-

state, with full food volume, adequate intestinal passage confirmed by the presence of stools 1-2 times a day, daily. Weight gain at discharge – 320 gr.

Histological examination of the removed piece – *macroscopic*: fluctuating tissue formation, smooth surface, dm 3.4×2.5×2 cm. *At sectioning* – cystic appearance, contains slightly gelatinous transparent liquid, the inner surface is smooth, whitish. *Microscopic*: Intestinal duplication with submucosal lymphangiectasias.

ind urmată de esofag, colon și stomac. În funcție de localizare, evoluția este variată la fiecare caz aparte, de la asimptomatic, depistat ocazional la examen USG până la manifestări clinice asemănătoare cu ocluzia intestinală. Principalele considerații în gestionarea DTD sunt: starea pacientului, localizarea chistului, indiferent dacă implică una sau mai multe locații anatomice, dacă structura sa este chistică sau tubulară și dacă este comunicată cu lumenul intestinal.

Evoluția clinică a DTD este imprevizibilă în unele cazuri evoluția este trenantă, treptată, de aceea diagnosticul definitiv poate fi efectuat cu întârziere, uneori condiționând complicații mai grave precum volvulus intestinal în zona respectivă, inflamații până la necroză pentru cazurile când este tapetat de mucoasă gastrică. Duplicațiile pot să crească în dimensiuni treptat și provoca simptome și complicații importante ca obstrucția, hemoragii masive sau chiar un risc potențial de transformare malignă la vârsta adultă [13, 14, 17, 18].

USG permite vizualizarea peristaltismului peretelui chistului în rare cazuri prezintă modificare tranzitorie a formei și conturului chistului din cauza unei contracții concentrice a chistului atunci când transductorul rămâne nemișcat pe chist pentru o vreme [3, 19]. CT cât și RMN joacă un rol major în stabilirea relației dintre chist și structurile sale adiacente [11] și în locațiile în care USG prezintă o utilizare limitată [2, 3, 8, 11].

Semnele ultrasonografice sunt raportate în funcție de caracteristicile duplicației:

- Deoarece o duplicație de tract digestiv conține aceeași arhitectură a peretelui cu mai multe straturi cu GT normal, este propus semnul „perete de chist cu cinci straturi”. Corespunde mucoasei hiperecogene cele mai interioare, mucoasei musculare hipocogene, submucoasei hiperecogene, muscularei proprii hipocogene și seroasei hiperecogene cele mai exterioare. Identificarea tuturor celor cinci straturi dintr-un chist este patognomonică în cazul duplicațiilor tractului digestiv. Cu toate acestea, acest semn este dificil de demonstrat și are nevoie de examinare cu ultrasunete de înaltă rezoluție (12-18 MHz). Din acest motiv, utilizarea sondei liniare cu ultrasunete este recomandabilă atunci când se examinează tractul digestiv;
- În cazul duplicațiilor intestinale, acesta împarte peretele cu segmental tractului digestiv adiacent căruia este localizat. Prin urmare, diagnosticul se efectuează dacă este posibil să se demonstreze configurația sonografică „Y” a stratului muscular cauzată de împărțirea *muscularis propria* partajată între chist și bucla adiacentă. Acest semn nu este descris pentru alte chisturi abdominale și reflectă una dintre caracteristicile histologice ale DTD.

DTD complicate prezintă rar clasicul cinci straturi sau semnul cu perete dublu. Restul ectopic al țesutului pancreatic poate produce distrugerea enzimatică a mucoasei cu inflamație, precum și pierderea straturilor, care prezintă un perete gros hiperaemic. În astfel de cazuri, semnul „configurație Y” ajută la stabilirea diagnosticului corect al DTD. Dacă mucoasa ectopiată este cu celule gastrice, se realizează hemoragie și pot fi observate niveluri de lichide sau resturi ecogene în interiorul

## Discussion

Duplications of the small intestine in the ileum are the most common area involved in this malformation, followed by the esophagus, colon and stomach. Depending on the location, the evolution is varied in each case, from asymptomatic, occasionally detected at USG examination to clinical manifestations similar to intestinal occlusion. The main considerations in the management of DTD are: the patient's condition, the location of the cyst, regardless of whether it involves one or more anatomical locations, whether its structure is cystic or tubular and whether it is communicated with the intestinal lumen.

The clinical course of DTD is unpredictable in some cases. Duplications can increase in size gradually and cause important symptoms and complications such as obstruction, massive bleeding or even a potential risk of malignant transformation in adulthood [13, 14, 17, 18].

USG allows visualization of cyst wall peristalsis in rare cases shows transient change in cyst shape and contour due to a concentric cyst contraction when the transducer remains motionless on the cyst for a while [3, 19]. Both CT and MRI play a major role in establishing the relationship between the cyst and its adjacent structures [11] and in locations where USG is of limited use [2, 3, 8, 11].

Ultrasonographic signs are reported according to the characteristics of the duplication:

- As a duplication of the digestive tract contains the same multi-layered wall architecture as the normal GT, the sign "five-layered cyst wall" is proposed. It corresponds to the innermost hyperechoic mucosa, the hypoechoic muscular mucosa, the hyperechoic submucosa, the hypoechoic own muscle and the most outer hyperechoic serosa. The identification of all five layers in a cyst is pathognomonic in the case of duplication of the digestive tract. However, this sign is difficult to demonstrate and needs high-resolution (12-18 MHz) ultrasound examination. For this reason, the use of a linear ultrasound probe is recommended when examining the digestive tract;
- In the case of intestinal duplications, it divides the wall with the segment of the digestive tract adjacent to which it is located. Therefore, the diagnosis is made if it is possible to demonstrate the sonographic configuration "Y" of the muscle layer caused by the division of the muscles shared between the cyst and the adjacent loop. This sign is not described for other abdominal cysts and reflects one of the histological features of DTD.

Complicated DTDs rarely show the classic five-layer or double-walled sign. The ectopic rest of the pancreatic tissue can cause enzymatic destruction of the inflamed mucosa, as well as loss of layers, which have a thick hyperemic wall. In such cases, the "Y-configuration" sign helps to establish the correct diagnosis of DTD. If the ectopical mucosa is with gastric cells, bleeding occurs and fluid levels or echogenic debris can be observed inside the cyst. When infection occurs, mucosal ulceration may occur and internal debris may be observed. Transmural extension can cause significant inflammatory

chistului. Când apare infecția, poate apărea ulcerarea mucoasei și pot fi observate resturi interne. Extensia transmurală poate produce modificări inflamatorii importante în grăsimea mezenterului din jur. Duplicațiile cu localizare ileală, în apropierea valvei ileocecale, poate acționa drept cap de invaginare, la ultrasonografie fiind vizualizată ca o masă chistică în interiorul invaginării care necesită tratament chirurgical în mod urgent.

Diagnosticul ultrasonografic prenatal al DTD prezintă aceleași semne ca și examenul postnatal: formațiune chistică cu perete dublu și prezența peristaltismului. Cu toate acestea, în ecografia prenatală, „peretele dublu” nu este întotdeauna văzut sau poate fi parțial și necesită diagnostic diferențial cu alte leziuni chistice, cum ar fi chisturile mezenterice, omentale, ovariene și coledocice. Dacă este posibil să se demonstreze prezența peristaltismului în peretele chistului, se impune originea intestinală. Se sugerează că RMN are o valoare suplimentară în evaluarea chisturilor abdominale fetale.

TC nu se efectuează evolutiv pentru evaluarea DTD datorită radiațiilor și răspunsului relativ limitat al investigațiilor, depășind puțin USG. Prin TC se poate descrie localizarea și extinderea chistului, precum și complicațiile, anomaliile asociate și relația anatomică cu structurile adiacente, ce nu diferă cu mult de USG. La CT, duplicația intestinală se manifestă ca o masă chistică cu un perete subțire și îngroșarea ușoară a peretelui intestinului adiacent. O hiperdensitate intrachistică poate fi observată din cauza hemoragiei sau a materialului proteic acumulat. Un perete îngroșat, bulele de aer în interior și inflamația perichistică pot indica o duplicație intestinală complicată de infecție.

Principal în managementul medico-chirurgical al duplicațiilor tractului digestiv sunt: starea pacientului, localizarea chistului, indiferent dacă implică una sau mai multe regiuni anatomice, dacă structura sa este chistică sau tubulară și dacă comunică cu lumenul intestinal adiacent.

Odată cu disponibilitatea pe scară largă a diagnosticului prenatal, DTD sunt adesea diagnosticate prenatal. Momentul optim pentru efectuarea rezecției la copii cu diagnostic prenatal prestabilit nu este definit. Studii recente relevă necesitatea tratamentului chirurgical – chistectomie la etapele precoce, deci la etape de stabilire diagnosticului, pentru a evita complicațiile în special ocluziile intestinale (învaginate).

Tratamentul DTD asimptomatice rămâne controversat. Comportamentul clinic al duplicațiilor este imprevizibil. Acestea tind să crească în dimensiuni treptat și pot provoca simptome și complicații importante care ar putea fi fatale, cum ar fi obstrucția, hemoragiile masive sau chiar un risc potențial de transformare malignă la vârsta adultă.

Excizia timpurie este asociată cu o morbiditate mai mică și o durată mai mică de spitalizare în comparație cu excizia la pacienții simptomatici. Există morbidități și complicații postoperatorii semnificative după rezecția DTD complicate, comparativ cu intervenția chirurgicală electivă în cazurile asimptomatice.

Excizia chistului solitar poate fi luată în considerare, dar dacă există o comunicare, uneori este necesară o rezecție a intestinului adiacent. Este important asigurarea intraoperatorie

changes in the fat of the surrounding mesentery. Duplications with ileal localization, near the ileocecal valve, can act as an invagination head, with ultrasonography being visualized as a cystic mass inside the invagination that urgently requires surgical treatment.

The prenatal ultrasonographic diagnosis of DTD shows the same signs as the postnatal examination: double-walled cystic formation and the presence of peristalsis. However, in prenatal ultrasound, the “double wall” is not always seen or may be partial and requires differential diagnosis with other cystic lesions, such as mesenteric, omental, ovarian and choledochal cysts. If it is possible to demonstrate the presence of peristalsis in the cyst wall, intestinal origin is required. It is suggested that MRI has additional value in the evaluation of fetal abdominal cysts.

CT is not performed evolutionarily for DTD assessment due to radiation and relatively limited response to investigations, slightly exceeding USG. CT can describe the location and extent of the cyst, as well as complications, associated abnormalities and anatomical relationship with adjacent structures, which do not differ much from USG. On CT, intestinal duplication manifests as a cystic mass with a thin wall and slight thickening of the adjacent intestinal wall. Intracystic hyperdensity may be observed due to bleeding or accumulated protein material. A thickened wall, air bubbles inside, and pericardial inflammation may indicate a complicated intestinal duplication of infection.

Main in the medical-surgical management of duplications of the digestive tract are the patient's condition, the location of the cyst, whether it involves one or more anatomical regions, whether its structure is cystic or tubular and whether it communicates with the adjacent intestinal lumen.

With the widespread availability of prenatal diagnosis, DTDs are often diagnosed prenatally. The optimal time for resection in children with a predetermined prenatal diagnosis is not defined. Recent studies reveal the need for surgical treatment – cystectomy at the early stages, so at the stages of diagnosis, to avoid complications, especially intestinal occlusions (invaginated).

The treatment of asymptomatic DTD remains controversial. The clinical behavior of duplications is unpredictable. They tend to increase in size gradually and can cause important symptoms and complications that could be fatal, such as obstruction, massive bleeding or even a potential risk of malignant transformation in adulthood.

Early excision is associated with a shorter morbidity and a shorter hospital stay compared to excision in symptomatic patients. There are significant postoperative morbidities and complications after complicated DTD resection, compared to elective surgery in asymptomatic cases.

Excision of the solitary cyst may be considered, but if there is communication, sometimes a resection of the adjacent bowel is required. It is important to ensure intraoperatively that the cyst is completely resected, as recurrences or malignant changes may occur [20].

Currently, minimally invasive surgery is becoming the elec-

că chistul este complet rezecat, deoarece pot apărea recurențe sau modificări maligne [20].

În prezent, chirurgia minim invazivă devine abordarea electivă și majoritatea chisturilor pot fi rezecate cu succes, fie toracoscopic, fie laparoscopic, atâta timp cât este disponibil un diagnostic imagistic exhaustiv [21].

### Concluzii

DTD sunt anomalii congenitale rare, care sunt localizate pe toate ariile tractului digestiv. Manifestările clinice variază în funcție de localizare. Ileonul prezintă cel mai frecvent implicat, care poate fi diagnosticat prenatal frecvent. Examenul ultrasonografic este metoda electivă pentru diagnosticarea duplicațiilor gastrointestinale. CT și RMN poate fi necesară pentru planificarea abordării chirurgicale complicate. Deși semnele ultrasonografice – perete dublu într-un chist este cel mai tipic pentru diagnosticul duplicației intestinale, constatările semnelor celor cinci straturi sau „configurația Y” a stratului muscular sunt caracteristici mai specifice. Chisturile complicate prezintă constatări imagistice atipice. Tratamentul chirurgical este electiv și indicat din cauza complicațiilor severe pe care le pot dezvolta. Diagnosticul este confirmat prin examenul histopatologic.

### Declarația de conflict de interese

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

### Contribuția autorilor

CB a avut o contribuție intelectuală semnificativă în interpretarea datelor și discutarea rezultatelor. Toți autorii au citit și aprobat versiunea finală a manuscrisului.

### Mulțumiri

Prezentarea cazului clinic a fost posibilă datorită diagnosticului corect și intervenirea chirurgicală la timp.

### Referințe / references

- Bhatti Z., Anderson M., Wasnik A. Complete gastric duplication in an adult with associated anomalies. *Clin. Imag.*, 2016; pp. 244-246.
- Hur J., Yoon C., Kim M., Kim O. Imaging features of gastrointestinal tract duplications in infants and children: from esophagus to rectum. *Pediatr. Radiol.*, 2007; 37: 691-699.
- Berrocal T., Hidalgo P., Gutiérrez J., De Pablo L., Rodríguez-Lemos R. Imagen radiológica de las duplicaciones del tubo digestivo. *Radiología*, 2004; 46: 282-292.
- Sharma S., Yadav A., Mandal A., Zaheer S., Yadav D., Samie A. Enteric duplication cysts in children: a clinicopathological dilemma. *J. Clin. Diagn. Res.*, 2015; 9: 8-11.
- Macpherson R. Gastrointestinal tract duplications: clinical, pathologic, etiologic, and radiologic considerations. *Radiographics*, 1993; 13: 1063-1080.
- Qi B., Beasley S., Williams A. Evidence of a common pathogenesis for foregut duplications and esophageal atresia with tracheo-esophageal fistula. *Anat. Rec.*, 2001; 264: 93-100.
- Ildstad S., Tollerud D., Weiss R., Ryan D., et al. Duplications of the alimentary tract. Clinical characteristics, preferred treatment, and associated malformations. *Ann. Surg.*, 1988; 208 (2).
- Okur M., Arslan M., Arslan S. et al. Gastrointestinal tract duplications in children. *Eur. Rev. Med. Pharmacol.*, 2014; 18: 1507-1512.
- Palacios A., De Vera M., Martínez-Escoriza J. Prenatal sonographic findings of duodenal duplication: case report. *J. Clin. Ultrasound*, 2013; 41: 1-4.
- Udiya A., Shetty G., Chauhan., Singhal S., Prabhu S. Multiple isolated enteric duplication cysts in an infant—a diagnostic dilemma. *J. Clin. Diagn. Res.*, 2016; 10: 15-16.

tive approach and most cysts can be successfully resected, either thoracoscopically or laparoscopically, as long as an exhaustive imaging diagnosis is available [21].

### Conclusions

DTDs are rare birth defects that are located in all areas of the digestive tract. Clinical manifestations vary by location. The ileum presents the most frequently involved, which can be diagnosed prenatally frequently. Ultrasonographic examination is the elective method for diagnosing gastrointestinal duplications. CT and MRI may be required to plan the complicated surgical approach. Although ultrasonographic signs – double wall in a cyst is the most typical for the diagnosis of intestinal duplication, the findings of the sign of the five layers or the “Y configuration” of the muscle layer are more specific features. Complicated cysts have atypical imaging findings. Surgical treatment is elective and indicated because of the severe complications it can develop. The diagnosis is confirmed by histopathological examination.

### Declaration of conflict of interest

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

### Authors' contribution

CB had a significant intellectual contribution in data interpretation and discussion of the results. All authors have read and approved the final version of the manuscript.

### Acknowledgment

The presentation of the clinical case was possible thanks to the correct diagnosis and timely surgical intervention.

11. Rasool N., Safdar C., Ahmad A., Kanwal S. Enteric duplication in children: clinical presentation and outcome. *Singapore Med. J.*, 2013; 54: 343-346.
12. Letelier AM, Barría CM, Beltrán MS, Marcelo A, Moreno C. Duplicación intestinal: Diagnóstico y treatment de una condición inusual. *Rev. Chil. Cir.*, 2009; 61: 171-175.
13. Erginel B., Soysal F., Ozbey H. *et al.* Chisturi de duplicare enterică la copii: o serie cu o singură instituție, cu patruzeci de pacienți în douăzeci și șase de ani. *World J. Surg.*, 2017; 41: 620-624.
14. Górecki W., Bogusz B., Zajac A., Soltysiak P. Rezecția asistată laparoscopic și laparoscopie a chisturilor de duplicare enterică la copii. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A*, 2015; 25: 838-840.
15. Di Serafino M., Mercogliano C., Vallone G. Evaluarea cu ultrasunete a chistului de duplicare enterică: semnătura intestinală. *J. Ultrasunete*, 2016; 19: 131-133.
16. Tong S., Pitman M., Anupindi S. Chist de duplicare enterică ileocecală: corelație radiologic-patologică. *Radiografie*, 2002; 22: 1217-1222.
17. Olajide A., Yisau A., Abdurasees N., Kashim I., Olaniyi A., Morohunfade A. Duplicații gastrointestinale: experiență la șapte copii și o recenzie a literaturii. *Saudi J. Gastroenterol.*, 2010; 16: 105-109.
18. Ribaux C., Meyer P. Adenocarcinom într-o duplicare ileală. *Ann Pathol*, 1995; 15: 443-445.
19. Liu R., Adler D. Chisturi de duplicare: diagnostic, management și rolul ultrasunetelor endoscopice. *Ultrasunete Endosc.*, 2014; 3: 152-160.
20. Patiño M., Bettolli M. Duplicări ale tractului alimentar la nou-născuți și copii: aspecte diagnostice și rolul tratamentului laparoscopic. *World J. Gastroenterol.*, 2014; 20: 14263-14271.
21. Scarpa A., Ram A., Soccorso G., Singh M., Parikh D. Experiență chirurgicală și puncte de învățare în gestionarea chisturilor de duplicare a foregutului. *Eur. J. Pediatr. Surg.*, 2017.

ARTICOL DE CERCETARE

## Crizele hipertensive în serviciile medicale de urgență: studiu retrospectiv analitic

Maia Toncoglaz<sup>1,2\*</sup>, Velayudhan Rahul Nochiparambil Unni<sup>1,2</sup>, Ciobanu Gheorghe<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Clinica Universitară de Medicină de Urgență, Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>2</sup>Clinica Universitară, Centrul Național de Asistență Medicală de Urgență Prespitalicească, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>3</sup>Catedra Urgențe medicale, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 07.09.2021

Acceptat pentru publicare: 14.09.2021

### Autorul corespondent:

Maia Toncoglaz, medic specialist în medicina de urgență  
Clinica Universitară de Medicină Urgentă  
Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova  
str. Toma Ciorba 1, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004  
e-mail: toncoglaz.m@mail.ru

RESEARCH ARTICLE

## Hypertensive crises in emergency medical services: analytical retrospective study

Maia Toncoglaz<sup>1,2\*</sup>, Velayudhan Rahul Nochiparambil Unni<sup>1,2</sup>, Ciobanu Gheorghe<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>University Clinic of Emergency Medicine, Institute of Emergency Medicine, Chisinau, Republic of Moldova;

<sup>2</sup>University Clinic of the National Center of Prehospital Emergency Medical Care, Chisinau, Republic of Moldova;

<sup>3</sup>Chair of the Emergency Medicine Department, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 07.09.2021

Accepted for publication: 14.09.2021

### Corresponding author:

Maia Toncoglaz, emergency physician specialist  
University Clinic of Emergency Medicine  
Institute of Emergency Medicine, Chisinau Republic of Moldova  
1, Toma Ciorba str., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004  
e-mail: toncoglaz.m@mail.ru

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

Incidența CH, UHT-E și UHT-C în populația Republicii Moldova în raport cu vârsta, sexul și severitatea hipertensiunii, precum și prevalența simptomelor însoțitoare și a tipurilor de leziuni ale organelor țintă asociate acesteia.

### Ipoteza de cercetare

Există o particularitate a factorilor de risc pentru urgențele hipertensive în populația Republicii Moldova în raport cu vârsta, sexul, manifestările clinice și afectarea organelor țintă.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

A fost demonstrată incidența factorilor de risc în CH, inclusiv UHT-C și UHT-E în populația Republicii Moldova. S-a demonstrat o predominare în structura CH a femeilor – 365 (57,9%) comparativ cu bărbații – 265 (42,8%). Pacienții tipici care au prezentat crize hipertensive au avut vârste cuprinse între 45-79 de ani, necomplianți la terapia antihipertensivă, care au abandonat supravegherea la nivelul medicinei primare, cu consum de alcool și forme rezistențe la tratamentul antihipertensiv, cu sindrom de rebound, precum și prezența bolilor renale și legate de sarcină.

### Rezumat

**Introducere.** Criza hipertensivă (CH) este definită ca având niveluri ale tensiunii arteriale sistolice  $\geq 180$  mmHg și/ sau niveluri ale tensiunii arteriale diastolice  $\geq 120$  mmHg și este de obicei observată la pacienții cu hipertensiune arterială

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

The incidence of HC, HTN-E and HTN-U in the population of the Republic of Moldova in relation to age, sex and severity of hypertension, as well as the prevalence of accompanying symptoms and types of end-organ damage associated with it.

### Research hypothesis

There is a peculiarity of risk factors for hypertensive emergencies in the population of the Republic of Moldova in relation to age, sex, clinical manifestations and target organ damage.

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

The incidence of risk factors in HC, including HTN-U and HTN-E has been demonstrated in the population of the Republic of Moldova. It was demonstrated that there is a predominance of the HC structure in women – 365 (57.9%) compared to men – 265 (42.8%). The typical patient who presented with hypertensive crisis was aged between 45-79, noncompliant with hypertensive therapy, lacking primary care, using alcohol, medications and presenting with antihypertensive withdrawal syndromes as well as renal and pregnancy-related diseases.

### Abstract

**Introduction.** Hypertensive crisis (HC) is defined as having levels of systolic blood pressure  $\geq 180$  mmHg and / or levels of diastolic blood pressure  $\geq 120$  mmHg and is usually seen in patients with essential hypertension and can lead to acute

esențială și poate duce la afectarea vasculară acută a organelor vitale. Obiectivul studiului reprezintă evaluarea incidenței factorilor de risc și a prezentării clinice a crizelor hipertensive în serviciile medicale de urgență în raport cu vârsta, sexul, durata și severitatea hipertensiunii, precum și prevalența simptomelor însoțitoare și a manifestărilor clinice.

**Material și metode.** Studiul a fost realizat în perioada ianuarie și mai 2020 și a inclus 630 de subiecți de ambele sexe, cu vârste cuprinse între 29-92 și diagnosticați cu crize hipertensive. Toți subiecții au fost împărțiți în două loturi: urgențe hipertensive comune (UHT-C) – 492 subiecți și urgențe hipertensive extreme (UHT-E) – 138 subiecți.

**Rezultate.** Subiecții de sex feminin au fost supra-reprezențați semnificativ comparativ cu subiecții de sex masculin (365–57,9% față de 265–42,1%,  $p = 0,001$ ). Vârsta medie a subiecților de sex masculin a fost de  $56,6 \pm 16,6$  ani, în timp ce vârsta medie a subiecților de sex feminin a fost de  $68,4 \pm 12,6$  ani. Majoritatea subiecților aparțineau grupei de vârstă de 46-69 (86,2%) ani, inclusiv – 88,4% cu UHT-C și 78,3% cu UHT-E. Urgențele hipertensive comune au fost semnificativ mai frecvente comparative cu urgențele hipertensive extreme (78,1% față de 21,9%,  $p < 0,0001$ ). Presiunea arterială medie la subiecții cu criză hipertensivă a fost de  $216,86 \pm 24,7 / 122,16 \pm 17,6$  mmHg.

**Concluzii.** UHT-C au fost semnificativ mai frecvente decât UHT-E (78,1% vs. 21,9%,  $p < 0,0001$ ). Manifestările clinice ale UHT-E au fost: dificultăți de respirație (45,0%), dureri toracice (37,6%), dispnee (35,5%), deficit neurologic (29,4%), cefalee (28,8%), palpitație (27,9%), aritmii (21,1%) și vederea încețoșată (19,7%). Din totalul de 138 de pacienți cu UHT-E, 21,1% au avut un singur organ țintă implicat, 42,8% au avut două organe implicate, în timp ce 16,7% au avut trei organe țintă implicate sub formă de ISNC, ISCV și IR și 19,6% au avut implicarea a mai mult de trei organe țintă.

**Cuvinte cheie:** criză hipertensivă, urgențe hipertensive comune, urgențe hipertensive extreme.

## Introducere

Organizația Mondială a Sănătății subliniază că bolile cardiovasculare reprezintă aproximativ 17 milioane de decese pe an, iar complicațiile cauzate de hipertensiunea arterială reprezintă 9,4 milioane dintre aceste decese [8, 9]. Criza hipertensivă este una dintre complicațiile acute majore ale hipertensiunii, care duce la o internare de urgență la spital [10, 11]. Un articol de sinteză pe această temă arată că prevalența și caracteristicile pacienților cu crize hipertensive s-au schimbat în ultimele patru decenii [37]. Cu toate acestea, morbiditatea și mortalitatea sunt încă semnificative [16]. Versiunile anterioare ale orientărilor americane [43] și europene [44] defineau hipertensiunea arterială ca valori ale TA  $\geq 140/90$  mmHg. JNC VII a introdus termenul de prehipertensiune pentru a defini subiecții cu TA între 120-139 și / sau 80-89 mm Hg [10]. Termenul se baza pe conceptul că probabilitatea riscul de apariție a hipertensiunii arteriale la acești subiecți este foarte mare, apropiindu-se de 85-90% [3, 42].

vascular damage of vital organs. Objective of the study is to evaluate the incidence of risk factors and clinical presentation of hypertensive crises in emergency medical services in relation to age, sex, duration and severity of hypertension, as well as the prevalence of accompanying symptoms and clinical manifestations.

**Material and methods.** The study was conducted between January and May 2020 and included 630 subjects of both sexes, aged 29-92, and diagnosed with hypertensive crisis. All subjects were divided into two groups: hypertensive urgencies (HTN-U) – 492 subjects and hypertensive emergencies (HTN-E) -138 subjects.

**Results.** Female subjects were significantly over-represented compared to male subjects (365–57.9% vs. 265–42.1%,  $p=0.001$ ). The average age of the male subjects was  $56,6 \pm 16,6$  years, while the female subjects' average age was  $68,4 \pm 12,6$  years. The majority of subjects belonged to the age group of 46-69 (86.2%) years of age – 88.4% HTN-U and 78.3% HTN-E. Hypertensive urgencies were significantly more common than emergencies (78,1% vs. 21,9%,  $p < 0.0001$ ). The average blood pressure in subjects with hypertensive crisis was  $216.86 \pm 24.7 / 122.16 \pm 17.6$  mmHg.

**Conclusions.** HTN-U were significantly more common than HTN-E (78,1% vs. 21,9%,  $p < 0.0001$ ). Clinical manifestations of HTN-E was shortness of breath (45.0%), chest pain (37.6%), dyspnea (35.5%), neurological deficit (29.4%), headache (28.8%), palpitation (27.9%), arrhythmias (21.1%) and blurring of vision (19.7%). Out of the total 138 patients with HTN-E, 21.1% had only one target organ involved, 42.8% had two organs involved, whereas 16.7% had three target organs involved in the form of CNSI, CVI and RI and 19.6% had more than three target organ involvement.

**Key words:** hypertensive crisis, hypertensive urgencies, hypertensive emergencies

## Introduction

The World Health Organization points out that cardiovascular diseases account for approximately 17 million deaths per year, and complications from hypertension account for 9.4 millions of these deaths [8, 9]. Hypertensive crisis is one of the major acute complications of hypertension, resulting in an emergency admission to the hospital [10, 11]. A review article on the subject shows that the prevalence and characteristics of patients with hypertensive crisis have changed in the last four decades [37]. However, morbidity and mortality are still significant [16]. Previous versions of both American [43] and European [44] guidelines defined hypertension with BP values  $\geq 140/90$  mmHg. The JNC VII introduced the term pre-hypertension to define subjects with BP between 120-139 and/or 80-89 mm Hg [10]. The term was based on the concept that the residual risk for developing hypertension among these subjects was very high, approaching 85-90% [3, 42].

In its current version, the European guidelines maintain



În versiunea sa actuală, orientările europene mențin aceeași clasificare a categoriilor TA conținute în documentele anterioare [44]. Hipertensiunea arterială continuă să fie definită ca TA mai mare de 140/90 mmHg, cu pacienții hipertensivi împărțiți în trei grade (gradele 1, 2 sau 3), în funcție de amploarea creșterii TA. Conform nivelurilor de presiune, hipertensiunea a fost clasificată ca: ușoară sau de gradul 1 (tensiunea arterială 140-159 / 90-99 mmHg); moderată sau de gradul 2 (tensiune arterială 160-179 / 100-109 mmHg); și severă sau de gradul 3 (tensiunea arterială  $\geq 180/110$  mmHg).

Prevalența generală a hipertensiunii arteriale la adulți este de aproximativ 30-45%, cu o prevalență globală standardizată în funcție de gen de 24% și 20%, respectiv, la bărbați și femei [22, 24]. Potrivit sarcinii globale a maladiilor, hipertensiunea arterială (HTA) este una dintre cele mai mari cauze de morbiditate și mortalitate din întreaga lume [15]. Conform constatărilor JNC-8, prevalența hipertensiunii arteriale în populația generală este de 30-49%, crescând treptat odată cu vârsta [48]. Anual, există peste 17 milioane de decese din cauza bolilor cardiovasculare la nivel mondial, dintre care 9,4 milioane sunt atribuite creșterii tensiunii arteriale [45, 47]. Hipertensiunea arterială reprezintă, de asemenea, aproximativ 57 de milioane de ani de viață ajustați pentru dizabilitate, ceea ce reprezintă aproximativ 3,7% din totalul anilor de viață ajustați [45]. Povara mare a bolii legată de hipertensiunea arterială a motivat Organizația Mondială a Sănătății și Adunarea Mondială a Sănătății să solicite o reducere cu 25% a hipertensiunii arteriale până în 2025 [25]. Hipertensiunea este principalul factor de risc al bolilor coronariene, accidentului vascular cerebral ischemic și hemoragic. Hipertensiunea este factorul major al complicațiilor cardiace, accidentelor vasculare cerebrale, bolilor de inimă, insuficienței renale, orbirii, inclusiv morții premature și dizabilității [2].

În Republica Moldova, conform rezultatelor studiului CINDI, prevalența hipertensiunii arteriale la persoanele cu vârste cuprinse între 25 și 64 de ani este de aproximativ 30% [34], dar numărul cazurilor înregistrate conform statisticilor naționale este mult mai mic. Conform datelor OMS, doar 60% dintre pacienții hipertensivi știu că au hipertensiune, 39% dintre cei care știu primesc tratament și doar 10% dintre aceștia sunt sub control terapeutic, ceea ce înseamnă că din cei 792152 de adulți hipertensivi din Republica Moldova, doar 475291 știu că au hipertensiune, dintre care doar 185364 primesc tratament antihipertensiv și doar 18536 dintre aceștia sunt sub control terapeutic.

Conform JNC 7 din 2003 și a Ghidului ACC / AHA 2017, criza hipertensivă este definită ca o creștere acută a tensiunii arteriale sistolice (TAs)  $>180$  mmHg sau a tensiunii arteriale diastolice (TAd)  $>120$  mm Hg [19]. Cu toate acestea, este posibil ca nivelul absolut al tensiunii arteriale să nu fie la fel de important ca rata de creștere. Se estimează că aproximativ 1-3% dintre pacienții cu hipertensiune arterială dezvoltă la un moment dat o criză hipertensivă (Deshmukh 2011). JNC 8 nu a făcut nicio modificare în definiție. Afectarea organelor țintă poate fi definită ca afectarea acută și disfuncția rezultantă a ochilor (constatări ale fundoscopiei, cum ar fi hemoragiile,

the same classification of BP categories contained in previous documents [44]. Hypertension continues to be defined as BP greater than 140 / 90 mmHg, with hypertensive patients divided into three categories (grades 1, 2, or 3), depending on the magnitude of BP elevation. According to the pressure levels, hypertension was classified as: mild or grade 1 (blood pressure 140-159 / 90-99 mmHg); moderate or grade 2 (blood pressure 160-179/100-109 mmHg); and severe or grade 3 (blood pressure  $\geq 180/110$  mmHg).

The overall prevalence of hypertension in adults is around 30-45%, with a global age-standardized prevalence of 24% and 20% in men and women, respectively [22, 24]. According to the Global Burden of Disease, Hypertension (HTN) is one of the biggest causes of morbidity and mortality across the world [15]. According to the findings of JNC-8, the prevalence of hypertension in the general population is 30-49%, gradually increasing with age [48]. Annually, there are over 17 million deaths due to cardiovascular disease worldwide, of which 9.4 million are attributed to increased blood pressure [45, 47]. Hypertension also accounts for about 57 million disability-adjusted life years which is about 3.7% of total adjusted life years [45]. The high disease burden related to hypertension has resulted in the World Health Organization and World Health Assembly to call for a 25% reduction in uncontrolled hypertension by 2025 [25]. Hypertension is the primary risk factor of coronary heart disease, ischemic and hemorrhagic stroke. Hypertension is major contributor of cardiac complications, stroke, heart diseases, kidney failure, blindness, including premature death and disabilities [2].

In the Republic of Moldova, according to the results of the CINDI study, the prevalence of hypertension in people aged 25 to 64 is about 30% [34], but the number of cases registered according to national statistics is much lower. According to WHO data, only 60% of hypertensive patients know that they have hypertension, 39% of those who know receive treatment, and only 10% of them are under therapeutic control, meaning that of the 792,152 hypertensive adults in the Republic of Moldova, only 475,291 know that they have hypertension, of which only 185,364 receive antihypertensive treatment and only 18,536 of them are under therapeutic control.

According to the 2003 JNC 7 and to the ACC/AHA Guideline 2017, hypertensive crisis is defined as an acute elevation of systolic blood pressure (SBP)  $>180$  mmHg or diastolic blood pressure (DBP)  $>120$  mm Hg [19]. However, the absolute level of blood pressure may not be as important as the rate of increase. It is estimated that approximately 1-3% of patients with hypertension develops hypertensive crisis at some point (Deshmukh 2011). JNC 8 has not made any changes in the definition. Target organ damage can be defined as the acute damage and resulting dysfunction of the eyes (fundoscopy findings, such as hemorrhages, exudates, or papilledema), the brain (hypertensive encephalopathy), the heart (acute pulmonary edema), or the kidneys (acute renal failure) [4, 5].

Complications of increased blood pressure account for 45% of all heart disease deaths and 51% of all stroke related deaths [8]. Blood pressure has a continuous relationship with

exudatele sau edemul papilei), creierului (encefalopatie hipertensivă), inimă (edem pulmonar acut, IMA) sau rinichi (insuficiență renală acută) [4, 5].

Complicațiile creșterii tensiunii arteriale reprezintă 45% din totalul deceselor cauzate de boli de inimă și 51% din toate decesele legate de accidentele vasculare cerebrale [8]. Hipertensiunea arterială are o relație continuă cu apariția accidentului vascular cerebral, a infarctului miocardic, a insuficienței cardiace, a bolilor arterelor periferice și a bolii renale în stadiu final [7]. CH este o patologie clinică severă în care o creștere bruscă a tensiunii arteriale poate duce la leziuni vasculare acute ale organelor vitale, astfel încât detectarea în timp util, evaluarea și tratamentul adecvat sunt cruciale pentru protejarea funcției organelor țintă, ameliorarea simptomelor, reducerea complicațiilor și îmbunătățirea prognosticului clinic [27, 31]. UHT-E sunt definite ca creșteri severe ale TA (>180/120 mm Hg) asociate cu dovezi ale deteriorării organelor țintă noi sau agravarea celor existente [30]. Rata de deces la un an asociată urgențelor hipertensive extreme este > 79%, iar supraviețuirea medie este de 10,4 luni dacă urgența nu este tratată [28]. UHT-C este definită ca TA necontrolată fără afectarea sau deteriorarea organelor țintă [20]. Prezentările clinice specifice a urgențelor hipertensive includ hipertensiunea arterială malignă, encefalopatia hipertensivă, hemoragia cerebrală, accidentul vascular cerebral acut, sindromul coronarian acut, edemul pulmonar cardiogen, aneurismul / disecția de aortă, feocromocitomul, preeclampsia severă și eclampsia și microangiopatia trombotică hipertensivă cu hemoliză [29]. În ciuda definiției clare, abordarea crizei hipertensive este controversată și depinde în primul rând de un diagnostic corect și de dificultăți în evaluarea și diferențierea subcategoriilor [22]. UHT-C și UHT-E ar trebui să fie diferențiate de o pseudo-criză hipertensivă, care se caracterizează printr-o creștere tranzitorie a tensiunii arteriale în timpul evenimentelor dureroase sau emoționale, cum ar fi cefaleea, vertijul, anxietatea sau sindromul de panică. La pacienții care suferă de pseudo-crise, indiferent de nivelurile tensiunii arteriale, nu există nici dovezi ale leziunilor acute ale organelor țintă, nici ale unei amenințări imediate asupra prognosticului vital, atunci când pacientul este evaluat prin mijloace obișnuite (anamneză, examen fizic, fundoscopie, teste biochimice, electrocardiografie, radiografie toracică și tomografie computerizată a creierului) [21, 22]. Aceștia sunt de obicei pacienți hipertensivi, care, deși sunt sub tratament, nu sunt controlați și, prin urmare, sunt direcționați către unitatea de urgență a unui spital. Acești pacienți sunt oligosimptomatici sau asimptomatici, dar nivelul tensiunii arteriale este foarte ridicat. Este important de remarcat faptul că, în aceste cazuri, sunt necesare noi consultații medicale și reevaluări [46].

Un alt grup de pacienți hipertensivi pot avea o creștere a tensiunii arteriale tranzitorie cauzată de orice eveniment emoțional, dureros sau inconfortabil, cum ar fi migrena, vertijul, durerile de cap vasculare, durerile de origine musculo-scheletale și manifestări ale tulburărilor de panică care caracterizează o pseudo-criză hipertensivă [40].

Din aceste considerente ne-am propus evaluarea inciden-

the occurrence of stroke, myocardial infarction, heart failure, peripheral artery disease, and end stage renal disease [7]. HC is a severe clinical condition in which a sudden increase in arterial blood pressure can lead to acute vascular damage of vital organs, so timely detection, evaluation and adequate treatment are crucial to protect target organ function, ameliorate symptoms, reduce complications, and improve clinical outcomes [27, 31]. HTN-E are defined as severe elevations in BP (>180 / 120 mm Hg) associated with evidence of new or worsening target organ damage [30]. The 1-year death rate associated with hypertensive emergencies is >79%, and the median survival is 10.4 months if the emergency is left untreated [28]. HTN-U is defined as uncontrolled BP without failure or damage to the target organ [20]. Specific clinical presentations of hypertensive emergencies include malignant hypertension, hypertensive encephalopathy, cerebral hemorrhage, acute stroke, acute coronary syndrome, cardiogenic pulmonary edema, aortic aneurysm/dissection, pheochromocytoma and severe preeclampsia and eclampsia and hypertensive thrombotic microangiopathy with hemolysis and thrombocytopenia [29]. Despite the clear definition, the approach to hypertensive crisis is controversial and primarily depends on a correct diagnosis and difficulties in assessment and differentiation of the subcategories [22]. HTN-U and HTN-E should be distinguished from a hypertensive pseudo crisis, which is characterized by a transient elevation of the blood pressure during painful or emotional events, such as headache, rotational dizziness, anxiety, or panic syndrome. In patients experiencing a pseudo crisis, regardless of blood pressure levels, neither evidence of acute target-organ lesions nor an immediate life threat exists, when the patient is assessed through usual means (anamnesis, physical examination, fundoscopy, biochemical tests, electrocardiography, chest X-ray, and computerized tomography of the brain) [21, 22]. These are usually hypertensive patients, who, although under treatment, are not controlled, and are, therefore, referred to the emergency unit of a hospital. These patients are oligosymptomatic or asymptomatic, but their blood pressure levels are very elevated. It is worth noting that, in these cases, new medical counseling and a reassessment are required [46].

Another group of hypertensive patients may have a transient blood pressure elevation caused by any emotional, painful, or uncomfortable event, such as migraine, vertigo, vascular headaches of muscle-skeletal origins, and manifestations of panic disorder which also characterize a hypertensive pseudo crisis [40]. Objective of the study is to evaluate the incidence of risk factors and clinical presentation of hypertensive crises, as well as the prevalence of accompanying symptoms and clinical manifestation in the emergency medical services in relation to age, sex and severity of hypertension.

### Material and methods

The study was conducted from January to May 2020 and included 630 subjects of both sexes, aged 29-92 with a diagnosis of hypertensive crises. The aforementioned study was based on the evaluation of 693 EMS statistical forms (SF no. 110 / e

ței factorilor de risc și a prezentării clinice a crizelor hipertensive, precum și prevalența simptomelor însoțitoare și a manifestărilor clinice în serviciile medicale de urgență în raport cu vârsta, sexul și severitatea hipertensiunii arteriale.

### Material și metode

Studiul a fost realizat în perioada ianuarie – mai 2020 și a inclus 630 de subiecți de ambele sexe, cu vârste cuprinse între 29 și 92 de ani, cu un diagnostic de criză hipertensivă. Studiul menționat anterior s-a bazat pe evaluarea a 693 de formulare statistice (FS nr. 110 / e Aprobate de MSM și PS prin ordinul nr. 1079 din 30.12.2016) ale pacienților cu CH. După examinarea tuturor formularelor statistice, 630 de pacienți care îndeplineau criteriile au fost incluși în studiu și au fost confirmați clinic, rata de răspuns a fost de 90,9%. Toți subiecții au fost împărțiți în două grupuri: UHT-C (492 subiecți) și UHT-E (138 subiecți). Pacienții cu UHT-E au fost mai în vârstă ( $p < 0,001$ ) și au avut un stil de viață mai sedentar decât cei cu UHT-C. Pentru definirea CH au fost utilizate criteriile propuse de JNC 7 [10]. În DMU toți pacienții au fost supuși examinării fizice și testelor de diagnostic după semnarea unui formular de consimțământ informat, aprobat anterior de comitetul de cercetare în domeniul eticii. Din fișa medicală a pacientului a fost stabilit istoricul de diabet zaharat diagnosticat de medic (DZ), al bolii renale cronice (BCR), al bolii ischemice ale inimii (CI) și al accidentului vascular cerebral.

Vârsta medie a pacienților incluși în studiu a fost de  $58,5 \pm 27,7$  ani, incluzând 365 (57,9%) femei cu vârsta medie de  $68,4 \pm 12,6$  ani și 265 (42,1%) bărbați cu vârsta medie de  $56,6 \pm 16,6$  ani. Pentru a studia mortalitatea și morbiditatea populației prin crize hipertensive, au fost analizate și rapoartele statistice ale MSM și PS pentru perioada 2014-2020 (FS nr. 30-sănătate, FS nr. 12-sănătate). UHT-C și UHT-E au fost clasificate pe baza implicării organelor țintă la prezentare. O UHT-E a fost diferențiată de o UHT-C în baza istoricului clinic, a examenului fizic și a testelor diagnostice relevante (teste de sânge, radiografie toracică, electrocardiogramă, fundoscopie și tomografie). Toate cazurile în care creșterea tensiunii arteriale a fost asociată cu unul sau mai multe tipuri de leziuni acute sau în curs de desfășurare a organelor țintă au fost clasificate ca urgențe hipertensive extreme, cu codurile lor corespunzătoare conform Clasificării Internaționale a Maladiilor – revizia a 10-a, prezentate în Tabelul 1.

În absența implicării organelor țintă, toate cazurile de criză hipertensivă au fost considerate urgențe hipertensive comune. O anchetă de introducere a datelor a fost concepută pentru a introduce informațiile clinice ale fiecărui pacient.

Analiza statistică a rezultatelor obținute a fost realizată folosind pachetul de științe sociale (SPSS 19.0) și versiunea Microsoft Excel 2010. Intervalele de încredere au fost calculate la nivelul de 95%. O valoare a lui  $p$  sub 0,05 a fost considerată semnificativă statistic. Variabilele continue au fost exprimate ca medie  $\pm$  DS. Variabilele demografice și factorii de risc au fost, de asemenea, analizați în termeni de frecvență și procente. Pentru a compara caracteristicile pacienților cu UHT-C cu cele ale pacienților cu UHT-E, testul  $t$  Student a fost utilizat

Approved by MHL and SP by order no. 1079 of 30.12.2016) of patients with HC, so the response rate is 90.9%. After examining all the records, 630 patients who met the criteria were included in the study and were clinically confirmed. All subjects were divided into two groups: HTN-U (492 subjects) and HTN-E (138 subjects). Patients with HTN-E were older ( $p < 0.001$ ) and lead a more sedentary lifestyle, than those with HTN-U. The criteria proposed by the Seventh Joint National Committee were used for the definition of HC [10]. All patients underwent physical examination and diagnostic tests after signing an informed consent form, previously approved by the ethics research committee. A history of physician-diagnosed diabetes mellitus (DM), chronic kidney disease (CKD), ischemic heart disease (IHD), DM and stroke was noted from the patient's medical record file.

The mean age of the patients included in the study was  $58.5 \pm 27.7$  years, including 365 (57.9%) women with a mean age of  $68.4 \pm 12.6$  years and 265 (42.1%) men with a mean age of  $56.6 \pm 16.6$  years. In order to study the mortality and morbidity of the population by hypertensive crises, the statistical reports of MHL and SP were also analyzed for the period 2014-2020 (SR no. 30-health, ST no. 12-health). HTN-U and HTN-E were classified based on the involvement of target organs at presentation. A HTN-E was distinguished from a HTN-U on the basis of clinical history, physical examination, and relevant diagnostic tests (blood test, chest x-ray, electrocardiogram, fundoscopy and CT scan). All cases in which blood pressure elevation was associated with 1 or more types of acute or ongoing target-organ lesions were classified as hypertensive emergencies, with their respective codes according to the International Classification of Diseases – ICD 10-th revision, shown in Table 1.

In the absence of target organ involvement, all cases of hypertensive crisis were considered hypertensive urgencies. A special data entry sheet was designed to enter the clinical information of each patient.

Statistical analysis of the results obtained was performed using the Social Science Package (SPSS 19.0) and the Microsoft Excel 2010 version. The confidence intervals were calculated at the level of 95%. A  $p$  value below 0.05 was considered statistically significant. Continuous variables were expressed as mean  $\pm$  SD. Demographic variables and risk factors were also analyzed in terms of frequency and percentage. In order to compare the characteristics of the patients with HTN-U with those of patients with HTN-E, the Student  $t$  test was used for the quantitative variables, and the " $\chi^2$ " and proportional tests were used for the qualitative variables.

### Results

Out of 630 patients, 265 (42.8%) were male and 365 (57.9%) were female and the mean age of the patients at the time of HC was  $58.5 \pm 27.7$  years (Table 2). Age distribution of the patients with hypertensive crises are shown in Figure 1.

The age distribution of patients with HC showed that overall about 86.2 % of patients were in the 46-79 age group, 7.8 % patients were in the 29- 45 age group, and 6.2% of patients

**Tabelul 1.** Situații caracterizate ca urgențe hipertensive extreme și codurile respective în conformitate cu Codul Internațional al Maladiilor (CIM 10).

**Table 1.** Situations characterized as hypertensive emergencies and their respective codes according to the International Code of Diseases (ICD 10).

№	Diagnostic <i>Diagnostic</i>	CIM <i>ICD</i>
1	Encefalopatie hipertensivă <i>Hypertensive encephalopathy</i>	I.67.4
2	Ictus <i>Stroke</i>	I.64
3	Accident vascular ischemic <i>Ischemic stroke</i>	I.63
4	Hemoragie intracerebrală (accident vascular hemoragic) <i>Intracerebral hemorrhage (hemorrhagic stroke)</i>	I.61
5	Hemoragie subarahnoidiană <i>Subarachnoid hemorrhage</i>	I.60
6	Edem pulmonar acut (EPA) <i>Acute pulmonary edema (APE)</i>	J.81
7	Insuficiență cardiacă congestivă (ICC) <i>Congestive heart failure (CHF)</i>	I.50
8	Insuficiență de ventricul stâng (IVS) <i>Left ventricular failure (LVF)</i>	I.50.1
9	Disecție de aortă <i>Dissection of aorta</i>	I.71
10	Infarct miocardic acut <i>Acute myocardial infarction (AMI)</i>	I.21 / I.22 / I.23
11	Angină pectoral instabilă <i>Unstable angina</i>	I.20 / I.24
12	Insuficiență renală în progresie <i>Progressive renal failure</i>	N.17 / N.19
13	Eclampsie <i>Eclampsia</i>	O.14 / O.15
14	Glomerulonefrită acută <i>Acute glomerulonephritis</i>	N.00 / N.05

Notă CIM – Clasificarea internațională a maladiilor

Note: ICD – International Code of Diseases

pentru variabilele cantitative, iar testele „ $\chi^2$ ” și proporționale au fost utilizate pentru variabilele calitative.

## Rezultate

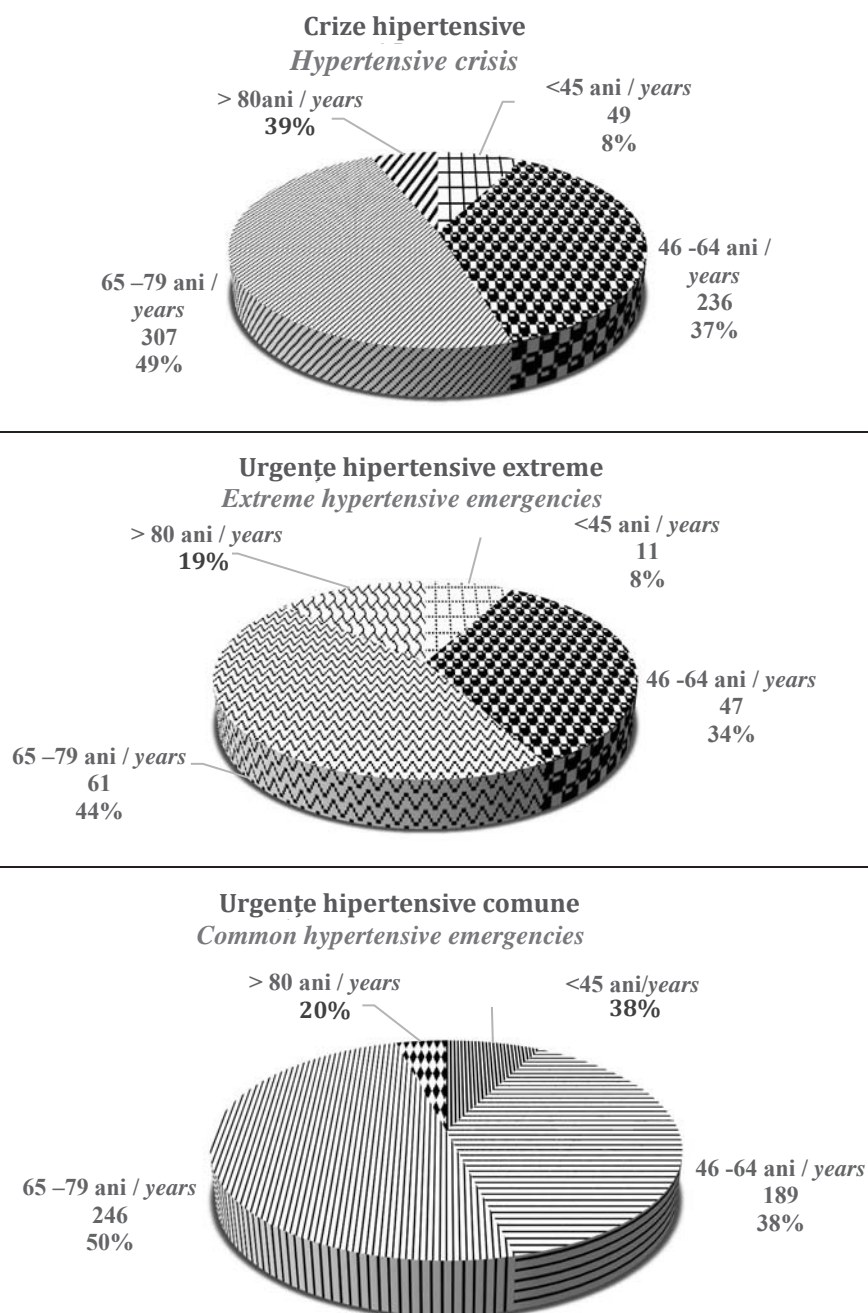
Din 630 de pacienți, 265 (42,8%) au fost bărbați și 365 (57,9%) femei, iar vârsta medie a pacienților la momentul CH a constituit  $58,5 \pm 27,7$  ani. Distribuția în funcție de vârstă a pacienților cu crize hipertensive este prezentată în Figura 1.

Distribuția în funcție de categoria vârstă a pacienților cu CH ne-a demonstrat că, în general, aproximativ 86,2% dintre pacienți au fost în categoria de vârstă 46-79, 7,8% din pacienți în grupa de vârstă 29-45 și 6,2% dintre pacienți aveau peste 80 de ani. Distribuția în funcție de vârstă a pacienților cu UHT-C a arătat că cele mai afectate categorii de vârstă au fost 70-79 ani – 246 (50,0%), 46-69 ani – 189 (38,4%), 20 (4,1%) au avut peste 80 de ani, și 38 (7,7%) au avut vârsta sub 45 de ani. Distribuția în funcție de vârstă a pacienților cu UHT-E a demonstrat că cele mai afectate categorii de vârstă au fost 70-79 ani 61 (44,2%), 46-69 ani 47 (34,1%), în timp ce peste 80 ani au fost 19 (13,8%) și 11 (8,0%) au avut vârsta sub 45 de ani.

were over 80 years old. The age distribution of patients with HTN-U showed that the most affected age categories were 70-79 years – 246 (50.0%), 46-69 years – 189 (38.4 %), 20 (4.1%) were over 80 years old, and 38 (7.7%) were under 45. Age distribution of patients with HTN-E showed that the most affected age categories were 70-79 years 61 (44.2 %), 46-69 years 47(34.1%), while were 19 (13.8%) were over 80 and 11 (8.0%) were under 45.

Descriptive characteristics of the study population are shown in Table 2. The age range of the study group was 29-92 years. 492 patients (78.1%) had HTN-U and 138 patients (21.9%) had HTN-E. The mean age was  $62.2 \pm 16.5$  years in HTN-E group and  $62.8 \pm 17.8$  years in HTN-U group.

In HTN-E group of patients, 67(25.3%) were male and 71 (19.4%) were female. In the HTN-U group of patients, 198 (40.2%) were male and 294 (59.8%) were female. Female subjects were significantly over – represented compared to male subjects (365-57.9% vs. 265 – 42.1%,  $p < 0.001$ ). The average age of male subjects was  $56,6 \pm 16,6$  years, while female subjects' average age was  $68,4 \pm 12,6$  years ( $p < 0.0001$ ). Most



**Fig. 1** Distribuția în funcție de categoria de vârstă a pacienților cu criză hipertensivă.  
*Fig. 1* Age distribution of the patients with hypertensive crises.

Caracteristicile descriptive ale lotului de studiu sunt prezentate în Tabelul 2. Intervalul categoriilor de vârstă al lotului de studiu a fost cuprins între 29-92 de ani. 492 pacienți (78,1%) au avut UHT-C și 138 pacienți (21,9%) au avut UHT-E. Vârsta medie a fost de  $62,2 \pm 16,5$  ani în grupul UNT-E și  $62,8 \pm 17,8$  ani în grupul UHT-C.

În grupul de pacienți cu UHT-E, 67 (25,3%) a bărbați și 71 (19,4%) femei. În grupul de pacienți cu UHT-C, 198 (40,2%) au fost bărbați și 294 (59,8%) femei. Subiecții de sex feminin au fost supra-reprezențați semnificativ comparativ cu subiecții de sex masculin (365-57,9% față de 265-42,1%,  $p < 0,001$ ).

subjects belonged to the 46-79 age group (86.2%) with 78.3% HTN-E and 88.4% HTN-U. HTN-U were significantly more common than HTN-E (78,1% vs. 21,9%,  $p < 0.0001$ ).

Of the HC patients included in the study, the incidence of different risk factors was as follows: physical inactivity (86.7%), history of HTN (84.6%), smoking (63.3), alcohol use (48.7%), obesity (44.2%) and diabetes mellitus (23.8%). The incidence of different risk factors in HTN-E patients showed hypertension (86.2%), physical inactivity (71.1%), alcohol use (55.8%), obesity (55.1%), diabetes mellitus (30.4%) and 28.3% smoking (69.1%). The major risk factors in HTN-

**Tabelul 2.** Caracteristicile descriptive ale lotului de studiu, medie  $\pm$  DS sau număr (%).**Table 2.** Descriptive characteristics of the study population, mean  $\pm$  SD or number (%).

Indicatori <i>Indicators</i>	Crize hipertensive <i>Hypertensive crisis</i> (total=630)	Urgențe hipertensive extreme <i>Extreme hypertensive emergencies</i> (n=138)	Urgențe hipertensive comune <i>Common hypertensive emergencies</i> (n=492)	p
Bărbați <i>Men</i>	265 (42,1%)	57 (41,3%)	208 (42,3%)	ns
Vârsta medie <i>Mean age</i>	56,6 $\pm$ 16,6	60,4 $\pm$ 12,8	52,8 $\pm$ 16,4	<0,05
Femei <i>Women</i>	365 (57,9%)	81 (58,7%)	284 (57,7%)	ns
Vârsta medie <i>Mean age</i>	68,4 $\pm$ 12,6	66,2 $\pm$ 20,2	70,6 $\pm$ 18,4	<0,05
Ambele sexe <i>Both sexes</i>	630 (100%)	138 (21,9%)	492 (78,1%)	<0,001
Vârsta medie <i>Mean age</i>	58,5 $\pm$ 27,7	62,2 $\pm$ 16,5	54,7 $\pm$ 17,4	<0,001
Factori de risc // <i>Risk factors</i>				
Consum de alcool <i>Alcohol use</i>	307 (48,7%)	77 (55,8%)	230 (46,5%)	<0,05
Fumatul <i>Smoking</i>	398 (63,3%)	95 (69,1%)	303 (61,6%)	<0,05
Diabetul zaharat <i>Diabetes mellitus</i>	145 (23,8%)	42 (30,4%)	103 (20,9%)	<0,001
Obezitate <i>Obesity</i>	278 (44,2%)	76 (55,1%)	202 (41,1%)	<0,001
Sedentarism <i>Physical inactivity</i>	546 (86,7%)	98 (71,1%)	448 (91,1%)	<0,0001
Istoric de HTA <i>History of HTN</i>	533 (84,6%)	119 (86,2%)	414 (84,2%)	ns
TAs la prezentare (mmHg) <i>SBP at presentation (mmHg)</i>	216,36 $\pm$ 24,7	234,47 $\pm$ 28,9	198,22 $\pm$ 20,5	<0,001
TAd la prezentare (mmHg) <i>DBP at presentation (mmHg)</i>	120,16 $\pm$ 17,6	120,86 $\pm$ 19,5	119,24 $\pm$ 15,7	ns
Utilizare de medicamente regulat <i>Regular medication use</i>	229 (36,4%)	45 (32,6%)	197 (40,1%)	<0,001
Abandonul tratamentului <i>Stop medication</i>	304 (48,3%)	86 (62,3%)	218 (44,3%)	<0,001
Hipertensiune arterială (HTA – 533) // <i>Arterial hypertension (HTN – 533)</i>				
HTA, grad I HTN, stage I	63 (11,8%)	13 (9,4%)	50 (10,2%)	ns
HTA, grad II HTN, stage II	189 (35,5%)	59 (42,7%)	130 (26,4%)	<0,0001
HTA, grad III HTN, stage III	281 (52,7%)	47 (34,1%)	234 (47,6%)	<0,001

Notă / *Note*: HTA – hipertensiune arterială / HTN–Hypertension, Tas – tensiune arterială sistolică / SBP – *Systolic blood pressure*, TAd – tensiune arterială diastolică / DBP – *Diastolic blood pressure*.

ns – nesemnificativ / *non significant*.

Vârsta medie a subiecților de sex masculin a fost de 56,6  $\pm$  16,6 ani, în timp ce vârsta medie a subiecților de sex feminin a fost de 68,4  $\pm$  12,6 ani ( $p < 0,0001$ ). Majoritatea subiecților aparțineau grupei de vârstă 46-79 (86,2%), inclusiv 78,3% în UHT-E și 88,4% în UHT-C. UHT-C au fost semnificativ mai frecvente comparativ cu UHT-E (78,1% vs. 21,9%,  $p < 0,0001$ ).

Dintre pacienții cu CH incluși în studiu, incidența factorilor de risc a fost următoarea: inactivitatea fizică (86,7%), istoricul

U were: physical inactivity (91.1%), hypertension (84.2%), smoking (61.6%), alcohol use (41.1%), obesity (41.1%) and diabetes mellitus (20.9%).

The data showed that patients with HTN-E were older than patients with a HTN-U (62.2 $\pm$ 16.45 versus 54.7 $\pm$ 17.4 years,  $p < 0.001$ ) and had greater blood pressure (234,47 $\pm$ 28.9/120.86 $\pm$ 19.5 mmHg versus 198.22 $\pm$ 20.5/119.24 $\pm$ 15.7 mmHg,  $p < 0.001$ ).

de HTA (84,6%), fumatul (63,3), consumul de alcool (48,7%), obezitatea (44,2%) și diabetul zaharat (23,8%). Incidența factorilor de risc la pacienții cu UHT-E a demonstrat prezența hipertensiunii arteriale (86,2%), inactivității fizice (71,1%), consumului de alcool (55,8%), obezității (55,1%), diabetul zaharat (30,4%) și a fumatului (69,1%). Factorii de risc majori în UHT-C au fost: inactivitatea fizică (91,1%), hipertensiunea arterială (84,2%), fumatul (61,6%), consumul de alcool (41,1%), obezitatea (41,1%) și diabetul zaharat (20,9%).

Datele studiului au arătat că pacienții cu UHT-E au fost mai în vârstă decât pacienții cu UHT-C ( $62,2 \pm 16,45$  față de  $54,7 \pm 17,4$  ani,  $p < 0,001$ ) și aveau tensiune arterială mai mare ( $234,47 \pm 28,9 / 120,86 \pm 19,5$  mmHg față de  $198,22 \pm 20,5 / 119,24 \pm 15,7$  mmHg,  $p < 0,001$ ).

Factorii de risc pentru urgențele hipertensive comune și urgențele hipertensive extreme sunt prezentați în Tabelul 2. Hipertensiunea arterială a fost cel mai frecvent factor de risc în ambele tipuri de urgențe hipertensive. Conform rezultatelor studiului, tensiunea arterială medie la subiecții cu criză hipertensivă a fost de  $216,36 \pm 24,7 / 120,16 \pm 17,6$  mm Hg, tensiunea arterială medie în UHT-E a fost de  $234,47 \pm 28,9 / 120,86 \pm 19,5$  mm Hg și în UHT-C  $198,22 \pm 20,5 / 119,24 \pm 15,7$  mm Hg; 533 (84,6%) pacienți cu CH au avut antecedente de hipertensiune arterială, inclusiv 119 (86,2%) pacienți cu UHT-E și 414 (84,2%) pacienți cu UHT - C.

Rezultatele studiului nostru au arătat că doar 36,4% dintre pacienții cu CH au primit tratament regulat cu medicamente antihipertensive, inclusiv 32,6% din grupul de pacienți cu UHT-E și 40,1% din grupul de pacienți cu UHT-C. În același timp, dintre toți pacienții cu CH incluși în studiu, 304 (48,3%) pacienți au renunțat la tratament antihipertensiv, inclusiv 86 (62,3%) pacienți cu UHT-E și 218 (44,3%) pacienți cu UHT-C. Dintre cei 533 de pacienți hipertensivi incluși în studiu, UHT-E a fost înregistrată la 119 (23,3%) pacienți și UHT-C la 414 (77,7%) pacienți. Rezultatele studiului au arătat că CH au fost înregistrate la 63 (11,8%) pacienți cu HTA grad 1, la 189 ((35,5%) pacienți cu HTA grad 2 și la 281 (52,7%) pacienți cu HTA grad 3. UHT-E au fost înregistrate la 13 (9,4%) pacienți cu HTA grad 1, la 59 (42,7%) pacienți cu HTA grad 2 și la 47 (34,1%) pacienți cu HTA grad 3. În același timp, UHT-C a fost diagnosticat la 50 (10,2%) pacienți cu HTA grad 1, la 130 (26,4%) pacienți cu HTA grad 2 și la 234 (47,6%) pacienți cu HTA grad 3.

Semnele și simptomele pacienților cu urgențe hipertensive comune și urgențe hipertensive extreme sunt prezentate în Tabelul 3. În lotul de studio cu CH, în general, cele mai frecvent întâlnite semne și simptome (în ordine descrescândă) au fost: cefaleea (54,9%), dificultățile de respirație (32,8%), palpitațiile (15,4%) durerea toracică (14,3%), dispneea (12,5%), epistaxisul (12,5%), somnolența (11,3%), deficitul neurologic (10,8%), agitația psihomotorie (10,5%), tulburările de vedere (10,3), amețelile (10,0%) și paresteziile (9,7%).

În studiul nostru pacienții cu UHT-C au prezintă frecvent cefalee (62,2%), dificultăți de respirație (29,4%), somnolență (12%), palpitații (11,7%), agitație psihomotorie (10,0%), amețeli (8,9%), parestezie (8,0%), leșin (8,0%), vedere înce-

Risk factors for hypertensive urgency and emergency are shown in Table 2. Hypertension was the most common risk factor in both types of hypertensive crises. According to the results of the study the average blood pressure in subjects with hypertensive crisis was  $216.36 \pm 24.7 / 120.16 \pm 17.6$  mmHg, the average blood pressure in HTN-E was  $234,47 \pm 28.9 / 120.86 \pm 19.5$  mmHg and in HTN-U  $198.22 \pm 20.5 / 119.24 \pm 15.7$  mmHg; 533 (84.6%) patients with HC had a history of hypertension, including 119 (86.2%) patients with HTN-E and 414 (84.2%) patients with HTN-U.

The results of our study showed that only 36.4% of patients with HC received regular treatment with antihypertensive drugs, including 32.6% of the group of patients with HTN-E and 40.1% of the group of patients with HTN-U. At the same time, of all HC patients included in the study, 304 (48.3%) patients dropped out of treatment, including 86 (62.3%) patients with HTN-E and 218 (44.3%) patients with HTN-U. Of the 533 hypertensive patients included in the study, HTN-E was recorded in 119 (23.3%) patients and HTN-U in 414 (77.7%) patients. The results of the study showed that HC were registered in 63 (11.8%) patients with HTN grade 1, in 189 ((35.5%) patients with HTN grade 2, and in 281 (52.7%) patients with HTN grade 3. HTN-E were recorded in 13 (9.4%) patients with HTN grade 1, in 59 (42.7%) patients with HTN grade 2 and in 47 (34.1%) patients with HTN grade 3. At the same time HTN-U was diagnosed in 50 (10.2%) patients with HTN grade1, in 130 (26.4%) patients with HTN grade 2 and in 234 (47.6%) patients with HTN grade 3.

Signs and symptoms of patients with hypertensive urgency and emergency are presented in Table 3. In the HC study group in general, the most commonly found signs and symptoms (in descending order) were: headache (54.9%), shortness of breath (32.8%), palpitation (15.4%) chest pain (14.3%), dyspnea (12.5%), epistaxis (12.5%), drowsiness (11.3%), neurological deficit (10.8%), psychomotor agitation (10.5%), blurry vision (10.3%), dizziness (10.0%) and paresthesia (9.7%).

In our study HTN-U frequently present with headache (62,2%), shortness of breath (29,4%), drowsiness (12%), palpitations (11,7%), psychomotor agitation (10,0%), dizziness (8,9%), paresthesia (8,0%), faintness (8,0%), blurring of vision (7,8%), chest pain (7,8), dyspnea (6,2%), vomiting (5,7%), neurological deficit (5,4%), syncope (5,4%) and arrhythmias (4,7%).

The most common symptoms of HTN-E patients were shortness of breath (45.0%), chest pain (37.6%), dyspnea (35.5%), neurological deficit (29.4%), headache (28.8%), palpitation (27.9%), arrhythmias 921.1%), blurring vision (19.7%), paresthesia (15.7%), vomiting (14.2%), dizziness (13.7%), psychomotor agitation (12.7%), drowsiness (8.7%), faintness (6.7%), syncope (5.8%), epistaxis (5.8%) and coma (2.7%).

#### **Target organ damage (TOD)**

The types of end-organ damage associated with hypertensive emergencies are presented in Table 4. Cardiovascular System Involvement (CVSI): out of 138 patients, 42 (30.2%) had left ventricular hypertrophy, 34 (24.8%) had acute pul-

**Tabelul 3.** Semne și simptome ale pacienților cu urgențe hipertensive comune și urgențe hipertensive extreme.**Table 3.** Signs and symptoms of patients with hypertensive urgency and emergency.

Semne și simptome <i>Signs and symptoms</i>	Crize hipertensive <i>Hypertensive crisis</i> n=630	Urgențe hipertensive comune <i>Common hypertensive emergencies</i> n=492	Urgențe hipertensive extreme <i>Extreme hypertensive emergencies</i> n=138	p
Dureri de cap <i>Headache</i>	346 (54,9%)	306 (62,2%)	40 (28,8%)	<0,0001
Stare de leșin <i>Faintness</i>	48 (7,6%)	39 (8%)	9 (6,7%)	ns
Dificultăți respiratorii <i>Shortness of breath</i>	207 (32,8%)	145 (29,4%)	62 (45,0%)	<0,001
Agitație psihomotorie <i>Psychomotor agitation</i>	66 (10,5%)	49 (10%)	17 (12,7%)	ns
Deficit neurologic <i>Neurological deficits</i>	68 (10,8%)	27 (5,4%)	41 (29,4%)	<0,001
Dispnee <i>Dyspnea</i>	79 (12,5%)	30 (6,2%)	49 (35,5%)	<0,001
Dureri toracice <i>Chest pain</i>	90 (14,3%)	38 (7,8%)	52 (37,6%)	<0,0001
Parestezie <i>Paresthesia</i>	61 (9,7%)	39 (8,0%)	22 (15,7%)	<0,05
Sincope <i>Syncope</i>	35 (5,6%)	27 (5,4%)	8 (5,8%)	ns
Palpitații <i>Palpitation</i>	97 (15,4%)	58 (11,7%)	39 (27,9%)	<0,05
Aritmii <i>Arrhythmias</i>	51 (8,1%)	23 (4,7%)	29 (21,1%)	<0,05
Vomă <i>Vomiting</i>	43 (6,8%)	23 (5,7%)	20 (14,2%)	<0,05
Coma <i>Coma</i>	4 (0,63%)	-	4 (2,7%)	<0,05
Epistaxis <i>Epistaxis</i>	79 (12,5%)	71 (14,4%)	8 (5,8%)	<0,001
Somnolență <i>Drowsiness</i>	71 (11,3%)	59 (12,0%)	12 (8,7%)	< 0.05
Amețeli <i>Dizziness</i>	63 (10,0%)	44 (8,9%)	19 (13,7%)	<0,05
Vedere încețoșată <i>Blurring of vision</i>	65 (10,3%)	38 (7,8%)	27 (19,7%)	<0,001
Alte <i>Others</i>	235 (37,3%)	196 (39,8%)	39 (27,9%)	<0,05

Notă / Note: ns – ne semnificativ / non significant.

țoșată (7,8%), dureri toracice (7,8), dispnee (6,2%), vărsături (5,7%), deficit neurologic (5,4%), sincopă (5,4%) și aritmii (4,7%).

Cele mai frecvente simptome ale pacienților cu UHT-E au fost dificultăți de respirație (45,0%), dureri toracice (37,6%), dispnee (35,5%), deficit neurologic (29,4%), cefalee (28,8%), palpitație (27,9%), aritmii 21,1%, vedere încețoșată (19,7%), parestezie (15,7%), vărsături (14,2%), amețeli (13,7%), agitație psihomotorie (12,7%), somnolență (8,7%), leșin (6,7%), sincopă (5,8%), epistaxis (5,8%) și comă (2,7%).

#### **Deteriorarea organelor țintă (DOT)**

Tipurile de leziuni ale organelor țintă asociate cu urgențele hipertensive sunt prezentate în Tabelul 4. Implicarea sistemu-

monary edema, 27 (19,7%) patients had unstable angina, 17 (12,4%) patients presented with acute myocardial infarctio-

#### **Central nervous system involvement (CNSI)**

Central nervous system involvement was seen in 39 (28,6%) of the patients with hypertensive encephalopathy, 36 (26,4%) patients with ischemic stroke, 6 (4,5%) presented with intracerebral hemorrhage and 3(2,1%) patients with subarachnoid hemorrhage.

#### **Renal involvement (RI)**

In the current study, out of the total 138 patients with hypertensive emergencies, 30 (21,8%) patients had progressive renal failure and 18 (13,2%) patients had acute glomerulonephritis. Other clinical presentations associated with hyperten-



**Tablelul 4.** Distribuția afectării organelor țintă la pacienții cu urgențe hipertensive extreme, în funcție de implicarea organelor țintă.  
**Table 4.** Distribution of target organ damage in patients with hypertensive emergency, according to organ involvement.

Nº	Diagnostice <i>Diagnostics</i>	Organe țintă afectate asociate
1	Encefalopatie hipertensivă <i>Hypertensive encephalopathy</i>	39 (28,6%)
2	Retinopatie hipertensivă <i>Hypertensive retinopathy</i>	17 (12,4%)
3	Accident vascular ischemic <i>Ischemic stroke</i>	36 (26,4%)
4	Hemoragie intracerebrală (AVC hemoragic) <i>Intracerebral hemorrhage (hemorrhagic stroke)</i>	6 (4,5%)
5	Hemoragie subarahnoidiană <i>Subarachnoid hemorrhage</i>	3 (2,1%)
6	Edem pulmonar acut (EPA) <i>Acute pulmonary edema (APE)</i>	34 (24,8%)
7	Insuficiență cardiacă congestivă (ICC) <i>Congestive heart failure (CHF)</i>	17 (12,4%)
8	Insuficiență de ventricul stâng (IVS) <i>Left ventricular failure (LVF)</i>	42 (30,2%)
9	Disecție de aortă <i>Dissection of aorta</i>	1 (0,8%)
10	Infarct miocardic acut (IMA) <i>Acute myocardial infarction (AMI)</i>	17 (12,4%)
11	Angină pectorală instabilă <i>Unstable angina</i>	27 (19,7%)
12	Insuficiență renală în progresie <i>Progressive renal failure</i>	30 (21,8%)
13	Preeclampsia și Eclampsia <i>Preeclampsia and Eclampsia</i>	4 (2,6%)
14	Glomerulonefrită acută <i>Acute glomerulonephritis</i>	18 (13,2%)

lui cardiovascular (ISCV): din 138 de pacienți, 42 (30,2%) au avut hipertrofie ventriculară stângă, 34 (24,8%) au avut edem pulmonar acut, 27 (19,7%) pacienți au avut angină pectorală instabilă, 17 (12,4%) pacienți au prezentat infarct miocardic acut și 17 (12,4%) pacienți insuficiență cardiacă congestivă.

#### **Implicarea sistemului nervos central (ISNC)**

Implicarea sistemului nervos central a fost observată la 39 (28,6%) dintre pacienții cu encefalopatie hipertensivă, 36 (26,4%) pacienți cu AVC ischemic, 6 (4,5%) cu hemoragie intracerebrală și 3 (2,1%) pacienți cu hemoragie subarahnoidiană.

#### **Implicare renală (IR)**

În studiul actual, din totalul de 138 de pacienți cu urgențe hipertensive extreme, 30 (21,8%) pacienți au avut insuficiență renală în progresie și 18 (13,2%) pacienți au avut glomerulonefrită acută. Alte prezentări clinice asociate cu urgențele hipertensive extreme includ disecția de aortă la 1 (0,8%) pacient și preeclampsia și eclampsia la 4 (2,6%) femei.

#### **Deteriorarea mai multor organe țintă**

În studiul de față, din totalul de 138 de pacienți cu urgențe hipertensive, 29 de pacienți (21,1%) au avut un singur organ implicat, 59 de pacienți (42,8%) au avut o implicare în două organe, în timp ce 23 de pacienți (16,7%) au avut trei orga-

sive emergencies include aortic dissection in 1 (0.8%) patient, and preeclampsia and eclampsia in 4 (2,6%) women.

#### **Multiple target organ damage**

In the present study, out of the total 138 patients with hypertensive emergencies, 29 patients (21.1%) had only one organ involved, 59 patients (42.8%) had a two-organ involvement, whereas 23 patients (16.7%) had three target organ involved in the form of CNSI, CVSI and RI, and 27 (19.7%) had more than three target organ involved. This was found to be statistically significant ( $p < 0.001$ ).

#### **Discussion**

The objective of our study was to evaluate the incidence of risk factors and clinical presentation of hypertensive crises, as well as the prevalence of accompanying symptoms and clinical manifestation in the emergency medical services in relation to age, sex, duration and severity of hypertension. In compliance with the definition of hypertensive crisis, we found that hypertensive urgency (78.1%) was more common than hypertensive emergency (21.9%) in the study population.

We also found a greater prevalence of hypertensive urgencies than hypertensive emergencies, with approximately 2 / 3 of the cases corresponding to hypertensive urgency. Our

ne țintă implicate sub forma ISNC, ISCV și IR, iar 27 (19,7%) pacienți au avut mai mult de trei organe țintă implicate. Acest lucru sa dovedit a fi semnificativ statistic ( $p < 0,001$ ).

## Discuții

Obiectivul studiului nostru a fost de a evalua incidența factorilor de risc și prezentarea clinică a crizelor hipertensive, precum și prevalența simptomelor însoțitoare și a manifestărilor clinice în serviciile medicale de urgență în raport cu vârsta, sexul, durata și severitatea hipertensiunii arteriale. În conformitate cu definiția crizei hipertensive, am constatat la populația studiată că urgența hipertensivă comună (78,1%) a fost mai frecventă decât urgența hipertensivă extremă (21,9%).

De asemenea, am constatat o prevalență mai mare a urgențelor hipertensive comune în comparație cu urgențele hipertensive extreme, cu aproximativ 2/3 din cazuri care corespund urgenței hipertensive. Observația noastră cu privire la o prevalență mai mare a urgenței hipertensive este în concordanță cu datele din literatură [23].

Cea mai mare parte a populației studiate a fost de sex feminin (57,9%); prin urmare, rezultă că urgențele hipertensive comune (57,7%) și urgențele hipertensive extreme (58,7%) au fost mai frecvente în acest grup [38, 39]. Datele disponibile cu privire la distribuția de gen a urgenței hipertensive extreme sunt contradictorii: grupul de sex masculin (55,3%) a fost dominant în studiul Martin *et al.* [21], în timp ce în studiul Zampaglione *et al.* [46] a existat un număr ușor mai mare de subiecți de gen feminine (51%). Analiza de gen a populației noastre de studiu cu criză hipertensivă a arătat că 58,7% femei au avut UHT-C și 57,7% au avut UHT-E, în timp ce 41,3% dintre bărbați au avut UHT-C și 42,3% au avut UHT-E. Aceste constatări sunt în corespundere cu cele mai recente dovezi care arată dominanța urgenței hipertensive extreme în rândul femeilor [17, 18, 20]. Femeile au avut o frecvență mai mare a crizelor hipertensive decât bărbații, în special în ceea ce privește urgențele hipertensive comune, reflectând probabil un număr mai mare de femei în populația hipertensivă. Această constatare este în concordanță cu rezultatele altor studii [23].

Fumatul și diabetul, factori de risc cardiovascular, au fost asociați cu crize hipertensive la 63,3% și respectiv 23,8% dintre pacienți. Implicarea tutunului ca factor de risc pentru crizele hipertensive stabilite în prezentul studiu poate fi justificată de acțiunile sale hipertensive acute și cronice [14, 36], cum ar fi inhibarea ciclooxigenazei endoteliale, ducând la o reducere a producției de prostaciclina și o creștere a sintezei tromboxanului, situație care poate provoca vasoconstricție cronică și leziuni ale celulei endoteliale [37]. Diabetul zaharat a fost un alt factor de risc prezent la aproximativ 23,8% dintre pacienții cu crize hipertensive, în special la 30,4% dintre pacienții cu urgențe hipertensive extreme și la 20,9% dintre pacienții cu urgențe hipertensive comune [41]. Creșterea nivelului hipertensiunii arteriale constituie un factor de risc independent pentru afecțiunile cardiovasculare și bolile renale cronice [1, 6]. Rezultatele studiului au arătat că CH au fost înregistrate la 63 (11,8%) pacienți cu HTA grad 1, la 189 (35,5%) pacienți cu HTA grad 2 și la 281 (52,7%) pacienți cu HTA, grad 3.

observation of greater prevalence of hypertensive urgency is consistent with the literatures [23].

Most of the study population was female (57.9%); therefore, it follows that hypertensive urgency (57.7%) and hypertensive emergencies (58.7%) were more common in this group [38, 39]. The available data on the gender distribution of hypertensive emergency is conflicting: the male gender group (55.3%) was dominant in the Martin *et al.* [21] study whereas in the Zampaglione *et al.* [46] study there was a slightly higher number of female subjects (51%). Gender-specific analysis of our study population with hypertensive crisis showed that 58.7% women had HTN-U and 57.7% had HTN-E, whereas 41.3% of the men had HTN-U and 42.3% had HTN-E. These findings coincide with the latest evidence showing the dominance of hypertensive emergency among women. [17, 18, 20]. Women had a greater frequency of hypertensive crises than did men, mainly in regard to hypertensive urgencies, probably reflecting a greater number of women in the hypertensive population. We found a greater frequency of hypertensive crisis in the 46-65 age group. This finding is consistent with the results of other studies [23].

Smoking and diabetes, cardiovascular risk factors, were associated with hypertensive crises in 63.3% and 23.8% of the patients, respectively. The involvement of tobacco as a risk factor for hypertensive crises found in the present study may be justified by its several acute and chronic hypertensive actions [14, 36], such as inhibition of endothelial cyclooxygenase, leading to a reduction in the production of prostacyclin and an increase in the synthesis of thromboxane, a situation that may cause chronic vasoconstriction and damage to the endothelial cell [37]. Diabetes mellitus was another risk factor present in approximately 23.8% of the patients with hypertensive crises, in particular in 30.4% of the patients with hypertensive emergencies and in 20.9% of the patients with hypertensive urgencies [41]. Raised blood pressure is the leading global risk factor for cardiovascular diseases and chronic kidney disease [1, 6]. The study results showed that HC were registered in 63 (11.8%) patients with HTN grade 1, in 189 (35.5%) patients with HTN grade 2, and in 281 (52.7%) patients with HTN, grade 3. HTN-E were recorded in 13 (9.4%) patients with HTN grade 1, 59 (42.7%) patients with HTN grade 2 and 47 (34.1%) patients with HTN grade 3. At the same time HTN-U was diagnosed in 50 (10.2%) patients with HTN grade 1, 130 (26.4%) patients with HTN grade 2 and at 234 (47.6%) patients with HTN grade 3. Mucaj K. and Bara P. (2015) reported 27 (24.3 %) of patients manifested stage I hypertension, 39 (35.1 %) stage II and 45 (40.5 %) stage III. These differences could be related to the characteristics of the patients.

Hypertensive emergencies encompass a spectrum of clinical presentations in which uncontrolled blood pressures (BPs) lead to progressive or impending end-organ dysfunction [32, 33]. In these conditions, the BP should be lowered aggressively over minutes to hours. Martin and colleagues reported that in 231 patients with HTN-E, the organs affected were related to cardiac events in 59.1% of cases and to neurological events in 40.5% of cases [21].

UHT-E au fost înregistrate la 13 (9,4%) pacienți cu HTA grad 1, 59 (42,7%) pacienți cu HTA grad 2 și 47 (34,1%) pacienți cu HTA grad 3. În același timp, UHT-C au fost diagnosticate la 50 (10,2%) pacienți cu HTA grad 1, 130 (26,4%) pacienți cu HTA grad 2 și la 234 (47,6%) pacienți cu HTA grad 3. Mucaj K și Bara P. (2015) au raportat că 27 (24,3%) dintre pacienți au manifestat hipertensiune în stadiul I, 39 (35,1%) stadiul II și 45 (40,5%) stadiul III. Aceste diferențe ar putea fi legate de caracteristicile pacienților incluși în studiu. Urgențele hipertensive cuprind un spectru de prezentări clinice în care tensiunea arterială necontrolată (TAN) duce la disfuncție progresivă sau iminentă a organului țintă [32, 33]. În aceste condiții, TA ar trebui să fie diminuată agresiv în câteva minute până la ore. Martin și colegii au raportat că la 231 de pacienți cu UHT-E, organele afectate au fost legate de evenimente cardiace în 59,1% din cazuri și de evenimente neurologice în 40,5% din cazuri [21].

În studiul nostru, implicarea sistemului nervos central a fost observată la 39 (28,6%) dintre pacienții cu encefalopatie hipertensivă, 36 (26,4%) pacienți cu AVC ischemic, 6 (4,5%) au prezentat hemoragie intracerebrală și 3 (2,1%) pacienți cu hemoragie subarahnoidiană. Martin și colab. (2004) au raportat că 22,9% dintre pacienții cu urgențe hipertensive extreme au avut accident vascular cerebral ischemic și 14,8% hemoragiile intracerebrale, în total 40,5% având o afectare neurologică. Datele noastre au demonstrat că din 138 de pacienți cu UHT-E, 42 (30,2%) au prezentat hipertrofie ventriculară stângă, 34 pacienți (24,8%) edem pulmonar acut, 27 (19,7%) pacienți angină instabilă, 17 (12,4%) pacienți infarct miocardic acut și 17 (12,4%) pacienți insuficiență cardiacă congestivă. Într-un studiu amplu multicentric italian privind urgențele hipertensive extreme, majoritatea (30,9%) dintre pacienți au avut edem pulmonar acut, 22% au avut accidente vasculare cerebrale și 17,9% au avut infarct miocardic [22]. Diagnosticile mai puțin frecvente au fost disecția acută de aortă (7,9%), insuficiența renală acută și encefalopatia hipertensivă (4,9%). Aceste constatări sunt compatibile cu AOT observate în studiul nostru. În studiul GUSTO-1, la pacienții cu STEMI care s-au prezentat în decurs de 6 ore de la apariția simptomelor, prevalența hipertensiunii anterioare a fost de 38,1% [27]. În studiul GISSI-2 care a inclus 20491 pacienți cu STEMI, un istoric de HTA a fost prezent la aproximativ 35% din întregul lot inclus în studiu [13]. Martin și colab. au raportat 30% din pacienți că au prezentat IVS acută și 25% din pacienți infarct miocardic acut, aproape 59,1% dintre pacienți având afectare cardiovasculară [21]. Cu toate acestea, aceste diferențe ar putea fi explicate prin diferențele caracteristicilor pacienților incluși în studiu.

### Concluzii

1. Eșantionul total de 630 de subiecți a fost format din 57,9% femei și 42,1% bărbați. Cel mai mare număr de subiecți a aparținut grupului de vârstă 46-79 de ani (86,2%): 88,4% cu urgență hipertensivă comună și 78,3% cu urgență hipertensivă extreme.

2. Investigațiile care sunt necesare pentru identificarea persoanelor cu risc includ obținerea unui istoric țintit, efectuarea unui examen fizic minuțios și a unui screening de laborator și de diagnostic paraclinic adecvat.

In our study central nervous system involvement was seen in 39 (28.6%) of the patients with hypertensive encephalopathy, 36 (26.4%) patients with ischemic stroke, 6 (4.5%) presented with intracerebral hemorrhage and 3 (2.1%) patients with subarachnoid hemorrhage. Martin *et al.* (2004) reported 22.9 % of patients with hypertensive emergencies as having ischemic stroke, and 14.8% with intracerebral bleed with a total of 40.5% having some sort of neurological involvement. Out of 138 patients, 42 (30.2%) had left ventricular hypertrophy, 34 patients (24.8%) – acute pulmonary edema, 27 (19.7%) patients – unstable angina, 17 (12.4%) patients presented with acute myocardial infarction and 17 (12.4%) patients with congestive heart failure. In a large multicenter Italian study regarding hypertensive emergencies, the majority (30.9%) of the patients had acute pulmonary edema, 22% had stroke, and 17.9% had myocardial infarction [22]. Less frequent diagnoses were acute aortic dissection (7.9%), acute renal failure, and hypertensive encephalopathy (4.9%). These findings are compatible with the TOD observed in our study. In the GUSTO-1 trial, in STEMI patients who presented within 6 hours of the onset of symptoms, the prevalence of previous hypertension was 38.1% [27]. In the GISSI-2 trial which included 20491 patients with STEMI, a history of HTN was present in about 35% of the whole population [13]. Martin *et al.* reported 30% patients presenting with acute LVF and 25% patients with acute myocardial infarction, with nearly 59.1% of the patients having cardiovascular involvement [21]. However, these differences could be related to the characteristics of the patients.

### Conclusions

1. The total sample of 630 subjects was made up of 57.9% female and 42.1% male. The largest number of subjects belonged to the 46-79 (86.2%) age group: 88.4% with hypertensive urgency and 78.3% with hypertensive emergency.

2. Actions that are fundamental to identifying individuals at risk include obtaining a targeted history, performing a careful physical examination, and requesting the appropriate laboratory and diagnostic screening.

3. Hypertensive urgencies were significantly more common than emergencies (78,1% vs. 21,9%,  $p < 0.0001$ ). The average blood pressure in subjects with hypertensive crisis was  $216.36 \pm 24.7$  mmHg /  $120.16 \pm 17.6$  mmHg.

4. The most common symptoms of HC were headache (54.9%), shortness of breath (32.8%), palpitation (15.4%), chest pain (14.3%), epistaxis (12.5%), dyspnea (12.5%) and neurological deficit (10.8%).

5. Clinical manifestations of hypertensive emergency were shortness of breath (45.0%), chest pain (37.6%), dyspnea (35.5%), neurological deficit (29.4%), headache (28.8%), palpitation (27.9%), arrhythmias (21.1%) and blurring of vision (19.7%).

6. Of the 138 patients with hypertensive emergencies, 29 patients (21.1%) had only one organ involved, 59 patients (42.8%) had two organs involved, whereas 23 patients (16.7%) had three target organs involved in the form of CNSI, CVI and

3. Urgențele hipertensive comune au fost semnificativ mai frecvente decât urgențele hipertensive extreme (78,1% față de 21,9%,  $p < 0,0001$ ). Nivelul tensiunii arteriale medii la subiecții cu crize hipertensive a fost de  $216,36 \pm 24,7$  mmHg /  $120,16 \pm 17,6$  mmHg.

4. Cele mai frecvente simptome ale CH au fost cefaleea (54,9%), dificultățile de respirație (32,8%), palpitațiile (15,4%), durerile toracice (14,3%), epistaxisul (12,5%), dispneea (12,5%) și deficitul neurologic (10,8%).

5. Manifestările clinice ale urgențelor hipertensive au fost dificultățile de respirație (45,0%), durerile toracice (37,6%), dispneea (35,5%), deficitul neurologic (29,4%), cefaleea (28,8%), palpitațiile (27,9%), aritmiile (21,1%) și vederea încrețșată (19,7%).

6. Din cei 138 de pacienți cu urgențe hipertensive extreme, 29 de pacienți (21,1%) au avut un singur organ implicat, 59 de pacienți (42,8%) au avut două organe implicate, în timp ce 23 de pacienți (16,7%) au avut trei organe țintă implicate sub forma ISNC, ICV și IR și 27 (19,6%) au avut implicații a mai mult de trei organe țintă. Acest lucru s-a dovedit a fi semnificativ statistic ( $p < 0,001$ ).

### Abrevieri

CH – criză hipertensivă, UHT – C urgențe hipertensive comune, UHT-E – urgențe hipertensive extreme, TA – tensiune arterială, EMS – sistem medical de urgență, MSM și PS – ministerul sănătății, muncii și protecției sociale, DZ – diabet zaharat, BCR – boală cronică de rinichi, BCI – boală cardiacă ischemică, RS – rapoarte statistice, CIM – codul internațional al bolilor, Tas – tensiune arterială sistolică, TAd – tensiune arterială diastolică, FSS – fără semnificație statistică, LOȚ – leziuni ale organelor țintă, ISCV – implicare a sistemului cardiovascular, ISNC – implicarea sistemului nervos central, IR – implicare renală, STEMI-ST – infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST, IVS – insuficiență ventriculară stângă.

### Declarația conflictului de interese

Nu există nici un conflict de interese cunoscut și sprijin financiar sau nefinanciar asociat acestei publicații.

### Contribuția autorilor

Toți autorii au contribuit în mod egal la elaborarea și scrierea manuscrisului. Autorii au citit și aprobat versiunea finală a articolului.

### Referințe / references

- Adebayo O., Rogers R. Hypertensive emergencies in the Emergency Department. *Emerg Med Clin North Am*, 2015; 33: 539-51.
- Adler A., Prabhakaran D., Bovet P. *et al.* Reducing cardiovascular mortality through prevention and management of raised blood pressure: a world heart federation roadmap. *Glob Heart*, 2015; 10: 111-22.
- Aggarwal M., Khan I. Hypertensive crises: hypertensive emergencies and urgencies. *Cardiol Clin*, 2006; 24:135-46.
- Sierra A. New American and European Hypertension Guidelines. *Reconciling the Differences Cardiology and Therapy*, 2019; 8: 157-166.
- Alhasan D., Yaseen A. Hypertensive emergencies in the ambulance:

RI and 27(19.6%) had more than three target organs involved. This was found to be statistically significant ( $p < 0.001$ ).

### Abbreviation

HC – hypertensive crisis, HTN-U – hypertensive urgencies, HTN-E – hypertensive emergencies, BP – blood pressure, EMS – emergency medical system, MHL and SP – ministry of health, labor and social protection, DM – diabetes mellitus, CKD – chronic kidney disease, IHD – ischemic heart disease, SR – statistical reports, ICD – international code of diseases, SBP – systolic blood pressure, DBP – diastolic blood pressure, NS – non statistically significant, TOD – target organ damage, CVSI – cardiovascular system involvement, CNSI – central nervous system involvement, RI – renal involvement, STEMI-ST – segment elevation acute myocardial infarction, LVF – left ventricular failure.

### Declaration of conflict of interest

There is no known conflict of interests and financial or non-financial support associated with this publication.

### Authors` contribution

All authors equally contributed to elaboration and manuscript writing. All authors had read and approved the final version of the article.

characteristics, clinical presentations and complications – a prospective cohort study. *Emerg Med*, 2021; 13: 75-81.

- Arbe G., Pastor I., Franco J. Diagnostic and therapeutic approach to the hypertensive crisis. *Med Clin (Barc)*, 2018; 150 (8): 317-322.
- Astarita A., Covella M., Vallelonga F. *et al.* Hypertensive emergencies and urgencies in emergency departments: a systematic review and meta-analysis. *Hypertens*, 2020; 38 (7): 1203-1210.
- Benjamin E., Blaha M., Chiuve S. *et al.* Heart disease and stroke statistics 2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 2017; 135: 146-603.
- Bennett G., Stevens A., C. D. Mathers *et al.* NCD Countdown 2030: worldwide trends in non-communicable disease mortality and progress towards Sustainable Development Goal target 3.4. *The Lancet*, vol. 392, no. 10152, 2018; pp. 1072-1088.
- Chobanian A., Bakris G., Black HR *et al.* JNC-7 on prevention, detecti-

- on, evaluation, and treatment of high blood pressure. 7-th Report of the JNC. *Hypertension*, 2003; 42: 1206-1252.
11. Deshmukh A., Kumar G., Kumar N. *et al.* Effect of Joint National Committee VII reports on hospitalizations for hypertensive emergencies in the United States. *Am J Cardiol*, 2011; 108: 1277-82.
  12. Dhadke S., Dhadke V., Batra DS. Clinical profile of hypertensive emergencies in an intensive care unit. *J Assoc Physicians India*, 2017; 65 (5): 18-22.
  13. Fresco C., Avanzini F., Bosi S. *et al.* Prognostic value of a history of hypertension in 11,483 patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis. GISSI-2 Investigators. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Journal of hypertension*, 1996; 14 (6): 743-750.
  14. González H., Morales Victorino N., Núñez Urquiza J., Altamirano Castillo A. *et al.* Patients with hypertensive crises who are admitted to a coronary care unit: clinical characteristics and outcomes. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2013;15(3): 210-4.
  15. Global Burden of Disease Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*, 2018; 392: 1923-1994.
  16. Ipek E., Oktay A., Krim S., Hypertensive crisis: an update on clinical approach and management. *Curr Opin Cardiol*. 2017; 32(4): 397-406.
  17. Johnson W., Nguyen M., Patel R. Hypertension crisis in the emergency department. *Cardiol Clin*, 2012; 30 (4): 533-43.
  18. Lagi A., Cencetti S., Hypertensive emergencies: a new clinical approach. *Clin Hypertens*, 2015; 21: 20.
  19. Leiba A., Cohen-Arazi O., Mendel L. *et al.* Incidence, aetiology and mortality secondary to hypertensive emergencies in a large-scale referral centre in Israel (1991-2010). *J Hum Hypertens*. 2016; 30 (8): 498-502.
  20. Marhefka D. Acute hypertension: hypertensive urgency and hypertensive emergency. *Consultant*, 2016; 56 (3): 222-32.
  21. Martin J., Higashiyama E., Garcia E. *et al.* Hypertensive crisis profile. Prevalence and clinical presentation. *Arq Bras Cardiol*, 2004; 83 (2): 131-6; 125-30.
  22. Muiasan M., Salvetti M., Amadoro V. *et al.* Working Group on Hypertension, Prevention, Rehabilitation of the Italian Society of Cardiology, the Societa' Italiana dell'Ipertensione Arteriosa. An update on hypertensive emergencies and urgencies. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2015; 16 (5) :372-82.
  23. Mucaj K., Bara P. The Incidence of Hypertensive Crisis in a Tertiary Hospital. *International Journal of Science and Research (IJSR)*, 2015; (4) 8: 1833-1835.
  24. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with million participants *Lancet*, 2020; 396 (10255): 886.
  25. Olsen M., Angell S., Asma S. *et al.* A call to action and a life course strategy to address the global burden of raised blood pressure on current and future generations: the Lancet Commission on hypertension. *Lancet*, 2016; (16) 31134-5.
  26. Olson-Chen C., Seligman N. Hypertensive emergencies in pregnancy. *Crit Care Clin*, 2016; 32 (1): 29-41.
  27. Paini A., Aggiusti C., Bertacchini F. *et al.* Definitions and epidemiological aspects of hypertensive urgencies and emergencies. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 2018; 25 (3): 241-244.
  28. Papadopoulos D., Mourouzis I., Thomopoulos C. *et al.* Hypertension crisis. *Blood Pressure*, 2010; 19 (6): 328-36.
  29. Papadopoulos D., Sanidas E., Viniou N. *et al.* Cardiovascular hypertensive emergencies. *Curr Hypertens Rep*, 2015; 17: 5.
  30. Patrick J., Hendry R., Murray B, Mfinanga A. *et al.* Clinical features in the Management of Selected Hypertensive Emergencies. *Prog Cardiovasc Dis.*, 2006; 48: 316-25.
  31. Phan D., Dreyfuss-Tubiana C., Blacher J. Hypertensive emergencies and urgencies. *Presse Med*. 2015; 44 (7-8): 737-44.
  32. Peacock F., Amin A, Granger C. *et al.* Hypertensive heart failure: patient characteristics, treatment, and outcomes. *Am J Emerg Med*, 2011; 29: 855-62.
  33. Pinna G., Pascale C., Fornengo P. *et al.* Hospital admissions for hypertensive crisis in the emergency departments: a large multicenter Italian study. *PLoSOne*, 2014; 9 (4): 93542.
  34. Popovici M., Ivanov V., Rudi V. *et al.* Incidența hipertensiunii arteriale și a factorilor de risc care o determină în populația rurală a Republicii Moldova. *Curierul medical*, 2005; 4 (286): 5-10.
  35. Rodriguez M., Kumar S., De Caro M. Hypertensive Crisis. *Cardiol Rev*. 2010; 18: 102-7.
  36. Saguner A., Dür S., Perrig M., Schiemann U., *et al.* Risk factors promoting hypertensive crises: evidence from a longitudinal study. *Am J Hypertens*, 2010; 23 (7): 775-80.
  37. Saiz L., Gorricho J., Garjón J. *et al.* Blood pressure targets for the treatment of people with hypertension and cardiovascular disease. Cochrane Hypertension Group, editor. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018.
  38. Salkic S., Ljuca F., Batic-Mujanovic O., Brkic S. *et al.* The frequency of hypertension crises in the emergency medical service department in tuzla. *Med Arch*. 2013; 67 (6): 393-6.
  39. Salvetti M., Paini A., Colonetti E. *et al.* Hypertensive emergencies and urgencies: a single-centre experience in Northern Italy 2008-2015. *J Hypertens*, 2020; 38 (1): 52-58.
  40. Van den Born B., Lip G., Brguljan-Hitj J., Cremer A., *et al.* ESC Council on hypertension position document on the management of hypertensive emergencies. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2019; 5: 37-46.
  41. Vilela-Martin J., Vaz-de-Melo R., Kuniyoshi C. *et al.* Hypertensive crisis: clinical-epidemiological profile. *Hypertens Res*, 2011; 34: 367-371.
  42. Virani S., Alonso A., Aparicio H., Benjamin E. *et al.* On behalf of the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2021 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 2021.
  43. Whelton P., Carey R., Aronow W., *et al.* ACC / AHA / AAPA / ABC / ACPM / AGS / APhA / ASH / ASPC / NMA / PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*, 2018; 71: 1269-1324.
  44. Williams B., Mancia G., Spiering W. *et al.* ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*, 2018; 36 (10): 1953-2041.
  45. World Health Organization (WHO). A global brief on hypertension: Silent Killer, Global Public Health Crisis. Geneva: WHO, 2013.
  46. Zampaglione B., Pascale C., Marco Marchisio M., Perin P. Hypertensive urgencies and emergencies. Prevalence and clinical presentation. *Hypertension*, 1996; 27: 144-14.
  47. Zeng Z., Chen J., Xiao C., Chen W. A global view on prevalence of hypertension and human develop index. *Ann Glob Health*, 2020; 86 (1): 67.
  48. Zhou B., James Bentham J., Mariachiara C. *et al.* NCD Risk factor collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet*, 2017; 389: 37-55.



ARTICOL DE CERCETARE

## Dinamica concentrației trom- bocitelor în sânge în ciroza hepatică cu virusul hepatitic C după tratamentul cu preparate antivirale cu acțiune directă

Mariana Avricenco<sup>1\*</sup>, Tiberiu Holban<sup>2†</sup>

<sup>1</sup>Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă”, Chișinău, Republica Moldova.

<sup>2</sup>Catedra de boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 18.07.2021  
Data acceptării spre publicare: 10.09.2021

### Autor corespondent:

Mariana Avricenco, studentă-doctorandă  
Catedra de boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală  
Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă”  
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 163, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004  
e-mail: avricencomariana@gmail.com

RESEARCH ARTICLE

## Dynamics of platelet concentration in the blood in liver cirrhosis with hepatitis C virus after treatment with direct-acting antivirals

Mariana Avricenco<sup>1\*</sup>, Tiberiu Holban<sup>2†</sup>

<sup>1</sup>Hospital for Infectious Diseases “Toma Ciorba”, Chisinau, Republic of Moldova.

<sup>2</sup>Chair of infectious diseases, tropical and medical parasitology,  
“Nicolae Testemitanu” State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau,  
Republic of Moldova.

Manuscript received on: 18.07.2021  
Accepted for publication on: 10.09.2021

### Corresponding author:

Mariana Avricenco, PhD student  
Chair of infectious diseases, tropical and medical parasitology  
Hospital for Infectious Diseases “Toma Ciorba”  
163 Ștefan cel Mare Blv., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004  
e-mail: avricencomariana@gmail.com

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

Fiziopatologia trombocitopeniei asociate infecției cu VHC este multifactorială și puțin studiată. De aceea, evaluarea efectului preparatelor antivirale cu acțiune directă asupra concentrației trombocitelor în sânge la pacienții cu ciroză hepatică cu virus hepatitic C este necesară pentru elaborarea ulterioară a diferitor scheme de tratament.

### Ipoteza de cercetare

Terapia cu preparate antivirale cu acțiune directă la pacienții cu infecție cronică cu virusul hepatitei C ar putea ameliora gravitatea trombocitopeniei.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Pentru prima dată în Republica Moldova, pacienții cu ciroză hepatică cu virus hepatitic C pot urma acest tratament, fiind posibilă aprecierea eficacității terapiei antivirale prin monitorizarea parametrilor clinici, paraclinici și virologici.

### Rezumat

**Introducere.** Trombocitopenia este o manifestare frecventă în infecția cronică cu virusul hepatitic C. Gradul trombocitopeniei este corelat cu leziunile hepatocelulare și fibroza hepatică. Antiviralele cu acțiune directă au demonstrat efectul benefic asupra trombocitopeniei la pacienții cu ciroză hepatică.

### What is not known yet about the topic

Thrombocytopenia physiopathology associated with HCV infection is multifactorial and little studied. Therefore, evaluation of direct-acting antivirals on platelet concentration in the blood in patients with hepatitis C virus cirrhosis is necessary for the further development of various antiviral treatment regimens.

### Research hypothesis

Therapy with direct-acting antiviral drugs in patients with chronic hepatitis C virus infection could improve the severity of thrombocytopenia.

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

For the first time in the Republic of Moldova, patients with liver cirrhosis with hepatitis C virus can follow this treatment, it is possible to assess the effectiveness of antiviral therapy by monitoring clinical, paraclinical and virological parameters.

### Abstract

**Introduction.** Thrombocytopenia is a common manifestation in chronic infection with hepatitis C virus. The degree of thrombocytopenia is correlated with hepatocellular lesions and hepatic fibrosis. Direct-acting antivirals have demonstrated the beneficial effect on thrombocytopenia in patients with

Scopul acestui studiu a fost evaluarea efectului preparatelor antivirale cu acțiune directă asupra concentrației trombocitelor la pacienții cu ciroză hepatică cu virus hepatitic C.

**Material și metode.** Studiul retrospectiv, randomizat, a cuprins 144 pacienți cu ciroză hepatică VHC, care au urmat tratament cu preparate antivirale cu acțiune directă. Pacienții au fost repartizați în 2 loturi, în funcție de schema și durata de tratament. Au fost evaluați parametrii clinici, paraclinici și virusologici.

**Rezultate.** La inițierea terapiei antivirale, trombocitopenie severă ( $25-69 \times 10^9 / l$ ) a fost prezentă la 31 (21,5%) pacienți, moderată ( $70-120 \times 10^9 / l$ ) a fost prezentă la 68 (47,2%) pacienți. La finalizarea terapiei antivirale, 15 (10,4%) pacienți au menținut trombocitopenia severă ( $52-65 \times 10^9 / l$ ), moderată s-a păstrat la 69 (47,9%) pacienți. Repartizarea pacienților după stadiul de fibroză apreciat prin Fibroscan, a fost: stadiul F3 la 12 (8,3%) pacienți, stadiul F4 – 132 (91,6%) pacienți. Răspunsul biochimic a fost obținut în ambele loturi, profilul transaminazelor îmbunătățindu-se la sfârșitul tratamentului. Răspunsul virusologic susținut a fost prezent la 135 (93,7%) pacienți.

**Concluzii.** Tratamentul cu preparate antivirale cu acțiune directă este eficient și sigur în ciroza hepatică cu virusul hepatitic C. Eradicarea infecției prin obținerea răspunsului virusologic susținut prezintă o strategie eficientă în ameliorarea trombocitopeniei și fibrozei hepatice.

**Cuvinte cheie:** trombocitopenia, ciroza, sofosbuvir, daclatasvir, ledipasvir, ribavirin

## Introducere

Infecția cronică cu virusul hepatitic C (VHC) asociază atât manifestări hepatice, cât și multe manifestări extrahepatice, inclusiv, trombocitopenia. Trombocitopenia secundară infecției cu VHC prezintă o problemă majoră, în special la pacienții cu boală hepatică avansată. Riscul de hemoragii grave la pacienții cu trombocitopenie severă împiedică efectuarea procedurilor invazive, cum ar fi puncția-biopsie hepatică sau se poate complica manifestări hemoragice precum sângerarea din varicele esofagiene. Prevalența trombocitopeniei la pacienții cu VHC variază de la 0,16 la 45,4% [1]. Gradul trombocitopeniei crește odată cu severitatea bolii hepatice fiind corelată cu leziunile hepatocelulare și fibroză hepatică [2]. Fiziopatologia trombocitopeniei la pacienții cu VHC este multifactorială și prezintă interes pentru studiile ulterioare. Pe lângă faptul că, VHC induce o reacție autoimună prin producerea de anticorpi antiplachetari, virusul provoacă, de asemenea, direct suprimarea măduvei osoase rezultând trombocitopenia [3].

Preparatele antivirale cu acțiune directă (PAAD) au demonstrat efectul benefic asupra trombocitopeniei la pacienții cu ciroză hepatică [4, 5, 6]. Scopul acestui studiu a fost evaluarea efectului PAAD asupra concentrației trombocitelor la pacienții cu ciroză hepatică cu VHC.

cirrhosis. The purpose of this study was to evaluate the effect of direct-acting antiviral preparations on platelet concentration in patients with hepatitis C cirrhosis.

**Material and methods.** The retrospective, randomized study involved 144 patients with HCV cirrhosis who received treatment with direct-acting antiviral preparations. Patients were assigned to 2 groups, in terms of the regimen and duration of treatment. Clinical, paraclinical and virological parameters were evaluated.

**Results.** At initiation of antiviral therapy, severe thrombocytopenia ( $25-69 \times 10^9 / l$ ) was present in 31 (21.5%) patients, moderate ( $70-120 \times 10^9 / l$ ) was present in 68 (47.2%) patients. When completing antiviral therapy, 15 (10.4%) patients maintained severe thrombocytopenia ( $52-65 \times 10^9 / l$ ), moderate was maintained in 69 (47.9%) patients. The distribution of patients after the fibrosis stage assessed by Fibroscan was: stage F3 in 12 (8.3%) patients, stage F4 – 132 (91.6%) patients. Biochemical response was obtained in both batches, with the transaminases profile improving at the end of treatment. Sustained virological response was present in 135 (93.7%) patients.

**Conclusions.** Treatment with direct-acting antivirals is effective and safe in cirrhosis with hepatitis C virus. Eradication of infection by obtaining sustained virological response presents an effective strategy in relieving thrombocytopenia and liver fibrosis.

**Key words:** thrombocytopenia, cirrhosis, sofosbuvir, daclatasvir, ledipasvir, ribavirin.

## Introduction

Chronic infection with hepatitis C virus (HCV) associates both hepatic and many extrahepatic manifestations, including thrombocytopenia. Thrombocytopenia secondary to HCV infection presents a major problem, especially in patients with advanced liver disease. The risk of severe bleeding in patients with severe thrombocytopenia interferes with invasive procedures, such as liver biopsy or it may get complicated hemorrhagic manifestations such as bleeding from esophageal varicose veins. The prevalence of thrombocytopenia in HCV patients ranges from 0.16 to 45.4% [1]. The degree of thrombocytopenia increases along with the severity of liver disease being correlated with hepatocellular lesions and liver fibrosis [2]. The physiopathology of thrombocytopenia in HCV patients is multifactorial and of interest for further studies. In addition to that, HCV induces an autoimmune reaction by producing antiplatelet antibodies, the virus also directly causes bone marrow suppression resulting in thrombocytopenia [3]. Direct-acting antivirals (DAA) demonstrated the beneficial effect on thrombocytopenia in patients with cirrhosis [4, 5, 6]. The purpose of this study was to evaluate DAA effect on platelet concentration in patients with HCV liver cirrhosis.

## Material și metode

Cercetarea științifică a fost realizată în Spitalului Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă” pe parcursul anilor 2018-2019. În cadrul acestui studiu au fost respectate principiile etice fundamentale de cercetare. Toți pacienții au dat acordul informat pentru înrolare în studiu. Protocolul studiului a fost avizat pozitiv de către Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” (procesul verbal nr. 30, din 26.12.2018).

Studiul prospectiv, randomizat, a cuprins 144 pacienți cu ciroză hepatică C, care au urmat tratament cu preparate antivirale cu acțiune directă.

Criteriile de includere în studiu au fost: (1) prezența cirozei hepatice cu VHC (Stadializarea Child-Pugh A, B, C); (2) ARN VHC pozitiv; (3) elastografia ficatului evaluată prin Fibroscan (fibroză F3 >12.5 kPa, fibroză F4); (4) pacienți naivi sau cu istoric de tratament antiviral cu eșec terapeutic.

Criterii de excludere au fost: (1) sarcina și perioada de alăptare; (2) coinfectia cu HIV, HVA, HVB sau HVD; (3) suprainfecție cu hepatită acută de altă genă; (4) infecții bacteriene acute sau în acutizare; (4) antecedente de boală autoimună; (5) utilizarea drogurilor de agrement (cocaina, metamfetamina, fenilciclina etc); (6) tratament cu amiodaron; (6) afecțiuni maligne în ultimii 5 ani (inclusiv carcinom hepatocelular).

Pacienții au fost repartizați în 2 loturi în funcție de schema și durata de tratament administrată: I lot – Sofosbuvir (SOF) (400 mg, *Eva Pharma*, Egipt; *Getz Pharma*, Pakistan) și Daclatasvir (DCV) (60 mg, *Eva Pharma* Egipt; *Getz Pharma*, Pakistan) / Ledipasvir (LDV) (90 mg, *Eva Pharma* Egipt; *Getz Pharma*, Pakistan) + Ribavirin (RBV) (200 mg, *Hoffmann-La Roche*, Elveția) – 12 săptămâni; lotul II – SOF + DCV / LDV – 24 săptămâni. Repartiția în loturi a fost următoarea: I lot – 72 pacienți, al II-lea lot – 72 pacienți. Monitorizarea s-a efectuat pe toată perioada tratamentului și încă 6 luni de la finalizarea acestuia, fiind evaluați parametrii clinici, paraclinici și virusologici.

Gradul de fibroză hepatică a fost examinat prin Fibroscan. Au fost selectați pacienții cu fibroză F3 (12,5-13,9 kPa) și F4 (>14 kPa).

Prezența infecției cu VHC a fost stabilită, inițial, prin depistarea ARN VHC. Diagnosticul a fost stabilit în baza datelor anamnestice, epidemiologice, clinice și examinărilor paraclinice (imagistice, biochimice, serologice și testelor de biologie moleculară).

Rezultatele scorurilor biochimice au fost calculate conform formulelor:

- raportul aspartat aminotransferaza la trombocite (APRI) =  $(AsAT / \text{limita superioară a AsAT}) \times 100 / \text{numărul trombocitelor} (10^9 / l)$ .
- testul de fibroză (FIB-4) =  $[\text{Vârsta (ani)} \times AsAT (U / l)] / [\text{număr trombocite} (10^9 / l) \times AlAT (U / l) / 2]$ .

Interpretarea acestor 2 scoruri a fost efectuată conform recomandărilor autorilor:

- APRI: sub 0,5 = fără fibroză semnificativă, 0,5 – 1,5 = fibroză avansată F2 / F3, peste 1,5 = F4 [7, 8];
- FIB-4: sub 1,45 = fără fibroză semnificativă, 1,45 – 3,25 = F2 / F3, peste 3,25 = F4 [8].

Datele sunt prezentate sub formă de valori absolute și re-

## Material and methods

Scientific research was carried out in the Hospital for Infectious Diseases *Toma Ciorba* during the years 2018-2019. In this study, fundamental ethical principles of research have been respected. All patients gave informed consent for study entry. The study protocol was endorsed positively by *Nicolae Testemițanu* SUMPh Research Ethics Committee (Minutes no. 30, 26.12.2018).

The prospective, randomized study included 144 patients with HCV hepatic cirrhosis who were treated with direct-acting antiviral preparations.

The criteria included in the study was: (1) the presence of HCV hepatic cirrhosis (Child-Pugh Scoring A, B, C); (2) HCV RNA positive; (3) liver elastography assessed by Fibroscan (F3 fibrosis >12.5 kPa, F4 fibrosis); (4) naïve patients or with a history of antiviral treatment with therapeutic failure.

The exclusion criteria were: (1) pregnancy and lactation; (2) HIV, HAV, HBV or HDV co-infection; (3) over – infection with acute hepatitis of other genesis; (4) acute bacterial infections or fallout process; (4) a history of autoimmune disease; (5) the use of recreational drugs (cocaine, methamphetamine, phenylcyclyne etc.); (6) amiodarone treatment; (6) malignancies over the last 5 years (including hepatocellular carcinoma).

Patients were divided into 2 lots according to the administered treatment schedule: Ist lot — Sofosbuvir (SOF) (400 mg, *Eva Pharma*, Egipt; *Getz Pharma*, Pakistan) and Daclatasvir (DCV) (60 mg, *Eva Pharma* Egipt; *Getz Pharma*, Pakistan)/Ledipasvir (LDV) (90 mg, *Eva Pharma* Egipt; *Getz Pharma*, Pakistan) + Ribavirin (RBV) (200 mg, *Hoffmann-La Roche*, Switzerland) – 12 weeks; IInd lot – SOF + DCV / LDV – 24 weeks. The batch distribution was as follows: Ist lot – 72 patients, the IInd lot – 72 patients. Monitoring was carried out throughout the treatment period and for another 6 months after its completion, with the evaluation of clinical, paraclinical and virological parameters.

The degree of liver fibrosis was assessed by Fibroscan. There were selected patients with fibrosis F3 (12,5-13,9 kPa) and F4 (>14 kPa).

The presence of HCV infection was established initially by detection of RNA HCV. Diagnosis has been established on the basis of anamnestic epidemiological, clinical data, and paraclinic examinations (imaging, biochemical, serological and molecular biology tests).

The results of the biochemical scores were calculated according to the formulas:

- aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index (APRI) =  $(AsAT / \text{superior limit of AsAT}) \times 100 / \text{platelet count} (10^9 / l)$ .
- Fibrosis test (FIB-4) =  $[\text{Age (years)} \times AsAT (U / l)] / [\text{platelet count} (10^9 / l) \times AlAT (U / l) / 2]$ .

The interpretation of these 2 scores was performed according to authors' recommendations:

- APRI: below 0.5 = without significant fibrosis, 0.5-1.5 = advanced fibrosis F2 / F3, over 1.5 = F4 [7, 8];
- FIB-4: below 1.45 = without significant fibrosis, 1.45-3.25 = F2 / F3, over 3.25 = F4 [8].



lative, medie  $\pm$  deviere standard. Pentru prelucrare statistică a fost utilizat programul Excel. Diferența a fost considerată statistic semnificativă atunci când  $p < 0,05$ .

## Rezultate

Din cei 144 de pacienți incluși în studiu, 59 (40,9%) au fost femei și 85 (59%) au fost bărbați. În I lot a predominat sexul feminin – 41 (56,9%) pacienți, în al II-lea lot, sexul masculin – 54 (75%) pacienți (Tabelul 1). Vârsta medie a pacienților în I lot a constituit  $59,3 \pm 7,8$  ani, variind în limitele dintre 36 și 75 ani; în lotul II vârsta medie a fost de  $59,6 \pm 7,2$ , variind între 35 – 80 ani. În ambele loturi, cele mai afectate au fost persoanele cu vârsta mai mare de 60 de ani, aceștia constituind 53,4% (77 pacienți): în I lot – 40 (55,5%) și 37 (51,3%) pacienți în lotul II.

Durata infecției, la momentul depistării, a fost între 1 și 30 de ani, în medie fiind  $15,8 \pm 8,4$  ani în I lot și  $13,5 \pm 6,7$  ani în lotul II.

Conform stadializării Child-Pugh, repartizarea a fost următoarea: Child-Pugh A – 66 (45,8%) pacienți (I lot – 30 (41,6%) pacienți, lotul II – 36 (50%) pacienți); Stadiul Child-Pugh B a fost înregistrat la 71 (49,3%) pacienți (I lot – 38 (52,7%), lotul II – 33 (45,8%) pacienți); Stadiul Child-Pugh C – 7 (4,8%) pacienți (I lot – 4 (5,5%), lotul II – 3 (4,1%)) (Tabelul 1).

Trombocitopenia este un marker al cirozei și a unui prognostic rezervat, complicând, frecvent, efectuarea procedurilor invazive. Studiul nostru a arătat influența benefică a tratamentului asupra numărului de plachete. Astfel, s-a remarcat o tendință de creștere a numărului trombocite după tratament, în ambele loturi.

Data are presented under absolute and relative values, mean  $\pm$  standard deviation. Excel was used for statistical processing. The difference was considered statistically significant when  $p < 0.05$ .

## Results

Out of 144 patients included in the study, 59 (40.9%) were women and 85 (59%) were men. In the Ist lot prevailed female sex – 41 (56.9%) patients, in the IInd lot, male sex – 54 (75%) patients (Table 1). The mean age of patients in Ist lot was  $59.3 \pm 7.8$  years, varying within the range of 36 and 75 years; in IInd lot, the average age was  $59.6 \pm 7.2$ , varying within 35–80 years. In both lots, the most affected were people over 60 years of age, who constituted 53.4% (77 patients): in Ist lot – 40 (55.5%) and 37 (51.3%) patients in lot II. The duration of infection, at the time of detection, was between 1 and 30 years, with an average of  $15.8 \pm 8.4$  years in the Ist lot and  $13.5 \pm 6.7$  years in lot II.

According to Child-Pugh score, the distribution was as follows: Child-Pugh A – 66 (45.8%) patients (Ist lot – 30 (41.6%) patients, lot II – 36 (50%) patients); Child-Pugh B score was registered in 71 (49.3%) patients (Ist lot – 38 (52.7%), lot II – 33 (45.8%) patients); Child-Pugh C score – 7 (4.8%) patients (Ist lot – 4 (5.5%), lot II – 3 (4.1%)) (Table 1).

Thrombocytopenia is a marker of cirrhosis and a reserved prognosis, frequently complicating the conduct of invasive procedures. Our study showed the beneficial influence of treatment on the number of plaques. Thus, there was noted a tendency in increasing platelet count after treatment in both lots.

**Tabelul 1.** Caracteristicile demografice ale pacienților din loturile de studiu.

**Table 1.** Demographic characteristics of patients from study samples.

Caracteristica Characteristic	Lot I // Ist lot (n = 72) SOF+DCV / LD +RBV	Lot II // IInd lot (n = 72) SOF+DCV / LDV	Total (n = 144)
Vârsta (ani) // Age (years old)			
$\leq 40$ ani, n (%) $\leq 40$ years, n (%)	2 (2,7%)	3 (4,1%)	5 (3,4%)
41-59 ani, n (%) 41-59 years, n (%)	29 (40,2%)	32 (44,4%)	61 (42,3%)
$\geq 60$ ani, n (%) $\geq 60$ years, n (%)	41 (56,9%)	37 (51,3%)	78 (54,1%)
Bărbați, n (%) Males, n (%)	31 (43%)	54 (75%)	85 (59%)
Femei, n (%) Females, n (%)	41 (56,9%)	18 (25%)	59 (40,9%)
Stadiul Child-Pugh // Child-Pugh score			
A	30 (41,6%)	36 (50%)	66 (45,8%)
B	38 (52,7%)	33 (45,8%)	71 (49,3%)
C	4 (5,5%)	3 (4,1%)	7 (4,8%)
Fibroscan // Fibrosis level, (kPa)			
F3 (12,5-13,9)	10 (13,8%)	2 (2,7%)	12 (8,3%)
F4 (14-20)	16 (22,2%)	25 (34,7%)	41 (28,4%)
F4 (>20)	46 (63,8%)	45 (62,5%)	91 (63,1%)

Notă: SOF – Sofosbuvir; DCV – Daclatasvir; RBV – Ribavirin.

Note: SOF – Sofosbuvir; DCV – Daclatasvir; RBV – Ribavirin

La inițierea terapiei antivirale, trombocitopenie severă ( $25-69 \times 10^9/l$ ) a fost prezentă la 31 (21,5%) pacienți: I lot – 15 (20,8%) pacienți, lotul II – 16 (22,2%) pacienți. Trombocitopenia moderată ( $70-120 \times 10^9/l$ ) a fost prezentă la 68 (47,2%) pacienți: I lot – 38 (52,7%) pacienți, lotul II – 30 (41,6%) pacienți. La finalizarea terapiei antivirale, 15 (10,4%) pacienți au menținut trombocitopenia severă ( $52-69 \times 10^9/l$ ): 6 (8,3%) din I lot și 9 (12,5%) pacienți din lotul II (Tabelul 2). După tratament, trombocitopenia moderată s-a păstrat la 69 (47,9%) pacienți: 39 (54,1%) în I lot, 30 (41,6%) pacienți în al II-lea lot. Valorile normale ale trombocitelor ( $>120 \times 10^9/l$ ), la inițierea terapiei antivirale, au prezentat 45 (31,2%) pacienți: în I lot – 19 (26,3%) pacienți și 26 (36,1%) în lotul II. La sfârșit de tratament, valori normale ale trombocitelor au înregistrat 60 (41,6%) pacienți ( $p < 0,001$ ): 27 (37,5%) pacienți în I lot, 33 (45,8%) pacienți în lotul II (Tabelul 2). Totuși în lotul II numărul pacienților cu valori normale ale trombocitelor după tratament a fost mai mare (45,8%) comparativ cu I lot (37,5%).

Trombocitopenia severă a fost asociată cu un grad avansat de fibroză la pacienții din ambele loturi. Astfel, la inițierea terapiei antivirale 1 pacient (I lot) cu trombocitopenie severă, a avut 12,7 kPa (stadiul F3 după scara Metavir), iar 30 pacienți au prezentat gradul F4 de fibroză: 4 pacienți gradul F4 (14-20 kPa), iar 26 pacienți au avut un grad avansat de fibroză ( $>20$  kPa). Din 68 pacienți cu trombocitopenie moderată, 3 (4,4%) pacienți (I lot) au avut gradul F3 de fibroză, 65 (95,5%) pacienți au prezentat stadiul F4 ( $>14$  kPa), iar 47 (69,1%) au avut un grad avansat de fibroză ( $>20$  kPa). Tendința de creștere a plachetelor s-a remarcat după a doua lună de tratament indiferent de schema urmată.

De asemenea, s-a remarca că, la inițierea terapiei antivirale, pacienții cu trombocitopenie severă (31 pacienți) clasa Child-Pugh A au fost – 10 (32,2%) pacienți, B – 18 (58%) pacienți, C – 3 (9,6%) pacienți. Prin urmare, s-a constatat că, trombocitopenia severă a fost asociată cu un grad avansat de afectare hepatică la 21 (67,7%) pacienți. La finalizarea terapiei antivirale, din cei 15 pacienți care au păstrat trombocitopenia severă: clasa Child-Pugh A – 2 (13,3%) pacienți, B – 10 (66,6%) pacienți, C – 3 (20%) pacienți.

Scorile APRI și Fib-4 sunt considerați markeri de evaluare a fibrozei hepatice. Ameliorarea scorului APRI, după tratamen-

At initiating antiviral therapy, severe thrombocytopenia ( $25-69 \times 10^9/l$ ) was noted in 31 (21.5%) patients: Ist lot – 15 (20.8%) patients, lot II – 16 (22.2%) patients. Moderate thrombocytopenia ( $70-120 \times 10^9/l$ ) was noted in 68 (47.2%) patients: Ist lot – 38 (52.7%) patients, lot II – 30 (41.6%) patients. On completing antiviral therapy, 15 (10.4%) patients maintained severe thrombocytopenia ( $52-69 \times 10^9/l$ ): 6 (8.3%) of Ist lot and 9 (12.5%) patients from lot II (Table 2). After treatment, moderate thrombocytopenia was maintained in 69 (47.9%) patients: 39 (54.1%) in Ist lot, 30 (41.6%) patients in the second lot. Normal platelet values ( $>120 \times 10^9/l$ ), at initiation of antiviral therapy presented 45 (31.2%) patients: in Ist lot – 19 (26.3%) patients and 26 (36.1%) in lot II. At the end of treatment, normal platelet values registered 60 (41.6%) patients ( $p < 0.001$ ): 27 (37.5%) patients in Ist lot, 33 (45.8%) patients in lot II (Table 2). However, in the II lot the number of patients with normal platelet values after treatment was higher (45.8%) compared to lot I (37.5%).

Severe thrombocytopenia has been associated with an advanced degree of fibrosis at patients in both groups. Thus, at the initiation of antiviral therapy 1 patient (Ist lot) with severe thrombocytopenia, had 12.7 kPa (F3 stage after The Metavir scale), and 30 patients presented F4 stage of fibrosis: 4 patients F4 stage (14-20 kPa), and 26 patients had an advanced degree of fibrosis ( $>20$  kPa). Of 68 patients with moderate thrombocytopenia, 3 (4.4%) patients (Ist lot) had F3 stage of fibrosis, 65 (95.5%) patients had F4 stage ( $>14$  kPa), and 47 (69.1%) had an advanced degree of fibrosis ( $>20$  kPa). Platelet growth tendency was noted after the second month of treatment regardless of the scheme followed.

It was also noted that, at the initiation of antiviral therapy, patients with severe thrombocytopenia (31 patients) of the Child-Pugh class A were – 10 (32.2%) patients, B – 18 (58%) patients, C – 3 (9.6%) patients. Therefore, severe thrombocytopenia was found to have been associated with an advanced degree of liver damage in 21 (67.7%) patients. At the end of antiviral therapy, out of the 15 patients who retained severe thrombocytopenia: Child-Pugh class A – 2 (13.3%) patients, B – 10 (66.6%) patients, C – 3 (20%) patients.

APRI and Fib-4 scores are considered markers for the assessment of liver fibrosis. The improvement of the APRI score,

**Tabelul 2.** Evaluarea numărului de trombocite în sânge la inițiere și după tratament.

**Table 2.** Evaluation of platelet count at initiation and after treatment.

Parametri	I lot // Ist lot (SOF + DCV / LDV + RBV) (n = 72)		II lot // II lot (SOF + DCV / LDV) (n = 72)		p
	Inițierea tratamentului <i>Treatment initiation</i>	După tratament <i>Post treatment</i>	Inițierea tratamentului <i>Treatment initiation</i>	După tratament <i>Post treatment</i>	
Trombocite ( $\times 10^9$ ), $M \pm DS$ Platelets ( $\times 10^9$ ), $M \pm SD$	105,0 $\pm$ 40,4	123,0 $\pm$ 42,3	115,0 $\pm$ 47,9	126,6 $\pm$ 41,0	ns
▪ $25-69 \times 10^9/l$	15 (20,8%)	6 (8,3%)	16 (22,2%)	9 (12,5%)	ns
▪ $70-120 \times 10^9/l$	38 (52,7%)	39 (54,1%)	30 (41,6%)	30 (41,6%)	<0,05
▪ $>120 \times 10^9/l$	19 (26,3%)	27 (37,5%)	26 (36,1%)	33 (45,8%)	<0,01

Notă: SOF – Sofosbuvir; DCV – Daclatasvir; RBV – Ribavirin.

Note: SOF – Sofosbuvir; DCV – Daclatasvir; RBV – Ribavirin.

tul cu PAAD, se explică prin normalizarea enzimelor hepatice și creșterea numărului de trombocite) (Tabelul 2).

Valoarea medie a scorului APRI la inițierea terapiei antivirale a constituit  $2,6 \pm 1,6$  în I lot și  $2,6 \pm 1,8$  pentru lotul II. Scorul APRI  $<0,5$ , ceea ce ar indica lipsa fibrozei, a fost identificat la 10 (6,9%) pacienți, care fiind evaluați prin Fibroscan aveau gradul de fibroză F3 ( $>12,5$  kPa) după scara Metavir. Totodată, un scor APRI mai mare ca 2 a fost înregistrat la 63 (43,7%) pacienți, iar gradul de fibroză apreciat prin Fibroscan a fost  $>20$  kPa. La 6 luni după tratament, acești pacienți, aveau scorul APRI cuprins între 1 și 2, iar valoarea Fibroscanului s-a redus nesemnificativ, indicând fibroza avansată (F4  $>20$  kPa). În studiul nostru am făcut corelația între valorile scorului APRI și Fibroscan la inițierea terapiei antivirale și la 6 luni după tratament. Am remarcat că, la inițierea tratamentului antiviral, scorul APRI este în corelație cu valorile Fibroscanului. Totuși, analizând valoarea APRI la inițiere și la 6 luni după finalizarea tratamentului se remarcă o scădere statistic semnificativă  $p < 0,001$  (Tabelul 3).

Rezultate asemănătoare au fost remarcate și pentru scorul Fib-4. La analiza concordanței dintre testele de evaluare a fibrozei (Fibroscan versus Fib-4), 8 (5,5%) pacienți prezentau fibroză ușoară conform markerilor serologici (Fib-4  $<1,45$ ), dar avansată la examinarea elastografică, gradul de fibroză a fost apreciat ca unul avansat (F3  $>12,5$  kPa). Dacă la inițierea terapiei antivirale 99 (68,7%) pacienți prezentau Fib-4  $>3,25$  (I lot – 52 (72,2%) pacienți, lotul II – 47 (65,2%) pacienți), la 6 luni după tratament numărul pacienților cu valoarea Fib-4  $>3,25$  s-a redus la 64 (44,4%) pacienți ( $p < 0,05$ ) (Tabelul 3). Totuși, Fib-4 a fost corelat strâns cu rezultatele Fibroscanului pentru scoruri  $<1,45$  sau  $>3,25$ .

after treatment with DAA, is explained by the normalization of liver enzymes and the increase in the number of platelets) (Table 2).

The mean APRI score at initiation of antiviral therapy was  $2.6 \pm 1.6$  in Ist lot and  $2.6 \pm 1.8$  for lot II. The APRI score  $<0.5$ , which would indicate a lack of fibrosis, was identified in 10 (6.9%) patients, who, evaluated by Fibroscan, had the degree of fibrosis F3 ( $>12.5$  kPa) according to Metavir scale. However, an APRI score higher than 2 was recorded in 63 (43.7%) patients, and the degree of fibrosis assessed by Fibroscan was  $>20$  kPa. Six months after treatment, these patients had an APRI score between 1 and 2, and the value of Fibroscan decreased insignificantly, indicating advanced fibrosis (F4  $>20$  kPa). In our study we made the correlation between the values of the APRI and Fibroscan score at the initiation of antiviral therapy and 6 months after treatment. We noted that when initiating antiviral treatment, the APRI score is in correlation with Fibroscan values. Nevertheless, looking at the APRI value at initiation and 6 months after the end of treatment, a statistically significant decrease  $p < 0.001$  is observed (Table 3).

Similar results were noted for the Fib-4 score as well. Evaluating the concordance between fibrosis evaluation tests (Fibroscan versus Fib-4), 8 (5.5%) patients had mild fibrosis according to serological markers (Fib-4  $<1.45$ ), but advanced on elastographic examination, the degree of fibrosis was assessed as an advanced one (F3  $>12.5$  kPa). If at initiation of antiviral therapy 99 (68.7%) patients presented Fib-4  $>3.25$  (Ist lot – 52 (72.2%) patients, lot II – 47 (65.2%) patients), 6 months after treatment the number of patients with Fib-4  $>3.25$  was reduced to 64 (4.4%) patients ( $p < 0.05$ ) (Table 3).

**Tabelul 3.** Dinamica scorului APRI și FIB-4 la inițiere și după tratamentul antiviral.

**Table 3.** Dynamics of APRI and FIB-4 score at initiation and after antiviral treatment.

APRI					
Valoarea scorurilor Scor values	Lotul I // Ist lot SOF+DCV / LDV + RBV (n = 72)		Lotul II // IInd lot SOF + DCV / LDV (n = 72)		p
	La inițiere Treatment initiation	6 luni după tratament 6 months after treatment	La inițierea Treatment initiation	6 luni după tratament 6 months after treatment	
	M±DS M±SD	$2,6 \pm 1,6$	$0,6 \pm 0,2$	$2,6 \pm 1,8$	
<1	13 (18%)	63 (87,5%)	20 (27,7%)	63 (87,5%)	<0,001
1-2	24 (33,3%)	9 (12,5%)	24 (33,3%)	8 (11,1%)	<0,001
>2	35 (48,6%)	0	28 (38,8%)	1(1,3%)	<0,001
Fib-4					
M±DS M±SD	$6,5 \pm 3,3$	$3,4 \pm 1,2$	$6,9 \pm 4,4$	$3,2 \pm 1,4$	ns
<1,45	4(5,5%)	7 (9,7%)	4 (5,5%)	11 (15,2%)	ns
1,45-3,25	16 (22,2%)	26 (36,1%)	21 (29,1%)	36 (50%)	<0,01
>3,25	52 (72,2%)	39 (54,1%)	47 (65,2%)	25 (34,7%)	<0,05

Notă: SOF – Sofosbuvir; DCV – Daclatasvir; RBV – Ribavirin.

Note: SOF – Sofosbuvir; DCV – Daclatasvir; RBV – Ribavirin.

**Tabelul 4.** Evoluția valorilor transaminazelor la inițiere și după tratament.**Table 4.** Evolution of transaminase values at baseline and after treatment.

Valorile parametrilor Parameter values	I lot (SOF + DCV / LDV + RBV) (n = 72)		II lot (SOF + DCV / LDV) (n = 72)		p
	La inițierea tratamentului	La sfârșitul tratamentului	La inițierea tratamentului	La sfârșitul tratamentului	
	ALAT, U / l	92,4 ± 41	27,0 ± 7,5	110,9 ± 58,5	
▪ N (0-49 U / l)	17 (23,6%)	69 (95,8%)	10 (13,8%)	67 (93%)	
▪ <2N	28 (38,8%)	2 (2,7%)	3 (43%)	5 (6,9%)	<0,001
▪ >2N	27 (37,5%)	1 (1,3%)	31 (43%)	0	
ASAT, U / l	88,5 ± 40,4	32,5 ± 10,1	98,6 ± 51,8	29,3 ± 7,1	ns
▪ N (0-46 U / l)	17 (23,6%)	65 (90,2%)	13 (18%)	66 (91,6%)	
▪ <2N	29 (40,2%)	6 (8,3%)	32 (44,4%)	6 (8,3%)	<0,001
▪ >2N	26 (36,1%)	1 (1,3%)	27 (37,5%)	0	

Asocierea dintre SOF / DCV cu sau fără RBV a influențat evident sindromul de hepatocitoliză la pacienții cu ciroză hepatică, profilul transaminazelor îmbunătățindu-se semnificativ la sfârșitul tratamentului (peste 91% dintre pacienți au avut valori normale în ambele loturi), înregistrându-se răspunsul biochimic. În ambele loturi, normalizarea transaminazelor s-a înregistrat încă din a doua săptămână de tratament cu PAAD. Nivelurile ALAT au fost corelate cu valorile FH la inițierea terapiei antivirale. Astfel, s-a remarcat că valorile înalte ale ALAT au fost însoțite de valori mari ale fibrozei hepatice, apreciate prin Fibroscan. Totodată, la inițierea terapiei antivirale, 5 (16,1%) pacienți din cei 31 cu trombocitopenie severă ( $25-69 \times 10^9 / l$ ) au avut valorile normale ale ALAT, iar 14 (45,1%) au prezentat valori ale ALAT >2N. Din cei 68 pacienți cu trombocitopenie moderată ( $70-120 \times 10^9 / l$ ): 11 (16,1%) pacienți au avut valori normale ale ALAT, iar 32 (84,2%) pacienți au avut valori ALAT >2N.

Răspuns virusologic susținut la tratamentul cu PAAD, cu sau fără RBV și ARN-VHC nedetectabil după 6 luni de la finalizarea terapiei, au prezentat 135 (93,7%) pacienți: în I lot – 68 (94,4%) pacienți și 67 (93%) pacienți în al II-lea lot. Eșec la tratament au prezentat 9 (6,2%) pacienți. De asemenea, s-a constatat că pacienții cu eșec la tratament au prezentat un grad avansat de fibroză (>20 kPa, scara Metavir) și trombocitopenie semnificativă ( $55-80 \times 10^9 / l$ ).

## Discuții

Scopul studiului nostru a fost de a evalua efectul terapiei PAAD asupra trombocitopeniei asociate infecției cu VHC și modificarea nivelului trombocitelor în timpul și după tratament.

Trombocitopenia secundară infecției cu VHC are o fiziopatologie multifactorială și rămâne o problemă majoră, în special la pacienții cu ciroză hepatică. Mecanisme implicate în fiziopatologia trombocitopeniei, inclusiv efectele directe ale virusului și anticorpilor antiplachetari pot sta la baza îmbunătățirii numărului de trombocite după tratamentul cu PAAD. Unele studii au arătat că VHC în sine ar putea fi asociat direct cu scăderea numărului de trombocite [5, 9].

Terapia de primă linie, cu PAAD, pentru infecția cu VHC, a

However, Fib-4 was closely correlated with Fibroscan results for scores <1.45 or >3.25.

The association between SOF / DCV with / without RBV has obviously influenced hepatocytolysis syndrome in patients with cirrhosis of the liver, with the transaminases profile improving significantly at the end of treatment (over 91% of patients had normal values in both lots), with biochemical response. In both lots, the normalization of transaminases was recorded as early as the second week of treatment with DAA. ALAT levels were correlated with FH values at initiation of antiviral therapy. Thus, it was noted that the high values of ALAT were accompanied by high values of liver fibrosis, appreciated by Fibroscan. At the same time, at the initiation of antiviral therapy, 5 (16.1%) patients out of 31 with severe thrombocytopenia ( $25-69 \times 10^9 / l$ ) had normal ALAT values, and 14 (45.1%) had ALAT values >2N. Of the 68 patients with moderate thrombocytopenia ( $70-120 \times 10^9 / l$ ): 11 (16,1%) patients had normal ALAT values, and 32 (84.2%) patients had ALAT values >2N.

Sustained virological response to treatment with DAA, with or without RBV and non-detectable HCV-RNA 6 months after completion of therapy, presented 135 (93.7%) patients: in Ist lot – 68 (94.4%) patients and 67 (93%) patients in the second lot. Treatment failure presented 9 (6,2%) patients. Patients with treatment failure were also found to have advanced levels of fibrosis (>20 kPa, Metavir scale) and significant thrombocytopenia ( $55-80 \times 10^9 / l$ ).

## Discussion

The purpose of our study was to assess the effect of DAA therapy on thrombocytopenia associated with HCV infection and changes in platelet levels during and after treatment.

Thrombocytopenia secondary to HCV infection has a multifactorial physiopathology and remains a major problem, especially in patients with liver cirrhosis. Mechanisms involved in the physiopathology of thrombocytopenia, including direct effects of the virus and antiplatelet antibodies may stand the basis for improving platelet counts after treatment with DAA. Some studies have shown that HCV itself could be directly associated with decreased platelet counts [5, 9].

demonstrat rezultate bune prin obținerea RVS, inclusiv la pacienții cu ciroză hepatică.

Aly M. El-Kholya *et al.* (2020) au investigat relația dintre VHC și numărul de trombocite în sângele periferic după tratamentul cu interferon (IFN). IFN agravează trombocitopenia datorită efectelor sale secundare, astfel, evaluarea ameliorării trombocitopeniei în timpul tratamentului infecției cu VHC este dificilă. PAAD ameliorează trombocitopenia după obținerea RVS, iar modificările numărului de trombocite sunt mai mari comparativ cu pacienții care au urmat terapia cu IFN [4, 6].

Am observat că în timpul tratamentului cu PAAD, numărul de trombocite a crescut mai mult începând cu a 8-a săptămână. Acest efect este mai puțin probabil să fie cauzat de o ameliorare a fibrozei hepatice într-un timp atât de scurt. Totuși, un alt studiu a arătat că numărul de trombocite a fost mai mare decât valoarea inițială după urmărirea pe termen mai lung, până la 72 de săptămâni după finalizarea tratamentului cu PAAD [9]. Acest efect pe termen lung poate fi legat de ameliorarea fibrozei hepatice.

Studiile au arătat, că majoritatea pacienților tratați cu PAAD prezintă o îmbunătățire a funcției hepatice după obținerea unui RVS. Totuși, unii pacienții cu ciroză hepatică păstrează valori anormale persistente ale testelor funcției hepatice chiar și după obținerea RVS [6]. Astfel de rezultate au fost obținute și în cercetarea noastră.

Rezultatele terapiei cu PAAD la pacienții cu trombocitopenie asociată infecției cu VHC și boală hepatică compensată (Child-Pugh A) sunt comparabile cu pacienții non-cirofici [10].

Studiul nostru, precum și alte cercetări, au arătat, că pacienții cu stadiul Child-Pugh B și C au înregistrat o creștere a numărului de trombocite mai lentă comparativ cu pacienții aflați în stadiul Child-Pugh A [2, 4, 6]. De asemenea, a existat o asocieră dintre gradul de fibroză și gradul trombocitopeniei. Majoritatea pacienților cu trombocitopenie severă au prezentat un grad avansat de fibroză (F4 >20 kPa). Totuși, numărul de trombocite crește treptat și constant în timpul și după tratamentul cu PAAD, indiferent de schema de tratament urmată și gradul de decompensare.

În studiul efectuat de Yuya Seko *et al.* (2020) s-a arătat că, oscilațiile numărului de trombocite după obținerea RVS realizat prin terapia cu PAAD este legat de schimbarea volumului ficatului. Prin urmare, cei care prezintă o ameliorare mai lentă a numărului de trombocite prezintă, o capacitate regenerativă mai redusă a ficatului [6]. Astfel, numărul de trombocite după RVS obținut de terapia cu PAAD poate fi considerat un marker hepatic neinvaziv de regenerare hepatică și, prin urmare, trebuie monitorizat în timp.

## Concluzii

1. Tratamentul antiviral cu SOF și DCV / LDV, cu sau fără RBV, cu durată de 12-24 săptămâni, a permis obținerea unui RVS la 93,7% din pacienții cu ciroză hepatică virală C (I lot – 68 (94,4%) pacienți și 67 (93%) pacienți în al II-lea lot).

2. Răspuns biochimic la tratamentul antiviral în ciroza hepatică virală C a fost obținut la peste 91% pacienți, la o bună

First-line therapy with DAA for HCV infection has displayed good results by obtaining SVR, including in patients with cirrhosis of the liver.

Aly M. El-Kholya *et al.* (2020) investigated the relationship between HCV and platelet count in peripheral blood after interferon (IFN) treatment. IFN worsens thrombocytopenia due to its side effects, thus assessing the improvement of thrombocytopenia during treatment of HCV infection is difficult. DAAP improves thrombocytopenia after obtaining SVR, and changes in platelet count are greater compared to patients who have followed IFN therapy [4, 6].

I noticed that during treatment with DAA, the number of platelets increased more starting with the 8th week. This effect is less likely to be caused by an improvement in liver fibrosis in such a short time. However, another study showed that the platelet count was higher than the initial value after longer-term follow-up, up to 72 weeks after completion of DAA treatment [9]. This long-term effect can be related to the improvement of liver fibrosis.

Studies have shown that most patients treated with DAA experience an improvement in liver function after obtaining an SVR. However, some patients with liver cirrhosis retain persistent abnormal levels of liver function tests even after obtaining SVR [6]. Such results have also been achieved in our research.

The results of DAA therapy in patients with HCV associated thrombocytopenia and compensated liver disease (Child-Pugh A) are comparable to non-cirrhotic patients [10].

Our study, as well as other researches, showed that patients with the Child-Pugh B and C stages experienced a slower increase in platelet count compared to patients in Child-Pugh stage A [2, 4, 6]. There was also an association between the degree of fibrosis and the degree of thrombocytopenia. Most patients with severe thrombocytopenia had an advanced degree of fibrosis (F4 >20 kPa). However, the number of platelets increases gradually and steadily during and after treatment with DAA, regardless of the treatment regimen followed and the degree of decompensation.

In the study conducted by Yuya Seko *et al.* (2020) it was shown that the oscillations in the number of platelets after obtaining SVR performed by DAAP therapy are related to the change in liver volume. Therefore, those who show a slower improvement in the number of platelets present a lower regenerative capacity of the liver [6]. Thus, the number of platelets after SVR obtained by DAA therapy can be considered a non-invasive liver marker of liver regeneration and should therefore be monitored over time.

## Conclusions

1. Antiviral treatment with SOF and DCV / LDV, with or without RBV lasting 12-24 weeks allowed the achievement of a SVR in 93,7% of patients with viral C cirrhosis (Ist lot – 68 (94,4%) patients and 67 (93%) patients in the II lot).

2. Biochemical response to antiviral treatment in viral C hepatic cirrhosis has been achieved in more than 91% pa-

parte normalizarea s-a remarcat deja din a doua săptămână de tratament.

3. Pacienții cu un grad avansat de afectare hepatică (stadiul Child-Pugh B și C) au înregistrat o creștere a numărului de trombocite mai lentă comparativ cu pacienții aflați în stadiul Child-Pugh A.

4. Există o asociere dintre gradul de fibroză și gradul trombocitopeniei, astfel, similar fibroscanului, valorile scorului APRI și Fib-4 au suferit ameliorări semnificative statistic la 6 luni de la obținerea RVS ( $p < 0,01$ ), majoritatea valorilor fiind mai mici de 3.

5. Tratamentul în ansamblu a fost bine tolerat în ambele loturi și nu s-au înregistrat întreruperi ale terapiei cu PAAD.

### Declarația de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictului de interese.

### Contribuția autorilor

Autorii au contribuit în mod egal la elaborarea manuscrisului, designului și la redactarea lucrării. Versiunea finală a manuscrisului a fost aprobată de toți autorii.

tients, to a large extent normalization has already been observed within the second week of treatment.

3. Patients with an advanced degree of liver damage (Child-Pugh B and C stages) experienced a slower increase in platelet count compared to patients in the Child-Pugh A stage.

4. There is an association between the degree of fibrosis and the degree of thrombocytopenia, thus, similar to fibroscan, the values of the APRI and Fib-4 score underwent statistically significant improvements 6 months after obtaining SVR ( $p < 0.01$ ), the majority of the values being less than 3.

5. Treatment was generally well tolerated in both lots and there were not registered any discontinuations of DAA therapy.

### Declaration of conflict of interests

Authors certify the absence of conflict of interest

### Author contributions

The authors have equally contributed to the manuscript drafting, design and at paper editing. The final version of the manuscript was approved by all authors.

### Referințe / references

- Louie K, Micallef J, Pimenta J, Forssen U. Prevalence of thrombocytopenia among patients with chronic hepatitis C: a systematic review. *J Viral Hepat.*, 2011; 18:1-7.
- Dahal S., Upadhyay S., Banjade R. *et al.* Thrombocytopenia in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, 2017; 9 (1): e2017019.
- Aref S., Sleem T., El Menshawy N. *et al.* Antiplatelet antibodies contribute to thrombocytopenia associated with chronic hepatitis C virus infection. *Hematology*, 2009; 14 (5): 277-281.
- El-Kholya A., Shoeib S., Zagla H., Abdelhafez M. Effect of direct-acting antiviral agents on hepatitis C virus-associated thrombocytopenia. *Menoufia Medical Journal*, 2020; 33 (1): 76-81.
- Yen-Chun Chen, Chih-Wei Tseng, Kuo-Chih Tseng. Rapid platelet count improvement in chronic hepatitis C patients with thrombocytopenia receiving direct-acting antiviral agents. *Medicine (Baltimore)*, 2020; 99 (19): e20156.
- Yuya Seko, Michihisa Moriguchi, Aya Takahashi, Shinya Okishio, Seita Kataoka *et al.* The association between the platelet count and liver volume in compensated cirrhosis patients after the eradication of hepatitis C virus by direct-acting antivirals. *Internal Medicine*, 2020; 59 (15): 1811-1817.
- Berliba E., Dumbrava V.-T., Peltec A. *et al.* Metode neinvazive de evaluare a fibrozei hepatice. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*, 2016; 4 (68): 35-38.
- Castéra L., Vergniol J., Foucheret J. *et al.* Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 2005; 128 (2): 343-50.
- Gómez-Camarero J., Linares P., Calvo S. *et al.* Long-term evolution of thrombocytopenia in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis after sustained virological response with direct antiviral agents. *J Hepatol*, 2018; 68: S549.
- Sigal S., Sherman Z., Jesudian A. Clinical implications of thrombocytopenia for the cirrhotic patient. *Hepat Med*, 2020; 12: 49-60.

ARTICOL DE SINTEZĂ

## Educația terapeutică a pacienților cu hipertensiune arterială: studiu descriptiv

Alexandra Țopa<sup>1,2\*</sup>, Ileanuța Gușilă<sup>1,3†</sup>, Natalia Zarbailov<sup>1†</sup>

<sup>1</sup>Catedra de medicină de familie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>2</sup>Instituția Medico-sanitară Publică Asociația Medicală Teritorială Botanica;

<sup>3</sup>Instituția Medico-sanitară Publică Centrul de Sănătate Ciorescu.

Data primirii manuscrisului: 29.08.2021

Data acceptării spre publicare: 10.09.2021

### Autor corespondent:

Alexandra Țopa, student-doctorand

Catedra de medicină de familie

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt nr.165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2012

e-mail: alexandra.topa.fd@gmail.com

REVIEW ARTICLE

## Therapeutic education of patients with hypertension: descriptive study

Alexandra Topa<sup>1,2\*</sup>, Ileanuta Gusila<sup>1,3†</sup>, Natalia Zarbailov<sup>1†</sup>

<sup>1</sup>Chair of family medicine, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

<sup>2</sup>Medical and Sanitary Institutions of Primary Health Care Botanica Territorial Medical Association;

<sup>3</sup>Medical and Sanitary Institutions of Primary Health Care Ciorescu Health Center.

Manuscript received on: 29.08.2021

Accepted for publication: 10.09.2021

### Corresponding author:

Alexandra Topa, PhD student

Chair of family medicine

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Ștefan cel Mare și Sfânt bd., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2012

e-mail: alexandra.topa.fd@gmail.com

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

La momentul actual, nu este cunoscut dacă educația terapeutică în hipertensiunea arterială din Republica Moldova este racordată la standardele internaționale și ale OMS, și nici eficiența intervențiilor educaționale în procesul terapeutic al pacienților hipertensivi.

#### Ipoteza de cercetare

Educația terapeutică în hipertensiunea arterială în Republica Moldova nu este reglementată conform standardelor internaționale și celor definite de OMS.

#### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Acest studiu identifică practici internaționale de organizare și desfășurare a educației terapeutice în hipertensiunea arterială, racordate la standardele OMS. S-a identificat faptul că, la nivel național, educația terapeutică existentă este puțin eficientă, iar strategiile și modalitățile de organizare și desfășurare a intervențiilor educaționale în hipertensiunea arterială nu sunt descrise în actele normative disponibile la moment, în Republica Moldova.

### Rezumat

**Introducere.** Educația terapeutică a pacienților cu HTA reprezintă un element cheie în tratamentul acestei boli. Deși OMS a stabilit standardele care reglementează organizarea și desfășurarea educației terapeutice a pacienților, implementarea acesteia rămâne a fi o problemă la nivel global. În Republica Moldova nu se cunoaște eficiența educației terapeutice în

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

Currently, it is not known if treatment approaches to hypertension education in Moldova is connected to the international standards and the WHO or educational efficiency of hypertensive patients in the therapeutic process.

#### Research hypothesis

Therapeutic education in hypertension in the Republic of Moldova is not regulated according to international standards and those defined by the WHO.

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

This study identifies international practices for organizing and conducting therapeutic education in hypertension, in line with WHO standards. It was identified that, at the national level, the existing therapeutic education is ineffective, and the strategies and ways of organizing and conducting educational interventions in hypertension are not described in the normative acts currently available in the Republic of Moldova.

### Abstract

**Introduction.** The therapeutic education of patients with hypertension is a key element in the treatment of this disease. Although the WHO has set standards for the organization and conduct of therapeutic education for patients, its implementation remains a global issue. In the Republic of Moldova, the effectiveness of therapeutic education in hypertension is not

hipertensiunea arterială și nici dacă aceasta este racordată la standardele OMS. Reieșind din importanța problemei, scopul acestui studiu a fost identificarea practicilor internaționale de organizare și desfășurare a educației terapeutice în hipertensiunea arterială pentru evaluarea alinierii procesului de organizare a intervențiilor educaționale pentru pacienții hipertensivi din RM standardelor recomandate de OMS.

**Material și metode.** Studiul dat este descriptiv și calitativ. În prima etapă de cercetare în bazele de date *PubMed*, *Google Scholar* și *Hinari* au fost identificate 19 studii epidemiologice secundare care au evaluat diferite aspecte ale educației terapeutice în hipertensiunea arterială. La etapa a doua au fost selectate 2 studii care reflectă modul în care se organizează educația terapeutică la nivel internațional. În urma căutării în *Google Scholar* și pe site-urile *cnam.md*, *msmps.gov.md*, *ansp.md*, au fost identificate 5 documente care reglementează organizarea educației terapeutice la nivel național și 2 publicații care descriu cunoștințele pacienților hipertensivi din RM despre propria boală. La următoarea etapă au fost analizate calitativ fișierele selectate.

**Rezultate.** Recenzia pentru definirea domeniului efectuată de Correia J. et al. a determinat că în țările cu venituri mici și medii au fost experimentate o gamă variată de moduri de realizare a educației terapeutice, dar care nu au abordat aspectele de continuitate și de fezabilitate. Meta-analiza lui Tam H. et al. a determinat că măsurile de consolidare sunt eficiente în respectarea schimbării modului de viață. În 2019 a fost efectuat un studiu în 7 instituții de asistență medicală primară din RM care a evaluat cunoștințele și atitudinea pacienților hipertensivi față de propria boală. La nivel național, un studiu-pilot în cadrul IMSP CS Cahul a demonstrat eficacitatea intervențiilor educaționale desfășurate conform standardelor OMS.

**Concluzii.** Realizarea educației terapeutice în conformitate cu recomandările OMS reprezintă o măsură eficientă care să le permită pacienților să dobândească și să mențină abilități pentru gestionarea vieții și a bolii și să-și mențină sau să-și îmbunătățească calitatea vieții. Există puține date care să descrie organizarea și desfășurarea educației terapeutice a pacienților cu hipertensiunea arterială în RM, ceea ce indică nevoia determinării elementelor constitutive, a modalității de organizare și desfășurare, conform standardelor și recomandărilor OMS pentru fortificarea acestei componente terapeutice.

**Cuvinte cheie:** educația terapeutică, hipertensiunea arterială, asistența medicală primară.

## Introducere

Hipertensiunea arterială este o problemă de sănătate prioritară la nivel global, cauzează în 50% din cazuri infarctul miocardic acut [1] și în 80% din cazuri – accidentul vascular cerebral [2]. Conform datelor OMS din 2018, ambele complicații ale hipertensiunii arteriale menționate mai sus rămân cauzele principale de deces în ultimii 15 ani [3]. În Republica Moldova, hipertensiunea arterială de asemenea, reprezintă o problemă de sănătate prioritară, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) estimând o prevalență în rândul populației adulte de 33,2%, astfel încât fiecare a treia persoană adultă din Republi-

known, nor whether it is connected to WHO standards. Based on the importance of the issue, the aim of this study was to identify international practices for organizing and conducting therapeutic education in hypertension to assess the alignment of the process to WHO recommended standards.

**Material and methods.** This study is descriptive and qualitative. In the first phase of research in the *PubMed*, *Google Scholar* and *HINARI* databases, 19 secondary epidemiological studies were identified that evaluated different aspects of therapeutic education in hypertension. In the second stage, 2 studies were selected that reflect the way in which therapeutic education is organized internationally. Following the search in *Google Scholar* and on the sites *cnam.md*, *msmps.gov.md*, *ansp.md*, 5 documents were identified that regulate the organization of therapeutic education at national level and 2 publications that describe the knowledge of hypertensive patients in the Republic of Moldova about their own disease. At the next stage, the selected files were qualitatively analyzed.

**Results.** The *scoping review* by Correia J. et al. determined that in low- and middle-income countries a wide range of ways of achieving therapeutic education were experienced, but which did not address issues of continuity and feasibility. *Meta-analysis* of Tam H. et al. determined that consolidation measures are effective in respecting lifestyle change. In 2019, a study was conducted in 7 primary care institutions in the Republic of Moldova that assessed the knowledge and attitude of hypertensive patients towards their own disease. At the national level, a pilot study within a primary health care institution demonstrated the effectiveness of educational interventions carried out according to WHO standards.

**Conclusions.** In the Republic of Moldova, as well as in low- and middle-income countries, the therapeutic education of patients with hypertension requires the finalization of the concept and knowledge of international standards on how to organize. In middle- and high-income countries, the effectiveness of educational interventions in the treatment of patients with hypertension was studied and the cost-effectiveness of the intervention given at the medical system level was argued.

**Key words:** therapeutic education, hypertension, primary health care.

## Introduction

Hypertension is a priority health problem globally, causing in 50% of cases acute myocardial infarction [1] and in 80% of cases – stroke [2]. According to World Health Organization (WHO) data from 2018, both complications of hypertension mentioned above remain the leading causes of death in the last 15 years [3]. In the Republic of Moldova, hypertension is also a priority health problem. The World Health Organization (WHO) estimated a prevalence among the adult population of 33.2%, so that every third adult in the Republic of Moldova (RM) suffers of hypertension [4]. Among those diagnosed,



ca Moldova (RM) suferă de hipertensiunea arterială [4]. Dintre persoanele diagnosticate, 43,2% nu urmează tratament antihipertensiv [5], ceea ce argumentează majorarea mortalității timp de zece ani (2004-2013) cu 98% în cazurile de infarct miocardic acut, iar în vârsta aptă de muncă – cu 114,6% [6].

Educația terapeutică este o componentă importantă a îngrijirilor medicale acordate pacienților cu boli cronice, precum este hipertensiunea arterială (HTA). La baza tratamentului acesteia stă adoptarea modului de viață sănătos, ceea ce înseamnă activitate fizică regulată, de intensitate moderată, alimentație echilibrată cantitativ și calitativ, evitând grăsimile trans și limitând consumul de sare etc. Astfel, tratamentul nemedicamentos al hipertensiunii arteriale reprezintă cheia succesului, de rând cu tratamentul medicamentos. Totodată, pacientul având boli cronice cu diverse comorbidități întâmpină dificultăți în aplicarea în practică a sfaturilor medicale de modificare a modului de viață. În acest sens, educația terapeutică a pacienților este concepută pentru a instrui pacienții în abilitățile de autogestionare sau adaptare a tratamentului la particularitatea lor, de creștere a aderenței la tratamentul medicamentos. Scopul său principal este de a produce un efect terapeutic în plus față de cel al tuturor celorlalte intervenții (farmacologice, balneo-sanatoriale etc.) și de a îmbunătăți calitatea vieții [7]. Deși rolul educației terapeutice a pacienților cu hipertensiune arterială este incontestabil, realizarea acesteia rămâne a fi o problemă globală a lucrătorilor medicali, în special a celor din asistența medicală primară, de care depinde aproape în totalitate managementul hipertensiunii arteriale. Conform datelor Centrului Național de Sănătate Publică pentru anul 2017, indicatorii de performanță cu privire la educația pacienților cu hipertensiune arterială sunt realizați în proporție de 18% [8]. Aceste date sunt alarmante, în condițiile în care în 2017 exista indicator de performanță la nivel de asistență medicală primară privind școlarizarea pacienților cu hipertensiune arterială. Ulterior, indicatorul „educația persoanelor la risc de boală cardiovasculară și a celor cu hipertensiune arterială” a fost anulat, ceea ce presupune că realizarea acestui indicator a scăzut dramatic. De aceea, abordarea educației terapeutice și promovarea acesteia este imperativă. Luând în considerație eficacitatea demonstrată a intervențiilor educaționale pentru pacienții hipertensivi, după cum sunt recomandate de OMS, pe de o parte, și analizând realizarea indicatorilor de performanță cu privire la educația pacienților cu hipertensiune arterială, pe de altă parte, vedem necesitatea evaluării procesului de organizare a intervențiilor educaționale pentru pacienții hipertensivi din Republica Moldova în conformitate cu practicile internaționale. Astfel, scopul lucrării este de a identifica practicile internaționale de reglementare și desfășurare a educației terapeutice a pacienților cu hipertensiune arterială, precum și dacă procesul de organizare a educației terapeutice în hipertensiunea arterială în RM este racordat practicelor internaționale și standardelor OMS.

### Material și metode

Studiul dat este descriptiv și calitativ. Metodologia studiului constă în identificarea studiilor epidemiologice secundare, care au evaluat diferite aspecte ale educației terapeutice a pa-

43.2% do not follow antihypertensive treatment [5], which argues the increase in mortality for ten years (2004-2013) by 98% in cases of acute myocardial infarction, and in working age – by 114.6% [6].

Therapeutic education is an important component of medical care for patients with chronic diseases, such as hypertension. The basis of its treatment is the adoption of a healthy lifestyle, which means regular physical activity, moderate intensity, balanced diet quantitatively and qualitatively, avoiding trans fats and limiting salt consumption, etc. Thus, non-drug treatment of hypertension is the key to success, along with drug treatment. At the same time, the patient with chronic diseases with various comorbidities has difficulties in applying in practice the medical advice to change the lifestyle. In this sense, the therapeutic education of patients is designed to train patients in the skills of self-management or adaptation of treatment to their particularity, to increase adherence to drug treatment. Its main purpose is to produce a therapeutic effect in addition to that of all other interventions (pharmacological, balneo-sanatorium, etc.) and to improve the quality of life [7]. Although the role of therapeutic education of patients with hypertension is undeniable, its realization remains a global problem of health care workers, especially those in primary care, on which depends almost entirely on the management of hypertension.

According to the data of the National Center for Public Health for 2017, the performance indicators regarding the education of patients with hypertension are achieved in proportion of 18% [8]. These data are alarming, given that in 2017 there was a performance indicator at the level of primary care regarding the education of patients with hypertension. Subsequently, the indicator “education of people at risk of cardiovascular disease and hypertension” was canceled, which means that the achievement of this indicator has decreased dramatically. Therefore, the approach of therapeutic education and its promotion is imperative. Taking into account the demonstrated effectiveness of educational interventions for hypertensive patients, as recommended by the WHO, on the one hand, and analyzing the achievement of performance indicators on the education of patients with hypertension, on the other hand, we see the need to evaluate the organization process of educational interventions for hypertensive patients in the Republic of Moldova in accordance with international practices. Thus, the aim of the study is to identify international practices for regulating and conducting therapeutic education of patients with hypertension, as well as whether the process of organizing therapeutic education in hypertension in the Republic of Moldova is related to international practices and WHO standards.

### Material and methods

The given study is descriptive and qualitative. The methodology of the study consists in identifying secondary epidemiological studies, which evaluated different aspects of the therapeutic education of patients with hypertension in the *PubMed*, *Google Scholar* and *HINARI* databases. The search strategies

cienților cu hipertensiune arterială în bazele de date PubMed, Google Scholar și Hinari. Strategiile de căutare folosite au utilizat termeni precum „educația pacientului cu hipertensiune arterială” OR „școlarizarea pacienților hipertensivi”; „hypertension education” OR „programs for therapeutic education in hypertension”. Alte criterii de selectare au fost articole scrise în limba engleză și anul publicării 2009-2021. În urma căutării primare în bazele de date, folosind terminologia descrisă, a fost identificat un număr de 19 articole.

La etapa a doua au fost selectate doar rezultatele ce reflectă modul în care se organizează, se desfășoară, se evaluează educația terapeutică la nivel internațional – un număr de 2 studii. În paralel, folosind căutarea în Google Scholar și pe site-urile *cnam.md*, *msmps.gov.md*, *ansp.md*, au fost identificate 5 documente care reglementează organizarea educației terapeutice la nivel național și 2 publicații care descriu cunoștințele pacienților hipertensivi din RM despre propria boală. La următoarea etapă a fost analizat fiecare studiu cu introducerea într-o bază de date Excel a informației relevante. Rezultatele identificate au fost analizate și comparate luând în considerație contextul național. Indicatorii de referință folosiți în analiza rezultatelor sunt recomandările OMS în domeniul educației terapeutice, integrate în Raportul grupului de lucru a OMS „*Therapeutic patient education, continuing education programmes for health care providers in the field of prevention of chronic diseases*”, publicat în 1998.

## Rezultate

În urma căutării au fost identificate 2 studii epidemiologice secundare – o recenzie pentru definirea domeniului (*scoping review*) și un studiu de meta-analiză. În studiul – recenzie pentru definirea domeniului au fost sintetizate dovezi referitoare la intervențiile de îngrijire primară asupra hipertensiunii arteriale și a diabetului zaharat evaluate și testate. În *scoping review* au fost analizate 198 de articole publicate în ultimii zece ani (2009-2019). Conform rezultatelor, studiile evaluate au raportat diferite tipuri de personal care efectuează intervențiile de educație. O proporție ridicată 43% din studii au raportat intervenții ale personalului medical cu excepția medicilor. Cel mai mult sunt implicați asistenții medicali, urmași de lucrătorii din domeniul sănătății comunitare și farmaciștii. Majoritatea studiilor nu au menționat metode explicite de formare a personalului implicat în organizarea serviciilor medicale pentru pacienții cu hipertensiune arterială și diabet zaharat [9].

În recenzia pentru definirea domeniului, din cele 198 de articole analizate, 50 s-au concentrat pe evaluarea strategiilor de susținere a autogestionării prin educație și automonitorizare. Strategiile educaționale aveau drept scop de a crește cunoștințele despre boală pentru a aduce schimbări de comportament, pentru a promova modificările stilului de viață, pentru a îmbunătăți conștientizarea bolii, tratamentul și îmbunătățirea rezultatelor clinice. Printre intervențiile educaționale evaluate, s-au regăsit (1) informarea pacienților pe teme privind obiceiurile dietetice; (2) exercițiile fizice de grup și individualizate; (3) dezvoltarea abilităților de comunicare; (4) rezolvarea problemelor și gestionarea stresului; (5) programe

used terms “*education of the patient with hypertension*” OR “*schooling of hypertensive patients*”; „*Hypertension education*” OR „*programs for therapeutic education in hypertension*”. Other selection criteria were articles written in English and the year of publication 2009-2021. Following the primary search in the databases, using the terminology described, a number of 19 articles were identified.

In the second stage, only the results were selected that reflect the way in which therapeutic education is organized, carried out, evaluated internationally – a number of 2 studies. In parallel, using the search in Google Scholar and on the sites *cnam.md*, *msmps.gov.md*, *ansp.md*, 5 documents were identified that regulate the organization of therapeutic education at national level and 2 publications that describe the knowledge of hypertensive patients in the Republic of Moldova about his own disease. At the next stage, each study was analyzed by entering the relevant information in an Excel database. The identified results were analyzed and compared taking into account the national context. The benchmarks used in the analysis of the results are the WHO recommendations in the field of therapeutic education, integrated in the Report of the WHO working group “*Therapeutic Patient Education, Continuing education programs for health care providers in the field of prevention of chronic diseases*”, published in 1998.

## Results

Following the search, 2 secondary epidemiological studies were identified – a scoping review and a meta-analysis study. In the scoping review, evidence was synthesized regarding the primary care interventions on hypertension and diabetes evaluated and tested. In the scoping review, 198 articles published in the last ten years (2009-2019) were analyzed. According to the results, the evaluated studies reported different types of staff performing educational interventions. A high proportion of 43% of studies reported interventions by medical staff except doctors. Nurses are the most involved, followed by community health workers and pharmacists. Most studies have not mentioned explicit methods of training staff involved in organizing medical services for patients with hypertension and diabetes [9].

In the scoping review, of the 198 articles analyzed, 50 – focused on evaluating strategies to support self-management through education and self-monitoring. Educational strategies aimed to increase knowledge about the disease to bring about behavioral changes, to promote lifestyle changes, to improve disease awareness, treatment and improve clinical outcomes. Among the educational interventions evaluated were (1) informing patients on topics regarding dietary habits; (2) group and individualized physical exercises; (3) development of communication skills; (4) problem solving and stress management; (5) educational programs provided by multidisciplinary teams comprising physicians, nurses, psychologists, psychotherapists, counselors and nutritionists who provided face-to-face and telephone health coaching.

The scoping review described the following types of educational interventions (1) family orientation sessions through

educaționale furnizate de echipe multidisciplinare cuprinzând medici, asistenți medicali, psihologi, psihoterapeuți, consilieri și nutriționiști care au oferit coaching de sănătate față în față și la telefon.

În recenzie au fost descrise următoarele tipuri de intervenții educaționale (1) sesiuni de orientare familială prin vizite la domiciliu (Ribeiro *et al.*); (2) livrarea de broșuri bazate pe conceptul de dietă semafor, combinată cu consiliere nutrițională individualizată la fiecare două luni după intervenție, pe o perioadă de șase luni (Liu *et al.*); (3) atelier educațional interactiv pentru îmbunătățirea cunoștințelor pacienților despre propria boală (Lu *et al.*); (4) întâlniri regulate de grup cu programe educaționale care includ abordări dietetice, activitate fizică și accent pe reducerea consumului de alcool și tutun (Oliveira *et al.*). Dintre tehnicile comportamentale au fost descrise (1) consilierea pacienților cu hipertensiune arterială de către asistenții medicali certificați în interviul motivațional; (2) consilierea pacienților pentru îmbunătățirea simptomelor depresive de către consilieri și consiliere pentru renunțarea la fumat oferită de medic; (3) încorporarea protocolelor de schimbare a comportamentului pentru îmbunătățirea rezultatelor clinice și a autogestionării în rândul pacienților. În Oman, Mexic și Brazilia patru programe de autogestionare s-au concentrat pe intervenții nutriționale oferite de nutriționiști sau medici. Aceste intervenții au fost concepute în baza educației nutriționale *DASH* adaptată în Mexic și în baza consilierii privind activitatea fizică și cursurile de exerciții comunitare (mers și dans) [9].

În anul 2020 a fost publicat un alt studiu de *meta-analiză* care a avut drept scop să identifice efectele intervențiilor educaționale în controlul tensiunii arteriale și asupra aderării la modificările modului de viață. În studiul dat au fost incluse studii publicate în perioada 2010-2019, cinci provin din țări cu venituri mari și opt din țări cu venituri medii. Sunt descrise două moduri de organizare a educației pentru pacienți – *educația individuală* și *educație de grup*. Suplimentar, a fost descris și un caz în care a fost combinată educația individuală și de grup. Durata medie a unei sesiuni de educație individuală era de  $32,6 \pm 10,1$  minute, iar a unui workshop de educație de grup –  $42,3 \pm 20,7$  minute. În ceea ce privește frecvența sesiunilor de educație individuală, sunt descrise sesiuni unice, sesiuni lunare pentru o anumită perioadă de timp. Iar privind educația de grup, de obicei era organizată lunar. A fost evidențiat un anumit cadru teoretic pentru a ghida designul studiului și anume *interviurile motivaționale* și *etapele modelului de schimbare*. Acestea au fost utilizate în educația individuală. O altă componentă a procesului organizațional descrisă în această meta-analiză reprezintă măsurile și *strategiile de consolidare* după sesiunile de educație. Au fost identificate trei metode de consolidare (1) apeluri telefonice; (2) mesaje de reamintiri și (3) materiale de lectură la domiciliu [10].

O serie de studii au demonstrat că educația pacienților cu hipertensiune arterială îmbunătățește nivelul de conștientizare a bolii de către pacienți, controlul tensiunii arteriale, crește aderența la tratament, sporește rezultatele tratamentului [11-13].

La nivel național, au fost identificate 2 publicații relevante,

home visits (Ribeiro *et al.*); (2) delivery of brochures based on the semaphore concept, combined with individualized nutritional counseling every two months after the intervention, for a period of six months (Liu *et al.*); (3) interactive educational workshop to improve patients' knowledge of their own disease (Lu *et al.*); (4) regular group meetings with educational programs that include dietary approaches, physical activity, and an emphasis on reducing alcohol and tobacco use (Oliveira *et al.*). Among the behavioral techniques were described (1) counseling of patients with hypertension by certified nurses in the motivational interview; (2) counseling patients to improve depressive symptoms by counselors and counseling for smoking cessation provided by the physician; (3) incorporating behavior change protocols to improve clinical outcomes and self-management among patients. In Oman, Mexico and Brazil, four self-management programs focused on nutritional interventions offered by nutritionists or doctors. These interventions were designed on the basis of adapted *DASH* nutrition education in Mexico and on the basis of counseling on physical activity and community exercise courses (walking and dancing) [9].

In 2020, another meta-analysis study was published that aimed to identify the effects of educational interventions in blood pressure control and adherence to lifestyle changes. The study included studies published in 2010-2019, five from high-income countries and eight from middle-income countries. Two ways of organizing education for patients are described – *individual education* and *group education*. In addition, a case was described in which individual and group education was combined. The average duration of an individual education session was  $32.6 \pm 10.1$  minutes, and of a group education workshop –  $42.3 \pm 20.7$  minutes. Regarding the frequency of individual education sessions, single sessions are described, monthly sessions for a certain period. In addition, regarding group education, it was usually organized monthly. A certain theoretical framework was highlighted to guide the design of the study, namely the *motivational interviews* and the *stages of the change model*. They have been used in individual education. Another component of the organizational process described in this meta-analysis is the *consolidation measures and strategies* after the education sessions. Three methods of consolidating were identified (1) telephone calls; (2) reminder messages and (3) home reading materials [10].

A number of studies have shown that the education of patients with hypertension improves the level of awareness of the disease by patients, blood pressure control, increases adherence to treatment, increases treatment outcomes [11-13].

At the national level, 2 relevant publications were identified, including a survey conducted in the Medical and Sanitary Institutions of Primary Health Care Cahul Health Center in 2018-2019, in which 200 patients with hypertension of working age were interviewed. It has been established that 13% of patients do not know the hypertension figures; 60-65% – risk factors for hypertension; around 35% – the technique of measuring blood pressure. 61% of patients exercise regularly; consume vegetables and fruits – 54%. Most patients do not

dintre care un sondaj efectuat în Instituția Medico-Sanitară Publică Centrul de Sănătate Cahul în 2018-2019, în care au fost chestionați 200 de pacienți cu hipertensiune arterială în vârstă aptă de muncă. S-a stabilit că 13% din pacienți nu cunosc care sunt cifrele HTA; 60-65% – factorii de risc ai hipertensiunii; în jur de 35% – tehnica măsurării tensiunii arteriale. Fac regulat efort fizic 61% din pacienți; consumă legume și fructe – 54%. Majoritatea pacienților nu fac abuz de alcool iar 20% – sunt fumători. În cadrul instituției menționate, au fost instruiți în comunicarea cu pacientul hipertensiv 14 medici de familie și 40 de asistenți ai medicului de familie. Au fost instruiți cu privire la autoîngrijire în caz de hipertensiunea arterială și la modul sănătos de viață 200 de pacienți în vârstă aptă de muncă. În urma instruirii medicilor de familie și a asistenților medicali, a pacienților, a fost obținută o scădere a indicilor de mortalitate a persoanelor în vârstă aptă de muncă din cauza complicațiilor hipertensiunii arteriale în primele trei luni ale anului 2019, comparativ cu perioada respectivă a anului 2018 [14].

În anul 2019 a fost efectuat un studiu în 7 instituții de asistență medicală primară din țară, în care 73 de pacienți cu hipertensiune arterială, au fost chestionați privind cunoștințele acestora despre propria boală și menținerea controlului asupra acesteia. Jumătate din pacienții chestionați își măsoară tensiunea arterială ocazional, mai puțini (44%) monitorizează zilnic valorile tensiunii arteriale. Doar 11% din persoane cunosc factorii de risc ai HTA. Cei mai cunoscuți factori de risc pentru HTA de către pacienți sunt: stresul, recunoscut de 86% din aceștia, hipertensiunea arterială la unul sau la ambii părinți – 62%, greutatea în exces – 47%. Fumatul ca factor de risc pentru hipertensiunea arterială nu este cunoscut de 77% pacienți, iar 64% nu știu că alimentele sărate în exces ar fi unul dintre factorii ce provoacă apariția și menținerea HTA. Răspunsurile la întrebările despre cunoștințele referitoare la controlul nemedicamentos al hipertensiunii arteriale au arătat că 60% din persoane știu că alimentația echilibrată este o metodă de control al bolii. Totodată, 59% din respondenți nu cunosc că exercițiile fizice pot fi o metodă de control al valorilor tensiunii arteriale, iar 77% nu cunosc că evitarea fumatului este o metodă eficientă de control [15]. În urma acestui studiu a fost stabilită necesitatea revizuirii *Ghidului pacientului cu hipertensiune arterială*, parte componentă a Protocolului clinic național „Hipertensiunea arterială la adult”, PCN-1, publicat pe site-ul MSMPS, care ulterior a fost revizuit și publicat în 2020 [16, 17].

În rezultatul căutării au fost identificate și studiate 5 acte normative, ce reglementează practicile naționale în organizarea procesului de educație terapeutică a pacienților cu hipertensiune arterială: (1) *Legea nr. 10 din 03.02.2009 privind supravegherea de stat a sănătății publice*; (2) *Programul național de promovare a sănătății pentru anii 2016-2020*; (3) *Hotărârea Guvernului nr. 1000 din 23.08.2016 cu privire la aprobarea Programului național de promovare a sănătății pentru anii 2016-2020*; (4) *Ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr. 829 din 29.10.2016 privind implementarea Programului național de promovare a sănătății pentru anii 2016-2020*; (5)

abuse alcohol and 20% – are smokers. Within the mentioned institution, 14 family doctors and 40 family doctor assistants were trained in communication with the hypertensive patient. Two hundred working-age patients were trained in self-care for high blood pressure and healthy living. Following the training of family doctors and nurses, patients, a decrease in mortality rates of working-age people was obtained due to complications of hypertension in the first three months of 2019, compared to the respective period of 2018 [14].

In 2019, a study was conducted in 7 primary care institutions in the country, in which 73 patients with hypertension were questioned about their knowledge about their own disease and maintaining control over it. Half of the patients surveyed measure their blood pressure occasionally, fewer (44%) monitor their blood pressure values daily. Only 11% of people know the risk factors for hypertension. The most well-known risk factors for hypertension in patients are: stress, recognized by 86% of them, hypertension in one or both parents – 62%, excess weight – 47%. Smoking as a risk factor for high blood pressure is not known by 77% of patients, and 64% do not know that excess salty foods are one of the factors that cause the appearance and maintenance of hypertension. Answers to questions about knowledge about non-drug control of hypertension showed that 60% of people know that a balanced diet is a method of controlling the disease. At the same time, 59% of respondents do not know that exercise can be a method of controlling blood pressure values, and 77% do not know that avoiding smoking is an effective method of control [15]. Following this study, the need was established to revise the *Hypertension Patient Guide*, part of the *National Clinical Protocol "Hypertension in Adults", PCN-1*, published on the MoHSP website, which was subsequently revised and published in 2020 [16, 17].

As a result of the search, 5 normative acts were identified and studied, which regulate the national practices in organizing the process of therapeutic education of patients with hypertension: (1) *Law no. 10 of 03.02.2009 regarding the state supervision of public health*; (2) *The National Health Promotion Program for the years 2016-2020*; (3) *Government Decision no. 1000 of 23.08.2016 regarding the approval of the National Health Promotion Program for the years 2016-2020*; (4) *Order of the Ministry of Health of the Republic of Moldova no. 829 of 29.10.2016 on the implementation of the National Health Promotion Program for the years 2016-2020*; (5) *National strategy for the prevention and control of non-communicable diseases for the years 2012-2020* [18-20].

## Discussion

Therapeutic patient education should enable patients to acquire and maintain life and disease management skills in an optimal way. Therefore, it is an ongoing process, integrated into health care, it is patient-centered. Therapeutic education is designed to help patients and their families understand the disease and treatment, cooperate with health care providers, live a healthy life, and maintain or improve their quality of life [7].

*Strategia națională de prevenire și control al bolilor netransmisibile pe anii 2012-2020* [18-20].

## Discuții

Educația terapeutică a pacientului ar trebui să le permită pacienților să dobândească și să mențină abilități pentru gestionarea vieții și a bolii într-un mod optim. Prin urmare, este un proces continuu, integrat în îngrijirea sănătății, este centrat pe pacient. Educația terapeutică este concepută pentru a ajuta pacienții și familiile acestora să înțeleagă boala și tratamentul, să coopereze cu furnizorii de servicii medicale, să trăiască sănătos și să-și mențină sau să-și îmbunătățească calitatea vieții [7].

Studiile internaționale au arătat că educația terapeutică a pacienților cu hipertensiune arterială poate fi realizată în diferite moduri (individual, în grup, mixt), de diferit personal medical (asistenți medicali, farmaciști, nutriționiști, cardiologi, medici, psihologi, folosind instrumente diferite (programe educaționale, ateliere interactive, consilierea pacienților, interviul motivațional etc). Conform recomandărilor OMS, în procesul de educație terapeutică a pacientului trebuie să fie luate în considerare (1) procesele de adaptare ale pacientului (gestionarea bolii, nivelul controlului, convingerile despre sănătate și percepțiile socioculturale), nevoile subiective și obiective ale pacienților; (2) educația terapeutică este o parte integrantă a tratamentului și îngrijirilor; (3) se află în strânsă legătură cu viața de zi cu zi a pacientului, cu mediul psihosocial, fiind implicați cât mai mulți membri ai familiei, rude și prieteni apropiați; (4) este un proces continuu, care trebuie adaptat la evoluția bolii și la modul de viață al pacientului, fiind parte a îngrijirilor pe termen lung; (5) educația terapeutică trebuie să fie structurată, organizată și furnizată în mod sistematic fiecărui pacient printr-o varietate de modalități; (6) este multidisciplinară, interprofesională și intersectorială; (7) include evaluarea procesului de învățare și a efectelor acestuia; (8) educația terapeutică este furnizată de personalul medical instruit în educația pacienților [7].

Conform standardelor OMS, personalul care oferă educație terapeutică trebuie să fie instruit și să posede o serie de competențe. În educația terapeutică a pacientului sunt două niveluri de instruire: de bază și postbazică. Înainte de a începe instruirea bazică se recomandă un curs introductiv pentru a motiva potențialii candidați și a-i informa despre natura și semnificația subiectului. *Instruirea de bază* se oferă personalului medical care se ocupă de aspectele biomedicale și de tratament și este concepută pentru a-i ajuta să învețe metodele (educaționale, psihologice, sociale) ale educației terapeutice, astfel încât să le poată aplica în practica zilnică. *Instruirea postbazică* se referă la capacitatea de a coordona mai multe activități de formare în cadrul unei instituții sau a unei rețele de servicii de îngrijire a sănătății. Este conceput pentru a instrui profesioniștii din domeniul sănătății să devină coordonatori ai programelor de educație a pacienților. Educația terapeutică trebuie să fie bazată pe două tipuri de obiective: terapeutice – pentru pacienți și de învățare – pentru educatori, ceea ce se reflectă în evaluarea educației (evaluarea programului) pe de o

International studies have shown that the therapeutic education of patients with hypertension can be performed in different ways (individually, in groups, mixed), by different medical staff (nurses, pharmacists, nutritionists, cardiologists, doctors, psychologists, using different tools), educational, interactive workshops, patient counseling, motivational interview, etc.).

According to WHO recommendations, in the process of therapeutic education of the patient should be taken into account (1) the processes of patient adaptation (disease management, level of control, health beliefs and sociocultural perceptions), subjective and objective needs of patients; (2) therapeutic education is an integral part of treatment and care; (3) is closely related to the daily life of the patient, to the psychosocial environment, being involved as many family members, relatives and close friends as possible; (4) it is a continuous process, which must be adapted to the evolution of the disease and to the patient's way of life, being part of the long-term care; (5) therapeutic education must be structured, organized and systematically provided to each patient in a variety of ways; (6) is multidisciplinary; (7) includes the assessment of the learning process and its effects; (8) therapeutic education is provided by medical staff trained in patient education [7].

According to WHO standards, staff providing therapeutic education must be trained and have a range of skills. In the therapeutic education of the patient there are two levels of training: basic and post-basic. Before starting the basic training, an introductory course is recommended to motivate potential candidates and inform them about the nature and significance of the subject. *Basic training* is provided to medical staff dealing with biomedical and treatment issues and is designed to help them learn the methods (educational, psychological, social) of therapeutic education so that they can apply them in daily practice. *Post-basic training* refers to the ability to coordinate several training activities within an institution or network of health care services. It is designed to train health professionals to become coordinators of patient education programs. Therapeutic education must be based on two types of objectives: therapeutic – for patients and learning – for educators, which is reflected in the evaluation of education (program evaluation) on the one hand and learning (skills acquired) on the other. Training must be based on objectives, practice and team.

Skills required of medical staff involved in the therapeutic education of patients:

- adapting professional behavior to patients, their illness, family and relatives;
- adapting roles and actions to teamwork;
- empathic communication with patients;
- recognizing the needs of patients, taking into account the emotional state of patients, their experience and beliefs about the disease and its treatment;
- supporting patients in the learning process;
- educating patients in the management of treatment and in the use of available social and economic resources;
- patient support in lifestyle management;

parte și învățarea (competențele dobândite), pe de altă parte. Instruirea trebuie să fie bazată pe obiective, practică și echipă.

Competențele necesare personalului medical care se ocupă de educația terapeutică a pacienților trebuie să fie:

- adaptarea comportamentului profesional la pacienți, la boala acestora, la familie și apropiați;
- adaptarea rolurilor și a acțiunilor către lucru în echipă;
- comunicarea empatică cu pacienții;
- recunoașterea nevoilor pacienților, luându-se în considerare starea emoțională a pacienților, experiența și convingerile lor despre boală și tratamentul acesteia;
- susținerea pacienților în procesul de învățare;
- educația pacienților în gestionarea tratamentului și în utilizarea resurselor sociale și economice disponibile;
- suportul pacienților în gestionarea modului de viață;
- educația și oferirea de sfaturi pacienților cu privire la gestionarea crizelor;
- alegerea instrumentelor de educare a pacientului;
- utilizarea și integrarea acestor instrumente în îngrijirea pacienților și în procesul de învățare;
- evaluarea educației pacientului pentru efectele sale terapeutice (clinice, biologice, psihologice, educaționale, sociale, economice) și ajustarea acestora;
- evaluarea și îmbunătățirea periodică a performanțelor educaționale a furnizorilor de servicii medicale [7].

Deși la nivel internațional a fost descrisă aplicarea diferitor standarde ale OMS pentru educația terapeutică în hipertensiunea arterială, la nivel național nu sunt date disponibile despre cum se desfășoară educația terapeutică în HTA și nici acte normative care să elucideze clar cum ar trebui organizat procesul de intervenție educațională.

Publicațiile naționale reflectă cunoștințe incomplete despre factorii de risc, tratamentul nemedicamentos și complicațiile bolii, pacienții cu hipertensiune arterială nu cunosc cum să-și gestioneze boala. Aceste constatări pot fi argumentate de faptul că reglementările naționale privind educația pacienților cu hipertensiune arterială nu sunt specifice, lipsesc indicatori de evaluare a intervențiilor educaționale.

În urma analizei celor 5 acte normative care reglementează procesul educației terapeutice în hipertensiune arterială, s-a constatat că reglementările naționale sunt generale, nu sunt specifice și nu oferă o descriere clară cum trebuie organizată și desfășurată educația terapeutică a pacienților cu hipertensiune arterială.

Autorii sunt de părere că atât timp cât standardele internaționale nu sunt cunoscute și reglementate, educația terapeutică nu poate fi organizată în conformitate. Luând în considerare eficiența dovedită a educației terapeutice, pe de o parte, și datele OMS (conforma cărora 43% din pacienții hipertensivi din RM nu respectă tratamentul antihipertensiv, 24% sunt fumători, 20% suferă de obezitate, 12% sunt inactivi fizic) [21], pe de altă parte, se presupune că educația terapeutică în hipertensiunea arterială în RM nu este aliniată și organizată acelor standarde internaționale ale OMS care să asigure realizarea obiectivelor terapeutice pentru pacienți și obiectivelor profesionale pentru personalul medical. Totodată, studiul na-

- education and advice to patients on crisis management;
- choosing patient education tools;
- use and integration of these tools in patient care and learning;
- evaluating the patient's education for its therapeutic effects (clinical, biological, psychological, educational, social, economic) and adjusting them;
- periodic evaluation and improvement of the educational performances of the medical service providers [7].

Although the application of various WHO standards for therapeutic education in hypertension has been described at the international level, no data are available at the national level on how therapeutic education is carried out in hypertension or normative acts that clearly elucidate how the educational intervention process should be organized.

National publications reflect incomplete knowledge about risk factors, non-drug treatment and complications of the disease, patients with high blood pressure do not know how to manage their disease. These findings can be argued by the fact that national regulations on the education of patients with hypertension are not specific, there are no indicators for evaluating educational interventions.

Following the analysis of the 5 normative acts that regulate the process of therapeutic education in hypertension, it was found that national regulations are general, not specific and do not provide a clear description of how to organize and conduct therapeutic education of patients with hypertension.

The authors think that as long as international standards are not known and regulated, therapeutic education cannot be organized accordingly. Taking into account the proven effectiveness of therapeutic education, on the one hand, and WHO data (according to which 43% of hypertensive patients in Moldova do not comply with antihypertensive treatment, 24% are smokers, 20% are obese, 12% are physically inactive) [21], on the other hand, it is assumed that therapeutic education in hypertension in the Republic of Moldova is not aligned and organized with those WHO international standards that ensure the achievement of therapeutic goals for patients and professional goals for medical staff. At the same time, the national study conducted in the Cahul Health Center, which showed that following the training of family doctors and nurses, patients obtained a decrease in mortality rates of people of working age due to the complications of hypertension, tells us that meeting the educational needs of health workers (WHO standard for therapeutic education) can produce good results. These data urge the need to identify the best ways to apply in practice the constituent elements and the way to organize and conduct therapeutic education in hypertension in the Republic of Moldova, according to WHO standards and recommendations.

The lack of regulation in the field of organization and development of education in hypertension, as well as the lack of national studies describing effective practices for the application of educational interventions for patients with hypertension, did not allow to evaluate therapeutic education in Moldova according to international standards. These were the limits of the study.

țional realizat în Centrul de Sănătate Cahul, care a arătat că în urma instruirii medicilor de familie și a asistenților medicali, a pacienților a fost obținută o scădere a indicilor de mortalitate a persoanelor în vârstă aptă de muncă din cauza complicațiilor hipertensiunii arteriale, ne vorbește despre faptul că satisfacerea necesităților educaționale ale lucrătorilor medicali (standard OMS pentru educația terapeutică), poate produce rezultate bune. Aceste date urgentează necesitatea identificării celor mai bune căi de aplicare în practică a elementelor constitutive și a modalității de organizare și desfășurare a educației terapeutice în hipertensiunea arterială în Republica Moldova, conform standardelor și recomandărilor OMS.

Lipsa reglementării în domeniul procesului de organizare și desfășurare a educației în hipertensiunea arterială, precum și lipsa studiilor naționale care descriu practici eficiente de aplicare a intervențiilor educaționale pentru pacienții cu hipertensiune arterială, nu a permis să fie evaluată educația terapeutică în RM în conformitate cu standardele internaționale. Acestea au constituit limitele studiului.

### Concluzii

1. Studiile internaționale și experiența națională demonstrează că realizarea educației terapeutice în conformitate cu recomandările OMS reprezintă o măsură eficientă care să le permită pacienților să dobândească și să mențină abilități pentru gestionarea vieții și a bolii și să-și mențină sau să-și îmbunătățească calitatea vieții.

2. Există puține date care reglementează și descriu organizarea și desfășurarea educației terapeutice a pacienților cu hipertensiune arterială în Republica Moldova ce indică nevoia determinării elementelor constitutive, a modalității de organizare și desfășurare conform standardelor și recomandărilor OMS pentru fortificarea acestei componente terapeutice.

### Declarația de conflict de interese

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

### Contribuția autorilor

AȚ a adus o contribuție substanțială la elaborarea design-ului studiului, analizarea și interpretarea datelor colectate, a participat la elaborarea manuscrisului. IG a adus o contribuție individuală la acumularea materialului primar și la redactarea draftului lucrării. NZ a avut o contribuție intelectuală semnificativă în aprobarea design-ului studiului, interpretarea datelor și discutarea rezultatelor, a participat la redactarea draftului cercetării, a aprobat versiunea finală. Toți autorii au citit și aprobat versiunea finală a manuscrisului și sunt de acord să fie responsabili pentru toate aspectele legate de cercetarea efectuată.

### Conclusions

1) International studies and national experience show that conducting therapeutic education in accordance with WHO recommendations is an effective measure to enable patients to acquire and maintain skills for life and disease management and to maintain or improve their quality of life.

2) There are few data that regulate and describe the organization and development of therapeutic education of patients with hypertension in the Republic of Moldova indicating the need to determine the constituent elements and the way to organize and conduct according to WHO standards and recommendations to strengthen this therapeutic component.

### Declaration of conflict of interest

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

### Authors' contribution

AȚ made a substantial contribution to the elaboration of the study design, analysis and interpretation of the collected data, participated in the elaboration of the manuscript. IG made an individual contribution to the accumulation of the primary material and to the drafting of the paper. NZ had a significant intellectual contribution in approving the study design, interpreting the data and discussing the results, participated in drafting the research draft, approved the final version. All authors have read and approved the final version of the manuscript and agree to be responsible for all aspects of the research conducted.

**Referințe / references**

1. World Health Organization. A global brief on hypertension 2013.
2. Ashok Kumar E. A., Jijiya Bai P. Role of blood pressure control in all acute cerebrovascular accidents with hypertension. *IAIM*, 2016; 3 (8): 111-125.
3. World Health Organization (WHO). The top 10 causes of death. WHO.INT. Disponibil la adresa: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Accesat pe data 04.08.2021.
4. World Health Organization (WHO). Global Health Observatory data repository. Raised blood pressure (SBP  $\geq$  140 OR DBP  $\geq$  90), crude (%) Estimates by country. APPS.WHO.INT. Disponibil la adresa: <https://apps.who.int/gho/data/view.main.NCDBPAREGv?lang=en>. Accesat pe data 25.07.2021.
5. World Health Organization (WHO). STEPS 2013. Prevalence of noncommunicable disease risk factors In the Republic of Moldova. 2014.
6. Guvernul Republicii Moldova. Programul național de prevenire și control al bolilor cardiovasculare pentru anii 2014-2020.
7. World Health Organization. Therapeutic Patient Education. Continuing Education Programmes for Health Care Providers in the Field of Prevention of Chronic Diseases. *Report of a WHO Working Group*, 1998.
8. Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova. Raport privind îndeplinirea indicatorilor AMP. 2017.
9. Correia, J., Lachat, S., Lager, G., Chappuis, F., Golay A., & Beran, D. Interventions targeting hypertension and diabetes mellitus at community and primary healthcare level in low- and middle-income countries: a scoping review. *BMC Public Health*, 2019; 19 (1).
10. Tam, H., Wong, E., & Cheung, K. Effectiveness of Educational Interventions on Adherence to Lifestyle Modifications Among Hypertensive Patients: An Integrative Review. *International Journal Of Environmental Research And Public Health*, 2020; 17 (7): 2513.
11. Ozoemena, E., Iweama, C., Agbaje, O., Umoke, P., Ene, O., & Ofili, P. et al. Effects of a health education intervention on hypertension-related knowledge, prevention and self-care practices in Nigerian retirees: a quasi-experimental study. *Archives Of Public Health*, 2019; 77 (1).
12. Di Chiara, T., Scaglione, A., Corrao, S., Argano, C., Pinto, A., & Scaglione, R. Education and hypertension: impact on global cardiovascular risk. *Acta Cardiologica*, 2017; 72 (5): 507-513.
13. Wang, Y., Chen, J., Wang, K., & Edwards, C. Education as an important risk factor for the prevalence of hypertension and elevated blood pressure in Chinese men and women. *Journal Of Human Hypertension*, 2006, 20 (11): 898-900.
14. Hagioglo A., Chiriac L., Chirinciuc I., Filipenco N. (2019). Educația pacientului în vârstă aptă de muncă ce suferă de hipertensiune arterială. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*, 2019; 4 (82): 79-80.
15. Țopa A., Gușilă I., S. Maximciuc, Natalia Zarbailov. (2019). Evaluarea cunoștințelor pacienților cu hipertensiune arterială din Republica Moldova cu privire la propria boală. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*, 2019; 4 (82): 72-75.
16. Proiectul „Viață Sănătoasă”. Ghidul pacientului cu Hipertensiune arterială. VIATASAN. Disponibil la adresa: <https://viatasan.md/ghidul-pacientului-cu-hipertensiune-1-15>. Accesat pe data 14.07.2021.
17. Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale (MSMPS). Hipertensiunea arterială la adult Protocol clinic național PCN-1, 2020. MSMPS.GOV.MD. Disponibil la adresa: <https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2021/02/PCN-1-Hipertensiunea-arteriala-la-adult.pdf>. Accesat pe data 06.08.2021.
18. Parlamentul Republicii Moldova. Legea nr. 10 din 03.02.2009 privind supravegherea de stat a sănătății publice.
19. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. Ordin nr. 829 din 29.10.2016 Privind implementarea Hotărârii Guvernului nr. 1000 din 23.08.2016 cu privire la aprobarea Programului național de promovare a sănătății pentru anii 2016-2020. Chișinău.
20. Guvernul Republicii Moldova. Monitorul Oficial 22.06.2012, nr. 126-129, art nr: 412 D. Hotărârea Guvernului nr. 82 din 12.04.2012 pentru aprobarea Strategiei naționale de prevenire și control al bolilor netransmisibile pe anii 2012-2020.
21. World Health Organization (WHO). Noncommunicable Diseases (NCD) Country Profiles. 2018.



ARTICOL DE SINTEZĂ

## Violența împotriva personalului medical: amploarea globală

Maria Curteanu<sup>1†</sup>, Elena Ciobanu<sup>1†</sup>

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

Data primirii manuscrisului: 24.08.2021  
Data acceptării spre publicare: 05.09.2021

### Autor corespondent:

Maria Curteanu, medic rezident  
Disciplina de igienă, Departamentul medicină preventivă  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”  
str. Nicolae Testemițanu nr. 26, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004  
e-mail: uglea.maria@gmail.com

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

La nivel mondial sunt efectuate cercetări care analizează cauza majoră și efectul impactului violenței asupra personalului medical din domeniul sănătății. Amploarea „fenomenului violența împotriva personalului medical” pentru Republica Moldova nu a fost estimată. Ne-am propus să găsim răspuns la următoarea întrebare: În ce situație se află Republica Moldova la acest capitol în raport cu alte țări și cum putem lupta cu aceasta?

### Ipoteza de cercetare

Studiul bibliografic a evidențiat prezența actelor de violență împotriva personalului medical din diverse țări și a permis înțelegerea cauzelor acestei probleme. Fiind pe larg răspândit în lume, se presupune că fenomenul violenței nu a ocolit nici Republica Moldova.

### Noutatea adusă de articol literaturii științifice din domeniu

Articolul reprezintă o sinteză a datelor din literatura de specialitate din mediul online privind prezența și răspândirea fenomenului violenței împotriva lucrătorilor medicali în timpul exercitării obligațiilor de serviciu, precum și trasarea direcțiilor principale în scopul de a preveni acest fenomen.

### Rezumat

**Introducere.** Violența umană este o problemă actuală care îngrijorează societatea. În ultimii ani, profesioniștii din sănătate sunt adesea obiect al agresiunilor din partea pacienților, iar spitalele devin adesea locuri în care au loc violențe, agresiuni verbale și fizice.

**Material și metode.** Studiul s-a axat pe analiza articolelor științifice, rapoartelor și ghidurilor publicate on-line privind

REVIEW ARTICLE

## Violence against medical staff: global magnitude

Maria Curteanu<sup>1†</sup>, Elena Ciobanu<sup>1†</sup>

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

Manuscript received on: 24.08.2021  
Accepted for publication: 05.09.2021

### Corresponding author:

Maria Curteanu, resident doctor  
Discipline of hygiene, Department of preventive medicine  
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy  
26, Nicolae Testemitanu str., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004  
e-mail: uglea.maria@gmail.com

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

Research is being conducted worldwide to analyse the major cause and effect of the impact of violence on health-care professionals. The extent of the “violence against medical staff phenomenon” in Republic of Moldova has not been yet estimated. We set out to find the answer to the following question: What is the situation in this regard, in Republic of Moldova, related to other countries, and how can we fight it?

### Research hypothesis

The bibliographic study highlighted the presence of acts of violence against medical staff in various countries and allowed the understanding of the causes of this problem. Being widespread in the world, it is assumed that the phenomenon of violence has not bypassed the Republic of Moldova.

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

This article is a synthesis of data from the online literature, on the presence and spread of the phenomenon of violence against healthcare workers during the performance of their duties, as well as outlining the main directions in order to prevent this phenomenon.

### Abstract

**Introduction.** Human violence is a current problem that worries society. In recent years, healthcare professionals have often been the object of aggression from patients, and hospitals often become places of violence, both verbal and physical aggression.

**Materials and methods.** The study focused on the analysis of scientific articles, reports and guidelines published on-

expunerea la fapte de violență, agresiuni verbale și fizice a personalului medical din serviciile de sănătate. Pentru colectarea informațiilor au fost utilizate baze de date și platforme cu acces deschis.

**Rezultate.** Creșterea numărului de atacuri violente asupra personalului din domeniul sănătății determină instalarea unui stres legat de iminența pericolului de atac cu consecințe pe termen lung. Mai mult, numărul ridicat coroborat cu o creștere a severității incidentelor conduce la tulburări datorate stresului posttraumatic în rândul acestor profesioniști. Studii din alte state arată că agresiunea este o problemă și mai gravă în serviciile medicale de urgență și trebuie luate măsuri de precauție adecvate. Agresiunea împotriva personalului medical uneori este soldată cu rănire și incapacitate de muncă sau se produc pierderi materiale legate de dotările unităților medicale.

**Concluzii.** Actele de violență îndreptate împotriva personalului medical contribuie la degradarea calității serviciilor medicale, la abandonul profesiei de către personal și perturbarea sănătății fizice și psihice.

**Cuvinte cheie:** violență, personal medical, măsuri de prevenire.

## Introducere

Practic, până la finele sec. XX profesia de medic era considerată una dintre cele mai nobile. Astăzi, lucrurile s-au mai schimbat, iar domeniul medical a intrat în categoria „ comerțului”, pacientul fiind consumatorul. Așa cum în fiecare arie profesională există și „personaje negative” și în domeniul medical pot exista, din păcate, astfel de exemple. După ce au fost mediatizate cazuri în care unii medici au fost surprinși având discuții pe marginea profitului cu produse farmaceutice, societatea, în frunte cu „măria sa pacientul” au portretizat toți medicii ca fiind niște persoane interesate doar de bani. Astfel, respectul și încrederea au scăzut considerabil față de această profesie. Însă, cei mai mulți dintre ei o practică cu multă pasiune și dăruire de sine. Care este cauza? Se presupune a fi schimbările care au loc în societate la nivel de mentalitate, bunăstare și valori. Oamenii au devenit iritați, nerăbdători, frustrați, iar progresul tehnologic dezumanizează și valorifică cultul „consumatorului inteligent” [1, 2, 3].

În consecință, pe larg se vorbește despre „fenomenul violenței împotriva lucrătorilor medicali”. Violența în spitale față de personalul medical este un subiect care, în ultimii ani, a cunoscut o creștere substanțială. Acest fenomen este prezent nu numai la noi în țară, dar și la nivel global. La acest capitol au fost făcute mai multe studii în ceea ce privește numărul de astfel de incidente și natura tipului de violență [1, 2, 3]. Violența la locul de muncă împotriva lucrătorilor medicali reprezintă o problemă globală, deoarece reprezintă un pericol esențial cu care se confruntă cadrele medicale la nivel mondial. Acesta este definit ca „incidente în care personalul medical este abuzat, amenințat sau atacat în circumstanțe legate de muncă” [4].

Violența verbală și fizică împotriva lucrătorilor din domeniul sănătății a atins niveluri considerabile în întreaga lume, iar Asociația Medicală Mondială a definit recent violența împotriva personalului medical „o urgență internațională care

line on exposure to violence, verbal and physical aggression of medical staff in healthcare services. Databases and open access platforms were used to collect the information.

**Results.** The increase in the number of violent attacks on health personnel leads to the installation of stress related to the imminence of the danger of attack with long-term consequences. Moreover, the high number coupled with an increase in the severity of incidents leads to disorders due to post-traumatic stress among these professionals. Studies in other countries shows that aggression is an even more serious problem in emergency medical services and appropriate precautions must be taken. The aggression against the medical staff sometimes results in injury and incapacity for work or material losses related to the endowments of the medical units occur.

**Conclusions.** Acts of violence against medical staff contribute to the degradation of the quality of medical services, the abandonment of the profession by staff and the disruption of physical and mental health.

**Key words:** violence, medical staff, precautions.

## Introduction

Basically, until the end of the XX-th century, the medical profession was considered one of the noblest. Today, things have changed, and the medical field has entered the category of “trade”, the patient being the consumer. As in every professional area there are “negative characters” and in the medical field there can be, unfortunately, such examples. After cases were reported, in which some doctors were caught having discussions about the profit with pharmaceuticals, the society, led by “his majesty, the patient” portrayed all doctors as people interested only in money. Thus, respect and trust in this profession have decreased considerably. However, most of them practice it with a lot of passion and self-dedication. What is the cause? It is supposed to be the changes that take place in society at the level of mentality, well-being and values. People have become irritated, impatient, frustrated, and technological progress dehumanizes and capitalizes on the cult of the “smart consumer” [1, 2, 3].

Consequently, there is widespread talk of “the phenomenon of violence against medical workers”. Violence in hospitals against medical staff is a topic that has increased substantially in recent years. This phenomenon is present not only in our country, but also globally. In this regard, several studies have been conducted on the number of such incidents and the nature of violence [1, 2, 3]. Violence at work against healthcare workers is a global problem, as it poses a key danger to healthcare professionals worldwide. It is defined as “incidents in which medical staff are abused, threatened or attacked in work-related circumstances” [4].

Verbal and physical violence against healthcare workers has reached considerable levels around the world, and the World Medical Association recently defined violence against healthcare workers as “an international emergency that undermines the foundations of healthcare systems and has a critical impact on patient health” [4, 5].

According to the International Labor Organisation, 25% of

subminează fundamentele sistemelor de sănătate și are un impact critic asupra sănătății pacientului” [4, 5].

Potrivit Organizației Internaționale a Muncii, 25% din violența la locul de muncă are loc în sectorul sănătății. Se estimează că până la 50% dintre medici au fost amenințați, 4% au fost atacați fizic, iar 4% au avut probleme psihologice legate de această problemă. În plus, unul din 25 de pacienți din asistența primară este potențial violent, iar amenințările pot apărea într-una din 500 de consultații. Aceste date trebuie să fie actualizate periodic, deoarece există multe incidente violente necunoscute oficial (~82%) pentru că personalul medical nu le raportează și nici nu le denunță din cauza fricii de agresor, de frica unor eventuale represalii din partea societății/unității sau de teama de a fi criticat. Agresiunile cele mai frecvente sunt cele verbale (62%), urmate de cele fizice (25%) și de amenințări (6%). Marea majoritate a agresiunilor (~85%) au loc în sectorul public sanitar și numai 15% în sectorul privat sanitar [5].

### Material și metode

Studiul s-a axat pe analiza articolelor științifice, rapoartelor și ghidurilor publicate on-line. Principala unitate de analiză, din punct de vedere metodologic, a fost „fenomenul violenței împotriva personalului medical în instituțiile medico-sanitare”.

Pentru colectarea publicațiilor științifice, rapoartelor și ghidurilor de specialitate a fost utilizat motorul de căutare *www.google.com*, și platforme cu acces deschis, precum: PubMed Central, WHO, ILO. Pentru acuratețea și exactitatea tehnicii aplicate, a fost elaborat un filtru etapizat a căutării avansate care a inclus selectarea consecutivă a următoarelor poziții din meniul setărilor și instrumentelor paginii web: pagini cu tipul fișierului *pdf* sau *doc*, setări privind regiunea geografică, limba de afișare a rezultatelor și sortarea după relevanță. În motorul de căutare *Google* au fost introduse separat cuvintele cheie: „*violență*”, „*personal medical*”, „*violența împotriva medicilor*”, „*acte de agresiune împotriva medicilor*”, „*prevenirea violenței*”. În procesul de căutare și selectare au fost reținute și analizate articole în limbi de circulație internațională, inclusiv limba română.

Toate publicațiile selectate pentru analiză au fost triate după criteriile prestabilite. Pentru a fi incluse în studiu publicațiile au corespuns următoarelor criterii: relevanță, domeniul Medicină sau Sănătate Publică, publicații științifice și cazuri documentate din mass-media. Informația din publicațiile reținute a fost analizată și comparată, astfel punând în evidență obiectivele trasate. Rezultatele studiului permit de a face o evaluare a situației actuale în lume, cât și în Republica Moldova.

### Rezultate

Organizația Mondială a Sănătății definește violența astfel: folosirea intenționată a forței sau puterii, reală sau sub formă de amenințări, împotriva propriei persoane, împotriva unei alte persoane sau împotriva unui grup sau comunități, care rezultă sau are o probabilitate ridicată de a rezulta în rănirea, moar-

workplace violence occurs in the health sector. It is estimated that up to 50% of doctors have been threatened, 4% have been physically attacked, and 4% had psychological problems related to this problem. In addition, one of 25 primary care patients is potentially violent, and threats can occur in one of 500 consultations. These data need to be updated regularly, as there are a large number of officially unknown violent incidents (~82%) because medical staff do not report, or report them due to fear of aggressor, fear of possible retaliation from society, organisation or fear of being criticised. The most common assaults are verbal (62%), followed by physical (25%) and threats (6%). The vast majority of assaults (~85%) occur in the public health sector and only 15% in the private health sector [5].

### Material and methods

The study focused on the analysis of scientific articles, reports and guides published online. The main method of analysis, from a methodological point of view, was “the phenomenon of violence against medical staff in medical institutions.”

For the collection of scientific publications, reports and specialized guides, the search engine *www.google.com* was used, as well as open access platforms, such as: PubMed Central, WHO, ILO. For the accuracy and precision of the applied technique, an advanced search filter was developed which included the consecutive selection of the following items in the settings and tools menu of the web page: pages with pdf or doc file type, geographical region settings, display language results and sorting by relevance. The keywords “*violence*”, “*medical staff*”, “*violence against doctors*”, “*acts of aggression against doctors*”, “*prevention of violence*” were entered separately in the Google search engine. In the search and selection process, articles in languages of international circulation, including Romanian, were retained and analysed.

All publications selected for analysis were sorted according to pre-established criteria. In order to be included in the study, the publications met the following criteria: relevance, field of Medicine or Public Health, scientific publications and documented cases from the media. The information from the selected publications was analysed and compared, thus highlighting the objectives set. The results of the study allow an assessment of the current situation in the world and in the Republic of Moldova.

### Results

The World Health Organization defines violence as: the intentional use of force, actual or in the form of threats, against oneself, another person or against a group or community that results in or is likely to result in injury, death, psychological impairment, developmental impairment, or deprivation [6]. In medical institutions, most often, aggressive, and violent behavior manifests patients, their relatives, or other people. This behavior can be a verbal or behavioral threat and poses a risk to healthcare workers. Violence, at work or occupational, to which health workers are exposed can be physical, psychological (emotional), harassment and threats [7]. Another clas-

tea, afectarea psihologică, afectarea dezvoltării sau deprivare [6]. În instituțiile medicale, cel mai frecvent, comportament agresiv și violent manifestă pacienții, rudele acestora sau alte persoane. Acest comportament poate fi o amenințare verbală sau comportamentală și reprezintă un risc pentru lucrătorii din domeniul sănătății. Violența, de la locul de muncă sau ocupațională, la care sunt expuși lucrătorii din domeniul sănătății poate fi fizică, psihologică (emoțională), hărțuire și amenințări [7]. O altă clasificare împarte violența în patru grupuri: intenție de infracțiune, violență de la consumator la muncitor, violență la un lucrător la alt lucrător și relații interpersonale [8]. Cu toate acestea, cea mai comună formă de violență este violența de la consumator la muncitor.

Violența, indiferent dacă este domestică sau la locul de muncă, a fost întotdeauna o problemă a interacțiunii umane cu repercusiuni asupra modului în care profesioniștii din domeniul sănătății reușesc, chiar, să aibă grijă de oameni. Dacă în urmă cu câteva decenii, violența din spitale părea să afecteze personalul medical mai rar, iar respectul față de personalul medical părea de la sine înțeles, în ultima vreme, agresivitatea este adesea întâlnită, iar exemplele din mass-media devin tot mai frecvente.

Personalul medical este categoria de profesioniști cea mai expusă la acte de violență la locul de muncă [9]. Medicul este persoana care salvează vieți, doar că este întotdeauna supus unui risc crescut. Pacienții devin din ce în ce mai agresivi în ceea ce privește cererile lor și sunt mult mai predispuși să recurgă la agresiune dacă nu sunt mulțumiți de îngrijirea sănătății. De agresiuni și violență suferă practic toate categoriile de personal medical, însă unii specialiști sunt mai vulnerabili.

Un sondaj privind violența împotriva medicilor de familie din Birmingham a constatat că 63% au suferit de abuzuri sau violență, iar 0,5% au suferit un prejudiciu grav. Cel mai frecvent, abuzurile sau actele de violență sunt săvârșite de către pacienți sau rudele acestora. Un sondaj german, publicat în anul 2015, a raportat că aproape 50% dintre medicii de familie s-au confruntat cu un comportament agresiv, 10% dintre aceștia suferind atacuri critice de violențe, cum ar fi daune materiale și/sau agresiuni fizice [8]. Un studiu din India a raportat că aproximativ 87% dintre incidentele violente au fost verbale, în timp ce 8,4% au fost fizice [10]. Aproximativ 87% dintre respondenți, într-un sondaj din China, au raportat o tendință crescândă de violență împotriva medicilor [1].

Consecințele violenței împotriva personalului medical pot fi foarte grave: decese sau leziuni, care pun viața în pericol, interes redus față de muncă, insatisfacție la locul de muncă, scăderea productivității, solicitarea / majorarea numărului de zile de concediu, perturbarea ritmului obișnuit al programului și zilei de muncă, depresie, tulburări psiho-emoționale, stres post-traumatic, declinul valorilor etice, recurgerea din partea personalului medical la diverse practici de defensivă. Violența la locul de muncă este asociată direct cu o incidență mai mare a epuizării, o siguranță mai scăzută a pacientului și mai multe evenimente adverse [11]. Capacitatea și eficacitatea muncii personalului medical depind, în mare măsură, de condițiile lor de lucru și de factorii de risc. Pe lângă prezența actelor de vi-

sificarea divide violența în patru grupuri: infracțiune intenționată, violență de la consumator la muncitor, violență de la un lucrător la alt lucrător și relații interpersonale [8]. Cu toate acestea, cea mai comună formă de violență este violența de la consumator la muncitor.

Violența, whether domestic or workplace, has always been a problem of human interaction with repercussions on how health professionals even manage to care for people. If a few decades ago, hospital violence seemed to affect medical staff only less often, and respect for medical staff seemed self-evident, lately, aggression is often encountered, and examples from the media are becoming more common.

Medical staff is the category of professionals most exposed to acts of violence at work [9]. The doctor is the person who saves lives, only he is always at increased risk. Patients are becoming more and more aggressive about their demands and are much more likely to resort to aggression if they are not satisfied with their healthcare. Practically all categories of medical staff suffer from aggression and violence, but some specialists are more vulnerable.

A survey of violence against family doctors in Birmingham found that 63% had suffered abuse or violence and 0.5% had suffered serious harm. Most often, abuse or violence is committed by patients or their relatives. A German survey, published in 2015, reported that almost 50% of family physicians experienced aggressive behavior, with 10% of them suffering critical attacks of violence, such as property damage and / or physical assault [8]. A study in India reported that about 87% of violent incidents were verbal, while 8.4% were physical [10]. About 87% of respondents, in a survey in China, reported an increasing trend of violence against doctors [1].

The consequences of violence against medical staff can be very serious: life-threatening deaths or injuries, low interest in work, job dissatisfaction, decreased productivity, requesting / increasing the number of days off, disrupting the normal schedule and day work, depression, psycho-emotional disorders, post-traumatic stress, decline in ethical values, recourse by medical staff to various defensive practices. Violence at work is directly associated with a higher incidence of burnout, lower patient safety and more adverse events [11]. The capacity and effectiveness of the work of medical staff depend, to a large extent, on their working conditions and risk factors. In addition to the presence of acts of violence and aggression against medical workers, their activity requires intellectual, neuro-emotional efforts of the analysis system, physical effort with dynamic and static muscle overloads, vicious work positions [12, 13, 14]. All these conditions affect the quality of medical services and the refusal to practice on the part of medical workers. Such cases have been encountered in the Republic of Moldova, but there is no evidence of similar situations throughout the country.

The pilot study on exposure to aggression of doctors in the profession, initiated in 2015 by the College of Physicians of Bucharest, found that approximately 85% of medical staff surveyed are verbally assaulted at work, and 10, 2% are physically assaulted. It was a study that was based on an opinion questionnaire, which contained 23 questions, answered by an average of 540 doctors from the health units and the am-

olență și agresiune la adresa lucrătorilor medicali, activitatea lor necesită eforturi intelectuale, neuro-emoționale ale sistemului de analiză, eforturi fizice cu supraîncărcări musculare dinamice și statice, poziții de lucru vicioase [12, 13, 14]. Toate aceste condiții se răsfrâng asupra calității prestării serviciilor medicale și refuzul de a profesa din partea lucrătorilor medicali. Astfel de cazuri au fost atestate și în Republica Moldova, însă o evidență a situațiilor similare pe întreg teritoriul țării nu este.

Studiul pilot privind expunerea la agresiune a medicilor în exercitarea profesiei, inițiat în 2015 de Colegiul Medicilor din Municipiul București, a reliefat ca aproximativ 85% din personalul medical chestionat a fost agresat verbal la locul de muncă, iar 10,2% a fost agresat fizic. A fost un studiu care s-a bazat pe un chestionar de opinie, care a conținut 23 întrebări, la care au răspuns în medie 540 medici din unitățile sanitare și din sistemul de ambulanță al municipiului București. Studiul a evaluat o serie de aspecte importante ale acestui proces de agresiune: frecvența agresiunii, tipul de agresiune, evoluția în timp a agresiunii exercitate asupra personalului medical și s-a constatat o accentuare a acestei agresiuni, în special în ultimii 4 ani. A fost evaluat tipul unității sanitare în care s-au desfășurat aceste elemente și s-a constatat că în unitățile sanitare cu profil de urgență, la camerele de gardă, aceste agresiuni se manifesta cel mai frecvent. De asemenea, s-a constatat ca seara și noaptea aceste elemente sunt cu mult mai accentuate decât în restul zilei. În ceea ce privește cauzele agresiunilor, fie ele verbale, fie fizice, tot din studiul pilot a reieșit că timpul de așteptare sau refuzul de a accepta diagnosticul pus sunt doar doua dintre motivele pentru care angajații din sistem sunt agresati [15].

Multe țări au raportat cazuri de violență, iar unele sunt afectate în mod deosebit de această problemă. Un sondaj realizat de Asociația Spitalelor Chineze care a colectat date din 316 spitale a dezvăluit că 96% din spitalele chestionate au avut experiență de violența la locul de muncă în 2012 [16], iar un studiu realizat de Asociația medicilor chinezi, în 2014, a arătat că peste 70% din medici au experimentat vreodată un abuz verbal sau leziuni fizice la locul de muncă [17]. O examinare a tuturor cazurilor legale privind violența împotriva profesioniștilor din domeniul sănătății în perioada 2010-2016, publicate de Curtea Supremă din China, a constatat că bătaia, împingerea, abuzul verbal, amenințarea, blocarea porților și ușilor spitalului, spargerea proprietății spitalului au fost cel mai frecvent raportate [18]. În India, violența împotriva lucrătorilor din domeniul sănătății și daunele aduse instituțiilor medicale a devenit o problemă debătută la diferite niveluri [19], iar guvernul a decis ca violența împotriva personalului medical este considerată o infracțiune și se pedepsește cu 7 ani de închisoare. Această măsură este cu atât mai drastică, în cazul în care este vorba de diferite episoade de violență și hărțuire a personalului medical implicat în îngrijirea pacienților cu COVID-19 [20]. În Germania, agresiuni sau violențe severe au fost raportate de către 23% medici [21]. În Spania, a avut loc o creștere a amplitudinii fenomenului în ultimii ani [22]. În Marea Britanie, în 2016-2017, au fost raportate 56.435 de atacuri fizice asupra personalului medical [23]. În

balance system of Bucharest. The study evaluated a series of important aspects of this aggression process: the frequency of aggression, the type of aggression, the evolution over time of the aggression exerted on the medical staff and it was found an accentuation of this aggression, especially in the last 4 years. The type of the sanitary unit in which these elements take place was evaluated and it was found that in the sanitary units with emergency profile, at the guard rooms, these aggressions are most frequently manifested. It was also found that in the evening and at night these elements are much more accentuated than in the rest of the day. Regarding the causes of aggression, whether verbal or physical, the pilot study also showed that the waiting time or refusal to accept the diagnosis are just two of the reasons why employees in the system are assaulted [15].

Many countries have reported cases of violence, and some are particularly affected by this problem. A survey of the Chinese Hospitals Association, which collected data from 316 hospitals, found that 96% of hospitals surveyed experienced workplace violence in 2012 [16], and a study by the Chinese Physicians Association in 2014 showed that over 70% of physicians have ever experienced verbal abuse or physical injury at work [17]. An examination of all legal cases of violence against health professionals in the period 2010-2016, published by the Chinese Supreme Court, found that beating, pushing, verbal abuse, threatening, blocking hospital gates and doors, breaking into hospital property were reported, most frequently [18]. In India, violence against healthcare workers and damage to medical institutions has become a hotly debated issue [19], and the government has ruled that violence against healthcare workers is considered a crime and punishable by 7 years in prison. This measure is all the more drastic when it comes to various episodes of violence and harassment of medical staff involved in the care of patients with COVID-19 [20]. In Germany, severe aggression or violence was reported by 23% of doctors [21]. In Spain, there has been an increase in the scale of the phenomenon in recent years [22]. In the UK, in 2016-2017, 56,435 physical attacks on medical staff were reported [23].

In the USA, about 70-74% of workplace aggressions occur in the medical sector [24]. In Italy, in just one year, 50% of nurses were verbally assaulted at work, 11% were physically abused, 4% were threatened with a weapon [25], and 50% of doctors were verbally assaulted and 4% physically [26]. In Poland, the Czech Republic, Slovakia, Turkey many nurses were physically attacked or verbally abused at work [27]. According to the South African Medical Association, more than 30 hospitals in South Africa reported serious security incidents in just 5 months in 2019 [28], and violence against ambulance crews is spreading in Cape Town [29]. In Iran, physical violence prevails in 36% of cases, and verbal violence – 73% [30]. The World Health Organization lists other countries, such as Australia, Brazil, Bulgaria, Lebanon, Mozambique, Portugal, and Thailand, where studies on violence against health workers have been conducted [31].

Most doctors who have been victims of violence at work have not filed a complaint against aggressive patients or relatives who physically or verbally attack them. Violent manifes-

SUA, cca 70-74% din agresiunile de la locul de muncă apar în sectorul medical [24]. În Italia, în doar un an, 50% dintre asistenți medicali au fost agresați verbal la locul de muncă, 11% au suferit violență fizică, 4% au fost amenințați cu o armă [25], iar dintre medici 50% au fost agresați verbal și 4% fizic [26]. În Polonia, Cehia, Slovacia, Turcia multe asistente medicale au fost fizic atacate sau abuzate verbal la locul de muncă [27]. Conform datelor Asociației Medicale din Africa de Sud, peste 30 de spitale din Africa de Sud au raportat incidente grave de securitate în doar 5 luni în 2019 [28], iar în Cape Town este răspândită violența împotriva echipajelor de ambulanță [29]. În Iran, prevalează violența fizică în 36% cazuri, iar cea verbală – 73% [30]. Organizația Mondială a Sănătății listează și alte țări, precum Australia, Brazilia, Bulgaria, Liban, Mozambic, Portugalia, Thailanda în care s-au realizat studii privind violența împotriva lucrătorilor medicali [31].

Majoritatea medicilor care au fost victime ale violenței la locul de muncă nu au depus plângere împotriva pacienților agresivi sau a rudelor care îi atacă fizic sau verbal. Manifestările violente afectează adesea și pacienții. Amenințarea cu forța sau chiar utilizarea brutalității pentru a obține un tratament privilegiat, îi privează pe ceilalți pacienți de resurse vitale. Există o presiune dublă asupra medicilor: din partea pacienților, care doresc cel mai bun tratament posibil, fără să se gândească la faptul că pot exista cazuri mai grave, care necesită o atenție mai rapidă. Și din sistemul public, care necesită planificarea resurselor, astfel încât să fie protejat și dreptul la tratament al altor pacienți. Mulți medici acceptă astfel de comportamente violente, pentru că înțeleg prin ce trec rudele pacienților, astfel calitatea actului medical și climatul de lucru sunt puse la îndoială.

Pentru a combate această problemă și pentru a veni în ajutorul personalului medical (să-și poată realiza munca în condiții normale), Serviciul Național de Sănătate din Anglia a introdus o nouă politică în cadrul spitalelor: „Zero Tolerance”. Această practică are dreptul de a elimina pacienții violenți de pe listă cu efect imediat pentru a proteja personalul medical, pacienții și alte persoane. Violența în acest context include violența fizică reală sau amenințată sau abuzul verbal, care duce la teamă pentru siguranța unei persoane [32].

Cel mai important element de reducere a violenței rămâne capacitatea de a comunica, precum și cele mai frecvente agresiuni sunt verbale, mai mult de jumătate din toate agresiunile intrând în această situație. În acest context, este necesar să se introducă cursuri de comunicare pentru viitorii medici sau asistenți medicali, campanii de educație pentru public, dar și prin aplicarea dură a legislației care prevede pedepse mai dure pentru cei care comit violență împotriva personalului medical, fiind în serviciul public.

Pe de altă parte, activitatea și sănătatea personalului sunt, de asemenea, afectate de tehnologia modernă cu multe pericole. Cele mai frecvente pericole cu care se confruntă personalul din domeniul sănătății sunt: fizic, chimic, biologic, leziunile cu ace, expunerea la radiații, psihosocial, stres, tulburări psihice și sinuciderile, urmărirea de către pacienți și violență etc. [33, 34].

tations often affect patients as well. The threat of force or even the use of brutality to obtain privileged treatment deprives other patients of vital resources. There is a double pressure on doctors: from patients, who want the best possible treatment, without thinking about the fact that there may be more serious cases, which require faster attention. And from the public system, which requires resource planning so that the right to treatment of other patients is also protected. Many doctors accept such violent behaviors, because they understand what the patients' relatives are going through, so the quality of the medical act and the working climate are questioned.

To combat this problem and to help medical staff (to be able to perform their work under normal conditions), the National Health Service in England has introduced a new policy in hospitals: “Zero Tolerance”. This practice has the right to remove violent patients from the list with immediate effect in order to protect medical staff, patients and others. Violence in this context includes actual or threatened physical violence or verbal abuse that leads to fear for a person's safety [32].

The most important element of reducing violence remains the ability to communicate, and the most common assaults are verbal, with more than half of all assaults entering this situation. In this context, it is necessary to introduce communication courses for future doctors or nurses, education campaigns for the public, but also through the harsh application of legislation that provides harsher penalties for those who commit violence against medical staff, being in the public service.

On the other hand, the activity and health of staff are also affected by modern technology with many dangers. The most common hazards faced by health personnel are physical, chemical, biological, needlestick injuries, radiation exposure, psychosocial, stress, psychiatric disorders and suicides, patient follow-up and violence, etc. [33, 34].

Also, the system is not conducive, prevention policies are not clear, inaccessible or there is a problem of attitude. Therefore, healthcare workers continue to suffer, all the more so in developing countries [35, 36, 37].

## Conclusions

Violence against health workers is always a common problem, because acts of violence against medical staff contribute to the degradation of the quality of medical services, the abandonment of the profession by staff and the disruption of physical and mental health.

Increasingly, the media reports on violence against medical staff. However, in the absence of a scientific study representing the size of the problem, it is not possible to say that there is an increase in the phenomenon of violence against medical staff in the conditions of the Republic of Moldova. Moreover, it is necessary for such research to be repeated at certain intervals in order to identify the trend of the incidence of violence.

## Declaration of conflict of interest

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

De asemenea, sistemul nu este propice, politicile de prevenire nu sunt clare, inaccesibile sau există o problemă de atitudine. Prin urmare, lucrătorii din domeniul sănătății continuă să sufere, cu atât mai mult în țările în curs de dezvoltare [35, 36, 37].

### Concluzii

Violența împotriva lucrătorilor din domeniul sănătății este întotdeauna o problemă comună, pentru că actele de violență îndreptate împotriva personalului medical contribuie la degradarea calității serviciilor medicale, la abandonul profesiei de către personal și perturbarea sănătății fizice și psihice.

Tot mai frecvent mass-media raportează despre violența împotriva personalului medical. Cu toate acestea, în absența studii științifice reprezentând dimensiunea problemei nu este posibil să afirmăm că există o creștere a fenomenului de violența împotriva personalului medical în condițiile Republicii Moldova. Mai mult, este necesar ca astfel de cercetări să se repete la anumite intervale de timp pentru a identifica tendința incidenței violenței.

### Declarația de conflict de interese

Autorii declară lipsa oricăror conflicte financiare sau nefinanciare.

### Contribuția autorilor

Autorii au contribuit în mod egal la cercetarea, analiza datelor, scrierea și revizuirea manuscrisului. Ambii autori au citit și au aprobat versiunea finală a articolului.

### Referințe / references

1. World Health Organization. A global brief on hypertension 2013.
2. Ashok Kumar E. A., Jijya Bai P. Role of blood pressure control in all acute cerebrovascular accidents with hypertension. *IAIM*, 2016; 3 (8): 111-125.
3. World Health Organization (WHO). The top 10 causes of death. WHO.INT. Disponibil la adresa: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Accesat pe data 04.08.2021.
4. World Health Organization (WHO). Global Health Observatory data repository. Raised blood pressure (SBP  $\geq$  140 OR DBP  $\geq$  90), crude (%) Estimates by country. APPS.WHO.INT. Disponibil la adresa: <https://apps.who.int/gho/data/view.main.NCDBPAREGv?lang=en>. Accesat pe data 25.07.2021.
5. World Health Organization (WHO). STEPS 2013. Prevalence of noncommunicable disease risk factors In the Republic of Moldova. 2014.
6. Guvernul Republicii Moldova. Programul național de prevenire și control al bolilor cardiovasculare pentru anii 2014-2020.
7. World Health Organization. Therapeutic Patient Education. Continuing Education Programmes for Health Care Providers in the Field of Prevention of Chronic Diseases. *Report of a WHO Working Group*, 1998.
8. Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova. Raport privind îndeplinirea indicatorilor AMP. 2017.
9. Correia, J., Lachat, S., Lager, G., Chappuis, F., Golay A., & Beran, D. Interventions targeting hypertension and diabetes mellitus

### Authors' contribution

The authors contributed equally to the research, data analysis, writing and reviewing of the manuscript. Both authors read and approved the final version of the article.

- at community and primary healthcare level in low- and middle-income countries: a scoping review. *BMC Public Health*, 2019; 19 (1).
10. Tam, H., Wong, E., & Cheung, K. Effectiveness of Educational Interventions on Adherence to Lifestyle Modifications Among Hypertensive Patients: An Integrative Review. *International Journal Of Environmental Research And Public Health*, 2020; 17 (7): 2513.
  11. Ozoemena, E., Iweama, C., Agbaje, O., Umoke, P., Ene, O., & Ofili, P. et al. Effects of a health education intervention on hypertension-related knowledge, prevention and self-care practices in Nigerian retirees: a quasi-experimental study. *Archives Of Public Health*, 2019; 77 (1).
  12. Di Chiara, T., Scaglione, A., Corrao, S., Argano, C., Pinto, A., & Scaglione, R. Education and hypertension: impact on global cardiovascular risk. *Acta Cardiologica*, 2017; 72 (5): 507-513.
  13. Wang, Y., Chen, J., Wang, K., & Edwards, C. Education as an important risk factor for the prevalence of hypertension and elevated blood pressure in Chinese men and women. *Journal Of Human Hypertension*, 2006, 20 (11): 898-900.
  14. Hagioglo A., Chiriac L., Chirinciuc I., Filipenco N. (2019). Educația pacientului în vârstă aptă de muncă ce suferă de hipertensiune arterială. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*, 2019; 4 (82): 79-80.
  15. Toța A., Gușilă I., S. Maximciuc, Natalia Zarbailov. (2019). Evaluarea cunoștințelor pacienților cu hipertensiune arterială din Republica Moldova cu privire la propria boală. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*, 2019; 4 (82): 72-75.
  16. Proiectul „Viață Sănătoasă”. Ghidul pacientului cu Hipertensiune arterială. VIATASAN. Disponibil la adresa: <https://viatasan.md/ghidul-pacientului-cu-hipertensiune-1-15>. Accesat pe data 14.07.2021.
  17. Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale (MSMPS). Hipertensiunea arterială la adult Protocol clinic național PCN-1, 2020. MSMPS.GOV.MD. Disponibil la adresa: <https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2021/02/PCN-1-Hipertensiunea-arteriala-la-adult.pdf>. Accesat pe data 06.08.2021.
  18. Parlamentul Republicii Moldova. Legea nr. 10 din 03.02.2009 privind supravegherea de stat a sănătății publice.
  19. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. Ordin nr. 829 din 29.10.2016 Privind implementarea Hotărârii Guvernului nr. 1000 din 23.08.2016 cu privire la aprobarea Programului național de promovare a sănătății pentru anii 2016-2020. Chișinău.
  20. Guvernul Republicii Moldova. Monitorul Oficial 22.06.2012, nr. 126-129, art nr: 412 D. Hotărârea Guvernului nr. 82 din 12.04.2012 pentru aprobarea Strategiei naționale de prevenire și control al bolilor netransmisibile pe anii 2012-2020.
  21. World Health Organization (WHO). Noncommunicable Diseases (NCD) Country Profiles. 2018.