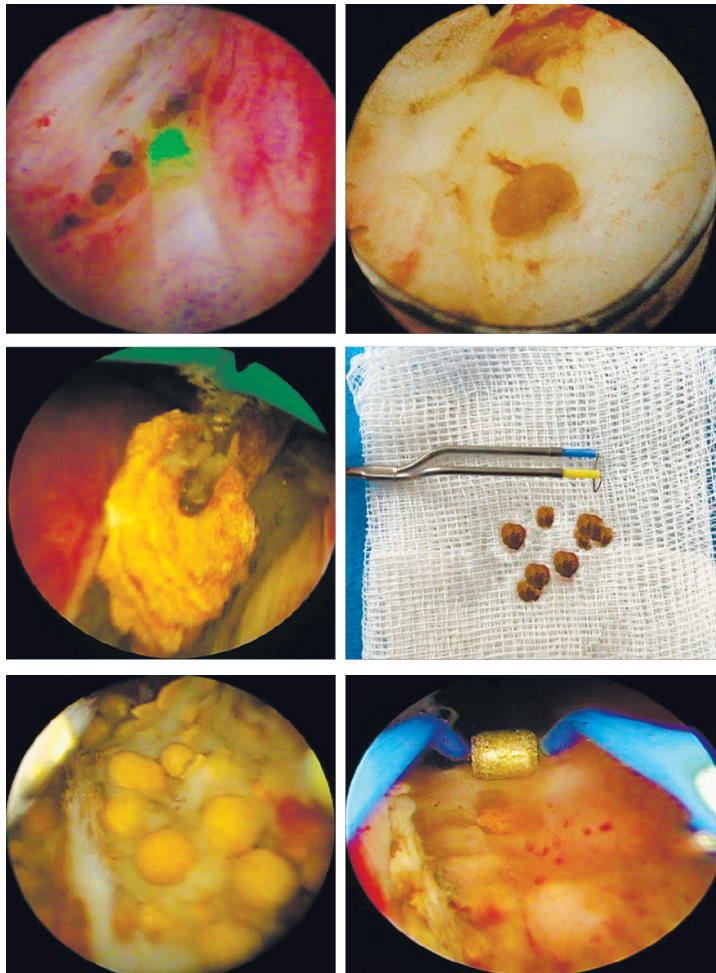
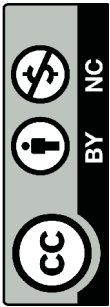


CONTENT HIGHLIGHTS:

Artur Colța, Vitalii Ghicavî
Transurethral resection of lithiasis in chronic
nonbacterial prostatitis



SUMAR CONTENT

ARTICOL ORIGINAL	ORIGINAL ARTICLE
<p>Victoria Hlistun, Egor Efremov, Daniela Blăniță, Chiril Boiciuc, Calin Deleanu, Alina Nicolescu, Natalia Ușurelu Importanța profilului aminoacizilor plasmatici în diagnosticul erorilor înnăscute de metabolism: studiu prospectiv, analitic</p>	<p>Victoria Hlistun, Egor Efremov, Daniela Blăniță, Chiril Boiciuc, Calin Deleanu, Alina Nicolescu, Natalia Ușurelu The importance of plasma amino acid profiling in the diagnosis of inborn errors of metabolism: analytical – prospective study</p>
5	5
ARTICOL DE CERCETARE	RESEARCH ARTICLE
<p>Angela Peltec, Victoria Ivanov, Ines Toaca, Sergiu Matcovschii Profilul de risc cardiovascular la pacienți cu steatoza hepatică</p>	<p>Angela Peltec, Victoria Ivanov, Ines Toaca, Sergiu Matcovschii Cardiovascular risk profile in patient with hepatic steatosis</p>
17	17
<p>Elena Manole, Cristina Tiu, Aleksandras Vilionskis, Alexander Tsiskaridze, Eremei Zota, Andreea Grecu, Robert Mikulik, Natan Bornstein, Stanislav Groppa Indicatorii de calitate ai atacului cerebral în Republica Moldova – registrul RES-Q</p>	<p>Elena Manole, Cristina Tiu, Aleksandras Vilionskis, Alexander Tsiskaridze, Eremei Zota, Andreea Grecu, Robert Mikulik, Natan Bornstein, Stanislav Groppa Stroke care indicators in the Republic of Moldova – the RES-Q registry</p>
32	32
<p>Artur Colța, Vitalii Ghicavii Rezecția transuretrală în prostatita cronică abacteriană litiatică</p>	<p>Artur Colța, Vitalii Ghicavii Transurethral resection of lithiasis in chronic nonbacterial prostatitis</p>
45	45
<p>Lucia Dutca Comorbiditățile cardiovasculare în artrita psoriazică - studiul pacienților din Republica Moldova</p>	<p>Lucia Dutca Cardiovascular comorbidities in psoriatic arthritis - study of patients from the Republic of Moldova</p>
55	55
<p>Lia Chișlari, Liliana Groppa, Eugeniu Russu, Victor Cazac, Larisa Rotaru Impactul trigger al <i>Chlamydia trachomatis</i> în diverse tipuri de spondiloartrite seronegative</p>	<p>Lia Chișlari¹, Liliana Groppa, Eugeniu Russu, Victor Cazac, Larisa Rotaru Trigger impact of <i>Chlamydia trachomatis</i> on various types of seronegative spondyloarthritis</p>
68	68
<p>Ivan Vladanov, Alexei Pleșacov, Ghenadie Scutelnic, Vitalii Ghicavii Eficiența rezecției transuretrale en-bloc cu laser thulium a cancerului vezicii urinare non-muscular invaziv</p>	<p>Ivan Vladanov, Alexei Pleșacov, Ghenadie Scutelnic, Vitalii Ghicavii The efficiency of thulium laser en-bloc transurethral resection of non-muscular-invasive bladder tumors</p>
76	76
<p>Eugeniu Russu, Liliana Groppa, Lia Chișlari, Victor Cazac, Larisa Rotaru Eterogenitatea clinică în diagnosticul precoce al artritei psoriazice</p>	<p>Eugeniu Russu, Liliana Groppa, Lia Chișlari, Victor Cazac, Larisa Rotaru Clinical heterogeneity in the early diagnosis of psoriatic arthritis</p>
85	85

<p style="text-align: center;">Ina Sclifos</p> <p>Date statistice și generale cu privire la carcinomul tiroidian asociat cu tiroidita autoimună în Republica Moldova</p>	100	<p style="text-align: center;">Ina Sclifos</p> <p>Statistical and general data on thyroid carcinoma associated with autoimmune thyroiditis in the Republic of Moldova</p>
ARTICOL DE SINTEZĂ		SYNTHESIS ARTICLE
<p style="text-align: center;">Vasile Musteață</p> <p>Spectrul epidemiologic și managementul diagnostic al leucemiei mieloide cronice – actualități și realizări</p>	109	<p style="text-align: center;">Vasile Musteață</p> <p>Epidemiological spectrum and diagnostic management of chronic myeloid leukemia – actualization and milestones</p>
CAZ CLINIC		CASE REPORT
<p style="text-align: center;">Aureliu Batrînac, Ala Slobozeanu-Russu, Natalia Belii</p> <p>Cardiomiopatia hipertrofică: revistă a literaturii și prezentare de caz clinic</p>	122	<p style="text-align: center;">Aureliu Batrînac, Ala Slobozeanu-Russu, Natalia Belii</p> <p>Hypertrophic cardiomyopathy: literature review and case report</p>
<p style="text-align: center;">Cornelia Cornea, Liliana Groppa, Serghei Popa, Svetlana Agachi, Dorian Sasu, Larisa Rotaru</p> <p>Particularitățile afectărilor renale în gută: femei vs bărbați (caz clinic)</p>	134	<p style="text-align: center;">Cornelia Cornea, Liliana Groppa, Serghei Popa, Svetlana Agachi, Dorian Sasu, Larisa Rotaru</p> <p>Renal impairment in gout: females vs. males (clinical case)</p>

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:

Serghei Popa, dr. șt. med. conferențiar universitar.

Colectivul redacției:

Dorian Sasu, redactor stilist
Sergiu Iacob, redactor stilist

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:

Serghei Popa, PhD.
university associate professor.

Colectivul redacției:

Dorian Sasu, redactor
Sergiu Iacob, redactor

Address of Editorial Office:

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

Editat: Editura „Lexon-Prim”
Tiraj: 200 ex.

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



Editorial board

PRESIDENT:

Groppa Stanislav, PhD, university professor, academician of AȘM (Republic of Moldova).

HONORARY MEMBERS:

Ababii Ion, PhD, university professor, academician of AȘM
Ghidirim Gheorghe, PhD, university professor, academician of AȘM
Gudumac Eva, PhD, university professor, academician of AȘM
Ceban Emil, PhD, university professor, rector

LOCAL MEMBERS (NICOLAE TESTEMIȚANU STATE UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY):

Bendelic Eugen, PhD, university professor
Bețiu Mircea, PhD, associate professor
Botnaru Victor, PhD, university professor
Cernețchi Olga, PhD, university professor
Ciocanu Mihai, PhD, university professor
Ciubotaru Anatol, PhD, university professor
Corlăteanu Alexandru, PhD, associate professor
Curocichin Ghenadie, PhD, university professor
Gavriliuc Mihai, PhD, university professor
Ghicavăi Victor, PhD, university professor. m.c. AȘM.
Gramma Rodica, PhD, associate professor
Groppa Liliana, PhD, university professor
Gudumac Valentin, PhD, university professor
Guțu Eugen, PhD, university professor
Holban Tiberiu, PhD, university professor
Hotineanu Adrian, PhD, university professor
Lozan Oleg, PhD, university professor
Matcovschi Sergiu, PhD, university professor
Mereuță Ion, PhD, university professor
Nacu Anatolie, PhD, university professor
Opopol Nicolae, PhD, university professor
Popovici Mihai, PhD, university professor
Prisacari Viorel, PhD, university professor
Revenco Valerian, PhD, university professor
Rojnoveanu Gheorghe, PhD, university professor
Safta Valdimir, PhD, university professor
Șaptefrați Lilian, PhD, university professor
Șciuca Svetlana, PhD, university professor
Tagadiuc Olga, PhD, university professor

Tănase Andrian, PhD, university professor

Tcaciuc Eugen, PhD, associate professor

Todiraș Mihail, PhD, researcher

Țăbărnă Gheorghe, PhD, university professor, academician AȘM.

Țurcan Svetlana, PhD, associate professor

Ungureanu Sergiu, PhD, associate 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)

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

Cebotari Serghei, PhD, Hanover Medical School, Department of vascular, cardiothoracic and transplant surgery, Hanover, Germany)

Dmytriev Dmytro, PhD, university professor (N.I. Pirogov National Medicine University, Vinnitsa, Ukraine)

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

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

Costin Sava, PhD, university professor (Max-Planck Institute for Hearth and Lung Research (W. C. Kerckhoff Institute)

Lebedinsky Constantin, 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)

Popescu Irinel, 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)

Romanenco Iryna, PhD, associate professor (Scientific-practical center of endocrine surgery, organ and tissue transplant of Ukraine MOH, Kiev, Ukraine)

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

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

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

Zaporojan Valery, PhD, university professor (National University of Medicine, Odessa, Ukraine).

ARTICOL ORIGINAL

Importanța profilului aminoacizilor plasmatici în diagnosticul erorilor înnăscute de metabolism: studiu prospectiv, analitic

Victoria Hlistun^{1*}, Egor Efremov¹, Daniela Blăniță¹, Chiril Boiciuc¹, Calin Deleanu^{2,3}, Alina Nicolescu^{2,3}, Natalia Ușurelu¹

¹Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Moldova;

²Institutul de Chimie Macromoleculară „Petru Poni” al Academiei Române, Iași, România;

³Centru de Chimie Organică „C. D. Nenitescu” al Academiei Române, București, România.

Data primirii manuscrisului: 13.01.2022

Data acceptării spre publicare: 24.02.2022

Autor corespondent:

Victoria Hlistun, cercetător științific,
Laboratorul de Genetică Moleculară Umană
Institutul Mamei și Copilului,
str. Burebista 93, Chișinău, Moldova, MD 2062.
e-mail: hlistunvica@yahoo.com

ORIGINAL ARTICLE

The importance of plasma amino acid profiling in the diagnosis of inborn errors of metabolism: analytical – prospective study

Victoria Hlistun^{1*}, Egor Efremov¹, Daniela Blanita¹, Chiril Boiciuc¹, Calin Deleanu^{2,3}, Alina Nicolescu^{2,3}, Natalia Usurelu¹

¹Institute of Mother and Child, Chisinau, Moldova;

²„Petru Poni” Institute of Macromolecular Chemistry, Romanian Academy, Iasi, Romania;

³„C. D. Nenitescu” Centre of Organic Chemistry, Romanian Academy, Bucharest, Romania.

Manuscript received on: 13.01.2022

Accepted for publication: 24.02.2022

Corresponding author:

Victoria Hlistun, scientific researcher
Human Molecular Genetic Laboratory
Institute of Mother and Child
93, Burebista str., Chisinau, Republic of Moldova, MD 2062
E-mail: hlistunvica@yahoo.com

Titlu scurt: Profilul aminoacizilor plasmatici în diagnosticul erorilor înnăscute de metabolism

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

La moment nu se cunoaște profilul aminoacizilor plasmatici la pacienții cu erori înnăscute de metabolism (EIM) din Moldova; gradul de necesitate a analizei aminoacizilor la pacienții suspecți pentru EIM; rolul biomarkerilor din spectrul aminoacizilor în diagnosticul și diferențierea diferitor grupe de EIM.

Ipoteza de cercetare

Valorile aminoacizilor sunt anormale la pacienții suspecți pentru erori înnăscute de metabolism în special cele de tip intoxicație.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Analiza fluidelor biologice de la pacienții suspecți din Moldova prin mai multe metode analitice utilizate în metabolomică oferă posibilitatea de a evalua eficacitatea și complementaritatea acestora în diagnosticul EIM.

Short title: Plasma amino acid profiling in the diagnosis of inborn errors of metabolism

What is not known yet, about the topic?

At the moment it is not known: amino acid profile of patients with inborn errors of metabolism (IEM) from Moldova; necessity degree of amino acid analysis in suspected for IEM patients; the role of amino acid biomarkers in the diagnosis and differentiation of IEM groups.

Research hypothesis

Amino acids levels are abnormal in patient suspected for an IEM, especially for one of intoxication type.

Article's added novelty on this scientific topic

Analysis of biological fluids from suspected Moldavian patients through more analytical methods used in metabolomics offers the possibility of appreciating their efficiency and complementarity in the diagnosis of IEM.

Rezumat

Introducere. Erorile înnăscute de metabolism (EIM) alcătuiesc un grup larg de tulburări cauzate de un defect genetic al proteinelor care au rol enzimatic, de transport, receptor sau structural. Incidența cumulativă a EIM în diferite populații este în jur de 1:500 – 800 nou-născuți. Recunoașterea și intervenția timpurie sunt esențiale pentru a evita consecințele dezastruoase asociate cu EIM. Fenotipul pacienților cu EIM este foarte eterogen și numai în combinație cu teste metabolice specializate poate conduce spre un diagnostic corect. Scopul studiului a fost definit ca evaluarea importanței profilului aminoacizilor plasmatici în diagnosticul EIM.

Material și metode. Cuantificare aminoacizilor, prin cromatografie lichidă de înaltă performanță la analizatorul Shimadzu LC-20 cu derivatizare post-coloană cu OPA, a fost realizată în plasma a 15 pacienți cu vârste cuprinse între 0-13 ani, selectați în urma consultului genetic în baza criteriilor de includere și excludere. Părinții tuturor copiilor au semnat consimțământul în urma informării detaliate cu privire la studiu. Suplimentar au fost realizate teste complementare cum ar fi cromatografie lichidă cuplată cu spectroscopie de masă în pete de sânge uscate și spectroscopie prin rezonanță magnetică nucleară în urină.

Rezultate. Investigațiile de primă linie au arătat dezechilibrul acido – bazic (33,3%), hipoglicemie (46,6%), valori crescute ale acidului lactic (46,6%) și amoniacului (20%). Au fost identificate valori anormale ale concentrației aminoacizilor în plasma a 4 copii (27%). Valori mărite ale glicinei (544 $\mu\text{mol/L}$, valori de referință 70,72 – 256,36 $\mu\text{mol/L}$), de rând cu raportul crescut al glicinei în lichid cefalorahidian / plasmă (0,147, normal < 0.02) au fost identificate în cazul unui pacient cu convulsii, comă și arest respirator, făcându-se suspect pentru Hiperglicinemie Noncetotică. Nivel crescut de fenilalanină (*Phe* 1568 $\mu\text{mol/L}$, valori de referință 26.52 – 221 $\mu\text{mol/L}$) a fost identificat la un pacient suspect pentru Fenilcetonurie în urma rezultatelor screening-ului neonatal (*Phe* > 3mg/dL). La fel, valoarea raportului dintre aminoacizii *Phe* și tirozină (*Tyr*) în jur de 17 este specific pentru forma clasică a Fenilcetonuriei. Concentrații crescute de alanină (> 450 $\mu\text{mol/L}$) au fost observate în cazul a 2 pacienți prezentând acidoze metabolice severe și valori ridicate ale acidului lactic fiind sugerată o eroare metabolică cu implicare mitocondrială. Rezultatele screening-ului metabolic neonatal extins și spectroscopiei RMN au îngustat spectrul suspiciunilor, facilitând astfel diagnosticul. În toate cazurile cu profil anormal al aminoacizilor în plasma se necesită aplicarea testelor genetice confirmatorii.

Concluzii. Analiza cantitativă a aminoacizilor este un instrument important pentru diagnosticul EIM de „tip intoxicație” și monitorizarea nutrițională a persoanelor cu diagnostic deja stabilit.

Cuvinte cheie: Aminoacizi, cromatografie lichidă, erori înnăscute de metabolism

Abstract

Introduction. Inborn errors of metabolism (IEM) make up a large group of disorders caused by an inherited defect of proteins that have enzymatic, carrier, receptor or structural roles. The cumulative prevalence of IEM in different populations is around 1:500 – 800 newborns, despite the fact that some of these disorders are extremely rare when taken individually. Early recognition and intervention are essential to avoiding disastrous consequences associated with IEM. The phenotype of IEM patients is very heterogeneous and only in combination with specialized metabolic test it can lead to a correct diagnosis. The aim of the study was defined as evaluation of importance of plasma amino acid profile in the diagnosis of IEM.

Material and methods. Plasma amino acids quantification have been performed by high performance liquid chromatography on Shimadzu LC-20 with post column derivatization with OPA in 15 patients aged from 0 to 13 years old, selected through medical genetic counseling, based on inclusion and exclusion criteria. Inform consent has been signed by parents after receiving all necessary information regarding the study. Additionally, liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) on dried blood spots and Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy (H1-NMR) on urine has been done as complementary tests.

Results. The first line investigations showed acid-base imbalance (33,3%), hypoglycemia (46,6%), high lactate level (46,6%) and high ammonia level (20%). Plasma amino acid concentrations were abnormal in 4 patients (27%). Increased glycine (544 $\mu\text{mol/L}$, reference values 70,72 – 256,36 $\mu\text{mol/L}$), along with elevated glycine in cerebrospinal fluid (CSF) / plasma ratio (0,147, normal < 0.02) was detected in a patient with seizures, coma, and respiratory arrest indicating non-ketotic hyperglycinemia. High level of phenylalanine (*Phe* 1568 $\mu\text{mol/L}$, reference values 26.52 – 221 $\mu\text{mol/L}$) has been identified in a patient suspected for Phenylketonuria after neonatal screening results (*Phe* > 3mg/dL). Also the ratio *Phe* / *Tyr* around 17 was specifically appreciated as for classical form of PKU. High alanine concentration (> 450 $\mu\text{mol/L}$) has been observed in two patients presenting severe metabolic acidosis and high lactate level, suggesting for a metabolic error with mitochondrial involvement. The results from extended newborn screening and NMR spectroscopy narrowed the spectrum of suspected diseases, facilitating the diagnosis. Molecular genetic tests are required for the confirmation of disease in all cases.

Conclusions. Quantitative amino acids analysis is an important tool for the diagnosis of “intoxication type” of IEMs and nutritional monitoring of individuals with already established diagnosis.

Key words: Amino acids, liquid chromatography, inborn errors of metabolism.

Introducere

Erorile înnăscute de metabolism (EIM) formează un grup de patologii rezultate dintr-un defect genetic în funcționarea unei căi metabolice intermediare la nivel de enzimă, transport membranar sau alte proteine, ducând la acumularea toxică de substrat și / sau deficiența unui produs biologic important [1]. Au fost descrise mai mult de 1000 EIM [2]. Unele dintre aceste tulburări sunt extrem de rare luate individual, însă incidența cumulativă constituie în jur de 1:500–800 nou-născuți în diferite populații [3-6]. Majoritatea EIM sunt cu transmitere autosomal recesivă. O minoritate dintre aceste patologii se transmite autosomal dominant, X-linkat sau mitocondrial pe linie maternă, în subseturile de tulburări ale lanțului respirator [7, 8].

Cele mai multe EIM de tip intoxicație sunt potențial tratabile, iar măsurile de diagnostic și terapeutice întreprinse cât mai curând posibil sunt esențiale pentru sănătatea pe termen lung ai subiecților afectați [9]. Diagnosticul EIM se stabilește în baza evaluării manifestărilor clinice ale pacienților și work-upului metabolic, care include teste specializate cum ar fi profilul aminoacizilor în sânge și urină, profilul acilcarnitinic, acizii organici urinari și teste analitice specifice pentru a identifica niveluri anormal de ridicate și / sau scăzute de metaboliți cauzate de blocarea enzimatică a căilor metabolice [10]. Analiza cantitativă a aminoacizilor este un instrument important pentru diagnosticul EIM de tip intoxicație: aminoacidopatii, tulburări ale ciclului ureei, unele acidurii organice, precum și oferă indici pentru patologii cu implicare mitocondrială.

În acest context, scopul acestui studiu a fost definit ca evaluarea importanței profilului aminoacizilor plasmatici în diagnosticul EIM. Odată ce diagnosticul este stabilit, sunt urmăriți biomarkeri specifici din spectrul aminoacizilor pentru a monitoriza managementul clinic al pacientului.

Materiale și metode

Acest studiu prospectiv analitic a fost realizat în cadrul proiectului „Medicina genomică și cercetarea metabolomică în serviciul profilaxiei maladiilor genetice pentru generații sănătoase în Republica Moldova” (Acronim: SCRENGEN, cifrul: 20.80009.8007.22) în Institutul Mamei și Copilului. Protocolul de cercetare a fost aprobat de către Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” din Moldova (proces verbal nr. 2 din 15.12.2020, semnat de către președintele comitetului – profesor Victor Vovc)

Au fost supuși analizei cromatografice a aminoacizilor 15 copii cu vârsta cuprinsă între 0 – 13 ani, ai căror părinți au semnat acordul informat în urma informării detaliate cu privire la studiu. Pacienții au fost aleși în urma consultului genetic în baza manifestărilor clinice specifice pentru EIM de tip intoxicație. Prin urmare, în studiu a fost inclus orice nou-născut sau copil fără particularități ale sarcinii și nașterii în anamnezic, dar care prezintă deteriorare bruscă și progresivă a stării de sănătate asociată cu dezechilibru acido-bazic, hipoglicemie, letargie, comă, vome, hiperamoniemie, întâzieri în dezvoltare, dereglarea inexplicată a funcției hepatice, semne cardiace (aritmie, cardiomiopatie,

Introduction

Inborn errors of metabolism (IEM) are a phenotypically and genetically heterogeneous group of disorders, caused by mutations in specific genes that encode enzymes, membrane transporters, and other functional proteins that produce a block on a metabolic pathway, leading to the toxic accumulation of substrate and / or a deficiency of an important biological product [1]. More than 1000 IEM have been described [2]. The cumulative prevalence of IEM in different populations is around 1:500–800 newborns [3-5], despite the fact that some of these disorders are extremely rare when taken individually [6]. Most of IEM are inherited in an autosomal recessive way. A minority of them is transmitted as autosomal dominant, X-linked or by mitochondrial DNA only of maternal origin, as in subsets of respiratory chain disorders [7, 8].

Most of the “*intoxication type*” of the IEM are potentially treatable and appropriate diagnosis and therapeutic measures must be initiated as soon as possible to avoid long-term damage [9]. The diagnosis of IEMs is based on evaluation of clinical manifestations of the patient and metabolic workup including specialized analyses as blood and urine amino acids, blood spot acylcarnitine profile, urine organic acids, and specific analytical tests, in order to identify abnormally high and / or low levels of metabolites caused by the enzymatic blockage of a metabolic pathways [10]. Quantitative amino acids analysis is an important tool for the diagnosis of “*intoxication type*” of IEM as: aminoacidopathies, urea cycle disorders, some organic acidurias as well as it could offers some clues for mitochondrial disorders.

In this context the aim of the study was defined as evaluation of importance of plasma amino acid profile in the diagnosis of IEM. As the diagnosis is performed, specific biomarkers are followed to monitor clinical management of the patient.

Material and methods

This analytical prospective study was done within the project «Genomic medicine and metabolomics research in the service of prophylaxis of genetic diseases for healthy generations in the Republic of Moldova» (Acronym: SCRENGEN, Cipher: 20.80009.8007.22) in Institute of Mother and Child from Chisinau, Republic of Moldova. The research protocol was approved by the Ethics Research Committee of SUMP “Nicolae Testemițanu”, from the Republic of Moldova (verbal process no. 2 from 15.12.2020, signed by the president of the committee – Professor Vovc Victor).

Amino acids analysis was performed in 15 children aged from 0 to 13 years old, which parents signed inform consent after receiving all necessary information. The subjects were chosen through medical genetic consulting based on clinical manifestations specific for “*intoxication type*” of IEM. In the study there was included any newborn or child without particularities of pregnancy and birth in medical history, but who presents a sudden and progressive deterioration of health associated with: acid-base imbalance, hypoglycemia, lethargy, coma, vomiting, hyperammonemia, developmental delays, unexplained liver function disorder, cardiac signs (ar-

cardiomegalie), simptome neurologice inexplicabile (encefalită acută, dizabilități intelectuale, convulsii), conștiință redusă, mai ales după episoade de vomă, febră sau foame [11-13]. Copiii cu o maladie metabolică confirmată, precum și cei ai căror tutore nu am semnat acordul informat au fost excluși din studiu.

Pacienții suspecți, cu diagnostic neclar au fost supuși unui complex de analize metabolice, inclusiv investigații de primă linie – teste de rutină realizate în unitățile spitalicești și investigații de linia a doua care acoperă analize mult mai complexe, realizate în laboratoare specializate, ca cuantificarea aminoacizilor plasmatici prin cromatografie lichidă de înaltă performanță (HPLC) în cadrul Institutului Mamei și Copilului, Chișinău, Moldova, screening metabolic extins din pete de sânge uscate (DBS) prin cromatografie lichidă cuplată cu spectrometrie de masă (LC-MS/MS) în cadrul Laboratorului Medical CytoGenomic, București, România și acizi organici urinari prin spectroscopie prin rezonanță magnetică nucleară (RMN) în cadrul Institutului de Chimie Macromoleculară „Petru Poni” al Academiei Române, Iași, Romania.

Pentru analizele planificate în studiu, au fost colectate fluide biologice (sânge și urină) de la toți pacienții incluși în studiu. Sângele periferic a fost colectat prin puncție venoasă, pe nemâncate în eprubete de 5 ml cu K3EDTA. Sângele ulterior a fost centrifugat (4500 rpm timp de 10 min), iar plasma a fost transferată în eprubete de 1,5 ml și stocată la - 80°C până la analiza cromatografică.

Ulterior, lipidele și proteinele au fost îndepărtate din plasmă, apoi amestecul obținut a fost filtrat prin filtru de seringă cu dimensiunea porilor membranari de 0,45 μm într-o vială de 2 ml și introdusă în analizorul de aminoacizi. Aminoacizii au fost cuantificați prin cromatografie lichidă de înaltă performanță (HPLC, Shimadzu) cu coloană cromatografică Shim-pack Amino-Na, 100 mmL × 6,0 mmI.D., 5 μm, derivatizare post-coloană cu O-phtalaldehidă (OPA) și detector fluorescent. Procedura analitică de cuantificare a aminoacizilor a fost realizată conform manualului „Amino Acid Analysis System for high-sensitivity measurement of amino acids in foods and biological samples”. Metoda cromatografică a fost calibrată utilizând standardul „Amino acid standards, physiological, analytical standard, acidic, neutrals, and basics”, Merck, Germany. În calitate de standard intern a fost utilizată norvalina.

Urina de dimineața a fost colectată de la pacienții cu vârsta cuprinsă între 3 – 13 ani în containere speciale și păstrată în frigider (+ 4°C) până la 8 ore sau la congelator (- 20°C) pentru o perioadă mai lungă. În schimb, urina nou-născuților și copiilor până la 3 ani a fost colectată aleator pe parcursul zilei în pungi colectoare speciale.

Rezultate

În cadrul studiului au fost selectați 15 pacienți conform criteriilor de includere și excludere, ale căror manifestări clinice sunt prezentate în tabelul de mai jos (Tabelul 1).

La toți copiii au fost efectuate investigațiile metabolice de prima linie care includ echilibru acido-bazic, nivelul glucozei, lactatului și amoniacului. La 33,3% (n = 5) din copii a fost observat dezechilibru acido-bazic cu predominantă –

rhythmias, cardiomyopathies, cardiomegaly), unexplained neurological symptoms (acute encephalitis, intellectual disabilities, seizures), reduced consciousness, especially after episodes of vomiting, fever or hunger [11-13]. Children with a confirmed metabolic disease, which do not interfere with amino acid metabolism, were excluded from the study, the same for the patients who did not sign the informed consent.

A complex metabolic workup have been performed in the patients with unclear diagnosis including first line investigations – routine tests realized in the hospital units and second line investigations that cover more complex analysis, realized in specialized laboratory, as plasma amino acids by high performance liquid chromatography (HPLC) at the Institute of Mother and Child, Chisinau, Moldova, metabolic extended screening from dried blood spots (DBS) by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) at CytoGenomic Medical Laboratory, Bucharest, Romania and urine organic acids by Nuclear Magnetic Resonance (NMR) Spectroscopy, at „Petru Poni” Institute of Macromolecular Chemistry of Romanian Academy, Iasi, Romania.

The selected patients were subjected to biological fluid collection, as blood and urine. Peripheral blood was drawn by venous puncture on fasting and collected into 5 mL K3EDTA-coated tubes. Then the blood was centrifuged (4500 rpm for 10 min), and plasma was transferred to 1.5 mL Eppendorf tubes and stored at - 80°C until chromatographic analysis were done.

Before analysis fat-soluble components and proteins have been removed from plasma, then the obtained mix was filtered through syringe filter, 0,45 μm membrane pore sizes in a 2 ml volume vial and introduced in the amino acid analyzer. Amino acids were profiled by High Performance Liquid Chromatography (HPLC, Shimadzu) with chromatographic column Shim-pack Amino-Na, 100 mmL × 6,0 mmI.D., 5 μm, post-column derivatization with O-phtalaldehyde (OPA) and fluorescence detector. The analytical procedure used in this research for amino acids quantification was performed as described in Shimadzu manual „Amino Acid Analysis System for high-sensitivity measurement of amino acids in foods and biological samples”. The chromatographic method was calibrated using „Amino acid standards, physiological, analytical standard, acidic, neutrals, and basics”, Merck, Germany. Norvaline was used as internal standard.

Samples of urine were collected usually overnight from patients aged 3-13 years in special collection tubes and stored in the fridge (+ 4°C) for at most 8 hours or in the freezer at - 20°C for a longer period of storage. In contrast, newborns and infants sample required special collector bags that allow acquisition of urine randomly during the day.

Results

During the study, 15 patients have been selected for analysis according to inclusion and exclusion criteria, described in table below. (Table 1).

The first line metabolic investigations including acid-base balance, glucose, lactate and ammonia level have been done during patients hospitalization in all cases. In 33,3% (n = 5) there has been observed acid-base imbalance

Tabelul 1. Caracteristica clinică a pacienților incluși în studiu**Table 1.** The clinical characteristic of the patients involved in the study

Nr. pacient Patient no.	Sex Sex	Vârsta Age	Indicații pentru testarea aminoacizilor Indication for amino acid testing
Pacientul 1 Patient 1	m	2 a 2 yrs	Deteriorare bruscă și progresivă a stării de sănătate, convulsii, alcaloză metabolică (pH-7,54), lactat crescut (3,1 mmol/L) <i>Sudden and progressive deterioration of health, seizures, metabolic alkalosis pH-7,54, high lactate level (3,1 mmol/L)</i>
Pacientul 2 Patient 2	f	3 l 3 mo	Hipoglicemie (2,3-2,6 mmol/L), acidoză metabolică (pH - 7,28), lactat mărit (3,2 mmol/L), hipotonie musculară, hepatomegalie, retard în dezvoltare <i>Hypoglycemia (2,3-2,6 mmol/L); metabolic acidosis (pH 7,28); high lactate (3,2 mmol/L); muscular hypotonia; hepatomegaly, developmental delays,</i>
Pacientul 3 Patient 3	m	1 l 1 mo	Deteriorare bruscă și progresivă a stării de sănătate, vome, retard fizic, conștiință redusă mai ales după episoade de vomă, febră sau foame <i>Sudden and progressive deterioration of health, vomiting, physical retardation, reduced consciousness, especially after vomiting, fever or hunger</i>
Pacientul 4 Patient 4	f	1 a 1 yr	Convulsii, comă, hipotonie, arest respirator <i>Seizures, coma, hypotonia, respiratory arrest</i>
Pacientul 5 Patient 5	f	1 a 1 yr	Retard sever psiho-motor, fizic și în greutate, hipotonie musculară difuză, hepatomegalie, hiperlactatacidemie periodică <i>Severe psychomotor, physical and weight retardation, diffuse muscular hypotonia, hepatomegaly, periodic hyperlactacidemia</i>
Pacientul 6 Patient 6	f	2 a 2 yrs	Durere musculară, oboseală, intoleranță la exerciții fizice, hipotonie <i>Muscle pain, fatigue, physical exercise intolerance, hypotonia</i>
Pacientul 7 Patient 7	f	3 l 3 mo	Acidemie lactică (2,34 mmol/L), hipoglicemie (3,0 mmol/L), hiperamonemie (34 μmol/L), vome, hipotonie musculară <i>Lactic acidemia (2,34 mmol/L), hypoglycemia (3,0 mmol/L), hyperammonemia (34 μmol/L), vomiting, muscular hypotonia</i>
Pacientul 8 Patient 8	m	3 l 3 mo	Tulburări inexplicate ale funcției hepatice, hipotonie musculară, icter <i>Unexplained liver function disorder, muscular hypotonia, jaundice</i>
Pacientul 9 Patient 9	f	5 zile 5 days	Anamnezic familial pentru fenilcetonurie, rezultate anormale ale screening-ului neonatal <i>Familial history for Phenylketonuria, abnormal screening results</i>
Pacientul 10 Patient 10	m	5 a 5 yrs	Deteriorare bruscă și progresivă a stării de sănătate, decompensare metabolică, letargie, dehidratare, conștiință redusă mai ales după episoade de vomă, febră sau foame, lactat crescut (2,57 mmol/L), hiperamonemie (272 μmol/L) <i>Sudden and progressive deterioration of health, metabolic decompensation, lethargy, dehydration, reduced consciousness, especially after vomiting, fever or hunger, high lactate (2,57 mmol/L), hyperammonemia (272 μmol/L)</i>
Pacientul 11 Patient 11	m	15 l 15 mo	Acidoză metabolică severă (pH 7,23), lactat crescut (3,1-5,9 mmol/L), crize cu tahipnee, tulburări respiratorii și alimentare, hipotonie, blefaroptoză, letargie, oboseală, alergii cutanate, sialoree și alopecie parțială. <i>Severe metabolic acidosis (pH 7,23); high lactate level (3,1-5,9 mmol/L), crisis with tachypnea, respiratory and feeding disorders, hypotonia, blepharoptosis, lethargy, fatigue, skin allergies, sialorrhea, and partial alopecia.</i>
Pacientul 12 Patient 12	m	4 a 4 yrs	Acidoză metabolică (pH 7,28), hipoglicemie (2,6 mmol/L), cetoză <i>Metabolic acidosis (pH 7,28); hypoglycemia (2,6 mmol/L), cetosis</i>
Pacientul 13 Patient 13	f	8 l 8 mo	Convulsii, letargie, hipotonie musculară, oboseală, retard general <i>Seizures, lethargy, muscular hypotonia, fatigue, general retardation</i>
Pacientul 14 Patient 14	m	13 a 13 yrs	Acidoză metabolică severă (pH 7,09-7,22), lactat crescut (5,12 mmol/L), hiperamonemie (110 μmol/L) <i>Severe metabolic acidosis (pH 7,09-7,22), high lactate level (5,12 mmol/L), hyperammonemia (110 μmol/L)</i>
Pacientul 15 Patient 15	m	3 a 3 yrs	Vome, dehidratare, hipotonie musculară, retard general <i>Vomiting, dehydration, muscular hypotonia, general retardation.</i>

Notă: Valori de referință: pH: 7,35-7,45; glicemie: 4,0-5,9 mmol/L; amoniac: 9-30 μmol/L; lactat: 0,7-2,1 mmol/L; m – masculin, f – feminin; a – ani, l – luni;
Note: Reference values; pH: 7,35-7,45; glucose: 4,0-5,9 mmol/L; ammonia: 9-30 μmol/L; lactate: 0,7-2,1 mmol/L; m – male, f – female; yrs – years, mo – months

acidoza metabolică, în 20% (n = 3) – hipoglicemie, în 46,6% (n = 7) – nivel ridicat al acidului lactic, iar valori crescute ale amoniacului le-au avut 20% (n = 3) din pacienți. Screening-ul metabolic extins a fost efectuat la 13 pacienți (86,66%). Toți pacienții descriși au fost supuși analizei cromatografice, iar cromatogramele obținute au fost sugestive pentru o eroare înăscută de metabolism în 4 cazuri (26,6%).

Rezultate anormale ale aminoacizilor plasmatici au fost observate la o fetiță de 2 luni (pacientul numărul 4) cu convulsii de la naștere, stare precomatoasă și stop respirator.

in order of severe acidosis, in 20% (n = 3) – hypoglycemia, in 46,6% (n = 7) – high lactate level and 20% (n = 3) of the children had high ammonia level. Metabolic extended screening has been performed in 13 patients (86,66%). The described patients were subjected to chromatographic analysis by HPLC and the obtained chromatograms were suggestive for an inborn error of metabolism in 4 cases (26,6%).

Abnormal results on plasma amino acids have been seen in patient number 4, a girl of 2 months old, whose main clinical conditions were seizures from birth, precomatous

Începând cu a treia zi de viață, copilul a început să dezvolte convulsii intratabile, apoi a intrat în comă timp de o lună. La electroencefalografie s-a observat discontinuitatea excesivă a activității cerebrale sub formă de suprimare a exploziei și separată în regiunea frontală cu accent pe unele ascuțite hipervoltate acute stâng izolate cu caracter epileptiform. Tomografia computerizată a arătat hidrocefalie cerebrală mixtă. În baza evoluției manifestărilor clinice, o EIM a fost suspectată. În acest context, au fost colectate fluide biologice (DBS, plasmă, urină, lichid cefalorahidian (LCR)). Analiza aminoacizilor a fost efectuată prin HPLC și cromatografie lichidă cu schimb ionic (Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, Chișinău, Moldova) (Fig. 1).

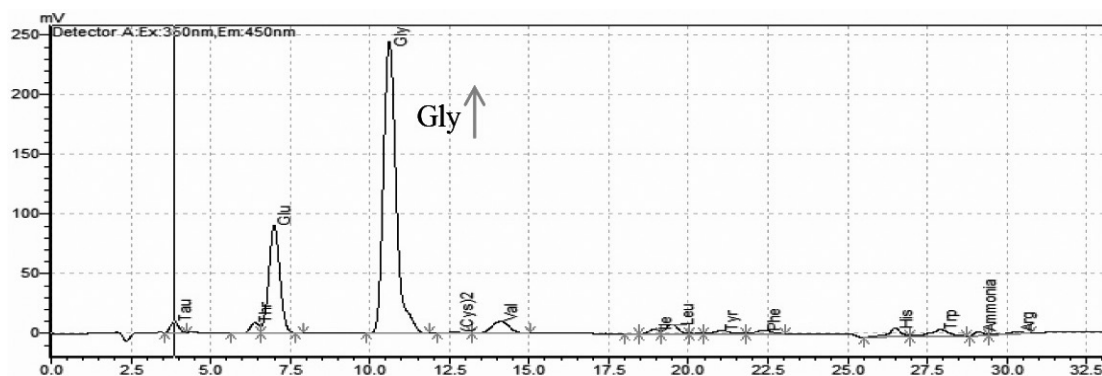


Fig. 1 Cromatograma profilului aminoacizilor plasmatici a pacientului numărul 4
Fig. 1 Plasma amino acid chromatogram of patient number 4 .

În rezultatul analizei cromatografice, a fost identificat nivel crescut al aminoacidului glicina în plasmă (*Gly* 544 $\mu\text{mol/L}$, valori de referință 70,72 – 256,36 $\mu\text{mol/L}$), fiind suggestive pentru o eroare înăscută a metabolismului *Gly* – Hiperglicinemie noncetotica (NKH). Biomarkerul biochimic al acestei patologii este raportul crescut al glicinei dintre LCR / plasmă, prin urmare, aminoacizii au fost testați și în LCR. Nivelul de *Gly* a fost, de asemenea, ridicat, depășind de 10 ori intervalele normale (valoare de referință: < 20 $\mu\text{mol/L}$), iar valoarea raportului glicinei în LCR / plasmă de 0,147 (normal < 0,02) a fost evident pentru NKH [17, 18]. Suplimentar, diagnosticul a fost consolidat de rezultatele screeningului metabolic extins (valorile glicinei – 1085,9 $\mu\text{mol/L}$ (valoare de referință: < 650,0 $\mu\text{mol/L}$), precum și cele primite în urma efectuării spectroscopiei RMN, identificându-se o cantitate mare de *Gly* în urină. Diagnosticul a fost confirmat, ca urmare a investigațiilor moleculare – genetice, prin identificarea a două mutații patologice în stare homozigotă în gena *GLDC*, asociate cu Hiperglicinemie noncetotică [OMIM 605899]. În consecință, tratamentul a fost individualizat în funcție de diagnosticul biochimic, iar terapia pacientului a inclus o dietă scăzută în *Gly* și administrarea de benzoat de sodiu 200 mg/kg/zi.

Un alt caz cu profilul anormal al aminoacizilor a fost pacientul numărul 9, o fetiță de 5 zile cu anamnezic familiar pentru Fenilketonurie (PKU), însă nu a fost efectuat diagnostic prenatal. Fratele mai mare a fost diagnosticat cu PKU în

state and respiratory arrest. From the third day of life, the child started to develop intractable seizures then she went into a coma for a month. On electroencephalography there was observed excessive discontinuity of cerebral activity in the form of burst-suppression pattern and separated in the frontal region with an emphasis on the left isolated acute hypervolted sharp waves of epileptiform character. Computed tomography scan showed cerebral mixed hydrocephalus.

Based on clinical manifestations and evolution, an IEM has been suspected. In this context, body fluids samples (DBS, plasma, urine, cerebrospinal fluid (CSF)) have been collected. Amino acids analysis in CSF, plasma and urine has been performed by HPLC (Fig. 1) and ion-exchange liquid

chromatography (Institute of Physiology and Sanocreatology, Chisinau, Moldova).

The obtained amino acid profile showed high level of glycine (*Gly*) in plasma (544 $\mu\text{mol/L}$; reference value 70,72 – 256,36 $\mu\text{mol/L}$), being suggestive for disorder of *Gly* metabolism – Nonketotic hyperglycinemia (NKH). It is known that the biochemical hallmark for this disease is the elevated glycine CSF / plasma ratio, so the amino acids analysis was performed in CSF. *Gly* level was also high, exceeding 10 fold above the normal ranges (reference value: < 20 $\mu\text{mol/L}$) and the *Gly* CSF / plasma ratio of 0,147 (normal < 0.02) was evident for NKH [17, 18]. Additionally, the data from newborn extended screening have been fortified the diagnosis (glycine values – 1085,9 $\mu\text{mol/L}$ (reference value: < 650,0 $\mu\text{mol/L}$) as well as the result from NMR spectroscopy, identifying high amount of *Gly* in the urine. The diagnosis was confirmed by two pathological mutations found in homozygous state in the *GLDC* gene during molecular investigations associated with Glycine encephalopathy [OMIM 605899]. Consequently, the treatment has been individualized according to the biochemical diagnosis. So, the patient therapy included a low glycine diet and the sodium benzoate 200 mg/kg/day administration.

Another case with abnormal amino acid profile was the patient number 9, a 5 days old girl who had a familial history for Phenylketonuria (PKU), but did not perform the prenatal diagnosis. The older brother has been diag-

cadrul Programului National de Screening din Moldova, 4 ani în urmă. În acest context, au fost recoltate probe de pete de sânge uscate de la nou-născută în a treia zi de viață, pentru diagnosticarea precoce a PKU. Rezultatele ei au fost anormale (fenilalanină > 14 mg/dl; valori de referință < 3 mg/dl), fiind sugestive pentru tulburări ale metabolismului fenilalaninei (*Phe*). Analiza aminoacizilor plasmatici a fost realizată pentru a confirma rezultatele anormale ale screening-ului dar și pentru a cuantifica concentrația exactă de *Phe* și tirozină (*Tyr*) în plasmă, cu scopul de a iniția și personaliza terapia prin dietă [14, 15]. Profilul aminoacizilor a prezentat un vârf foarte înalt la timpul de retenție - 22,5 minute, corespunzător aminoacidului *Phe* (Fig. 2).

nosed with PKU by Moldavian National Screening Program 4 years ago. In this context dried blood spots sample has been collected from the newborn girl in the third day of life, for early diagnosis of PKU. Her results were abnormal (Phenylalanine >14 mg/dl; reference values <3 mg/dl), being suggestive for disorders of phenylalanine (*Phe*) metabolism. Plasma amino acids analysis has been done to confirm abnormal newborn screening results and quantify the exact concentration of plasma *Phe* and tyrosine amino acid (*Tyr*), in order to initiate and personalize the diet-therapy [14, 15]. Amino acid profile showed a high peak at retention time - 22,5 minutes, corresponding with amino acid *Phe* (Fig. 2).

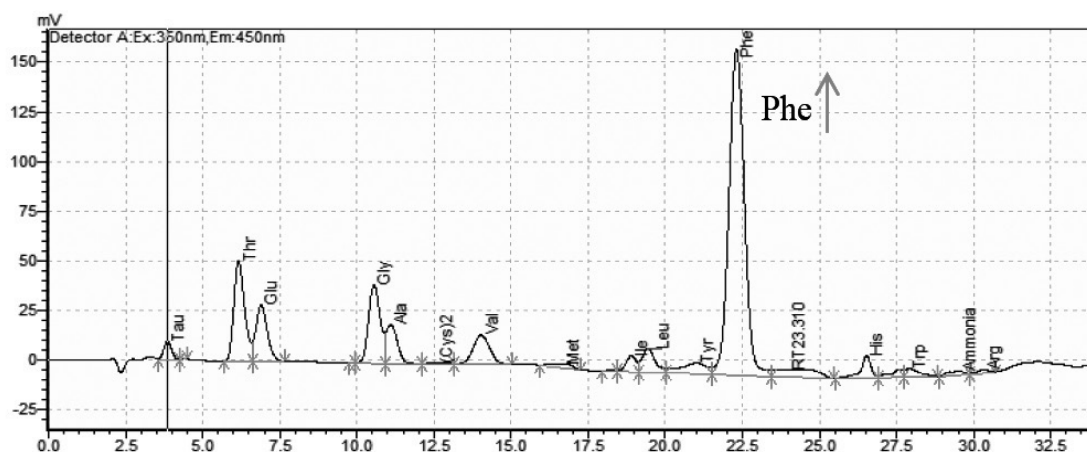


Fig. 2 Cromatograma profilului aminoacizilor plasmatici a pacientului numărul 9

Fig. 2 Plasma amino acid chromatogram of patient number 9. .

Analizând datele obținute, s-au detectat concentrații extrem de ridicate de *Phe* (1568 $\mu\text{mol/L}$; valori de referință 26,52-221 $\mu\text{mol/L}$), care confirmă tulburarea metabolismului fenilalaninei. În plus, *Tyr* a fost identificată în concentrație normală (92,4 $\mu\text{mol/L}$; valori de referință 26,52-123,76 $\mu\text{mol/L}$), dar raportul *Phe / Tyr* în jurul valorii de 17 este specific pentru forma clasică de PKU [17]. Suplimentar identificarea mutațiilor responsabile de boală prin secvențierea Sanger a genei *PAH* au confirmat diagnosticul de PKU.

Următorul copil raportat cu nivel anormal al profilului aminoacizilor a fost pacientul numărul 11, un băiat de 15 luni. Prezentările clinice au debutat la 15 luni de viață, manifestate prin crize de acidoză metabolică severă cu tahipnee, tulburări respiratorii și de alimentație, hipotonie, blefaroptoză, letargie, oboseală, alergii cutanate, sialoree și alopecie parțială (Tabelul 1). Având în vedere toate manifestările clinice, copilul a fost suspectat pentru o EIM. Analiza aminoacizilor plasmatici a fost efectuată prin HPLC în Institutul Mamei și Copilului și Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu". Ambele metode cromatografice au relevat concentrații ridicate de alanină în plasmă (*Ala* - 572 $\mu\text{mol/L}$, valori de referință: 79,56 - 424,32 $\mu\text{mol/L}$). Astfel nivelul ridicat de *Ala*, împreună cu valoarea raportului *Ala/Lys* de 6,8 sugerează o eroare metabolică cu implicare mitocondrială (Fig. 3). În urma screening-ului

Analyzing the obtained data, extremely high concentrations of *Phe* (1568 $\mu\text{mol/L}$; reference values 26.52-221 $\mu\text{mol/L}$) have been detected, that confirmed disorder of phenylalanine metabolism. Additionally, the tyrosine (*Tyr*) has been identified in normal concentration (92,4 $\mu\text{mol/L}$; reference values 26,52-123,76 $\mu\text{mol/L}$), but the *Phe / Tyr* ratio was around 17 and it was specific for classical form of PKU [17]. Genetic analysis of *PAH* gene, performed by Sanger sequencing confirmed the PKU disease.

The next reported child with abnormal level of amino acid profile was patient number 11, a 15 months old boy. The onset of clinical presentations appeared at 15 months of life, manifested by severe metabolic acidosis crisis with tachypnea, respiratory and feeding disorders, hypotonia, blepharoptosis, lethargy, fatigue, skin allergies, sialorrhea, and partial alopecia (Table 1). Considering all clinical manifestations, the child was suspected for an IEM. Plasma amino acids analysis has been performed by HPLC in Institute of Mother and Child and State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemitanu". Both HPLC analysis of plasma amino acids revealed high concentration of alanine (*Ala* - 572 $\mu\text{mol/L}$, reference values: 79.56 - 424.32 $\mu\text{mol/L}$), along with the value of the ratio *Ala/Lys* of 6,8 indicated the mitochondrial involvement (Fig. 3). Extended newborn screening by LC-MS/MS of DBS samples showed

metabolic extins prin LC-MS/MS a probelor DBS s-au identificat concentrații ridicate de propionil-L-carnitină ($C3 = 3.504 \mu\text{M/L}$, (valori de referință $< 2,7 \mu\text{M/L}$), hidroxi-izovaleric-L-carnitină ($C5\text{OH} = 2.317 \mu\text{M/L}$, (valori de referință $< 0,65 \mu\text{M/L}$) și raport ridicat de $C5\text{OH}/C0 = 0,076$ (valori de referință $< 0,035$) și $C5\text{OH}/C8 = 75,274$ (valori de referință < 13). În plus, prin efectuarea analizei acizilor organici în urină, au fost identificate niveluri ridicate de acid 3-hidroxiizovaleric, acid 3-hidroxiipropionic și acid 2-metilcitric, în prezența acidemiei piruvice și lactice. Nu au fost identificați corpi cetoni în urină.

high concentration of propionil-L-carnitina ($C3 = 3,504 \mu\text{M/L}$, (reference values $< 2,7 \mu\text{M/L}$), hydroxy isovaleric-L-carnitina ($C5\text{OH} = 2,317 \mu\text{M/L}$, (reference values $< 0,65 \mu\text{M/L}$), and high ratio of $C5\text{OH}/C0 = 0,076$ (reference values $< 0,035$), and $C5\text{OH}/C8 = 75,274$ (reference values < 13). Additionally, by performing organic acids analysis in urine, high levels of 3-hydroxyisovaleric acid, 3-hydroxypropionic acid and 2-methylcitric acid has been identified in the presence of pyruvic and lactic acidemia. No ketone bodies have been identified in the urine.

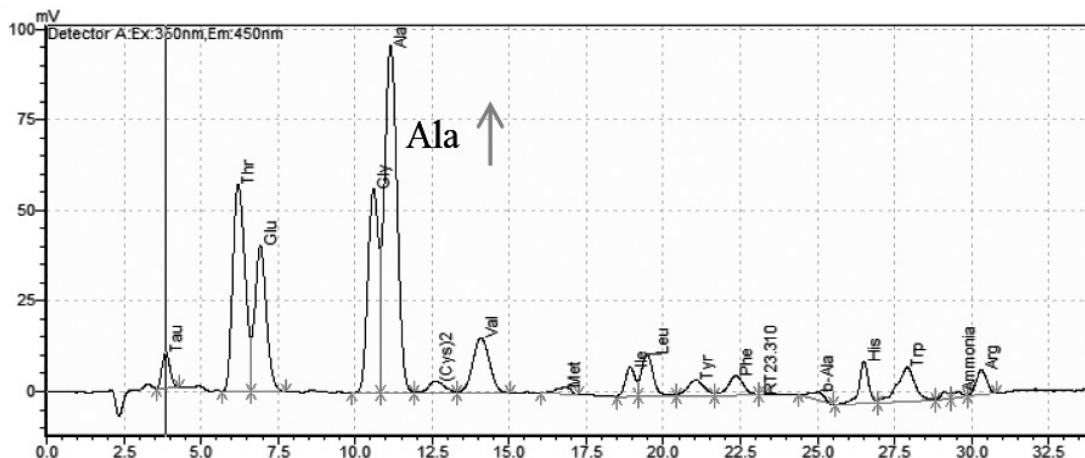


Fig. 3 Cromatograma profilului aminoacizilor plasmatici a pacientului numărul 11

Fig. 3 Plasma amino acid chromatogram of patient number 11.

În baza manifestărilor clinice și ale rezultatelor de laborator, a fost observată o asocieră cu tulburări ale metabolismului biotinei – Deficiență Multiplă de Carboxilază CoA (MCD), ușor tratată prin suplimentare orală cu biotină. În cazul pacientului raportat, acesta a primit 20 – 40 mg de biotină pe zi fără careva diete specifice. Pacientul a fost absolut receptiv la tratament, iar următoarea monitorizare a urinei a relevat dispariția metaboliților și starea clinică a fost îmbunătățită.

Ultimul pacient în cohorta analizată cu profil anormal al aminoacizilor plasmatici este cel cu numărul 14. La 13 ani, a fost internat cu acidoză metabolică severă (Tabelul 1), posibil declanșat de infectarea cu Covid-19 și aportul excesiv de proteine în timpul sărbătorilor de iarnă. Simptomele sale (mioglobinurie / rhabdomioliză, cetoză, hiperamoniemie, sindrom Reye (insuficiență hepatică fulminantă și leziuni ale sistemului nervos central)) în contextul istoriei personale (miopatie, oboseală, intoleranță la exerciții fizice, vome frecvente de la 7 ani) l-au făcut suspect de EIM. Pentru a elucida cauza anomaliilor, a fost efectuat un workup metabolic. În rezultatul analizei cromatografice prin HPLC s-a observat o concentrație crescută de Ala ($575 \mu\text{mol/L}$; valori de referință: $192-508 \mu\text{mol/L}$). În profilul acilcarnitinic s-au identificat valori anormale ale 3-hidroxiisovalericil-/2-metil-3-hidroxiubutiril-carnitinei ($C5\text{OH-Carnitină} = 0,840 \mu\text{M/L}$, valori de referință $< 0,65 \mu\text{M/L}$) și raport ridicat de $C5\text{OH}/C0$ ($0,037 \mu\text{M/L}$, referință

Based on clinical manifestations and laboratory data, there has been observed a strong suspicion for a disorder of biotin metabolism – Multiple CoA carboxylase deficiency (MCD), well treatable by oral biotin supplementation. In this case, the patient received 20-40 mg biotin per day, without any diet. The patient was well responsive to the treatment, the following urine monitoring revealed disappearance of toxic metabolites and the clinical state has been improved. The patient is continuing the biotin supplementation and is maintained in a good metabolic and health condition.

Patient number 14 was the last with abnormal amino acid profile in the analyzed cohort. At 13 years old, he was hospitalized with severe metabolic acidosis (Table 1), possibly triggered by Covid-19 infection and excessive protein intake during winter holidays. His symptoms (myoglobinuria / rhabdomyolysis, ketosis, hyperammonemia, Reye's - like syndrome (fulminant liver failure and central nervous system damage)) in the context of personal history (myopathy, fatigue, physical exercise intolerance, frequent vomiting started from 7 years old) made him suspected for an IEM. In order to elucidate the cause of these abnormalities, the metabolic workup has been performed. The HPLC analysis of plasma showed increased concentration of Ala ($575 \mu\text{mol/L}$; reference values: $192-508 \mu\text{mol/L}$). Acylcarnitine profile results revealed slightly increased concentration of 3-hydroxyisovaleryl-/2-methyl-3-hydroxybutyryl-carnitine ($C5\text{OH-Carni-$

(0,035 $\mu\text{M/L}$). Analiza acizilor organici din urină au evidențiat o concentrație ridicată de acid lactic, acid 3-hidroxiubutiric, acid 2-hidroxiubutiric, acid 3-hidroxi valerianic, acid 2-hidroxi valerianic și acid 3-metilglutaconic. Combinând toate aceste date se constată o suspjecție pentru o tulburare metabolică cu implicare mitocondrială. Secvențierea întregului exom nu a identificat nicio mutație patologică, astfel încât a fost recomandată secvențierea ADN-ului mitocondrial. Pacientul a primit biotină, la care a răspuns pozitiv, cu normalizarea profilului urinei și a datelor clinice.

Discuții

Cu toate că EIM pot apărea la diferite vârste, afectarea căilor metabolice ale aminoacizilor este prezentă de la naștere și se poate manifesta în primele zile de viață după naștere fiziologică normală sau mai târziu prin manifestări cronice nespecifice [11]. Decompensarea metabolică acută în perioada neonatală cauzată de acumularea de metaboliți toxici în organism poate fi prezentată prin acidoză metabolică severă (pH sangvin sub 7,35), alcaloză (pH sangvin peste 7,45), hipoglicemie, niveluri ridicate de amoniac și lactat [6, 19]. Pentru a detecta biomarkeri biochimici specifici asociați anumitor tipuri de EIM, au fost implementate metode avansate de diagnostic. Printre acestea, metoda cromatografică de obținere a profilului aminoacizilor joacă un rol crucial și necesită de a fi realizată la fiecare pacient cu suspjecție pentru EIM.

Cuantificarea aminoacizilor este un instrument ideal pentru diagnosticarea aminoacidopatiilor și poate oferi date complementare în vederea diagnosticării altor tipuri de EIM. Interpretarea profilului aminoacizilor se bazează nu numai pe nivelul anormal al unui singur aminoacid, dar implică și alți biomarkeri metabolici specifici, inclusiv relații între diferiți metaboliți (Tabelul 2) și corelația cu istoricul clinic al pacientului. Biomarkerii servesc ca indicatori ai proceselor biologice normale sau patologice; ei pot prezice, diagnostica, monitoriza și evalua severitatea unei boli. De exemplu, detectarea unui nivel ridicat de *Phe* în plasmă este asociată cu PKU [OMIM 261600], o maladie ereditară a metabolismului fenilalaninei, cauzată de mutații în gena *PAH* (aproximativ 98% cazuri) și, în cazuri rare, de mutații în genele implicate în biosinteza tetrahidrobiopterinei [19]. Alături de *Phe* crescută (concentrație > 120 $\mu\text{mol/L}$), raportul *Phe / Tyr* crescut (> 3) este un biomarker important pentru diagnosticul PKU, care poate fi utilizat pentru a face diferența între tipurile de PKU și hiperfenilalaninemia (HPA) [20]. Biomarkeri adiționali folosiți în diagnosticul PKU pot servi anumiți acizii organici urinari identificați în exces, ca fenilpiruvic, fenilacetic, fenilactic, 2-hidroxiifenilacetic și N-fenilacetilglutamic (Tabelul 2) [3]. La pacienții cu PKU se monitorizează cantitățile de *Phe* și *Tyr* în dinamică, pentru evaluarea evoluției bolii și asigurării unui control eficient asupra dietoterapiei.

Importanța biomarkerilor din spectrul aminoacizilor poate fi demonstrată și pe exemplul hiperglicinemiei non-cetotice, cunoscută sub numele de encefalopatie glicinică. Fiind o aminoacidopatie, diagnosticul se bazează pe analiza aminoacizilor, care ar prezenta concentrații crescute a

tine - 0,840 $\mu\text{M/L}$, reference values < 0,65 $\mu\text{M/L}$) and high ratio of C5OH/C0 (0,037 $\mu\text{M/L}$, reference values < 0,035 $\mu\text{M/L}$). Urine organic acids revealed high concentration of lactic acid, 3-hydroxiubutiric acid, 2-hydroxiubutiric acid, 3-hydroxi valerianic acid, 2-hydroxi valerianic acid and 3-methylglutaconic acid. Combining all the data a possible presence of a disorder with mitochondrial involvement was suspected. Whole exome sequencing did not reveal any pathological mutation, so the mitochondrial DNA sequence was recommended. He responded well to biotin treatment with normalization of urine profile and clinical data as well.

Discussions

Despite to the fact that IEM may present at various ages, the disorder of amino acids pathway is present from birth and may be manifested the first days of life as deterioration after normal birth and delivery or later as nonspecific chronic manifestations [11]. Acute metabolic decompensation in the neonatal period may also present severe acidosis (blood pH below 7,35), alkalosis (blood pH above 7,45), hypoglycemia, high ammonia and lactate levels [6, 19] due to accumulation of toxic metabolites in the body. Advanced laboratory tests have been implemented in order to detect specific biochemical biomarkers associated with particular IEM. Among these tests amino acid analysis plays a crucial role and should be done in every patient with a suspected IEM.

Amino acids quantification is a perfect tool for diagnosis of aminoacidopathies and can offer complementary data for other types of IEM. The interpretation of amino acids profile is based not only on the abnormal level of a single amino acid, but rather involves other specific biomarkers including diagnostic ratios (Table 2) and correlation to the patient's clinical history. Biomarkers serve as measurable indicators of normal biological or pathological processes; they can predict, diagnose, monitor and assess the severity of a disease. For example, detection of high level of plasma *Phe* is associated with PKU [OMIM 261600], an inherited disorder of phenylalanine metabolism, caused by mutations in *PAH* gene (around 98% cases) and in rare cases by mutations in genes implicated in biosynthesis of tetrahydrobiopterin [19]. Along with elevated *Phe* (concentration > 120 $\mu\text{mol/L}$), an elevated *Phe / Tyr* ratio (> 3) is an important biomarker for the diagnosis of PKU, that can be used to differentiate between PKU and hyperphenylalaninemia (HPA) [20]. Additional biomarkers for PKU are obtained by performing urine organic acid analysis; patients with PKU will show elevations in phenylpyruvic, phenylacetic, phenyllactic, 2-hydroxyphenylacetic, and N-phenylacetylglutamic acids (Table 2) [3]. Individuals with PKU have *Phe* and *Tyr* routinely monitored, to ensure optimal dietary control of the disease. The importance of biomarkers from amino acids spectrum can be seen on example of Nonketotic hyperglycinemia, also known as glycine encephalopathy. As NKH is an aminoacidopatie, the diagnosis relies on amino acid analysis, which should reveal an elevation of glycine in body fluids (plasma, urine, and CSF). However, plasma glycine level may not be significantly increased in all cases due to diurnal variation and differences in dis-

Tabelul 2. Biomarkeri metabolici din spectrul aminoacizilor utilizați în diagnosticul EIM [3, 8, 21]
Table 2. Metabolic Biomarker from amino acids spectrum used in the diagnosis of IEM [3, 8, 21]

Aminoacidul implicat <i>Amino acid involved</i>	Biomarkeri adiționali <i>Additional biomarkers</i>	Maladii asociate <i>Associated disorders</i>
Valori excesiv crescute de lizină (U) <i>Lysine markedly elevated (U)</i>	Arginină, creștere moderată de ornitină (U), acid orotic (U) <i>Arginine, ornithine moderate increase (U), orotic acid (U)</i>	Intoleranță la proteinele lizinurice <i>Lysinuric protein intolerance</i>
Valori crescute de homocisteină (S, U) <i>High homocysteine (B, U)</i>	Homocisteină totală și metionină (S, U) <i>Total homocysteine and methionine (B, U)</i>	Homocisteinuria <i>Homocysteinuria</i>
Valori crescute de metionină (S) <i>High methionine (B)</i>	Homocistină plasmatică ușor crescută, S-adenosilhomocisteină (S), S-adenosilmetionină (S) <i>Mildly elevated total plasma homocysteine, S-adenosylhomocysteine, (B), S-adenosylmethionine (B)</i>	Deficit de S-adenozil-homocisteină-hidroxilază; Hipermetioninemia <i>S-Adenosyl- homocysteine- hydroxylase deficiency; Hypermethioninemia</i>
	S-adenosilmetionina (S) <i>S-adenosylmethionine (B)</i>	Deficitul de glicină-N-metiltransferază <i>Glycine-N- methyltransferase deficiency</i>
Valori crescute de valină, leucină, isoleucină (S) <i>High valine, leucine, isoleucine (B)</i>	Raportul plasmatic valină:izoleucină:leucină (3,5: 1: 2), 2-cetoacizi și 2-hidroxiacizi cu lanțul ramificat (U) <i>Plasma ratio of valine:isoleucine:leucine (3,5:1:2), branch chain 2-ketoacids and 2-hydroxyacids (U)</i>	Boala urinei cu sirop de arțar (MSUD) <i>Maple syrup urine disease (MSUD)</i>
Valori crescute de glicină (B, LCR, U) <i>High glycine (B, CSF, U)</i>	Creșterea raportului glicinei din LCR/plasmă <i>Increased CSF/plasma glycine ratio</i>	Hiperglicinemia necetotică <i>Nonketotic hyperglycinemia</i>
	Raportul Phe:Tyr (S), acizii fenilpiruvic, fenilactic, 2- hidroxifenilacetici (U) <i>Phe:Tyr ratio (B), phenylpyruvic, phenyllactic, 2- hydroxyphenylacetic acids (U)</i>	Fenilcetonurie / Hiperfenilalaninemie, <i>Phenylketonuria/ Hyperphenylalaninemia,</i>
Valori crescute de fenilalanină (S) <i>High phenylalanine (B)</i>	Biopterină scăzută, neopterină scăzută sau ridicată (U) <i>Low biopterin, low or high neopterin (U)</i>	Defectul biosintezei cofactorului biopterinei <i>Defect of biopterin cofactor biosynthesis</i>
	Neopterină și primapterină ridicate (U) <i>High neopterin and primapterin (U)</i>	Defect al regenerării cofactorului biopterinei <i>Defect of biopterin cofactor regeneration</i>
	Succinilacetonă (DBS, U), acizi 4-hidroxi-fenilpiruvici, 4-hidroxi-fenilactici (U) <i>Succinylacetone (DBS, U), 4-hydroxyphenylpyruvic, 4-hydroxyphenyllactic acids (U)</i>	Tirozinemia tip I <i>Tyrosinemia I</i>
Valori crescute de tirozină (S) <i>High tyrosine (B)</i>	Acizi 4-hidroxifenilpiruvici, 4-hidroxi-fenilactici (U) <i>4-hydroxyphenylpyruvic, 4-hydroxy-phenyllactic acids (U)</i>	Tirozinemia tip II <i>Tyrosinemia II</i>
	Acizi 4-hidroxifenilpiruvici, 4-hidroxi-fenilactici (U) <i>4-hydroxyphenylpyruvic, 4-hydroxyphenyllactic acids (U)</i>	Tirozinemia tip III <i>Tyrosinemia III</i>
Valori crescute de alanină (S) <i>High alanine (B)</i>	Raportul lactat : piruvat înalt, nivel crescut de lactat, acidoză <i>High lactic:pyruvate ratio, high lactate level, acidosis</i>	Tulburări mitocondriale <i>Mitochondrial disorders</i>
Valori crescute de prolină (U) <i>High proline (U)</i>	5-carboxilat de pirolină ridicată <i>High pyrroline 5-carboxylate</i>	Deficitul de prolin oxidază / Hiperprolinemia I <i>Proline oxidase deficiency/ Hyperprolinemia I</i>
Valori crescute de ornitină (S, U) <i>High ornithine (B, U)</i>	Valori crescute de homocitrulină (U) și amoniac (S) <i>High homocitrulline (U) and ammonia (B)</i>	Sindromul HHH <i>HHH syndrome</i>

Notă: S – sânge; U – urină; LCR – lichid cefalorahidian; HHH – Hiperornitinemie hiperamonemie homocitrullinemie
 Note: B – blood; U – urine; CSF – cerebrospinal fluid; HHH – Hyperornithinemia hyperammonemia- homocitrullinemia.

glicinei în fluidele biologice (plasmă, urină și LCR). Nivelul glicinei plasmatică, din cauza variației diurne și a diferențelor de severitatea a bolii poate să nu fie semnificativ crescut în toate cazurile de NKH, dar glicina este întotdeauna crescută în LCR. Din acest motiv, LCR se recomandă de fi colectat în orice caz când convulsiile intractabile sunt prezente de la naștere. Prin urmare, pentru diagnosticarea NKH, raportul crescut de glicină în LCR / plasmă poate fi

ease severity, but glycine is always elevated in CSF. CSF collection is recommended in any case when the intractable seizures are present in the patient from the birth, for the following metabolic investigations. Therefore, the elevated CSF / plasma ratio, usually greater than 0.08 in classical NKH, and greater than 0.04 in atypical NKH can be used for diagnosis of NKH [21].

In case of alanine, high concentration of this amino acid

utilizat. Valori mai mari de 0,08 sunt caracteristice pentru NKH clasică iar mai mari de 0,04 pentru NKH atipică [21].

În cazul alaninei, concentrația ridicată al acestui aminoacid nu este direct asociată cu patologia, ci acționează ca biomarker secundar în diferite tulburări. Este interesant faptul că nivelurile crescute de *Ala* (> 450 $\mu\text{mol/L}$) sunt sugestive pentru o disfuncție mitocondrială, dar este nespecifică și nu este un marker de diagnostic [21].

În acest context, interpretarea rezultatelor testelor metabolice de laborator trebuie să fie privită în complex cu toți biomarkerii disponibili. De asemenea, înainte de analiză și interpretarea rezultatelor, variabilele pre-analitice, cum ar fi dieta și tratamentele medicamentoase, ar trebui considerate pentru a evita rezultatele fals pozitive [22]. De exemplu, anumite medicamente, cum ar fi unele antidepresive și antiepileptice, pot produce o creștere a glicinei, care ar putea fi diagnosticată greșit ca hiperglicemie necetotică [3]. O dietă bogată în proteine duce la excreția crescută a β alaninei și a 1-metilhistidinei, prin urmare se recomandă recoltarea de sânge destinată analizei aminoacizilor după foame peste noapte. Prin contrast, un aport scăzut de proteine sau catabolism crescut datorită vomelor sau foamei poate duce la creșteri ale aminoacizilor cu lanț ramificat (BCAA), care pot imita boala urinei cu sirop de arțar (MSUD) [21]. Colectarea și stocarea fluidelor biologice pot de asemenea influența nivelul aminoacizilor. De exemplu, o probă hemolizată poate duce la scăderea argininei cu creșterea simultană a ornitinei datorită activității arginazei hematiilor și la o creștere a taurinei eliberate din leucocite și trombocite. Per total, în timpul depozitării prelungite a probelor glutamina și asparagina scad în timp ce acizii glutamici și aspartici cresc simultan [3]. Alți factori, cum ar fi contaminarea bacteriană urinară, pot modifica semnificativ profilul aminoacizilor urinari [23]. Având în vedere toate acestea, interpretarea completă a profilului aminoacizilor ar trebui făcută în raport cu istoricul clinic al pacientului.

Concluzii

În prezentul studiu, peste 27% dintre pacienți au prezentat devieri în profilul aminoacizilor. Diagnosticul de Fenilketonurie și Hiperglicemie noncetotică a fost stabilit la nivel biochimic și genetic. Concentrația crescută de *Ala* reprezintă un biomarker pentru o patologie metabolică cu implicare mitocondrială. În baza workup-ului metabolic efectuat, toți pacienții raportați urmează un tratament cu rezultat pozitiv. Diagnosticul precoce și precis al EIM este esențial pentru sănătatea pe termen lung ai subiecților afectați.

Declarația de conflict de interese

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

Contribuția autorilor

VH, CB au elaborat ipoteza și designul studiului. NU, DB au acumulat materialul primar, au selectat bacienții în baza criteriilor de includere și excludere. EE, CD și AN au avut o contribuție intelectuală semnificativă în interpretarea datelor și discutarea rezultatelor. NU a revizuit critic manuscrisul. Toți autorii au citit și aprobat versiunea finală a manuscrisului.

is not directly associated with pathology but acts as secondary biomarker in different disorders. It is interesting that elevated *Ala* levels (> 450 $\mu\text{mol/L}$) are suggestive for a mitochondrial dysfunction, but it is nonspecific and not diagnostic marker [21].

In this context interpretation of results from metabolic laboratory data must be complex, with regard to all available biomarkers. Likewise, prior to the analysis and results interpretation, pre-analytical variables such as a dietary status and medication treatments should be taken into account in order to avoid false positive results [22]. For example, certain drugs, including some antidepressants and antiepileptics, can produce an elevation in glycine, which could be misdiagnosed as nonketotic hyperglycinemia [3]. A diet rich in proteins leads to increased excretion of β alanine and 1-methylhistidine, thus blood collection intended for amino acids analysis is recommended after overnight fasting. By contrast, a decreased protein intake or increased catabolism due to vomiting or fasting can result in elevations of branched chain amino acids (BCAA), potentially mimicking Maple Syrup Urine Disease (MSUD) [21]. The body fluids collection and storage may influence the amino acids level as well. As example, a hemolyzed sample may lead to the decrease of arginine with simultaneous increase of ornithine due to red blood cells arginase activity, and an increase in taurine that released from leukocytes and platelets. Overall, during a prolong sample storage glutamine and asparagine decrease whereas glutamic and aspartic acids increase simultaneously [3]. Other factors such as urinary bacterial contamination can significantly alter urinary amino acids profile [23]. Regarding all this, a complete interpretation of an amino acid profile should be made in light of the patient's clinical and medical history.

Conclusions

In our study, over 27% of patients showed abnormalities in amino acid profile. The diagnosis of Phenylketonuria and Non-ketotic hyperglycinemia has been established at the biochemical and genetic level. Elevated concentration of *Ala* represents a biomarker for a metabolic pathology with mitochondrial involved. Based on performed metabolic work-up, all reported patients are on treatment with positive outcome. The early and precise diagnosis of IEM is essential for the long-term health of affected subjects.

Declaration of conflict of interest

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

Authors' contribution

VH, CB elaborated the hypothesis and design of the study. NU, DB gathered primary material, selected the patients according to inclusion and exclusion criteria. EE, CD and AN had a significant contribution in the analysis performing and interpretation of the data. NU revised the manuscript critically. All authors have read and approved the final version of the manuscript.

Mulțumiri

Isabela Tarcomnicu, Danae Stambouli de la Laboratorul Medical CytoGenomic, București, România pentru realizarea screening-ului metabolic extins din pete de sânge uscate prin cromatografie lichidă cu spectrometrie de masă (LC-MS/MS);

Svetlana Garaeva, Galina Postolati de la Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie al Academiei de Științe din Moldova pentru cuantificarea aminoacizilor prin cromatografie lichidă de schimb ionic.

Acknowledgment

Isabela Tarcomnicu, Danae Stambouli from CytoGenomic Medical Laboratory, Bucharest, Romania for performing metabolic extended screening from dried blood spots by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS);

Svetlana Garaeva, Galina Postolati from Institute of Physiology and Sanocreatology of Academy of Science of Moldova, Chisinau, Moldova for performing ion-exchange liquid chromatography.

Referințe / references

- Ușurelu N. Era Erorilor Înăscute de Metabolism în Moldova, *Bul. Perinatol.*, 2016; 1(69), 54–58.
- Ferreira C. R., Van Karnebeek C. D., Vockley J., Blau N., A proposed nosology of inborn errors of metabolism. *Genet Med.*, 2019; 1(21), 102–106.
- Sandlers Y., Amino Acids Profiling for the Diagnosis of Metabolic Disorders. *Biochemical Testing-Clinical Correlation and Diagnosis*, 2019.
- Wasim M., Awan F. R., Khan H. N., Tawab A., Iqbal M., Ayesha H., Aminoacidopathies: Prevalence, Etiology, Screening, and Treatment Options. *Biochem. Genet.*, 2018; 1(56), 7–21.
- Scaturro G., Sanfilippo C., Piccione C., Piro E., Giuffrè M., Corsello G. Newborn screening of inherited metabolic disorders by tandem mass spectrometry: past, present and future. *Pediatr Med Chir.*, 2013; 35(3), 105–109.
- Waters D., Adeloye D., Woolham D., Wastnedge E., Patel S., Rudan I., Global birth prevalence and mortality from inborn errors of metabolism: A systematic analysis of the evidence. *J. Glob. Health*, 2018; 2(8).
- Wertheim-Tysarowska K., Gos M., Sykut-Cegielska J., Bal J. Genetic analysis in inherited metabolic disorders--from diagnosis to treatment. Own experience, current state of knowledge and perspectives. *Dev. period Med.*, 2015; 4(19), 413–431.
- Ezgu F. Inborn Errors of Metabolism. *Adv Clin Chem.*, 2016; 1(73), 195–250.
- Ușurelu N., Introduction into Inborn Errors of Metabolism. *Bul. Perinatol.*, 2020; 1(86), 7–11.
- Vernon H. J., Inborn errors of metabolism: Advances in diagnosis and therapy. *JAMA Pediatr.*, 2015; 8(169), 778–782.
- Ismail I. T., Showalter M. R., Fiehn O. Inborn Errors of Metabolism in the Era of Untargeted Metabolomics and Lipidomics. *Metabolites*, 2019; 9(242), 1–25.
- Zschocke J., Hoffman G. F., *Vademecum Metabolicum*, 3rd Edition. *Milupa Metab.*, 2011; p. 175.
- Krieger I., Winbaum E. S., Eisenbrey A. B. Cerebrospinal fluid glycine in nonketotic hyperglycinemia. Effect of treatment with sodium benzoate and a ventricular shunt. *Metabolism*, 1977; 5(26), 517–524.
- Swanson M. A., Coughlin C. R. *et al.* Biochemical and molecular predictors for prognosis in nonketotic hyperglycinemia. *Ann. Neurol.*, 2015; 4(78), 606–618.
- Ușurelu N., Țurea V, Ușurelu O, Sacară V, Gavriluc A. Fenilcetonuria: consultul medico-genetic, dietoterapia, integrarea socială (ghid practic), 2008; 33–51.
- Van Wegberg A. M. J. *et al.* The complete European guidelines on phenylketonuria: Diagnosis and treatment. *Orphanet J. Rare Dis.*, 2017; 1(12), 1–56.
- Sharman R., Sullivan K., Young R., McGill J. A preliminary investigation of the role of the Phenylalanylne:Tyrosine ratio in children with early and continuously treated Phenylketonuria: Toward identification of ‘Safe’ levels. *Dev. Neuropsychol.*, 2010; 1(35), 57–65.
- Levy P. A. Inborn errors of metabolism: Part 1: Overview. *Pediatr. Rev.*, 2009; 4(30), 131–138.
- Tansek M. Z., Groselj U., Angelkova N., Anton D., Baric I., Djordjevic M.. Phenylketonuria screening and management in southeastern Europe – survey results from 11 countries. *Orphanet J Rare Dis.* 2015; 10(1), 1–7.
- Eastman J. W., Sherwin J. E., Wong R., Liao C. L., Currier R. J., Lorey F., Cunningham G. Use of the phenylalanine:tyrosine ratio to test newborns for phenylketonuria in a large public health screening programme. *J Med Screen.* 2000; 7(3), 131–135.
- Garg U., Smith L. D. Biomarkers in Inborn Errors of Metabolism. 2017.
- Milsom J. P., Morgan M. Y., Sherlock S. Factors affecting plasma amino acid concentrations in control subjects. *Metabolism*, 1979; 4(28), 313–319.
- [23] Vidler J., Wilcken B. Prevalence of unsuspected urinary bacterial contamination: Effects of screening tests for detection of inborn errors of metabolism. *Clin. Chim. Acta*, 1978; 1(82), 173–178, 1978.

ORCID ID autorului / Authors's ORCID ID:

Victoria Hlistun - <https://orcid.org/0000-0002-8563-3418>

Egor Efremov - <https://orcid.org/0000-0002-4544-353X>

Daniela Blaniță - <https://orcid.org/0000-0001-7736-3406>

Chiril Boiciuc - <https://orcid.org/0000-0002-7273-2492>

Calin Deleanu - <https://orcid.org/0000-0001-8206-5227>

Alina Nicolescu - <https://orcid.org/0000-0001-7022-8893>

Natalia Usurelu - <https://orcid.org/0000-0001-8685-393>

ARTICOL DE CERCETARE

Profilul de risc cardiovascular la pacienți cu steatoza hepatică

Angela Peltec^{1*}, Victoria Ivanov², Ines Toaca³,
Sergiu Matcovschii⁴

Afilierile autorilor

¹Disciplina de gastroenterologie, Departamentul Medicina Internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

²Institutul de cardiologie, Chișinău, Republica Moldova

³Departamentul Medicina Internă, Institutul Clinic Fundeni, București, Romania

⁴Disciplina de sinteze clinice, Departamentul Medicina Internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 25.05.2021

Data acceptării spre publicare: 21.02.2022

Autor corespondent:

Angela Peltec, dr. șt. med., conf. univ.

Disciplina de gastroenterologie, Departamentul Medicina Internă Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004 E-mail: angela.peltec@usmf.md

RESEARCH ARTICLE

Cardiovascular risk profile in patients with hepatic steatosis

Angela Peltec^{1*}, Victoria Ivanov², Ines Toaca³,
Sergiu Matcovschii⁴

Authors' affiliations

¹Discipline of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemițanu”, Chisinau, Republic of Moldova

²Institute of Cardiology, Chisinau, Republic of Moldova

³Department of Internal Medicine, Clinical Institute Fundeni, Bucharest, Romania

⁴Discipline of Clinical Synthesis, Department of Internal Medicine, State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemițanu”, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 25.05.2021

Accepted for publications: 21.02.2022

Corresponding author:

Angela Peltec, associated professor, Discipline of gastroenterology, Department of internal medicine Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy 165, Ștefan cel Mare și Sfânt bd., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004 E-mail: angela.peltec@usmf.md

Titlul scurt: Profilul de risc CV în steatoza hepatică
Ce nu este, deocamdată, cunoscut la subiectul abordat

Condițiile și factorii care influențează riscurile cardiovasculare în populația generală sunt bine cunoscute. Cea ce ține de steatoza hepatică, conexiunile între ficat și cord necesită studii suplimentare în vederea elucidării mecanismelor relaționale dintre steatoza hepatică și patologia cardiovasculară. La momentul actual nici unul din modelele de predicție a riscului cardiovascular nu este autentificat pentru pacienți cu steatoza hepatică.

Ipoteza de cercetare

Estimarea profilului riscului cardiovascular și compararea diferitor modele de evaluare a riscului de dezvoltare în 10 ani a bolilor cardiovasculare poate permite stratificarea pacienților cu steatoza hepatică în dependență de gradul riscului.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Găsirea celor mai eficiente modele de predicție a riscului cardiovascular la pacienții cu steatoza hepatică ajută la stratificarea pacientului cu risc cardiovascular ridicat.

Short title: Cardiovascular risk profile in hepatic steatosis

What is not known on the issue addressed in the submitted manuscript yet

Conditions and factors that influence the cardiovascular risk in general population are well known. Regarding hepatic steatosis, the connections between the liver and the heart require additional studies in order to elucidate the relational mechanism between hepatic steatosis and cardiovascular pathology. At present, none of the models for predicting cardiovascular risk are validated for patients with hepatic steatosis.

The research hypothesis

Estimating the cardiovascular risk profile and comparing different models of assessment of risk for the development of cardiovascular disease in 10 years can allow the stratification of patients with liver steatosis depending on the degree of risk.

Article's added novelty on this scientific topic

Finding the most effective models for predicting cardiovascular risk for patients with hepatic steatosis helps to stratify patient with high cardiovascular risk.

Rezumat

Introducere. Boala ficatului gras reprezintă o largă gamă de patologii, incluzând boala ficatului gras metabolic asociată (BFGMA). Bolile cardiovasculare (BCV) sunt cele mai răspândite cauze a mortalității la acest grup populațional. Modelele predictive al riscului privind BCV sunt ideale pentru stratificarea și abordarea populației cu risc crescut, dar actualmente nici unul din modelele de predicție a riscului cardiovascular nu sunt autentificate pentru pacienți cu steatoza hepatică.

Material și metode. Studiul transversal, observațional, prospectiv, caz-control a inclus 680 pacienți cu BFGMA și grupul de control fără BFGMA (N = 96). Grupul experimental a fost împărțit în trei subgrupe (SG): A - supraponderali sau obezi (IMC ≥ 25 kg/m²) (N= 498); B - slabi/masa ponderală normală (IMC BMI < 25 kg/m²) care prezintă cel puțin două anomalii metabolice cu risc (N = 58); C - diabet zaharat tip II (DZT2) (N= 156). Pentru fiecare pacient s-a estimat riscul cardiovascular folosind ecuația Framingham (Risc_{FRS}) (risc $\geq 20\%$ - risc înalt), metoda SCORE (Risc_{SCORE}) (risc $\geq 10\%$ - risc înalt) și metoda Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Algorithm AHA/ACC (American College of Cardiology and the American Heart Association)(Risc_{ACC/AHA}) (risc $\geq 20\%$ - risc înalt).

Rezultate. Modele Risc_{SCORE} și Risc_{ACC/AHA} au identificat o proporție mică de pacienți cu risc înalt, însă scorul Framingham a permis determinarea celui mai mare număr de pacienți cu risc înalt (Risc_{SCORE} - 7% vs Risc_{ACC/AHA} - 15% vs Risc_{FRS} - 38%; p < 0,001). Corelații statistic semnificative au fost depistate între sistemele de scorificare Risc_{FRS} și Risc_{ACC/AHA} (Pearson's r = 0,939; p = 0,0001, Spearman's rho=0,960; p <0,001). Risc_{FRS} a identificat cea mai mare proporție pacienților cu risc înalt din subgrupul DZT2 - 82,7%, prezentând diferențe semnificative statistic cu subgrupa A și B - 28,1% vs 6,8%, p < 0,001. Aceiași tendință a fost observată pentru scoruri Risc_{SCORE} și Risc_{ACC/AHA} (Risc_{SCORE} DZT2 - 26,3% vs Risc_{ACC/AHA} DZT2 - 46,8%, p < 0,001), dar aceste scoruri au identificat în acest grup populațional mai puțini pacienți cu risc CV înalt.

Concluzie. Pentru pacienți cu BFGMA cel mai util model de predicție a riscului cardiovascular este scorul Framingham, care poate să identifice un număr mai mare de pacienți cu "risc ridicat" în comparație cu modelul SCORE sau metoda AHA/ACC.

Cuvinte cheie: boala ficatului gras metabolic asociată, riscuri cardiovasculare, scorul Framingham, SCORE, AHA/ACC.

Introducere

Patologia hepatică cronică are un impact important privind morbiditatea și mortalitatea globală. Boala ficatului gras (BFG) reprezintă o largă gamă de patologii, incluzând boala ficatului asociată consumului de alcool și boala ficatului gras metabolic asociată (BFGMA). Se estimează că BFGMA afectează 25% din populația globală și cuprinde un spectrul larg de patologii hepatice de la steatoza simplă și steatohepatită până la ciroză [1].

Bolile cardiovasculare (BCV) sunt cele mai răspândite cauze a mortalității la acest grup populațional [2], care sunt urmate de cancer non-hepatic și complicațiile hepatice. Pa-

Abstract

Background. Fatty liver disease (FLD) is composed of a wide spectrum including metabolic associated fatty liver disease (MAFLD). Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of mortality in this populational group. Many risk estimation systems are in existence for improving the management of population groups, but currently, none of the available risk prediction models are authenticated in patients with hepatic steatosis.

Materials and methods. Transversal, observational, prospective, case control study has been included 680 patients with MAFLD and 96 control subjects without MAFLD. Experimental group was divided in three subgroups: A - overweight or obesity (BMI ≥ 25 kg/m²) N= 498; B - lean/normal weight (BMI <25kg/m²) N= 58 and C - Type 2 diabetes mellitus N= 156. For each patient, cardiovascular risk was estimated using the Framingham equation (risk $\geq 20\%$ - high), SCORE risk chat (risk $\geq 10\%$ - high) and Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Algorithm from the American College of Cardiology and the American Heart Association (AHA/ACC) (risk $\geq 20\%$ - high).

Results. Model Risk_{SCORE} and Risk_{ACC/AHA} had identified the low proportion of patients with high risk, however, Risk_{FRS} determined the highest proportion of the patients as being 'at high-risk' (Risk_{SCORE} -7% vs Risk_{ACC/AHA} - 15% vs Risk_{FRS} - 38%, p <0.001). Statistically significant correlations were found between the scoring systems Risk_{FRS} and Risk_{ACC/AHA} (Pearson's r = 0.939, p = 0.0001, Spearman's rho=0.960, p <0.001). The highest proportion of the patients as being 'at high-risk' from group C - DMT2 was found by model Risk_{FRS} - 82.7%, with statistically significant difference between group A and B - 28.1% vs 6.8%, p < 0.001. The same tendency was observed for Risk_{SCORE} and Risk_{ACC/AHA} (Risk_{SCORE} DMT2 - 26.3% vs Risk_{ACC/AHA} DMT2 - 46.8%), but these scores have identified the low proportion of patients with high risk in this populational group.

Conclusions. The study shows that Risk_{FRS} appeared to be most useful CVD risk assessment model in hepatic steatosis, Risk_{FRS} is likely to identify a greater number of patients at 'high-risk' as compared to Risk_{SCORE} and Risk_{ACC/AHA}.

Keywords: metabolic associated fatty liver disease (MAFLD), cardiovascular risk factors (CV risk), score Framingham, SCORE, AHA/ACC.

Introduction

Chronic liver diseases (CLD) contribute to a major burden to both morbidity and mortality worldwide with a significant impact on public health. Fatty liver disease (FLD) is composed of a wide spectrum of disorders including alcoholic liver disease (ALD) and metabolic associated fatty liver disease (MAFLD). Metabolic associated fatty liver disease is estimated to affect 25% of the world's population and encompasses a spectrum of liver disease that ranges from simple steatosis (SS) to steatohepatitis and cirrhosis [1].

Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of

cienții cu BFGMA au cel mai mare risc de dezvoltare a patologiei vasculare și coronariene din cauza prezenței dereglărilor metabolice caracteristice acestei patologii. Patologia cardiovasculară influențează evoluția acestor pacienți mult mai important decât progresia bolii hepatice *per se*.

Pentru a reduce rata mortalității din cauza BCV sunt necesare măsuri preventive pentru indivizi cu "risc înalt". Modele predictive al riscului privind BCV sunt ideale pentru stratificarea și abordarea populației cu risc crescut [3]. Există o gamă largă de sisteme pentru estimarea riscului cardiovascular, așa ca scorul Framingham ($Risc_{FRS}$), scorul the American Heart Association (AHA) și the American College of Cardiology (ACC) ($Risc_{ACC/AHA}$) și SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) ($Risc_{SCORE}$) [4-6]. La momentul actual nici unul din modelele de predicție a riscului cardio-vascular nu sunt autentificate pentru pacienți cu steatoza hepatică.

Scopul acestui studiu a fost estimarea profilului riscului cardiovascular pe o cohortă de pacienți cu steatoza hepatică și compararea diferitor modele de evaluare a riscului de dezvoltare în 10 ani a BCV ($Risc_{FRS}$, $Risc_{ACC/AHA}$ and $Risc_{SCORE}$) la acest grup de pacienți.

Material și metode

Populația studiată

Studiul transversal, observațional, prospectiv, caz - control a inclus 680 pacienți consecutivi (403 bărbați și 277 femei) cu boala ficatului gras metabolic asociată internă în Secția Hepatologie a Spitalului Clinic Republican; Departamentul de Boli ischemice a cordului a Institutului de Cardiologie; Secția de Cardiologie a Spitalului Ministerului Sănătății Muncii și Protecției Sociale. Grupul de control a constituit 96 de pacienți care nu au prezentat boala ficatului gras metabolic asociată și au fost comparabile după vârsta cu grupul experimental (37 bărbați și 59 femei).

Toți pacienții au fost evaluați clinic și antropometric, cu examinare ultrasonografică de rutină. La momentul includerii a fost înregistrate următoarele date: demografice (gen, vârstă, etnie, fumat), antropometrice (indicele masei corporale, circumferința abdominală) și datele biochimice (teste funcționale hepatice, hemoleucograma, lipidograma). Statutul privind fumatul a fost împărțit în categorii: a) nefumător, b) ex-fumător, c) fumător [7].

Subiecții au fost intervievați privind istoricul de hipertensiune, diabet zaharat, dislipidemie, infarct miocardic, ictus, precum și consumul de alcool și fumatul. Istoricul familial privind diabetul zaharat (rudele de gradul I și II) și patologia cardiovasculară (rudele de gradul I: bărbații mai tineri de 55 ani, femeile mai tinere de 60 ani) la fel a fost înregistrat, s-au colectat datele privind tratamentul farmacologic curent (agenți hipolipimianți, medicamente anti hipertensive, hipoglicemice orale). Au fost luate în considerație hipertensiunea arterială în cazul existenței diagnosticului documentat; administrarea medicației antihipertensive. Diabetul zaharat a fost constatat în baza diagnosticelor documentate din actele medicale.

Cinci componente a sindromului metabolic (SMet) s-au evaluat la toți pacienți. Cei care prezentau obezitate centra-

mortality in this group [2], followed by non-liver cancer and liver-related complications. Because of the underlying metabolic disorder, MAFLD patients are expected to have a higher risk of vascular and coronary heart disease as well. Cardiovascular disease dictates the outcome (or outcomes) in patients with MAFLD more frequently and largely than does the progression of liver disease.

In order to reduce the CVD mortality rate, some preventive measures of "at high risk" individuals are necessary. CVD risk prediction models are ideal for recognizing and treating high-risk populations [3]. Many risk estimation systems are in existence for improving the management of population groups, such as Framingham risk score ($Risk_{FRS}$) and the American Heart Association (AHA) and the American College of Cardiology (ACC) score ($Risk_{ACC/AHA}$) and the SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) ($Risk_{SCORE}$) [4-6]. Currently, none of the available risk prediction models are authenticated in patients with hepatic steatosis.

The aim of this study was to measure the cardiovascular risk profile of the cohort of hepatic steatosis cases and to compare different 10-year CVD risk assessment models ($Risk_{FRS}$, $Risk_{ACC/AHA}$ and $Risk_{SCORE}$) in this populational group.

Material and methods

Study population

The transversal, observational, prospective, case control study was included 680 consecutive patients (403 males and 277 females) with MAFLD attending the Hepatology unit of Republican Clinical Hospital, Unit of Ischemic Hard Disease of Institute of Cardiology, Unit of Cardiology of Hospital of Ministry of Health, Kishinev and 96 control subjects without MAFLD (37 males and 59 females).

All patients underwent a complete clinical and anthropometric evaluation, and a routine liver ultrasonographic scan. At the time of enrolment: demographic (gender, age, ethnicity, smoking habit), anthropometric (body mass index, waist circumference) and biochemical data (liver function tests, full blood count, fasting lipids) were recorded. Smoking-level was categorized as (a) nonsmokers, (b) ex-smokers, (c) smokers [7].

The subjects were interviewed to obtain their history of hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, myocardial infarction, stroke, as well as alcohol consumption and smoking. Family history of diabetes (first- and second-degree relatives) and of cardiovascular disease (first-degree relatives: males younger than 55 years, females younger than 60 years), as were current pharmacological treatments (lipid-lowering agents, antihypertensive drugs, oral hypoglycemic agents) were also registered. Hypertension was recorded as present if documented in their medical records; it was noted that some patients were taking antihypertensive medication for nonhypertensive indications. Diabetes mellitus was recorded as present if documented in the patients' medical records.

The five components of the MetS were searched in all patients. Subjects having central obesity (waist circum-

lă (circumferința abdominală ≥ 102 cm pentru bărbați și ≥ 88 cm pentru femei) plus alte două sau mai multe criterii [(1) nivelul trigliceridelor $> 1,7$ mmol/L sau administrarea curentă al fibratilor; (2) nivelul HDL-colesterolului $< 1,0$ mmol/L la bărbați și $< 1,3$ mmol/L la femei, sau folosirea tratamentului pentru această anomalie lipidică; (3) tensiunea arterială $\geq 130/85$ mmHg sau existența tratamentului farmacologic antihipertensiv; (4) glucoza "în a jeun" $\geq 5,6$ mmol/l sau tratamentul hipoglicemiant] au fost etichetați ca pacienți cu SMet [8].

Metode

Indicele masei corporale a fost estimat prin folosirea definiției National Institute of Health (NIH): indicele masei corporale (IMC) este egal masei ponderale în kilograme divizată la pătratul taliei în metri. Subiecții au fost considerați obezi atunci, când IMC a fost ≥ 30 kg/m², supraponderali - 25 kg/m² \leq IMC $\leq 29,9$ kg/m² și normoponderali - IMC < 25 kg/m² [9].

Evaluările de laborator au inclus măsurarea glucozei serice în „a jeun”, trigliceridelor serice, colesterolul total, colesterolului de densitate înaltă (HDL-C), alanin aminotransferazei (ALAT) și aspartat aminotransferazei (ASAT). Pentru fiecare pacient s-a estimat riscul cardiovascular folosind ecuația Framingham [4,10], metoda SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation risk chat) [6] și metoda AHA/ACC (Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD) Risk Algorithm from the American College of Cardiology (ACC) and the American Heart Association (AHA)) [5].

Examenul ultrasonografic și Sistemul Hamaguci de scorificare a steatozei hepatice

Un hepatolog antrenat (P.A.) a efectuat ultrasonografia abdominală cu transductor de 3,5 MHz și scannerul în modul B de rezoluție înaltă (General Electric, Logic P6, GE Co., Ltd., Yorba Linda, SUA). Patru parametri au fost testați ultrasonografic: (1) ecotextura difuz hiperecogenă ("ficat strălucit"); (2) creșterea ecotexturii hepatice în comparație cu rinichii (contrast hepatorenal); (3) estomparea desenului vascular; (4) atenuarea posterioară [11].

Criterii de includere

Lotul esențial de studiu a constat din pacienți cu steatoza hepatică, detectată prin tehnici imagistice - ultrasonografie, folosind scorul Hamaguci mai mare de 2 (N=680). *Subgrupul A* - supraponderali sau obezi (IMC ≥ 25 kg/m²) (N=498). *Subgrupul B* - subponderali (IMC < 25 kg/m²) sau normoponderali care au prezentat cel puțin două anomalii metabolice cu risc: circumferința abdominală ≥ 102 cm la bărbați și $\geq 102/88$ cm femei respectiv; tensiunea arterială $\geq 130/85$ mmHg sau tratament medicamentos specific; trigliceride plasmatic $\geq 1,70$ mmol/l sau tratament medicamentos specific; HDL-C plasmatic $< 1,0$ mmol/L pentru bărbați și $< 1,3$ mmol/L pentru femei sau tratament medicamentos specific; pre diabet (adică, nivelul glucozei în "a jeun" de la 5,6 până la 6,9 mmol/L, sau nivelul glucozei la 2 ore după încărcare de la 7,8 până la 11,0 mmol/L sau HbA1c de la 5,7% până la 6,4%; homeostasis model assessment (HOMA) - insulin resistance score $\geq 2,5$; nivelul proteinei C reactive

ference ≥ 102 cm for men and ≥ 88 cm for women) plus any two or more of the following criteria [(1) triglyceride levels > 1.7 mmol/L or current use of fibrates; (2) high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) level < 1.0 mmol/L in men and < 1.3 mmol/L in women, or receiving treatment for this lipid abnormality; (3) arterial pressure $\geq 130/85$ mmHg or pharmacologically treated; (4) fasting glucose ≥ 5.6 mmol/l or on treatment of elevated glucose] were labeled as MetS [8].

Methods

National Institute of Health (NIH) defined body mass index (BMI) as weight in kilograms divided by the square of height in meters. The obesity was considered as BMI ≥ 30 kg/m², overweight as 25 kg/m² \leq BMI ≤ 29.9 kg/m² and normal weight - BMI < 25 kg/m² [9].

The laboratory evaluation included measurement of the fasting blood glucose, fasting serum triglycerides, total cholesterol, HDL-cholesterol levels, alanine aminotransferase (ALAT) and aspartate aminotransferase (ASAT). For each patient, cardiovascular risk was estimated using the Framingham equation [4,10], Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE) risk chat [6] and Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Algorithm from the American College of Cardiology (ACC) and the American Heart Association (AHA) [5].

Ultrasonography and the Hamaguci Scoring System

Trained hepatologists (P.A.) performed abdominal ultrasonography with a 3.5 MHz transducer and a high-resolution B-mode scanner (General Electric, Logiq P6, GE Co., Ltd., Yorba Linda, USA). At ultrasounds, four parameters were tested: (1) diffuse hyperechoic echotexture ("bright liver"); (2) increased liver echotexture compared with the kidneys; (3) vascular blurring; (4) deep attenuation [11].

Inclusion criteria

Experimental group - hepatic steatosis (detected by imaging techniques, ultrasound investigation using Hamaguci score more than 2) (N = 680). *Subgroup A* - overweight or obesity (defined as BMI ≥ 25 kg/m²) (N = 498). *Subgroup B* - lean/normal weight (defined as BMI < 25 kg/m²). Presence of at least two metabolic risk abnormalities: waist circumference $\geq 102/88$ cm (men/women); blood pressure $\geq 130/85$ mmHg or specific drug treatment; plasma triglycerides ≥ 1.70 mmol/l or specific drug treatment; plasma HDL-cholesterol < 1.0 mmol/L for men and < 1.3 mmol/L for women or specific drug treatment; prediabetes (i.e., fasting glucose levels 5.6 to 6.9 mmol/L, or 2-hour post-load glucose levels 7.8 to 11.0 mmol/L or HbA1c 5.7% to 6.4%; homeostasis model assessment (HOMA) - insulin resistance score ≥ 2.5 ; plasma high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) level > 2 mg/L (N = 58). *Subgroup C* - Type 2 diabetes mellitus (fasting glucose levels ≥ 7.0 mmol/L, or 2-hour post-load glucose levels > 11.0 mmol/L or HbA1c $\geq 6.5\%$) (N = 156). The *control subjects* had no evidence of fatty liver at ultrasounds. They were matched with FLD cases for age and sex (N = 96).

plasmatică de sensibilitate înaltă (hs-CRP) > 2 mg/L (N = 58). *Subgrupa C* - Diabet zaharat tip II (nivelul glucozei în "a jeun" $\geq 7,0$ mmol/L, sau la 2-ore după încărcare nivelul glucozei > 11,0 mmol/L sau HbA1c $\geq 6,5\%$) (N = 156). Subiecții din *grupul de control* nu au prezentat evidențe de ficat gras la ultrasonografie. Persoanele incluse în acest grup au fost comparabile după vârsta cu cei ce prezentau ficat gras (N = 96).

Criteria de excludere

(1) Patologie metabolică genetică a ficatului (boala Wilson, hemocromatoza, deficit de alfa1-antitripsină); (2) intervenție chirurgicală cu bypass intestinal, enteropatie glutemică; (3) ingestie de medicamente cunoscute prin producerea steatozei hepatice incluzând metotrexatul, tamoxifenul, amiodaronul, analogii nucleozidici; (4) istoric de alte boli hepatice cunoscute; (5) lipsa acordului informat al pacientului sau solicitarea acestuia de a ieși din studiu; (6) prezența bolilor cronice organice active sau decompensate; (7) patologie neoplazică.

Designul studiului

Lotul esențial de studiu a inclus pacienți cu BFGMA (N = 680) și grupul de control – pacienții fără BFGMA (N = 96). Grupa Experimentală a fost divizată în trei subgrupe: *Subgrupa A* – BFGMA, supraponderali și obezi N = 498; *Subgrupa B* – BFGMA cu masa ponderală normală N = 58 și *subgrupa C* – BFGMA cu Diabet zaharat tip 2, N = 156. (Figura 1). În toate subgrupurile au fost evaluat și comparat profilul riscului cardiovascular.

Studiul a fost aprobat de Comitetul de etică a cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" (Aprobarea 33, Nr 44 din 12.05.2016). De la toți subiecții incluși în studiu a fost obținut consensul informațional.

Analiza statistică

Diferențele între grupe cu și fără BFGMA au fost comparate folosind „*unpaired t test*” și *analiza nonparametrică* (Mann-Whitney U test sau Kruskal-Wallis test). Testul one way ANOVA s-a efectuat pentru compararea mediilor la două sau mai multe grupe independente în vederea determinării existenței dovezilor statistice privind diferența semnificativă. *Analiza de regresie lineară și corelare Spearman rank* s-a utilizat pentru examinarea relațiilor între variabile. Valoarea $p < 0,05$ a fost considerată semnificativă. Datele în text și tabele s-au raportat ca media \pm deviația standard (DS). Variabile folosite în compararea între grupe au fost: vârsta, obezitatea centrală, hipertrigliceridemia, nivelul mic de HDL-C, hipertensiunea și hiperglicemia. Corelațiile între estimările derivate din trei scoruri de risc cardiovascular diferite, folosind dihotomizarea scorului (risc < 20% și $\geq 20\%$), au fost evaluate prin Spearman rank test.

Rezultate

Caracteristicile de bază a populației

Caracteristicile de bază a populației din studiu sunt prezentate în Tabelul 1. Vârsta medie a subiecților din studiu a fost de $48,68 \pm 10,85$ ani, din care 439 (56,6% au fost bărbați). Subiecții din studiu au prezentat factorii de risc cardiovascular predictivi așa ca: hipertensiunea (61,2%);

Exclusion criteria

(1) Metabolic genetic disorders of the liver (Wilson disease, hemochromatosis, deficiency of alfa1- antitripsine); (2) intestinal bypass surgery, glutenic enteropathy; (3) ingestion of drugs known to produce hepatic steatosis including methotrexate, tamoxifen, amiodarone, nucleoside analogues; (4) a history of another known liver disease; (5) lack of informed consent of the patient or his request to leave the study; (6) the presence of chronic active or decompensated organic disease; (7) neoplastic disorders.

Study design

Experimental group included patients with metabolic associated fatty liver disease (N = 680) and control group – patients without metabolic associated fatty liver disease (N = 96). Experimental group was divided in three subgroups: *Subgroup A* – MAFLD - Overweight or obesity N = 498; *Subgroup B* – MAFLD - Lean/normal weight N = 58 and *Subgroup C* – MAFLD and Type 2 Diabetes Mellitus N = 156. In all of these subgroups cardiovascular risk profile was measured and compared (Figure 1).

The Ethics of Resource Committee of State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemițanu" approved the study (Approvement 33, Nb 44 from 12.05 2016). We obtained informed consent from all subjects.

Statistical analysis

The difference between groups with or without MAFLD was compared using an unpaired t test or nonparametric analysis (Mann-Whitney U test or Kruskal-Wallis test). One-Way ANOVA ("analysis of variance") compares the means of two or more independent groups in order to determine whether there is statistical evidence that the associated population means are significantly different. Linear regression analysis and Spearman rank correlation were used to examine the relationship between variables. A p value < 0.05 was considered significant. Data in text and tables are reported as mean \pm SD. Variables used in the univariate comparison between groups were: age, central obesity, hypertriglyceridemia, low HDL-C, hypertension and high glucose. Correlations of all three scores estimates derived using dichotomized CVD risk scores (risk < 20% and $\geq 20\%$) were assessed using Spearman rank test.

Results

Baseline characteristics

Baseline characteristics of the study population are shown in Table 1. The mean age of the study subjects was 48.68 ± 10.85 years and 439 (56.6%) were males. The predictable CV risk factors in the study subjects were hypertension (61.2%), diabetes (20.1%) and current smokers (14%). Around 51.2% had a family history of premature CVD. The mean BMI was 31.5 ± 5.3 kg/m². Average LDL was 3.72 ± 0.54 mmol/L and HDL – 1.21 ± 0.34 mmol/L. A low HDL and high triglyceride were extremely prevalent.

10-year CV risk according to the different risk scores
Experimental group. The 10-year CVD risk assessment was calculated in all patients using Risk_{FRS}, Risk_{ACC/AHA} and

diabet (20,1%); fumători curenți (14%). În jur de 51,2% au avut istoric familial de boli cardiovasculare premature. Media IMC a fost de $31,5 \pm 5,3$ kg/m². Valoarea medie a colesterolului LDL și HDL s-a constatat de $3,72 \pm 0,54$ mmol/L vs $1,21 \pm 0,34$ mmol/L, respectiv. Extrem de prevalente au fost valorile mici a colesterolului HDL și hipertrigliceridemia.

Riscul de evenimente CV în 10 ani calculate cu diferite scoruri

Grupul Experimental. Evaluarea riscului CV în 10 ani s-a efectuat prin calcularea la toți pacienți scorurilor Risk_{FRS}, Risk_{ACC/AHA} și Risk_{SCORE} (Tabel 2, Figura 2). Risk_{SCORE} (7% - cu risc $\geq 10\%$) și Risk_{ACC/AHA} (15% - cu risc $\geq 20\%$) a identificat o proporție mică de pacienți cu risc înalt, însă scorul Framingham a permis determinarea celui mai mare număr de pacienți cu risc înalt (38% cu risc $\geq 20\%$ risc). Corelațiile semnificative statistic a fost găsite între modelul Risk_{FRS} și Risk_{ACC/AHA} (Pearson's $r = 0,939$; $p = 0,0001$; Spearman's $\rho = 0,960$; $p < 0,001$) (Figura 3).

Riscul de evenimente CV în 10 ani calculate la subgrupe A, B și C

Caracteristicile de bază al subgrupelor A, B și C sunt expuse în Tabelul 3. Vârsta medie în subgrupul B (pacienți cu masa ponderală normală) a fost de $43,83 \pm 12,35$ ani, cu diferențe semnificative cu datele din subgrupurile A și C ($47,7 \pm 10,9$ vs $54,38 \pm 7,5$ ($p < 0,05$), respective); 39,7% (23/58) au fost bărbați, ce la fel a prezentat diferențe semnificative statistic cu subgrupul A și C - 63,1% vs 51,9% ($p < 0,05$). Riscurile cardiovasculare predictive în subgrupul A și C a fost hipertensiunea (40% vs 89,1%) având diferențe semnificative cu subgrupul B - 29,3% ($p < 0,05$) și prevalența fumătorilor curenți a fost mai mare în subgrupul B - 24,1% ($p < 0,05$). În jur de 62,2 % au prezentat istoric familial de patologie cardiovasculară prematură în grupul C, având diferențe statistice cu subgrupul A - 49,6% ($p < 0,05$). Cea mai mare medie a indicelui masei corporale s-a identificat în subgrupul C ($33,2 \pm 5,2$ kg/m²) cu diferențe semnificative statistic cu subgrupul A și B ($31,9 \pm 4,6$ kg/m² vs $22,9 \pm 2,1$ kg/m², respective).

Evaluarea riscului CV în 10 ani s-a calculat la subgrupurile A, B și C, folosind Risk_{FRS}, Risk_{ACC/AHA} și Risk_{SCORE} (Tabel 4, Figura 4). Risk_{FRS} a identificat cea mai mare proporție pacienților cu risc înalt din subgrupa C - DZT2 - 82,7% cu risc $\geq 20\%$, prezentând diferențe semnificative statistic cu subgrupa A și B - 28,1% vs 6,9%, $p < 0,001$. Aceiași tendință s-a observat pentru Risk_{SCORE} și Risk_{ACC/AHA}. Risk_{SCORE} (subgrupa A - 11,6%; subgrupa B - 10,3%, subgrupa C - 26,3% cu risc $\geq 10\%$) și Risk_{ACC/AHA} (subgrupa A - 6,2%; subgrupa B - 1,7%, subgrupa C - 46,8% cu $\geq 20\%$ risc) au identificat un număr mai mic de pacienți cu risc crescut.

Discuții

Conceptul primar al cardiologiei preventive constă în evaluarea riscului privind viitoarele evenimente cardiovasculare. Reducerea numărului de persoane cu patologie cardiovasculară se realizează în mod obișnuit utilizând strategii preventive (cum ar fi stilul de viață și sfaturile di-

Risk_{SCORE} (Table 2, Figure 2). Risk_{SCORE} (7% - with $\geq 10\%$ risk) and Risk_{ACC/AHA} (15% - with $\geq 20\%$ risk) had identified the low proportion of patients with high risk, however, Risk_{FRS} identified the highest proportion of the patients as being 'at high-risk' (38% with $\geq 20\%$ risk). Statistically significant correlations were found between the scoring systems Risk_{FRS} and Risk_{ACC/AHA} (Pearson's $r = 0.939$, $p = 0.0001$, Spearman's $\rho = 0.960$, $p < 0.001$) as shown in Figure 3 respectively.

10-year CV risk according to the Subgroup A, B, C

Baseline characteristics of subgroup A, B, C are shown in Table 3. The mean age of the subgroup B (lean subject) was 43.83 ± 12.35 years and represented statistical difference with subgroup A and C (47.7 ± 10.9 vs 54.38 ± 7.5 ($p < 0.05$), respective); 39.7% (23/58) were males, which differ significantly statistic from subgroup A and C - 63.1% vs 51.9% ($p < 0.05$). The predictable, CV risk factors in the subgroup A and C were hypertension (40% vs 89.1%) with statistical difference with subgroup B - 29.3% ($p < 0.05$) and prevalence of current smokers was higher in subgroup B - 24.1% ($p < 0.05$). Around 62% had a family history of premature CVD in subgroup C, with statistical difference with subgroup A - 49.6% ($p < 0.05$). The mean body-mass index was the highest in subgroup C - 33.2 ± 5.2 kg/m², with significant statistical difference with subgroup A and B - 31.9 ± 4.6 kg/m² vs 22.9 ± 2.1 kg/m², respectively ($p < 0.05$).

The 10-year CVD risk assessment was calculated in all subgroups using Risk_{FRS}, Risk_{ACC/AHA} and Risk_{SCORE} (Table 4, Figure 4). Risk_{FRS} identified the highest proportion of the patients as being 'at high-risk' from group C - DMT2-82.7% with $\geq 20\%$ risk, with statistically significant difference between group A and B - 28.1% vs 6.8%, $p < 0.001$. The same tendency was observed for Risk_{SCORE} and Risk_{ACC/AHA}. Risk_{SCORE} (subgroup. A - 11.6%; subgroup B - 10.3%, subgroup C - 26.3% with $\geq 10\%$ risk) and Risk_{ACC/AHA} (subgroup A - 6.2%; subgroup B - 1.7%, subgroup C - 46.8% with $\geq 20\%$ risk) have identified the low proportion of patients with high risk.

Discussion

Assessment of the risk of future CV events is a primary concept in preventive cardiology. Reduction of cardiovascular disease burden is commonly accomplished using preventive strategies (like lifestyle and dietary advice or preemptive drug treatment) in individuals with marked elevations in risk factors [12]. Existing prevention strategies tend to focus on patients at relatively short-term (10-year) risks and upon specific thresholds for pharmacological therapies. This approach is intelligent and has been successful in guiding treatment to those at higher risks that remain to gain the greatest advantage [13]. Identification of high-risk individuals is often achieved using CVD risk prediction models of which over 360 different variants have been published [14]. However, different prediction models may predict different (sets of) CVD outcomes which may lead to variation

etice sau tratamentul medicamentos preventiv) mai ales la cei cu prezență semnificativă ale factorilor de risc [12]. Strategiile existente de prevenire tind să se focuseze asupra pacienților cu riscuri pe termen relativ scurt (10 ani) și pe momentele potrivite pentru începerea tratamentelor farmacologice specifice. Această abordare este inteligentă și a reușit să ghideze tratamentul către cei cu riscuri mai mari care rămân să obțină cel mai mare avantaj [13]. Peste 360 de variante diferite a modelelor de predicție a riscului BCV au fost publicate. Identificarea persoanelor cu risc ridicat se realizează adesea utilizând aceste modele [14]. Modele de predicție pot prezice diferite rezultate ale BCV, ce duc la variații în selecția persoanelor cu risc ridicat. În consecință, nu este clar în ce măsură riscurile de dezvoltare a bolilor cardiovasculare prevăzute, obținute din diferite modele de predicție sunt comparabile și pot fi interpretate în mod similar în practica clinică [15-18].

Interpretarea consecințelor asociate riscurilor bolilor cardiovasculare prezise este direct afectată de diferite consecințe a BCV. Scorul Framingham a fost creat în 1998 pentru a anticipa doar riscul bolilor coronariene, dar un alt instrument general de prognoză a riscului a fost dezvoltat în 2008 pentru a prezice riscul CV generale, asociate cu o combinație largă de rezultate ale BCV, inclusiv infarctul miocardic, decesul coronarian, insuficiența coronariană, angina pectorală, accidentul vascular cerebral ischemic, accidentul vascular cerebral hemoragic, atacul ischemic tranzitoriu, boala arterelor periferice și insuficiența cardiacă. În schimb, celelalte motoare / instrumente estimează riscul numai pentru infarctul miocardic și accidentul vascular cerebral [3]. „Ghidul ACC/AHA 2013 privind evaluarea riscului CV” oferă recomandări clare pentru estimarea „riscului ridicat” privind BCV [5]. Scopul esențial privind dezvoltarea scorului ACC/AHA a fost demonstrarea managementului colesterolului la adulți [19]. Modelul SCORE a fost elaborat pentru a estima riscul la populația Europeană atât cu risc ridicat, cât și cel scăzut. Din 2003, Ghidurile Europene privind prevenirea BCV în practica clinică recomandă utilizarea sistemului SCORE, deoarece se bazează pe seturi de date din cohorte europene mari și reprezentative. Sistemul SCORE estimează riscul de 10 ani al unui prim eveniment aterosclerotic fatal.

Rezultatele prezentului studiu demonstrează diferențele dintre diversele modele de evaluare a riscului BCV la pacienții cu steatoză hepatică. Modelul Risk_{FRS} ar putea stratifica în mod eficient pacienții cu risc crescut de BCV în comparație cu Risk_{ACC/AHA} și Risk_{SCORE} care identifică un număr mai mic de pacienți. În plus, pierderile sanitare (expected health loss) din cauza evenimentelor prezise de SCORE este de așteptat să fie mai mari decât cele prezise de FRS datorită modului în care toate evenimentele incluse în SCORE sunt fatale, dar în FRS pot fi fatale sau non-fatale. Chiar și pentru un singur model de predicție, impactul unui eveniment complex prezis va depinde de vârstă, deoarece proporția evenimentelor fatale crește odată cu vârsta și pierderea efectivă a sănătății datorită evenimentelor CVD scade odată cu vârsta (adică cu scăderea speranței de viață). Se preferă aplicarea modelelor care acopăr o gamă largă de tipuri de

in selection of high-risk individuals. Consequently, it is unclear to what extent the predicted CVD risks obtained from different prediction models are comparable and can be interpreted similarly in clinical practice [15-18].

The interpretation of the associated consequences of predicted CVD risks is directly affected by the different composite endpoints. The Risk_{FRS} which was created in 1998 anticipated only coronary heart disease risk but another general risk forecast tool was developed in 2008 to predict the general CV risk, associated with a large combination of CVD outcomes including myocardial infarction, coronary death, coronary insufficiency, angina, ischemic stroke, hemorrhagic stroke, transient ischemic attack, peripheral artery disease and heart failure. In contrast, the other risk engines/ tools estimate risk mainly for myocardial infarction and stroke only [3]. The “2013 ACC/AHA guideline on the assessment of CV risk” provides clear recommendations for estimating CVD ‘at high risk’ [5]. The essential goal for developing Risk_{ACC/AHA} has demonstrated the cholesterol management among adults [19]. The SCORE charts have been developed to estimate risk in both high- and low-risk European populations. Since 2003, the European Guidelines on CVD prevention in clinical practice recommend use of the SCORE system, because it is based on large, representative European cohort datasets. The SCORE system estimates the 10-year risk of a first fatal atherosclerotic event.

The results of the present study show the comparison of different CVD risk assessment models in patients with hepatic steatosis. Risk_{FRS} model could stratify effectively patients into high CVD risk in comparison with Risk_{ACC/AHA} and Risk_{SCORE} that recognize lower number of patients. In addition, the expected health loss due to events predicted by SCORE is expected to be higher than the health burden or health loss due to events predicted by FRS due to how all included events in SCORE are fatal, but can be fatal or non-fatal in FRS. Even for a single prediction model, the impact of experiencing a predicted composite event is likely to depend on age, since a) the proportion of fatal events increases with age, and b) the actual health loss due to CVD events decreases with age (i.e., with decreasing life expectancy). Models are applied that have a broad rather than narrow composite endpoint, i.e., models covering a large range of CVD event types. For example, SCORE may be less useful in this context than FRS, as the latter cover more manifestations of the underlying cardiovascular disease process.

The large variation in CVD risk estimates combined with different recommended risk thresholds for each prediction model, may lead to different definitions of high-risk individuals. For example, the Pooled Cohort Equation stratifies individuals with a > 7.5% 10-year CVD risk as high-risk whereas the recommended threshold for the Framingham risk equation is 10% [5,20]. Different definitions of high-risk individuals may, in turn, lead to different treatment recommendations. Further-

evenimente CVD. De exemplu, SCORE poate fi mai puțin util în acest context decât FRS, deoarece acel din urmă acoperă mai multe manifestări ale patologiei cardiovasculare.

Din cauza variațiilor mari a estimării riscului de BCV pentru fiecare model de predicție, definirea indivizilor cu risc ridicat poate fi diferită. De exemplu, the Pooled Cohort Equation stratifică indivizii cu un risc ridicat în caz de risc mai mare de 7.5% de apariție BCV în următorii 10 ani. În timp ce pragul recomandat pentru ecuația Framingham este de 10% [5, 20]. Diferite definiții ale persoanelor cu risc crescut pot, la rândul lor, să conducă la recomandări de tratament diferite. Mai mult, beneficiile preconizate pentru sănătate ale tratamentului pot fi, de asemenea, diferite, deoarece impactul asupra calității vieții diferă în funcție de tipul de eveniment CVD și severitate. De exemplu, se așteaptă ca pierderea de sănătate așteptată din cauza unui accident vascular cerebral să fie mai mare decât pierderea de sănătate datorată unui infarct miocardic [21].

Concluzii

Studiul prezent arată ca pentru pacienți cu steatoza hepatică este mai bine de folosit modelul Framingham de predicție riscului de evenimente cardiovasculare în următorii 10 ani, fiindcă acest model permite identificarea mai multor pacienți cu "risc ridicat", în comparație cu modelul ACC/AHA și SCORE.

Declarația de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictului de interes, financiar și nonfinanciar, asociat cu subiectul acestei lucrări.

Contribuția autorilor

AP a conceput studiul, design-ul studiului, a efectuat procedurile experimentale, colectarea analiza și interpretarea datelor, elaborarea manuscrisului. VI a participat la elaborarea design-ului studiului, colectarea datelor și a ajutat la redactarea manuscrisului, a aprobat versiunea finală a manuscrisului, gata pentru publicare. IT a efectuat colectarea datelor, a ajutat la redactarea manuscrisului, pregătirea manuscrisului. SM -a participat la elaborarea design-ului studiului, a revăzut manuscrisul în mod critic, aducând o contribuție intelectuală importantă, a aprobat versiunea finală a manuscrisului, gata pentru publicare.

Manuscrisul final a fost citit și aprobat de către toți autorii.

more, the expected health benefits of treatment may also be different since the impact on quality of life differs per CVD event type and severity. For example, the expected health loss due to a stroke is expected to be higher than the health loss due to a myocardial infarction [21].

Conclusion

The present study shows that Framingham model appeared to be the most useful CVD assessment model for patient with hepatic steatosis, because this equation is likely to identify a greater number of patients at "high risk" as compared to ACC/AHA and SCORE models.

Declaration of conflicting interests

The authors have no financial or nonfinancial disclosures to declare.

Authors' contributions

AP conceived the concept and design of the work, performing of the experimental procedures, collected, analyzed and interpreted data, manuscript preparation and work publication. VI - participated in study design, collection of data and helped drafting the manuscript, approved the final version of the manuscript ready for publication. IT - performing the collection and analysis of data, helped drafting the manuscript. SM - has made a substantial personal contribution in designing, developing research protocol, reviewed critically the manuscript bringing a significant intellectual contribution, approved the final version of the manuscript ready for publication; approved the final version of the manuscript ready for publication.

Final manuscript was read and approved by all authors.

Table 1. Caracteristicile de bază a populației din studiu (n = 776).**Table 1.** Baseline characteristics of the study population (n = 776).

Parametrii/ Parameters	Populația studiată/ Study population N = 776	Grupul experimental/ Experimental group N = 680	Grupul de control/ Control group N = 96	p/ p
Vârsta (ani), media ± DS/ Age (year), mean ± SD	48,68 ± 10,85	46,84 ± 10,85	46,84 ± 10,85	0,157
Gen masculin (%)/ Male gender (%)	439 (56,6*)	418 (58,7)	36 (56,25)	0,709
Hipertensiunea (%)/ Hypertension (%)	475 (61,2)	455 (63,9)	20(31,2)	< 0,05
Diabet zaharat (%)/ DMT2 (%)	156 (20,1)	156 (21,9)	0	< 0,05
Fumători curenți (%)/ Current smokers (%)	109 (14,0)	99 (13,9)	10 (15,6)	0,704
Alcool (%)/ Alcohol (%)	196 (24,3)	184 (25,8)	12 (18,7)	0,029
Istoric familial de BCV(%)/ Family history CVD (%)	397 (51,2)	362 (50,8)	35 (54,7)	0,558
Istoric familial de DZT2 (%)/ Family history DMT2 (%)	189 (24,4)	174 (24,4)	15 (23,4)	0,858
IMC (kg/m ²), media ±DS/ BMI (kg/m ²), mean ±SD	31,04 ± 5,43	31,58 ± 5,20	26,98 ± 4,95	< 0,05
Obezitatea abdominală (%)/ Abdominal obesity (%)	677 (87,2)	646 (90,7)	42 (65,6)	< 0,01
Colesterol total (mmol/L)/ Total cholesterol (mmol/L)	5,55 ± 1,35	5,59 ± 1,36	5,32 ± 1,27	0,99
HDL colesterol (mmol/L)/ HDL cholesterol (mmol/L)	1,21 ± 0,344	1,39 ± 0,46	1,17 ± 0,32	0,003
LDL colesterol (mmol/L)/ LDL cholesterol (mmol/L)	3,96 ± 1,29	4,00 ± 1,29	3,60 ± 1,25	0,804
Trigliceride (mmol/L)/ Triglyceride (mmol/L)	1,98 ± 1,38	2,06 ± 1,26	1,54 ± 0,66	< 0,01
Sindrom metabolic(%)/ Metabolic Syndrome (%)	514 (66,2)	503 (70,6)	23 (35,4)	< 0,01
Hiperglicemia(%)/ Hyperglycemia (%)	341 (43,9)	334 (46,9)	15 (22,9)	< 0,01
Hipertrigliceridemia(%)/ Hypertriglyceridemia (%)	386 (49,7)	375 (52,6)	19 (29,2)	< 0,01
HipoLDL(%)/ Hypo LDL (%)	463 (59,7)	445 (62,5)	25 (39,6)	< 0,01

Nota: *Numerele în paranteze indică % din populația totală. Abrevierile: DS - deviația standard; IMC - Indicele de Masa Corporală; BCV - boli cardiovasculare; DZT2 - diabet zaharat tip 2.

Note: *Numbers in parenthesis indicate % of total population. Abbreviations: SD - standard deviation, BMI - Body mass index, CVD - cardiovascular disease, DMT2 - diabetes mellitus type 2.

Tabelul 2. Riscul estimat de evenimente CV în 10 ani, în acord cu diferite modele de evaluare al populației studiate.**Table 2.** Estimated 10-year risk of CV events according to different risk assessment models in the study population.

Categorii de risc CV de 10 ani/ 10yr CV Risk category	Risc _{ACC/AHA} / Risk _{ACC/AHA}	Risc _{SCORE} / Risk _{SCORE}	Risc _{FRS} / Risk _{FRS}	p/ p
<10%	472 (66%)	663 (93%)	290 (41%)	
10 - 19,9%	133 (19%)	49 (7%)	149 (21%)	
20 - 29,9%	54 (8%)	0	103 (14%)	< 0,001
30 - 39,3%	24 (3%)	0	58 (8%)	
> 40%	27 (4%)	0	112 (16%)	

Nota: p < 0,01 pentru toate modele de risc comparate. Abrevierile: CV - cardiovascular; FRS - Framingham risc scor; ACC - American College of Cardiology; AHA - American Heart Association; SCORE - Systematic Coronary Risk Estimation

Note: p < 0,01 for all comparisons of risk models. Abbreviations: CV - cardiovascular; FRS - Framingham risk score; ACC - American College of Cardiology; AHA - American Heart Association; SCORE - Systematic Coronary Risk Estimation

Tabelul 3. Caracteristicile de bază al subgrupeii A, B, C.**Table 3** Baseline characteristic of subgroup A, B, C.

Parametrii Parameters	Supraponderali sau obezi (IMC ≥ 25 kg/m ²)/ Overweight or obesity (defined as BMI ≥ 25 kg/m ²) N = 498	Slabi/masa ponderală normală (IMC <25kg/m ²)/ Lean/normal weight (defined as BMI < 25kg/m ²) N = 58	DZT2/ DMT2 N = 156	p/ p
Vârsta (ani), media ± DS/ Age (year), mean ± SD	47,7 ± 10,9	43,83 ± 12,3*	54,38 ± 7,5	< 0,05
Genul masculin(%)/ Male gender (%)	314 (63,1)	23 (39,7)*	81(51,9)*	< 0,05
Hipertensiunea (%)/ Hypertension (%)	299 (40)	17 (29,3)	139 (89,1)*	< 0,001
Fumători curenți (%)/ Current smokers (%)	67 (13,5)	14 (24,1)*	18 (11,5)	< 0,05
Alcool (%)/ Alcohol (%)	131 (26,3)	19 (32,7)	34 (21,8)	0,2990
Istoric familial PCV (%)/ Family history CVD (%)	247 (49,6)	18 (31)*	97 (62,2)*	< 0,05
Istoric familial DZT2 (%)/ Family history DMT2 (%)	102 (20,5)	5 (8,6)*	67 (42,9)*	< 0,05
IMC (kg/m ²), media ± DS/ BMI (kg/m ²), mean ±SD	31,9 ± 4,6	22,9 ± 2,1*	33,2 ± 5,2*	< 0,05

Nota: *Numerele în paranteze indică % din populația totală. Abrevierile: IMC - Indicele Masei Corporale; PCV - patologia cardiovasculară; DZT2 - diabet zaharat tip 2.

Note: *Numbers in parameter indicate % of total population. Abbreviations: BMI - Body mass index; CVD - cardiovascular disease; DMT2 - diabetes mellitus type 2.

Tabelul 4. Proporția pacienților cu risc crescut de evenimente CV la 10 ani în acord cu modelul Risc_{FRS}, Risc_{SCORE} și Risc_{ACC/AHA} în subgrupe A, B, C. (Risc_{FRS}, Risc_{ACC/AHA} - scorul de risc înalt ≥20%, Risc_{SCORE} - scorul de risc înalt ≥10%).**Table 4.** Proportion of high-risk patients estimated by 10-year risk of CV events according Risk_{FRS}, Risk_{SCORE} and Risk_{ACC/AHA} in subgroup A, B, C. (Risk_{FRS}, Risk_{ACC/AHA} - high risk score ≥20%, Risk_{SCORE} - high risk score ≥10%).

Modelul de evaluare a riscului/ Risk assessment model	Obezitate / Obesity N=498	Slabi/ Lean N=58	DZT2 / DMT2 N=156	p / p
Risc _{FRS} / Risk _{FRS}	140 (28,1%)	4 (6,9%)*	129 (82,7%)*	< 0,001
Risc _{SCORE} / Risk _{SCORE}	58 (11,6%)	6 (10,3%)	41 (26,3%)*	< 0,001
Risc _{ACC/AHA} / Risk _{ACC/AHA}	31 (6,2%)	1 (1,7%)	73 (46,8%)*	< 0,001

Nota: *valori cu p < 0,001; valoarea p < 0,01 pentru toate modele de risc comparate. Abrevierile: CV - cardiovascular; FRS - Framingham risc scor; ACC - American College of Cardiology; AHA - American Heart Association; SCORE - Systematic Coronary Risk Estimation.

Note: *value with p < 0,001; p value < 0,01 for all comparisons of risk models. Abbreviations: CV - cardiovascular; FRS - Framingham risk score; ACC - American College of Cardiology; AHA - American Heart Association; SCORE - Systematic Coronary Risk Estimation.

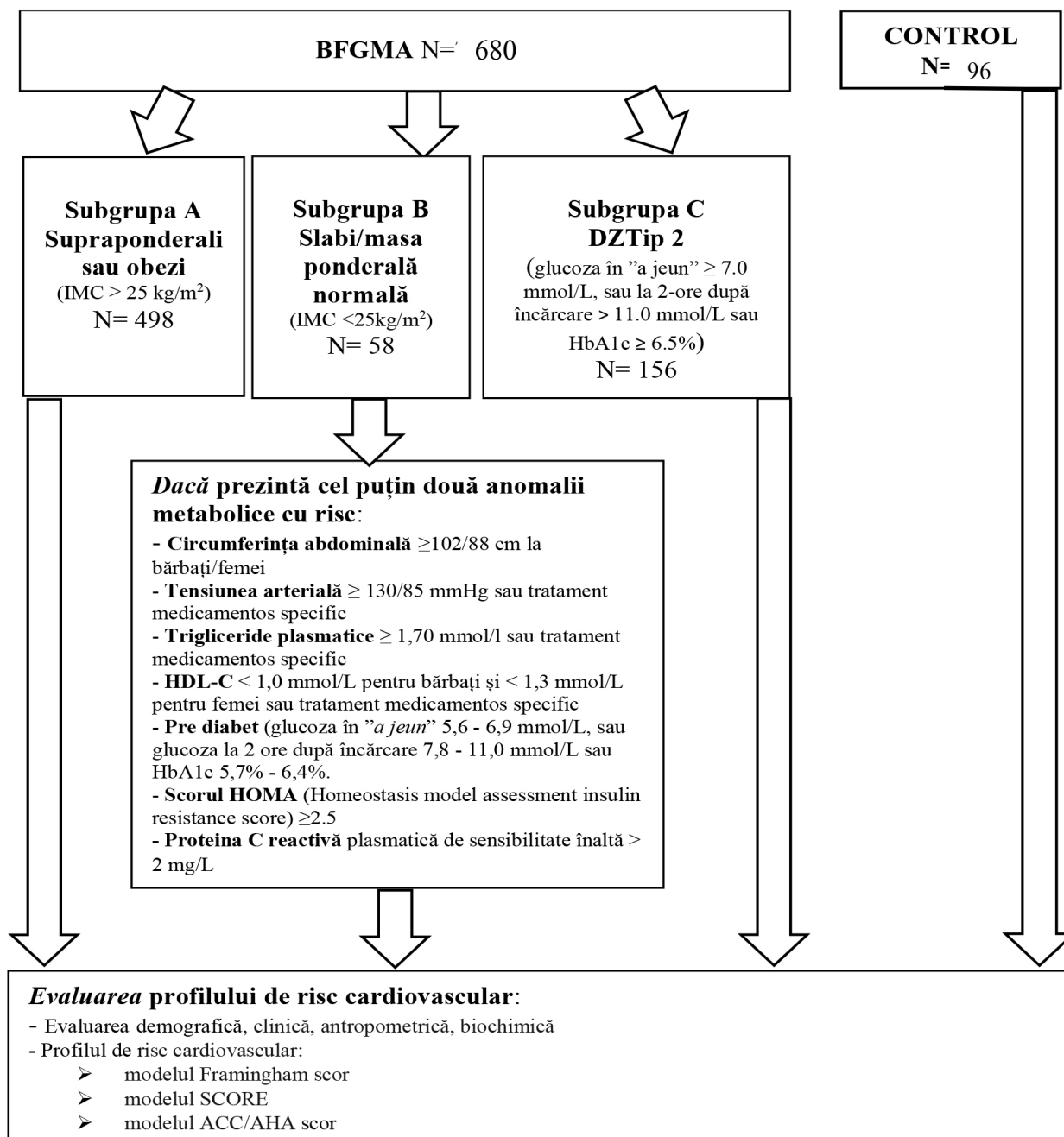


Fig. 1 Design-ul studiului

Abrevieri: BFGMA – boala ficatului gras metabolic asociată, IMC- indicele masei corporale, HbA1c – hemoglobina glicata, HDL-C - high-density lipoprotein colesterol, SCORE – Systematic COronary Risk Evaluation chat, ACC/AHA scor - Risk Algorithm from the American College of Cardiology and the American Heart Association.

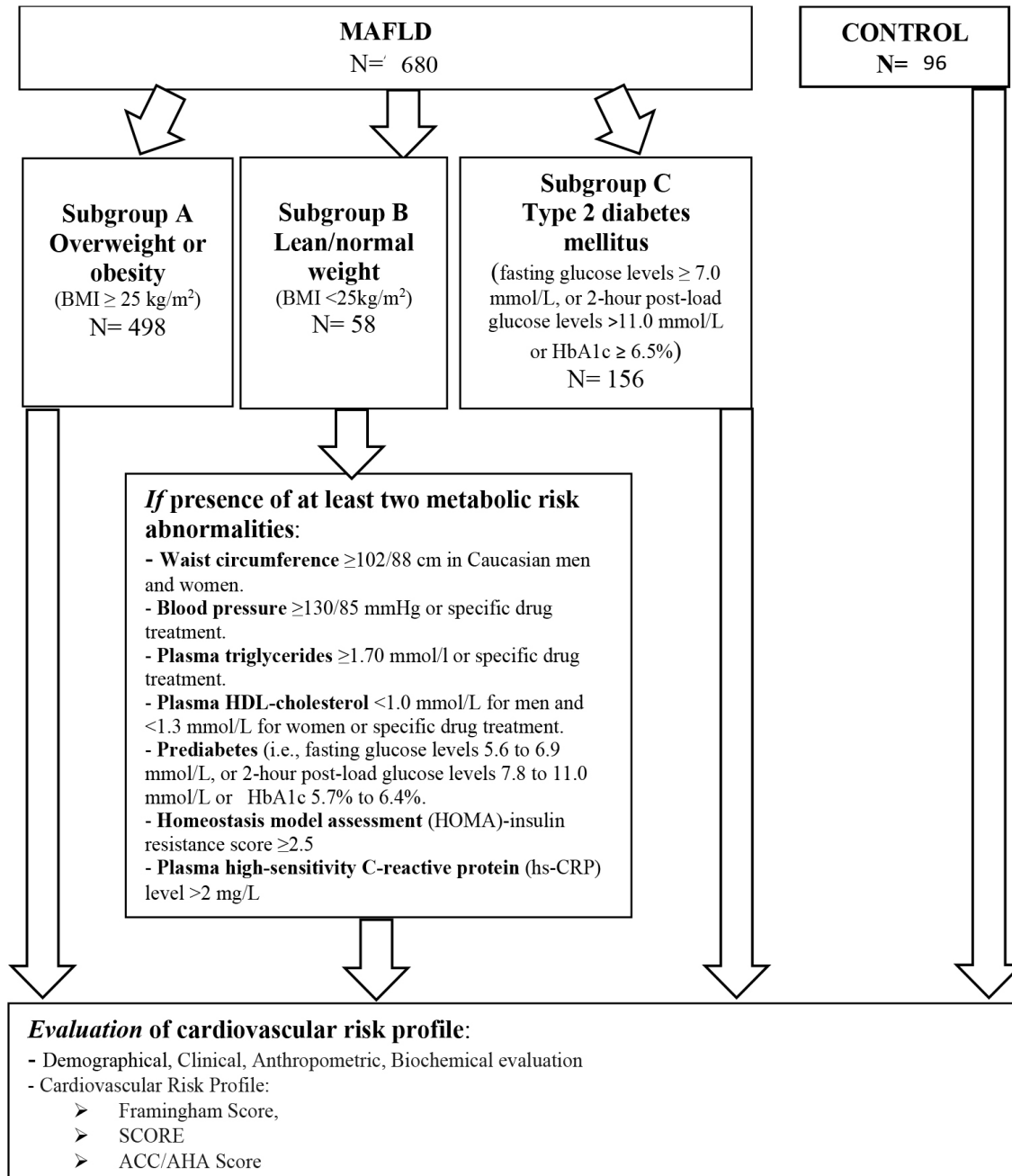


Fig. 1 Design of the study

Abbreviation: MAFLD – metabolic associated fatty liver disease, BMI – body mass index, HbA1c – glycated hemoglobine, HDL-C - high-density lipoprotein cholesterol, SCORE – Systematic COronary Risk Evaluation chat, ACC/AHA scor - Risk Algorithm from the American College of Cardiology and the American Heart Association.

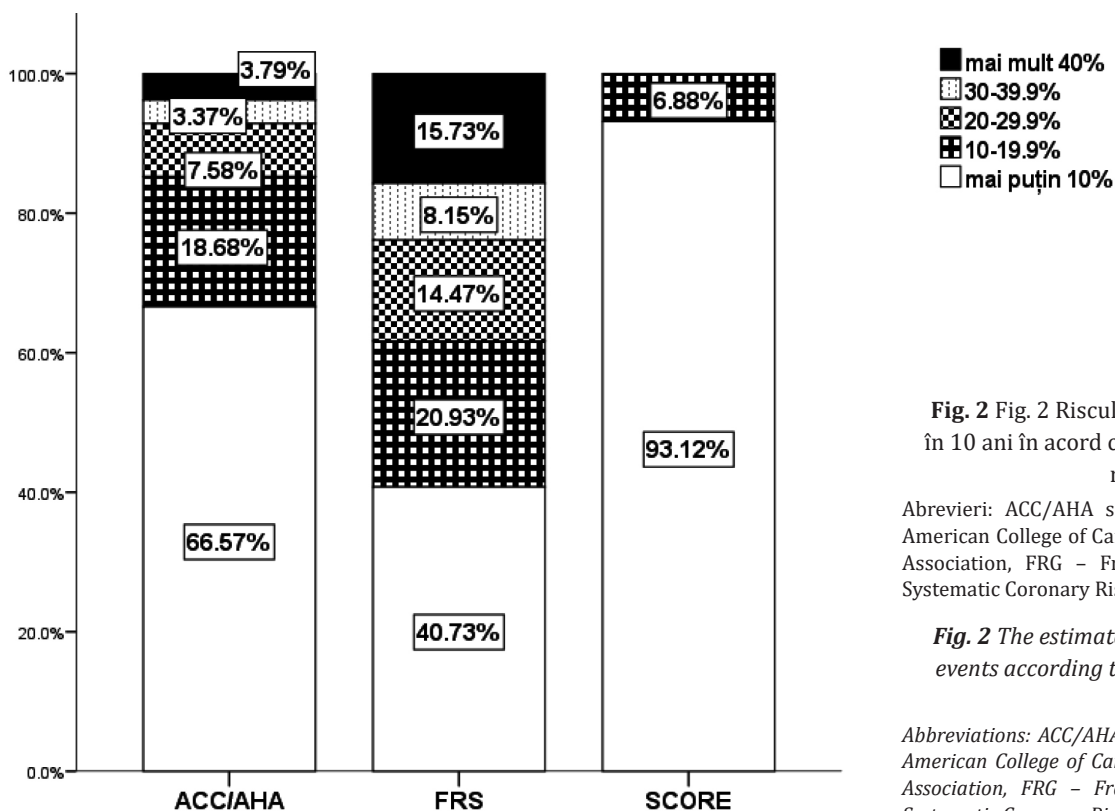


Fig. 2 Fig. 2 Riscul estimat de evenimente CV în 10 ani în acord cu trei modele de evaluare a riscurilor.

Abrevieri: ACC/AHA scor - Risk Algorithm from the American College of Cardiology and the American Heart Association, FRG - Framingham risc scor, SCORE - Systematic Coronary Risk Evaluation chat

Fig. 2 The estimated 10-year risk scores of CV events according to the three risk assessment models.

Abbreviations: ACC/AHA score - Risk Algorithm from the American College of Cardiology and the American Heart Association, FRG - Framingham risk score, SCORE - Systematic Coronary Risk Evaluation chat

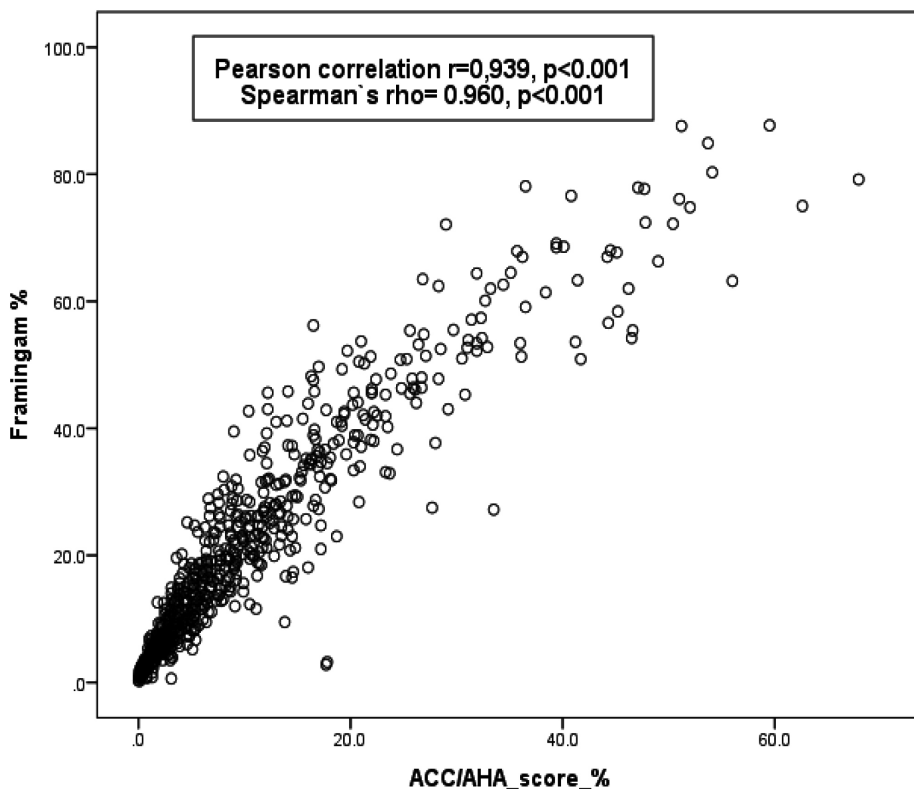


Fig. 3 Corelații între scorul FRS și ACC/AHA.

Abrevieri: ACC/AHA scor - Risk Algorithm from the American College of Cardiology and the American Heart Association, FRG - Framingham risc scor

Fig. 3 The correlation between the 10-year risk estimates derived using the FRS risk score and the ACC/AHA risk score.

Abbreviations: ACC/AHA score - Risk Algorithm from the American College of Cardiology and the American Heart Association FRG - Framingham risk score

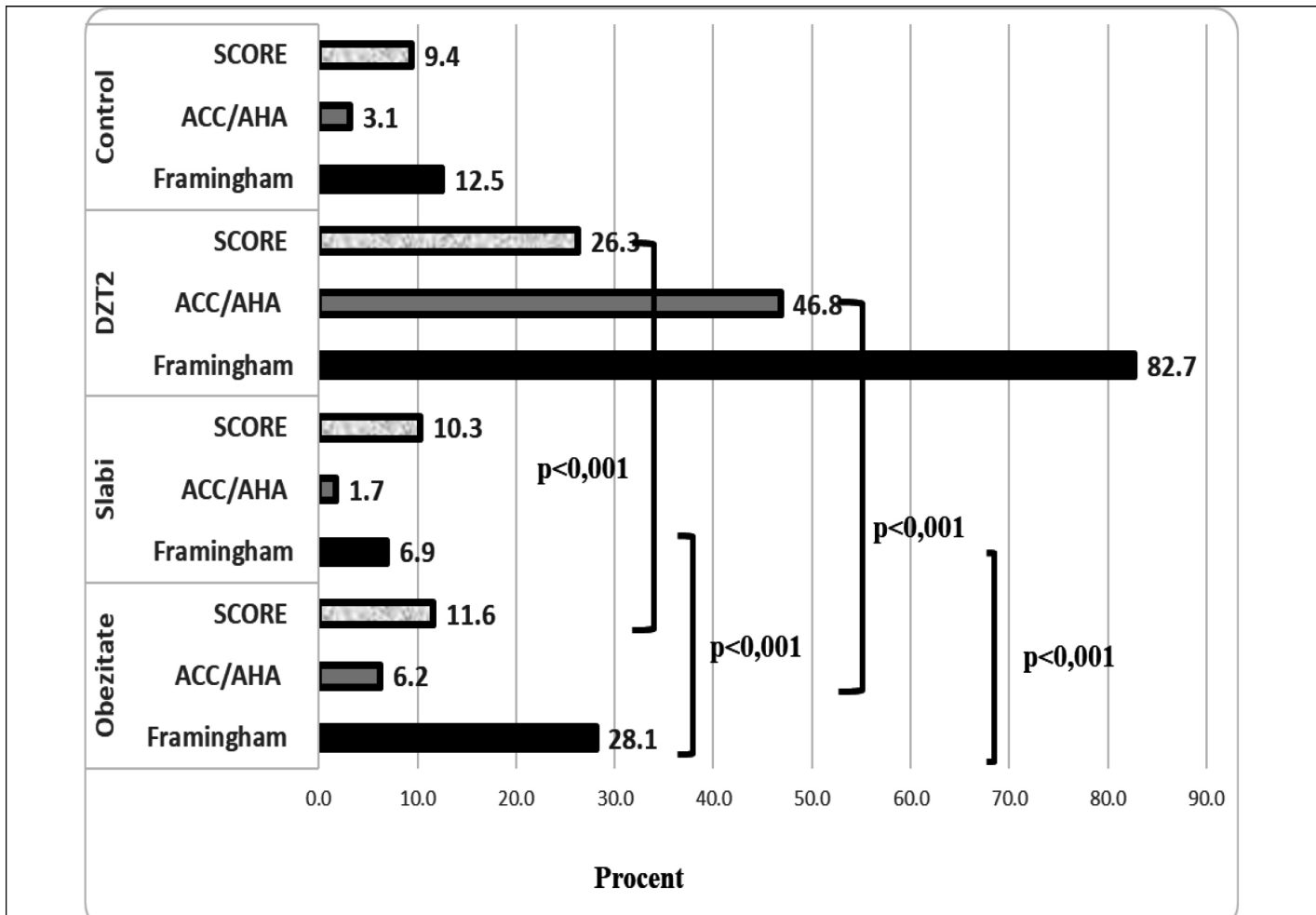


Fig. 4 Proportia pacienților cu “risc ridicat” din subgrupe A, B, C estimată prin scoruri de risc CV în 10 ani în acord cu trei modele de evaluare a riscului (Risc_{FRS}, Risc_{ACC/AHA}, Risc_{SCORE})

Nota : Risc_{FRS}, Risc_{ACC/AHA} ≥ 20% - scorul de risc înalt, Risc_{SCORE} ≥ 10% - scorul de risc înalt

Fig 4. Proportion of “high risk” patients from subgroup A, B, C estimated by 10-year risk scores of CV events according to the three risk assessment models (Risk_{FRS}, Risk_{ACC/AHA}, Risk_{SCORE})

Note: Risk_{FRS}, Risk_{ACC/AHA} ≥ 20% - high risk, Risk_{SCORE} ≥ 10% - high risk

Referințe / references

1. Wong WK., Chan WK. Nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. *Clin her*, 2021; 43: 473-499.
2. Przybyszewski EM., Targher G., Roden M. et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Disease. *Clin Liver Dis*, 2021; 17(1): 19-22.
3. Garg N., Muduli SK., Kapoor A., Tewari S., Kumar S., Khanna R., Goel PK. Comparison of different cardiovascular risk score calculators for cardiovascular risk prediction and guideline recommended statin uses. *Indian Heart J*, 2017; 69(4): 458-63.
4. D'Agostino RB., Pencina MJ., Massaro JM., Coady S. Cardiovascular Disease Risk Assessment: Insights from Framingham. *Glob Heart*, 2013; 8(1): 11-23.
5. Goff DC., Lloyd-Jones DM., Bennett G., Coady S., D'agostino RB., Gibbons R. et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2014; 63(25 Part B): 2935-59.
6. Piepoli MF., Hoes AW., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano AL. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice *Eur Heart J*, 2016; 37(29): 2315-2381.
7. Kondo T., Osugi S., Shimokata K. et al. Smoking and smoking cessation in relation to all-cause mortality and cardiovascular events in 25,464 healthy male Japanese workers. *Circ J*, 2011; 75: 2885- 2892.
8. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. 2005; available at: http://www.idf.org/webdata/docs/MetSyndrome_FINAL.pdf.
9. Wharton S., Lau D., Vallis M. et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *CMAJ*, 2020; 192: E875-91. doi: 10.1503/cmaj.191707
10. Anderson KM., Wilson PW., Odell PM., Kannel WB. An updated coronary risk profile: a statement for health professionals. *Circulation*, 1991; 83: 356-362.
11. Hamaguchi M., Takao K., Yoshito I., Yuichi H., Kota F., Tomoaki N. et al. The Severity of Ultrasonographic Findings in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Reflects the Metabolic Syndrome and Visceral Fat Accumulation. *The American Journal of Gastroenterology*, 2007; 102: 2708-2715. DOI:10.1111/j.1572-0241.2007.01526.x.
12. Naylor M., Vasan R.S. Recent Update to the US Cholesterol Treatment Guidelines: A Comparison With International Guidelines. *Circulation*, 2016; 133(18): 1795-806. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021407> PMID: 27143546.
13. Board JB. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3). *Heart*, 2014 Apr 1; 100(Suppl 2): ii1-67.
14. Damen JA., Hooft L., Schuit E. et al. Prediction models for cardiovascular disease risk in the general population: systematic review. *BMJ*, 2016; 353: i2416. <https://doi.org/10.1136/bmj.i2416> PMID: 27184143.
15. Doust JA., Bonner C., Bell KJL. Future directions in cardiovascular disease risk prediction. *Aust J Gen Pract*, 2020; 49 (8): 488-494.
16. Kent DM., Shah ND. Risk models and patient-centered evidence: should physicians expect one right answer? *JAMA*, 2012; 307(15): 1585-6. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.469> PMID: 22511683.
17. Rossello X., Dorresteijn JAN., Janssen A. et al. Risk prediction tools in cardiovascular disease prevention: A report from the ESC Prevention of CVD Programme led by the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) in collaboration with the Acute Cardiovascular Care Association (ACCA) and the Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions (ACNAP). *Eur J Prev Cardiol*, 2019; 26(14): 1534-1544.
18. Li Y., Sperrin M., Belmonte M. et al. Do population-level risk prediction models that use routinely collected health data reliably predict individual risks? *Sci Rep*, 2019; 9: 11222. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47712-5>
19. Stone NJ., Robinson JG., Lichtenstein AH., Bairey Merz CN., Blum CB., Eckel RH. et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Ame Coll Cardiol*, 2014; 63(25 Pt B): 2889-934.
20. Lundberg GP., Mehta LS., Sanghani RM. et al. Heart Centers for Women: Historical Perspective on Formation and Future Strategies to Reduce Cardiovascular Disease. *Circulation*, 2018; 138(11): 1155-1165. DOI: 10.1161/circulationaha.118.035351.
21. Brett T., Radford J., Qureshi N., Pang J, Watts GFW. Evolving worldwide approaches to lipid management and implications for Australian general practice. *Aust J Gen Pract*, 2021; 50 (5): 297-304.

ORCID ID autorului / Authors' ORCID ID:

Angela Peltec, <https://orcid.org/0000-0002-2616-5634>Victoria Ivanov, <https://orcid.org/0000-0001-9258-2092>Sergiu Matcovschii, <https://orcid.org/0000-0003-1623-930X>

ARTICOL DE CERCETARE

RESEARCH ARTICLE

Indicatorii de calitate ai atacului cerebral în Republica Moldova – registrul RES-Q

Elena Manole^{1*}, Cristina Tiu², Aleksandras Vilionskis³, Alexander Tsiskaridze⁴, Eremai Zota⁵, Andreea Grecu⁶, Robert Mikulik⁷, Natan Bornstein⁸, Stanislav Groppa⁵

¹Catedra de Neurologie nr.1, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

²Departamentul de Neuroștiințe Clinice, Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila", București, România

³Departamentul de Neurologie și Neurochirurgie, Universitatea din Vilnius, Vilnius, Lituania

⁴Departamentul de Neurologie, Universitatea de Stat "Ivane Javakhishvili", Tbilisi, Georgia

⁵Catedra de Neurologie nr.2, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

⁶Centrul Internațional Clinic de Cercetare, Spitalul Universitar "Sf. Anne", Brno, Republica Cehă

⁷Centrul Internațional Clinic de Cercetare și Departamentul de Neurologie, Spitalul Universitar "Sf. Anne" și Facultatea Medicală a Universității Masaryk, Brno, Republica Cehă

⁸Centrul Medical Shaare Zedek, Ierusalim, Universitatea Tel Aviv, Tel Aviv, Israel.

Manuscris primit la: 04.03.2022

Acceptat pentru publicare: 14.03.2022

Autor corespondent:

Elena Manole, dr. șt. med., conf. univ.

Catedra de Neurologie nr. 1

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" str. Vladimir Korolenko, 2, Chișinău, Republica Moldova, MD-2028

e-mail: elena.manole@usmf.md

Titlul scurt: Indicatorii de calitate ai accidentului vascular cerebral în Moldova

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Nu există date cu referire la indicatorii de calitate ai accidentului vascular cerebral în Republica Moldova corelați cu accesul la imagistica cerebrală. De asemenea nu a fost efectuată o analiză comparativă a indicatorilor de calitate din registrul RES-Q a pacienților cu ictus din Moldova cu alte țări ale Europei de Est.

Ipoteza de cercetare

Spitalele cu acces limitat la imagistica cerebrală prezintă indicatori de calitate ai ictusului mai slabi.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Dotarea spitalelor care tratează pacienți cu ictus cu echipament de diagnostic este imperativă pentru inițierea reformei de reorganizare a serviciului accidentului vascular în Moldova.

Stroke care indicators in the Republic of Moldova – the RES-Q registry

Elena Manole^{1*}, Cristina Tiu², Aleksandras Vilionskis³, Alexander Tsiskaridze⁴, Eremai Zota⁵, Andreea Grecu⁶, Robert Mikulik⁷, Natan Bornstein⁸, Stanislav Groppa⁵

¹Department of Neurology no.1, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova

²Department of Clinical Neurosciences, University of Medicine and Pharmacy "Carol Davila", Bucharest, Romania

³Department of Neurology and Neurosurgery, Vilnius University, Vilnius, Lithuania

⁴Department of Neurology, Ivane Javakhishvili Tbilisi State University, Tbilisi, Georgia

⁵Department of Neurology no.2, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova

⁶International Clinical Research Center, St. Anne's University Hospital, Brno, Czech Republic

⁷International Clinical Research Center and Department of Neurology, St. Anne's University Hospital and Medical Faculty of Masaryk University, Brno, Czech Republic

⁸Shaare Zedek Medical center, Jerusalem, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel.

Manuscript received on: 04.03.2022

Accepted publication on: 14.03.2022

Corresponding author:

Elena Manole, PhD, Associate professor

Department of Neurology no.1

Nicolae Testemitanu, State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova, Vladimir Korolenko str., 2, Chișinău, Republica Moldova, MD-2028

e-mail: elena.manole@usmf.md

Short Title: Stroke care indicators in Moldova

What is not yet known on the issue addressed in the submitted manuscript

There are no data on in-hospital stroke care indicators related to the access to brain imaging in the Republic of Moldova. Also, a comparative analysis of data regarding stroke care indicators from the RES-Q register of the Republic of Moldova and other Eastern European countries has not been performed yet.

The research hypothesis

Hospitals with partial or no access to CT scanning, have poorer stroke care indicators.

The novelty added by manuscript to the already published scientific literature

Providing hospitals that treat stroke patients with diagnostic tools is crucial for initiating the reform of stroke service reorganization in Moldova.

Rezumat

Introducere. Până la aderarea Moldovei în anul 2016 la platforma internațională RES-Q (Registry of Stroke Care Quality) - Registrul Calității Îngrijirii Accidentului Vascular Cerebral (AVC), nu au existat date privind indicatorii de calitate intraspitalicești ai ictusului. Scopul acestei lucrări a fost de a evalua calitatea asistenței medicale acordată pacienților cu AVC în Moldova în baza datelor registrului RES-Q.

Material și metode. Au fost analizate datele tuturor pacienților cu ictus ischemic și hemoragic acut din registrul RES-Q din 15 spitale din Moldova. Datele au fost colectate timp de o lună pe an pe parcurs a 3 ani (2017-2019). Analiza datelor între spitale s-a realizat din considerentul accesului acestora la computer tomografia cerebrală. Adicional, datele din Moldova au fost comparate cu cele din trei țări ale proiectului ESO-EAST (European Stroke Organization Enhancing and Accelerating Stroke Treatment): România, Lituania și Georgia.

Rezultate. Studiul a inclus un număr total de 1660 pacienți, cu vârsta medie de 68 ani (49% - bărbați). Moldova a înregistrat rezultate mai slabe la numărul de CT efectuate (81% [95% CI 79-84%]), la evaluarea disfagiei (29% [95% CI 27-32%]), efectuarea trombolizei intravenoase (3% [95% CI 2-4%]), administrarea de anticoagulante (44% [95% CI 39-49%]) și statine (42% [95% CI 39-45%]) la externare, la mortalitatea intraspitalicească prin AVC (17% [95% CI 15-19%]). În interiorul Moldovei calitatea asistenței prin AVC s-a comparat reieșind din accesul la CT.

Concluzii. Studiul nostru a identificat lacune serioase ale performanțelor asistenței intraspitalicești în ictus, cum ar fi lipsa scanărilor prin CT în multe spitale publice, absența unei rețele naționale centralizate în domeniul AVC, acces extrem de scăzut la tratamentul prin tromboliză și implementarea nesatisfăcătoare a tratamentului de profilaxie secundară a ictusului.

Cuvinte cheie: asistență medicală în ictus, registru, indicatori de calitate, RES-Q, ESO-EAST

Introducere

Nivelul ridicat de incidență și prevalență fac ca accidentul vascular cerebral să fie principala povară a societății, în special în țările cu venituri medii și mici [1]. La momentul actual în Moldova nu există un registru național al ictusului. Biroul Național de Statistică este unica sursă de furnizare a datelor demografice cu referire la AVC, iar datele mai multor indicatori intraspitalicești au devenit accesibile odată cu accesarea Moldovei în anul 2016 la platforma RES-Q. Astfel, datele Biroului Național de Statistică al Republicii Moldova estimează că 3% din populația țării sunt supraviețuitorii unui atac cerebral și 1 din 7 decese sunt atribuite ictusului [2]. Rata mortalității prin bolile cerebrovasculare raportate în 2019 rămâne a fi cea mai înaltă în Europa cu 145.7 decese / 100000 populație cu 56% din toate decesele produse la domiciliu [2]. Conform celui mai recent studiu epidemiologic principalii factori de risc ai ictusului în populația Moldovei sunt dislipidemia (55%), obezitatea (43%), hipertensiunea

Abstract

Introduction. There were no data on in-hospital stroke care indicators until Moldova's accession to the international Registry of Stroke Care Quality (RES-Q) platform in 2016. The aim of this paper was to assess the acute stroke care quality in Moldova based on the data of the RES-Q registry.

Material and methods. We analyzed the data of all patients with acute ischemic and hemorrhagic stroke of the RES-Q from 15 Moldovan hospitals. Data were collected for one month each year, during a 3-year period (2017-2019). Data analysis was performed between hospitals according to their access to a brain CT facility for Moldovan participating hospitals. Additionally, Moldovan data were compared with other three ESO-EAST (European Stroke Organization Enhancing and Accelerating Stroke Treatment) project countries: Romania, Lithuania, and Georgia.

Results. A total of 1660 patients were recruited in the study, mean age of 68 years (49% men). Moldova registered poorer results in number of brain CT performed (81% [95% CI 79-84%]), dysphagia screening (29% [95% CI 27-32%]), IV thrombolysis performed (3% [95% CI 2-4%]), administration of anticoagulants (44% [95% CI 39-49%]) and statins (42% [95% CI 39-45%]) at discharge, in-hospital stroke mortality (17% [95% CI 15-19%]). Within Moldova the stroke care quality was driven by the access to CT scan.

Conclusions. Our study highlighted some serious gaps of in-hospital stroke care performance in Moldova, such as the lack of CT scans in many public hospitals, the absence of a national stroke center network, extremely low accessibility of IV thrombolysis and unsatisfactory implementation of secondary stroke prevention treatment.

Keywords: stroke care, registry, quality indicators, RES-Q, ESO-EAST

Introduction

High incidence and prevalence make stroke the leading burden for societies, especially in middle and low-income countries [1]. There is no national stroke registry in Moldova. The only source of demographic data is provided by the National Bureau of Statistics, and many indicators of in-hospital stroke care became accessible after Moldova's accession to the RES-Q platform in 2016. Thus, the National Bureau of Statistics of the Republic of Moldova estimated that 3% of the population of Moldova are stroke survivors and 1 of 7 deaths is attributed to stroke [2]. The mortality rate due to cerebrovascular diseases reported in 2019, remains one of the highest in Europe with 145.7 deaths / 100000 population and 56% of all stroke patients died at home [2]. According to the most recent epidemiological study, the main stroke risk factors in Moldova's population are dyslipidemia (55%), obesity (43%), hypertension (36%), smoking (15%) and diabetes (7%) [3]. Despite the existing of a national guideline for acute stroke treatment

arterială (36%), tabagismul (15%) și diabetul zaharat (7%) [3]. În ciuda existenței ghidului național al tratamentului AVC acut în Moldova doar un număr mic de pacienți primesc un tratament adecvat prin proceduri de recanalizare vasculară din motivul accesului limitat la metodele de diagnostic în primele ore după spitalizare.

Există discrepanțe percepute în asistența ictusului între țările Europei de Est și de Vest. Acestea pot fi explicate prin factorii socio-economici, precum și prin diferențele și particularitățile serviciilor de sănătate. În așa context se impune necesitatea urgentă a reduce lacunele și inegalitățile și a îmbunătăți asistența medicală în ictus în țările Europei de Est. Pentru a îmbunătăți îngrijirile și rezultatele AVC și a reduce costurile de asistență medicală unul din primii pași a fost crearea unui registru al ictusului. Scopul acestuia a fost în măsurarea și evaluarea calității și performanței indicatorilor ictusului [4].

Nu există date ale calității asistenței medicale ale accidentului vascular cerebral în țările Europei de Est. Scopul nostru a fost în evaluarea indicatorilor de performanță ale ictusului în Republica Moldova în baza registrului RES-Q și compararea lor cu datele altor țări din cadrul proiectului RES-Q ESO-EAST.

Material și metode

Aceasta este o analiză retrospectivă a înrolării prospective a pacienților în registrul RES-Q începând cu anul 2017 și până în 2019.

Prezentarea generală a asistenței medicale în Republica Moldova și spitalele participante

Populația Republicii Moldova constituie 2.6 milioane persoane cu o densitate de 86.2 persoane/km². Țara este divizată în 32 raioane. În fiecare raion este spital, care internează pacienți din zonele rurale adiacente. În două cele mai mari orașe ale țării există spitale municipale, unde se tratează pacienții din oraș și suburbii. În capitală există de asemenea centre medicale terțiare cum sunt spitalele republicane, unde sunt îndreptați pentru tratament pacienții cei mai gravi din toată țara, dar și din capitala țării – Chișinău.

În Moldova sunt 68 spitale publice, dintre care 24 (35.3%) au secții neurologice, 16 spitale dintre acestea fiind raionale. Aria de deservire a spitalelor raionale este de circa 80.000 populație (minimum - 50.000, maximum - 103.000) cu o arie de acoperire medie de circa 1.000 km² (854 - 1545 km²), pe când spitalele municipale și republicane deservesc între 100.000 și 820.000 populație pe o arie între 78 și 123 km².

Aria de acoperire a spitalelor participante în studiu este de 1.6 milioane locuitori, reprezentând 61% din populația țării, cu 3 spitale care dețin Unități Stroke, care corespund cerințelor și criteriilor de bază stipulate în definiția Organizației Europene de AVC [5].

Șefii tuturor secțiilor de neurologie care tratează pacienți cu ictus au fost invitați să participe la colectarea datelor în registrul RES-Q. Întrucât decizia de a adera la procesul de colectare a datelor RES-Q a fost pe bază voluntară, doar cincisprezece spitale din 13 raioane au răspuns pozitiv și s-au înscris în inițiativă. Afilierea spitalelor participante în studiu este prezentată în Fig. 1.

in Moldova only a small number of patients receive adequate treatment through recanalization procedures due to reduced accessibility to the diagnostic facilities in the first hours after hospitalisation.

There are perceived discrepancies in acute stroke care between Eastern and Western European countries. They might be explained by the socio-economic determinants, as well as structural differences and peculiarities of the health care services. If this is the case, there is an urgent need to reduce these gaps and inequalities, and to improve the quality of stroke care across the Eastern European countries. In order to improve stroke care and clinical outcomes and to reduce the healthcare costs, one of the first steps forward was to establish a stroke registry. The goal was to measure and evaluate the quality and performance of stroke indicators [4].

There is lack of data on stroke care quality in Eastern European countries. Our aim was to assess the acute stroke care quality performance indicators in the Republic of Moldova, based on the RES-Q (Registry of Stroke Care Quality) data, and to compare it to some other countries of the RES-Q ESO-EAST project.

Material and methods

This is a retrospective data analysis of the patients enrolled prospectively in the RES-Q registry from 2017 to 2019.

Moldovan health care service overview and participating hospitals.

The population of the Republic of Moldova is 2.6 million people with a density of 86.2 people/km². The country is divided into 32 territorial districts. Each separate district has its own hospital, that admit rural patients. In two largest cities of the country there are municipal hospitals, where are treated patients from cities and suburbs. In the capital there are also the tertiary level centers such as republican hospitals, where are referred the most difficult patients from anywhere in the country, but also from the capital-city Chisinau.

There are 68 public hospitals in Moldova, 24 (35.3%) of which have a neurology department, and 16 of them being district hospitals. The catchment area of a district hospital covers on average 80.000 people (minimum of 50.000, maximum of 103.000), and an average area of 1.000 km² (854 - 1545 km²), while the municipal and republican hospitals cover between 100.000 and 820.000 people on an area between 78 and 123 km².

The participating centers' catchment area is of 1.6 million inhabitants, representing 61% of the national coverage, with 3 hospitals fulfilling the basic Stroke Unit criteria and requirements, according to the ESO definition [5].

The heads of all neurological departments involved in stroke treatment were invited to initiate the RES-Q registry data collecting. Since the decision to join the RES-Q data collection process was on a voluntary basis, only fifteen hospitals from 13 territorial districts answered positively and enrolled in the initiative. The affiliation of participating hospitals is shown in Fig.1

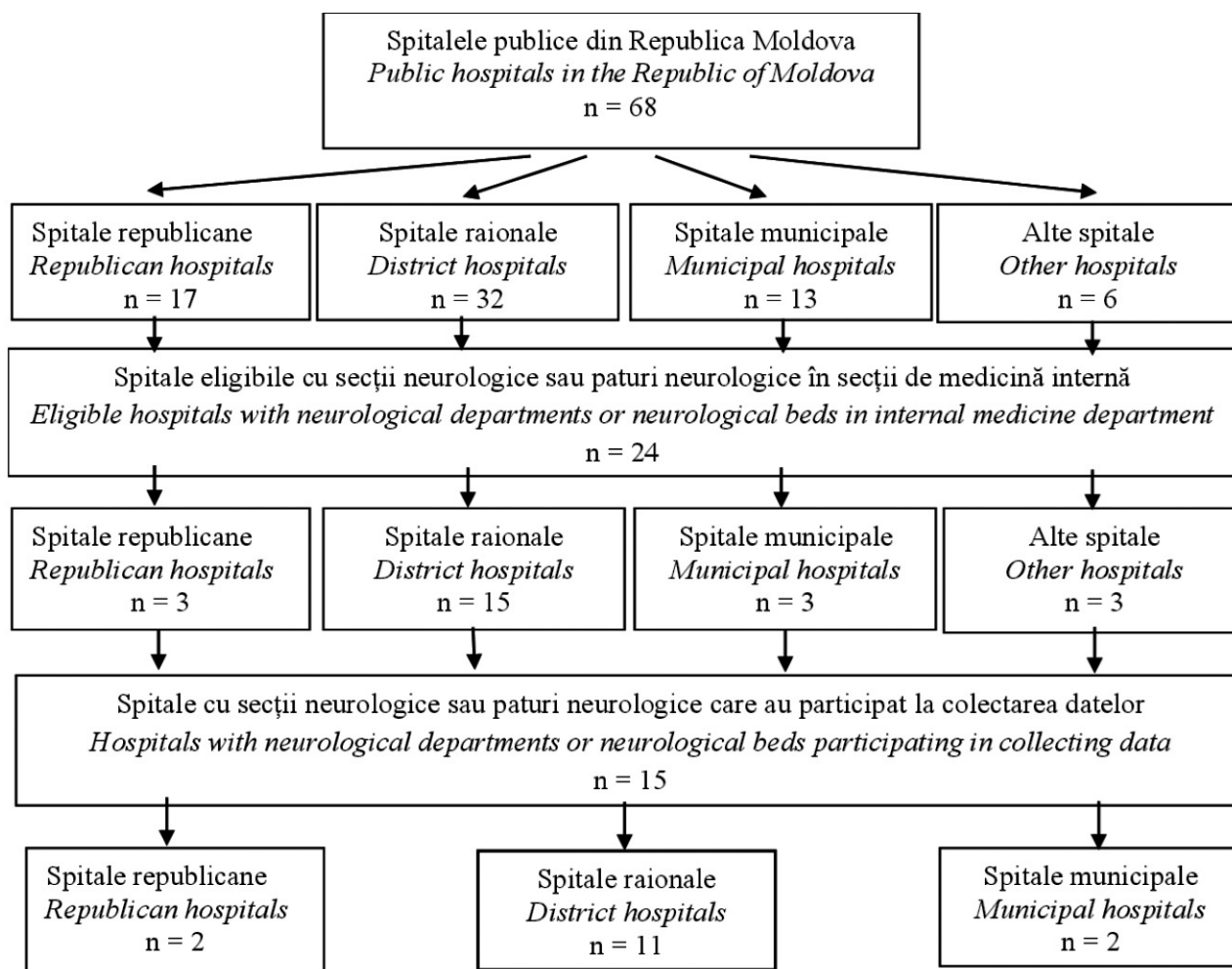


Fig. 1. Organigrama spitalelor conform datelor Agenției Naționale de Sănătate Publică din Republica Moldova [6].
Fig. 1. Flowchart of hospitals according to the data from the National Agency for Public Health of the Republic of Moldova [6].

La momentul actual sunt 47 de computer tomografe în toată țara. Cea mai mare parte din ele (38) este concentrată în capitală (Chișinău) și doar 9 sunt instalate în spitalele publice, celelalte aparținând centrelor medicale private. Acest fapt limitează semnificativ accesul ultrarapid la tratamentul icusului acut. Toate trei spitale care dețin Unități Stroke (US) sunt localizate în capitala țării (Fig. 2).

În funcție de disponibilitatea CT, spitalele din Moldova sunt împărțite în trei categorii: (1) CT 24/7, toate situate în capitală, (2) spitale cu acces la CT numai în timpul orelor de lucru și (3) spitale fără acces la CT. În spitalele fără acces la CT, imagistica cerebrală a fost efectuată fie într-un alt spital în timpul spitalizării, fie diagnosticul a fost stabilit doar în baza criteriilor clinice ale AVC stipulate de OMS [7].

Spitalele cu acces nelimitat la CT stabilesc diagnosticul de AVC la fața locului și plasează pacienții fie în Unitatea Stroke, în Unitatea de Terapie Intensivă (UTI) sau în secțiile de Neurologie. În spitalele cu acces parțial și fără acces la CT, pacienții sunt internați în secțiile de terapie intensivă, secțiile de neurologie și/sau secțiile de medicină internă.

Currently, there are 47 CT scans in the whole country. Most of them (38) are concentrated in the capital city (Chisinau) and only 9 of them are installed in public hospitals, and the rest – in the private medical centers. This limits significantly the ultra-fast access to stroke therapy. Only 3 hospitals with Stroke Units (SU) exist, all located in the capital (Fig.2).

Based on CT availability the Moldovan hospitals are divided into three categories: (1) CT on a 24/7 basis, all located in the capital city, (2) hospitals with CT access within working hours only, and (3) hospitals without any CT access. In hospitals with no access to CT brain imaging was performed either at another hospital during hospital stay, or the diagnosis was made simply based on WHO stroke clinical criteria [7]. Hospitals with unlimited access to CT establish the diagnosis of stroke at site and admit the patients in either SU, Intensive Care Unit (ICU) or Neurological departments. In hospitals with partial and no-CT access patients are admitted in the ICUs, Neurological departments, and/or Internal Medicine departments.

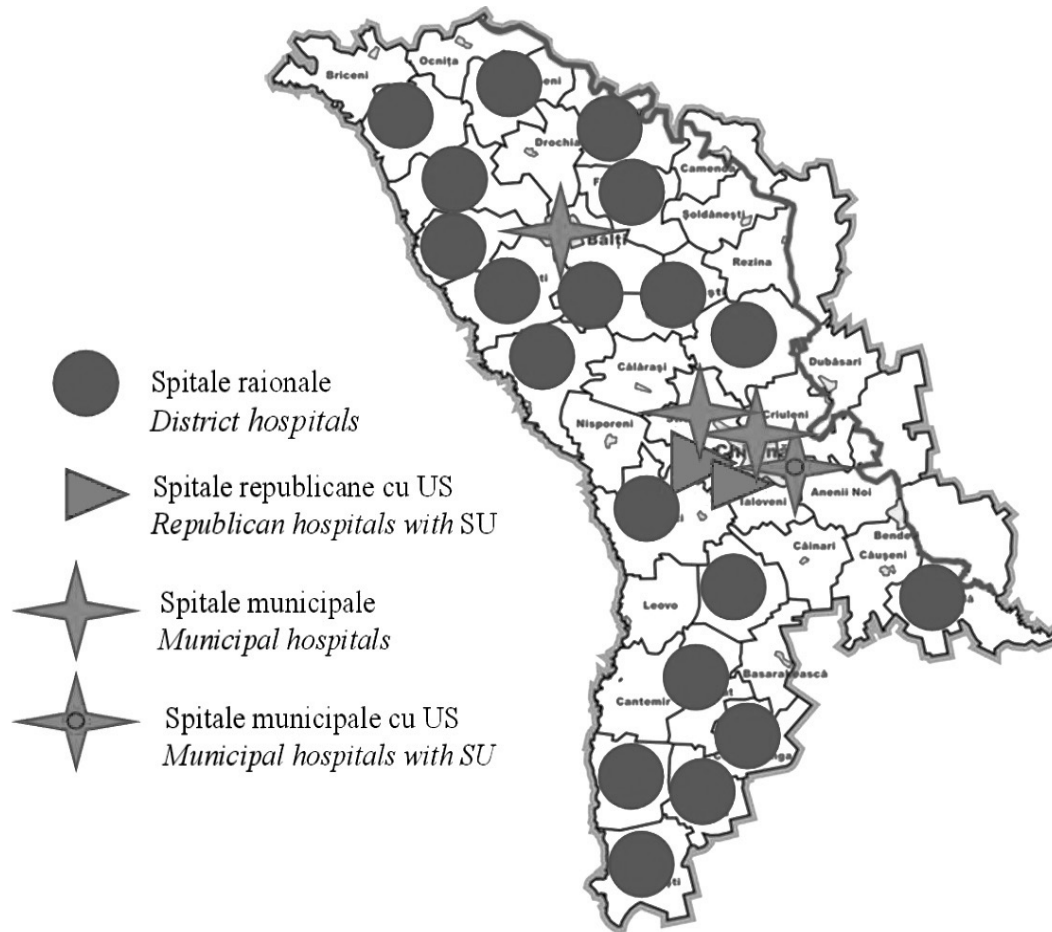


Fig. 2 Spitalele publice care tratează pacienți cu accident vascular cerebral din Republica Moldova.
Fig. 2 Public hospitals treating stroke patients in the Republic of Moldova.

Indicatorii de calitate și performanță

Protocolul, itemii și indicatorii de calitate incluși în formularele electronice ale cazurilor clinice se regăsesc în alte publicații [8, 9]. Pe scurt, au fost colectate următoarele date: indicatorii demografici (vârstă, gen, severitatea AVC, tipul ictusului), proceduri de diagnostic (imagistica cerebrală și de arteră carotidă), plasarea pacientului (secția), tratamentul de recanalizare și chirurgical în cazul dacă au fost aplicate, prevenția pneumoniei după ictus (evaluarea disfagiei), profilaxia secundară a ictusului (medicație, proceduri endovasculare), informație referitor la destinația de externare a pacientului.

RES-Q

Platforma RES-Q a fost lansată în anul 2016 la inițiativa Organizației Europene de AVC în cadrul proiectului ESO-EAST și în care la moment participă peste 70 țări, inclusiv Republica Moldova [8]. Această platformă oferă oportunitatea a înregistra, analiza și identifica lacunele în calitatea asistenței medicale în AVC la diferite nivele. Acest lucru permite țărilor să elaboreze și să pună în aplicare măsuri pentru a îmbunătăți sistemul de management al accidentului vascular cerebral. Datele au fost introduse în RES-Q online

Quality and performance metrics

The protocol, the items and the quality indicators that are included in the electronic case report forms (eCRFs) are published elsewhere [8,9]. In brief, the following metrics were collected: demographic data (age, gender, stroke severity, and stroke type), diagnostic procedures (brain and carotid artery imaging), patient hospitalization data (hospitalization department), recanalization, and surgical treatment if applied, prevention of post-stroke pneumonia (dysphagia screening), secondary stroke prevention (medication, endovascular procedures), and patient discharge information.

RES-Q

The RES-Q platform was launched by ESO within the ESO-EAST project in 2016, in which more than 70 countries, including Moldova, are currently participating [8]. This platform provides the opportunity to register, analyze, and identify gaps in stroke quality performance at different levels. This enables countries to devise and implement measures to improve the stroke care system. The data were entered in the RES-Q online (<https://qualityregistry.eu/>) by each site and were subsequently centrally processed and analyzed.

(<https://qualityregistry.eu/>) de către fiecare site și au fost ulterior procesate și analizate centralizat.

Colectarea datelor

Datele au fost colectate timp de o lună în fiecare an în perioada anilor 2017 - 2019. Fiecare spital a colectat cel puțin 30 de pacienți consecutivi cu ictus ischemic sau hemoragic. În fiecare an anterior colectării datelor toți responsabilii de registru au fost familiarizați cu protocolul RES-Q și au fost instruiți despre modalitatea de obținere și introducere corectă a indicatorilor în formularul electronic.

Selecția țărilor pentru comparare

Datele spitalelor din Moldova au fost comparate cu cele ale României, Lituaniei și Georgiei din considerentele similitudinilor de dimensiuni ale țării, a numărului de locuitori sau a proximității geografice.

Cinci din unsprezece spitale care tratează pacienți cu ictus din Lituania au participat în studiu, toate fiind centre comprehensive cu US, CT cerebral disponibil 24/7, IRM disponibil în timpul orelor de muncă, acces 24/7 la proceduri de tromboliză și trombectomie. România a inclus datele a 25 % din pacienții cu ictus, spitalizați în 17 din 65 de spitale (12 din ele cu US și 4 – cu posibilități de efectuare a trombectomiei). Georgia a prezentat datele pacienților spitalizați în 5 din 200 centre medicale care tratează pacienți cu AVC (toate 5 au CT 24/7 și 3 din ele efectuează tratament de recanalizare prin tromboliză și trombectomie).

Datele au fost colectate pe parcursul aceleiași perioade de timp (2017-2019). Toate țările participante au respectat proceduri similare de colectare și completare a protocolului registrului RES-Q.

Analiza statistică

Variabilele continue și categoriale sunt raportate ca mediane cu interval intercuartil sau frecvențe cu procente. Intervalele de încredere (Î) de 95% au fost calculate pentru toate proporțiile folosind calculul exact binomial. Calculele statistice pentru toate mediile, intervalele intercuartile și frecvențele au fost efectuate folosind limbaj de interogare structurat personalizat (SQL - Structured Query Language), accesând direct baza de date RES-Q pentru pacienții externi începând cu 01.01.2017 și până pe 30.6.2019.

Mai mult, spitalele din Moldova au fost împărțite în trei grupuri în funcție de disponibilitatea CT (CT non-stop, CT parțial, non-CT) și toate variabilele au fost analizate pentru fiecare grup separat (prezentate în tabelul 1) și pentru toate spitalele împreună (prezentate în tabelul 2).

Consimțământul informat nu a fost necesar, deoarece aceasta a fost o analiză retrospectivă anonimă a datelor existente, care au fost obținute în procesul de diagnosticare de rutină. Studiul a fost aprobat de Comitetul Național de Expertiză Etică a Studiului Clinic din Republica Moldova din 24.02.2021, nr. 1063. În România și Georgia, studiul a fost aprobat de comitetele locale de etică din spitalele participante.

Rezultate

În studiu au fost incluși 1660 pacienți consecutivi cu ictus acut ischemic sau hemoragic cu vârsta mai mare de 18 ani din Republica Moldova.

Data collection

The data were collected during one month every year, between 2017 and 2019. Each hospital collected at least 30 consecutive patients with ischemic or hemorrhagic stroke. Every year, before the start of the data collection, all responsible staff were familiarized with the RES-Q protocol and trained accordingly to accurately obtain and fill in the quality indicators in the registry forms.

Selection of countries for comparison

Moldovan data were compared to the data of Romania, Lithuania, and Georgia because of the similarities of country size, the number of inhabitants or geographical proximity.

Five out of eleven hospitals in Lithuania that treat stroke patients participated in the study, all of them being comprehensive centers with Stroke Unit, brain CT 24/7, MRI available during working hours, IV thrombolysis and mechanical thrombectomy available 24/7. Romania included the data of 25 % of stroke patients, admitted in 17 out of 65 hospitals (12 of them with SU and 4 - with the possibility to perform thrombectomy). Georgia presented the data of patients hospitalized in 5 out of 200 centers admitting stroke patients (all 5 have CT 24/7 and 3 of them provide recanalization treatment by thrombolysis and thrombectomy).

The data were collected during the same period of time (2017-2019). All participating countries followed the same procedure of data collection and fulfill the protocols for the RES-Q registry.

Statistics

Continuous and categorical variables are reported as medians with interquartile range or frequencies with percentages. 95% confidence intervals (CI) were calculated for all proportions using binomial exact calculation. Statistical calculations of all medians, interquartile ranges and frequencies were conducted using custom SQL (structured query language) scripts directly querying RES-Q database for patients discharged from 1.1.2017 till 30.6.2019.

Furthermore, Moldova hospitals were divided into three groups based on CT availability (non-stop CT, partial CT, non-CT) and all metrics were analyzed for each group separately (shown in Table 1) and for all hospitals together (shown in Table 2).

Informed consent was not needed because this was an anonymous retrospective analysis of existing data that were obtained in routine diagnostic procedures. The study was approved by the National Committee for Ethical Expertise of Clinical Trial of the Republic of Moldova. In Romania and Georgia, the study was approved by local ethical committees in participating hospitals.

Results

1660 consecutive patients with acute ischemic or hemorrhagic stroke, over the age of 18 from the Republic of Moldova were included in the study.

CT was available non-stop in 3 hospitals; partial availability of brain imaging was in 4 hospitals and 8 hospitals

Trei spitale au avut acces nelimitat la CT, 4 - au fost cu acces parțial și 8 – fără acces direct la CT. Indicatorii de calitate stratificați după disponibilitatea imagisticii cerebrale sunt prezentați în Tabelul 1.

Vârsta medie și distribuția generală a pacienților a fost similară în toate grupurile de spitale. În spitalele din Republica Moldova care nu au acces la CT sau cu acces CT parțial se atestă de asemenea și posibilități mai proaste de recuperare. După cum este demonstrat în Tabelul 1 metodele de diagnostic aplicate pacienților cu AVC, cum ar fi CT și imagistica arterei carotide au fost semnificativ inferioare în spitalele cu acces limitat sau fără CT în dotare. Distribuția subtipurilor de AVC a fost următoarea: 66%- ictus ischemic, 15% - ictus hemoragic, iar la 19% de pacienți tipul ictusului a rămas neclasificat din lipsa imagisticii cerebrale. Majoritatea cazurilor de ictus neclasificat provin din spitalele fără acces la CT (66%).

Niciunul dintre pacienții din spitalele rurale (spitalele fără sau cu acces parțial la CT) nu a primit tratament prin tromboliză intravenoasă. Majorității pacienților li s-au indicat antiplachetare (91-96%) în pofida faptului ca CT a fost efectuată doar la 34% (fără CT) și 68% (acces CT parțial) din pacienții spitalizați în aceste spitale. Plasarea pacienților în US sau UTI a fost practic identică (35-39%) indiferent de disponibilitatea CT. În spitalele raionale, fără sau cu acces parțial la CT un număr semnificativ de bolnavi cu ictus (9% - în spitalele cu acces parțial și 11% în cele fără imagistică cerebrală prin CT) au fost tratați în secțiile de terapie (Table 1). La externare procentul pacienților direcționați spre secțiile de neurorecuperare a fost mic, cu predominanță în spitalele cu acces parțial la CT sau absența acestuia.

Indicatorii de calitate intraspitalicești din Republica Moldova comparativ cu cei ai țărilor din proiectul ESO-EAST sunt prezentați în Tabelul 2.

Indicatorii demografici au fost practic similari în toate țările. Procentul diagnosticului prin imagistica cerebrală a fost cel mai jos în spitalele din Moldova (81). Ca rezultat s-a constatat ca doar 3% din pacienții din Republica Moldova, 6% - din România și 26% din Lituania au beneficiat de proceduri de recanalizare. Evaluarea disfagiei a fost efectuată la 29% din pacienții cu ictus din Moldova. Rata administrării de anticoagulante la pacienții din Republica Moldova cu ictus ischemic cu fibrilație atrială a fost de 44% (Tabel 2). Indicarea statinelor la pacienții care au suportat ictus a fost similară indiferent de disponibilitatea CT (Tabel 1).

Cea mai mare rată a mortalității a fost observată în spitalele cu acces nelimitat la CT (20%), comparativ cu spitalele fără (8%) sau cu acces limitat la imagistica cerebrală (18%) (prezentat în Tabelul 1).

Discuții

Introducerea Programului unic al asigurării obligatorii de asistență medicală în 2004 este una dintre reformele majore în domeniul sănătății din Republica Moldova. Acest lucru a asigurat accesul populației la metodele moderne și costisitoare de diagnostic și tratament, inclusiv cele care țin de managementul AVC. În ultimul deceniu au fost inițiate și

had no CT. Quality indicators stratified by the availability of CT is shown in Table 1.

Median age of patients and gender distribution were similar in all groups of hospitals. In the Republic of Moldova hospitals with partial or no brain imaging have as well poorer diagnostic and neurorehabilitation facilities. As is shown in Table.1 diagnostic methods applied to stroke patients e.g., CTs and carotid artery imaging were significantly worse in non-CT and partial-CT access hospitals. Distribution by sub-types of strokes was the following: 66% ischemic stroke, 15% hemorrhagic stroke and in 19% of patients the type of stroke remained unclassified because of the lack of brain imaging. Most of these cases come from hospitals without CT access (66%).

None of the patients in the rural areas (hospitals without or partial access to CT scan) received IV thrombolysis. The majority of patients received antiplatelets (91-96%) despite the fact that CT was performed only in 34% (non-CT) and 68% (partial CT access) of patients in these hospitals. The patient admission in SU or ICU was almost identical (35-39%) irrespective of the CT scan access. In district hospitals, without SU and limited or no CT access, a significant amount of stroke patients (9% - in partial CT and 11% in no-CT hospitals) were hospitalized in the departments of internal medicine (Table 1). After discharge the percentage of patients referred to neuro-rehab departments were low in all groups, mostly in non- and partial CT access hospitals.

The in-hospital quality indicators of the patients from Republic of Moldova compared with those from the other three ESO-EAST project countries are shown in Table 2.

The demographic data showed quasi similar figures in all countries. The percentage of brain imaging diagnosis (81%) in Moldovan hospitals was the lowest one. Thus, there were 3% of patients, that benefited from the recanalization procedures in Moldova, 6% - in Romania and 26% in Lithuania. Dysphagia screening was applied in 29% of Moldovan stroke patients. The rate of anticoagulant administration in ischemic stroke patients with AF in Moldova was 44% (Table 2). Post-stroke statin prescription was the same regarding the access to CT scan (Table 1).

The highest mortality rate was noticed in the hospitals with unlimited access to CT (20%), compared to the hospitals without direct access (8%) or limited access to brain imaging (18%) (shown in Table 1).

Discussion

The introduction of mandatory health insurance in 2004 is one of the major reforms of health care sector of the Republic of Moldova. This ensured the access of the population to the modern and more expensive methods of diagnosis and treatment, including those related to the stroke management. Two National Programs focused on risk factors and primary stroke prevention were initiated and realised in the last decade. The most recent efforts of the authorities to implement thrombolysis and thrombectomy in Moldovan hospitals have led to the approval

realizate două programe naționale axate pe cercetarea factorilor de risc și pe prevenția primară a AVC. Cele mai recente eforturi ale autorităților de a implementa tromboliza și trombectomia în spitalele din Republica Moldova au condus la aprobarea finanțării separate suplimentare a acestor servicii costisitoare de către Compania Națională de Asigurări în medicină. Astfel, tratamentul accidentului vascular cerebral a devenit mai atractiv pentru spitalele raionale. Cu regret însă, lipsa unui registru național al pacienților cu accident vascular cerebral a făcut imposibilă analiza indicatorilor de calitate intraspitalicești.

Acesta este primul studiu realizat în Republica Moldova în care au fost colectați, cuantificați și analizați indicatori de calitate ai managementului AVC.

Datele noastre au arătat discrepanțe severe între spitalele din Moldova. Zonele suburbane și rurale sunt cele mai dezavantajate, aceste date fiind în concordanță cu cele ale altor studii [10-13]. Un sistem de asistență medicală cu doar trei unități de stroke bine echipate și dotate cu metode imagistice în țară, toate situate în capitală, este insuficient și inadecvat. Reieșind din numărul de locuitori, pentru a furniza servicii medicale de înaltă performanță la nivel național tuturor pacienților cu AVC este necesar un număr de 12 Unități Stroke complet echipate [14]. Datele analizate au demonstrat că spitalele cu US și acces nelimitat la CT au avut performanțe mai bune în comparație cu cele fără acces la imagistica cerebrală. Din păcate, aceasta este o situație comună pentru țările cu venituri mici și medii [15].

Deși per general rata efectuării CT a demonstrat indici inferiori comparativ cu alte țări, datele spitalelor cu acces nelimitat la CT nu au fost diferite față de cele ale României, Lituaniei, Georgiei și chiar comparativ cu cele din registrele Germaniei (99.4%). [16].

Analiza datelor a relevat că pacienții din Republica Moldova au avut o vârstă mai tânără comparativ cu cei din țările proiectului ESO-EAST (România, Lituania) și cu cei din alte țări ale Europei de Vest ca Germania, Țările de Jos și Spania (68 versus 72 ani.) [16-18].

Datele colectate au pus în evidență că indicatorii care țin de acuratețea diagnosticului, utilizarea tratamentului de recanalizare și indicarea anticoagulantelor la pacienții cu fibrilație atrială au fost semnificativ mai buni în spitalele cu acces nelimitat la CT, deși unii dintre ei sunt mult mai inferiori față de recomandările ghidurilor internaționale curente [19].

Unul dintre indicatorii cei mai slabi pentru Moldova a fost utilizarea tratamentului prin tromboliză intravenoasă (rtPA) pentru ictusul acut comparativ cu alte țări RES-Q ca România sau Lituania și cu cele din registrele Țărilor de Jos - 22% [17], Germaniei - 13.6%, Suediei - 13.3% [16], Spaniei - 15% [20] și Canadei - 11% [21]. Rata de utilizare a trombolizei IV în Moldova e comparabilă cu cea a Georgiei, unde aceasta se explică prin lipsa rambursării tratamentului cu rtPA.

Evaluarea disfagiei atât în Moldova, cât și în țările ESO-EAST comparate este insuficient implementată comparativ cu datele din registrele din Germania (86.2%) [16] sau SUA (80% - Minnesota, 86% - Massachusetts, 88% - Ohio) [22].

of the additional separate financing of these expensive services by the National Insurance Company. Thus, stroke treatment became more attractive for regional hospitals. Regretfully though, the lack of a National Stroke registry made the analysis of in-hospital quality indicators impossible.

This is the first study conducted in the Republic of Moldova in which quality indicators of stroke management were collected, quantified, and analyzed.

Our data showed severe disparities between Moldovan hospitals. The suburban and rural areas are the most disadvantaged and the data are consistent with those of other studies [10-13]. A stroke care system of only three well-equipped stroke units and CT facilities in the country, all located in the capital, is insufficient and inadequate. Based on the number of inhabitants, 12 fully equipped Stroke Units are mandatory for the provision of the high-standard medical care at the country level for all stroke patients [14]. The analyzed data proved that the hospitals with SU and unlimited access to CT facilities performed better compared to those without access to brain imaging. Unfortunately, this is a common situation for low- and middle-income countries [15].

Although the percent of CT performed showed worse results compared to other countries, the data from the hospitals with unlimited access to CT did not reveal any differences when compared to those from Romania, Lithuania, Georgia, and even German registries (99.4%) [16].

The analyzed data revealed that the patients in the Republic of Moldova were younger than those of other ESO-EAST project countries (Romania, Lithuania) and compared with other western European countries such as Germany, Netherlands, and Spain, (68 versus 72 y/o.) [16-18].

The analysis of collected data showed that the indicators related to the accuracy of the diagnosis, use of vascular recanalization treatment and prescription of anticoagulants in patients with atrial fibrillation, were significantly better in patients treated in hospitals with unlimited CT scan access albeit some of them are far from the current international guidelines recommendations [19]. One of the worse indicators for Moldova was the use of IV thrombolysis (rtPA) treatment for acute ischemic stroke compared to other RES-Q countries such as Romania or Lithuania, and registry data from the Netherlands - 22% [17], Germany - 13.6%, Sweden - 13.3% [16], Spain - 15% [20] and Canada - 11% [21]. The IV thrombolysis rate in Moldova is comparable with that in Georgia, where a low rate of the procedure is explained by lack of the rtPA treatment reimbursement.

Dysphagia screening in both Moldova and ESO-EAST countries was under-implemented compared to data from the German (86.2%) [16] or American (80% - Minnesota, 86% - Massachusetts, 88% - Ohio) registries [22].

Our study revealed severe gaps in secondary stroke prevention, especially in the use of anticoagulants for

Studiul nostru a pus în evidență lacune severe în profilaxia secundară a ictusului, în special utilizarea de anticoagulante pacienților cu fibrilație atrială. Acest indicator pentru România, Lituania și Georgia a fost comparabil cu datele registrului ADSR (*Arbeitsgemeinschaft Deutscher Schlaganfall-Register - German Stroke Registers Study Group*) - 77.6% [16], totodată fiind inferior celor din SUA, care indică 93-95% [22].

Aceeași tendință se observă și în indicarea medicamentelor pentru diminuarea nivelului de colesterol. Moldova, cu o rată de prescripție de statine de 42%, este semnificativ în urma României, Georgiei și departe de registrele SUA (până la 93-96%) [22].

Datele registrului RES-Q au demonstrat o rată de mortalitate intraspitalicească majorată prin AVC în țările învecinate - Moldova și România comparativ cu datele centrelor specializate neurologice din Spania (3.1%) [23] și Canada (7.4%) [21]. În ciuda descreșterii mortalității prin ictus în Republica Moldova în ultimii 3 ani (de la 24% în 2017 la 17% în 2018 și 15% în 2019), rata acesteia rămâne a fi destul de înaltă. Corelația dintre rata mortalității și accesul la serviciile de imagistică cerebrală a demonstrat rezultate neașteptate, care contrazic constatările altor studii [15, 23-28]. Acest lucru poate fi explicat de factorii specifici țării. Moldova este o țară relativ mică, care permite transportarea rapidă a celor mai gravi pacienți către centrele mai bine dotate din capitală. Prin urmare, indiferent de posibilitățile de diagnostic și tratament ale acestor spitale, există o rată ridicată a mortalității prin accident vascular cerebral. În plus, în conformitate cu tradițiile și cultura locală, pacienții cu AVC grav afectați sunt de obicei îndrumați către servicii de îngrijire pe termen lung la domiciliu. Această tendință a fost observată și în alte studii [29].

Indicatorii care țin de organizarea tratamentului în timpul spitalizării și după externare nu au evidențiat diferențe esențiale între spitalele din Moldova. Deoarece neurorecuperarea este puțin disponibilă, putem sublinia faptul că majoritatea pacienților sunt externați la domiciliu. Din păcate aceasta este o situație comună nu numai pentru Moldova, dar și pentru România și Georgia. Aceste constatări evocă necesitatea identificării cauzelor acestor deficiențe pentru a reorganiza și îmbunătăți substanțial și serviciul de recuperare post-AVC.

Limitări

Cele mai importante limitări ale studiului nostru sunt următoarele: eterogenitatea în funcție de numărul de pacienți incluși în studiu de către fiecare țară participantă și între spitalele din Republica Moldova. Ca consecință, în ciuda ariei extinse de acoperire, nu toate spitalele au participat la colectarea datelor și nu toți pacienții cu ictus au fost capturați. În plus, deși toate regiunile Moldovei sunt egal reprezentate, datele disponibile reflectă situația de doar o lună pe an. Rezultatele din alte țări pot lipsi în reprezentativitate, însă la moment este unica modalitate de a avea cel puțin o comparație cu alte țări cu profil socioeconomic similar. În plus, sistemele de sănătate din țările vecine variază

AF patients. This indicator for Romania, Lithuania and Georgia was comparable with ADSR (*Arbeitsgemeinschaft Deutscher Schlaganfall-Register - German Stroke Registers Study Group*) - 77.6% [16], but worse than the USA data of 93-95% [22].

The same trend was observed in the prescription of cholesterol-lowering agents. Moldova, with a 42% statin prescription rate, is significantly behind Romania, Georgia, and far from the USA registries (up to 93-96%) [22].

The RES-Q data showed a significant in-hospital stroke mortality rate in neighboring countries - Moldova and Romania, compared to the data from specialized neurological centers from Spain (3.1%) [23] and Canada (7.4%) [21]. In spite of the decrease in stroke mortality in the Republic of Moldova over the last 3 years, (from 24% in 2017 to 17% in 2018 and 15% in 2019) the rate is still quite high. The correlation between mortality rate and access to imaging services has shown unexpected results, which contradict the findings of other studies [15,23-28]. This can be explained by the country's specific factors. Moldova is a relatively small country, which allows rapid transportation of the most severely affected patients to a better equipped centers in the capital. Therefore, regardless to the diagnostic and treatment possibilities of these hospitals, there is a high rate of stroke mortality. Furthermore, in accordance with the local traditions and culture, the severely affected stroke patients are usually referred to home long-term care provision. This trend was noticed in other studies as well [29].

The indicators related to the organization of in-hospital and post-discharge treatment did not show essential differences between Moldovan hospitals. As neurorehabilitation is rarely available, we can emphasize the fact that most of the patients are simply discharged at home. Unfortunately, this is a common situation not only for Moldova, but also for Romania and Georgia. These findings evoke the need to identify the causes of these deficiencies in order to reorganize and substantially improve the post-stroke recovery service.

Limitations

The main limitations of our study are as following: heterogeneity by number of patients included in the study by each country and between Moldovan hospitals. Ultimately, despite enlarged coverage area, not all hospitals participated and not all patients were captured. On top of that, although all the regions of Moldova are equally represented, the available data reflect the situation of only one month per year. Results from other countries may lack representativeness, but they are now the only way how to have at least some comparison with other countries with similar socioeconomic profile. Additionally, the health care systems of neighboring countries vary significantly when compared to Moldovan health care sector. Thus, because of limited accessibility, some quality indicators such as endovascular treatment, cannot serve as comparison benchmark with other countries.

semnificativ în comparație cu cel din Republica Moldova. De asemenea, din cauza accesibilității limitate, unii indicatori de calitate, cum ar fi tratamentul endovascular, nu pot servi drept etalon de comparație cu alte țări.

Concluzii

Studiul nostru a evidențiat deficiențe serioase cu privire la indicatorii de performanță intraspitalicești ai AVC în Moldova. Cele mai importante lacune includ: lipsa computer tomografelor în spitalele publice, absența unei rețele naționale de asistență medicală în AVC, accesibilitatea extrem de redusă la tromboliza intravenoasă și implementarea nesatisfăcătoare a tratamentului de prevenție secundară a ictusului. Astfel, rezultatele analizei efectuate evidențiază necesitatea elaborării unui plan național de reorganizare a serviciului Stroke susținut de guvern drept o prioritate pentru sănătatea publică. Este necesară continuarea colectării datelor în registru pentru a cuantifica și a evalua eficacitatea acțiunilor implementate.

Declarația de conflict de interese

Autorii nu au declarat niciun potențial conflict de interese cu privire la cercetarea, drepturile de autor și/sau publicarea acestui articol.

Contribuția autorilor

SG, NB, RM au conceptualizat și au elaborat design-ul studiului. EM a analizat, a interpretat datele, a elaborat și redactat manuscrisul. AG și RM au contribui la analiza statistică. Toți autorii au efectuat o revizuire critică a articolului, au contribuit cu comentarii și au aprobat versiunea finală a manuscrisului.

Mulțumiri și finanțare

Autorii au fost susținuți de Asociația COST (European Cooperation in Science and Technology), proiect nr. CA18118, IRENE COST Action -Implementation Research Network in Stroke Care Quality. Grecu A. și Mikulik R. au fost susținuți de proiectul Nr. LQ1605 din Programul Național de Sustenabilitate II și de Proiectul IRIS-TEPUS Nr. LTC20051 din programul INTER-EXCELLENCE INTER-COST al Ministerului Educației, Tineretului și Sportului din Republica Cehă.

Conclusion

Our study highlighted serious gaps for in-hospital stroke care performance in Moldova. The most important gaps include: the lack of CT scans in public hospitals, the absence of a national stroke centers network, extremely reduced accessibility to IV thrombolysis, and the unsatisfactory implementation of secondary stroke prevention treatment. Thus, the results of the current analysis emphasize the need to establish a National Stroke Plan supported by the government as a high priority. We need to continue the data collection in order to measure and evaluate the efficacy of implemented actions.

Declaration of conflict of interest

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Author's contribution

SG, NB, RM conceptualized and designed the study. EM analyzed, interpreted data, and drafted the manuscript. AG and RM contributed to the statistical analysis. All authors carried out a critical revision of the article, contributed with comments, and approved the final version of the manuscript.

Acknowledgements and funding

The COST (European Cooperation in Science and Technology) Association supported the authors, project No. CA18118, IRENE COST Action -Implementation Research Network in Stroke Care Quality. Grecu A. and Mikulik R. have been supported by the project No. LQ1605 from the National Program of Sustainability II and by the IRIS-TEPUS Project No. LTC20051 from the INTER-EXCELLENCE INTER-COST program of the Ministry of Education, Youth and Sports of the Czech Republic.

Tabelul 1. Caracteristicile pacienților din Republica Moldova.
Table 1. Characteristics of patients from Republic of Moldova.

Variabilele Variables	CT nelimitat non-stop CT n=890	CT parțial partial CT n=365	fără CT no-CT n=405
Factori sociodemografici <i>Sociodemographic</i>			
Vîrsta medie, ani, (IIC) Median age, y, (IQR)	67 (60-75)	68 (61-76)	68 (62-76)
Femei, %, (95% ÎÎ) Female, %, (95% CI)	48% (45-52%)	53% ([47-58%])	53% (48-58%)
Metode de diagnostic <i>Diagnostic methods</i>			
CT efectuate, %, (95% ÎÎ) CT performed, %, (95% CI)	98% (97-99%)	68% (62-75%)	34% (27-42%)
CT efectuate timp de o oră, %, (95% ÎÎ) CT performed during 1h, %, (95% CI)	78% (75-81%)	9% (5-14%)	3% (0-10%)
Efectuarea imagisticii arterei carotide, (95% ÎÎ) Carotid artery imaging performed, %, (95% CI)	63% (59-67%)	10% (6-14%)	5% (2-10%)
Factorii atribuiți ictusului <i>Stroke related factors</i>			
Scor NIHSS initial, media, (IIC) Baseline NIHSS, median, (IQR)	9 (5-14)	13 [7-19]	9 [6-15]
Ictus nespecificat, %, (95% ÎÎ) Unspecified stroke, %, (95% CI)	2% (1-3%)	32% (23-41%)	66% (61-71%)
Procesul de îngrijiri <i>Process of care</i>			
Pacienți spitalizați în US / UTI, %, (95% ÎÎ) Patients admitted in SU / ICU, %, (95% CI)	39% (36-42%)	35% (30-40%)	36% (31-41%)
Pacienți spitalizați în secția de terapie, %, (95% ÎÎ) Patients admitted to Internal medicine department, %, (95% CI)	1% (0-2%)	9% (6-14%)	11% (7-15%)
rtPA IV administrat pacienților cu II, %, (95% ÎÎ) IV rtPA performed in IS patients, %, (95% CI)	3% (2%-4%)	-	-
Screeningul disfagiei efectuat, %, (95% ÎÎ) Dysphagia screening performed, %, (95% CI)	19% (16-21%)	29% (23-35%)	69 % (61-76%)
Profilaxia secundară a ictusului <i>Secondary stroke prevention</i>			
Prescrierea de anticoagulate pacienților cu II, %, (95% ÎÎ) Anticoagulants prescribed in AF patients with IS, %, (95% CI)	50% (44-56%)	22% (12-36%)	38% (26-52%)
Prescrierea de antiplachetare pacienților cu II, %, (95% ÎÎ) Antiplatelets for IS patients prescribed, %, (95% CI)	92% (88-95%)	91% (85-95%)	96% (89-99%)
Prescrierea de statine, %, (95% ÎÎ) Statins prescribed, %, (95% CI)	42% (38-46%)	47% (40-53%)	40% (33-48%)
Informație la externare <i>Discharge information</i>			
Mortalitate intraspitalicească pe motiv de ictus, %, (95% ÎÎ) In-hospital stroke mortality, %, (95% CI)	20% (18-23%)	18% (14-22%)	8% (6-11%)
Pacienți externați la domiciliu, %, (95% ÎÎ) Patients discharged home, %, (95% CI)	68% (64-71%)	77% (72-81%)	78% (74-82%)
Pacienți externați în centre de recuperare, %, (95% ÎÎ) Patients discharged to rehabilitation center, %, (95% CI)	10% (8-12%)	1% (0-2%)	8% (5-11%)
<p><i>Notă: IIC – interval intercuartil; ÎÎ – interval de încredere; US – Unitate Stroke; UTI – Unitate Terapie Intensivă; II – ictus ischemic; FA – fibrilație atrială.</i> <i>Note: IQR - interquartile range; CI - confidence interval; SU – Stroke Unit; ICU – Intensive Care Unit; IS – ischemic stroke; AF - atrial fibrillation.</i></p>			

Tabelul 2. Datele comparative ale pacienților înrolați.
Table 2. Comparative data of the enrolled patients.

Variabilele Variables	Moldova Moldova n=1660	România Romania n=4265	Lituania Lithuania n=889	Georgia# Georgia# n=577
Factori sociodemografici <i>Sociodemographic</i>				
Vârsta medie, ani, (IIC) Median age, y, (IQR)	68 (61-75)	72 (64-80)	73 (63-81)	70 (62-78)
Femei, %, (95% Î) Female, %, (95% CI)	51% (48-53%)	50% (48-51%)	52% (49-56%)	47% (36-45%)
Factori atribuiți ictusului <i>Stroke related factors</i>				
Scor NIHSS initial, media, (IIC) Baseline NIHSS, median, (IQR)	10 (5-16)	7 (4-15)	9 (6-15)	12 (8-19)
Metode de diagnostic <i>Diagnostic methods</i>				
CT efectuate, %, (95% Î) CT performed, %, (95% CI)	81% (79-84%)	98% (98-99%)	99% (97-99%)	99% (97-100%)
CT efectuate timp de 1 oră, (95% Î) CT performed during 1h, %, (95% CI)	60% (56-63%)	77% (76-79%)	74% (71-77%)	94% (91-96%)
Procesul de îngrijiri <i>Process of care</i>				
Pacienți spitalizați în US / UTI, %, (95% Î) Patients admitted to SU/ICU, %, (95% CI)	38% (35-40%)	24% (22-25%)	61% (58-64%)	88% (85-90%)
Pacienți spitalizați în secția de terapie, (95% Î) Patients admitted to the internal medicine department, %, (95% CI)	4% (3-6%)	-	-	2% (1-4%)
rtPA IV administrat pacienților cu II, %, (95% Î) IV rtPA performed in IS patients, %, (95% CI)	3% (2-4%)	6% (5-7%)	26% (23-30%)	1% (0-3%)
Screeningul disfagiei efectuat, %, (95% Î) Dysphagia screening performed, %, (95% CI)	29% (27-32%)	62% (61-64%)	39% (36-42%)	88% (85-91%)
Profilaxia secundară a ictusului <i>Secondary stroke prevention</i>				
Prescrierea de anticoagulante pacienților cu II, %, (95% Î) Anticoagulants prescribed to AF patients with IS, %, (95% CI)	44% (39-49%)	82% (79-84%)	82% (77-86%)	84% (78-89%)
Prescrierea de antiplachetare pacienților cu II, %, (95% Î) Antiplatelets for IS prescribed, %, (95% CI)	91% (88-94%)	94% (93-95%)	93% (89-97%)	94% (91-96%)
Prescrierea de statine, %, (95% Î) Statins prescribed, %, (95% CI)	42% (39-45%)	78% (76-79%)	51% (48-55)	85% (82-88)
Informație la externare <i>Discharge information</i>				
Mortalitate intraspitalicească pe motiv de ictus, %, (95% Î) In-hospital stroke mortality, %, (95% CI)	17% (15-19%)	15% (14-16%)	8% (6-10%)	2% (1-4%)

Notă: IIC – interval intercuartil; Î – interval de încredere; US – Unitate Stroke; UTI – Unitate Terapie Intensivă; II – ictus ischemic; FA – fibrilație atrială.

Notă: datele din Georgia include doar cifrele pacienților cu ictus spitalizați în unitățile Stroke și secțiile de neurologie. Din acest motiv mortalitatea intraspitalicească demonstrează indicatori neobișnuiți de mici. Atunci când sunt adăugate cazurile de ictus din unitățile de terapie intensive generale ale spitalelor participante în perioadele de timp relevante mortalitatea totală prin ictus intraspitalicesc se ridică la 12%.

Note: IQR - interquartile range, CI - confidence interval, SU – Stroke Unit, ICU – Intensive Care Unit, IS – ischemic stroke, AF – atrial fibrillation.

Note that the data from Georgia includes only figures for stroke patients admitted to stroke units and neurological wards. That is why the in-hospital mortality rate shown is untypically low. By adding stroke cases admitted to the general intensive care units of the participating hospitals in the relevant time period, the actual total in-hospital mortality figure increases to 12%.

Referințe / references

1. GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet. Neurol.*, 2019; 18: 439-58.
2. National Bureau of Statistics of the Republic of Moldova. Available at: [https://statistica.gov.md/newsview.php?l=ro&idc=168&id=6360]. Assessed on: 10.10.2020
3. Groppa S., Efremova D., Ciobanu N. Stroke risk factors in the population of Republic of Moldova and strategies of primary prevention. *Eur. Stroke. J.*, 2018; 3 (supl): 411.
4. Hoque D.M.E., Kumari V., Hoque M., et al. Impact of clinical registries on quality of patient care and clinical outcomes: A systematic review. *PLoS. ONE.*, 2017; 12(9): e0183667.
5. Ringelstein E.B., Chamorro A., Kaste M., et al. ESO European Stroke Organisation Recommendations to Establish a Stroke Unit and Stroke Center Recommendations. *Stroke*, 2013; 44: 828-840.
6. Annual statistical report on the inpatient activity of medical institutions. Annex 1, form 30 (on demand). Available at: [https://ansp.md/]. Assessed on: 19.11.2019.
7. The World Health Organization, The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. WHO MONICA Project Principal Investigators, *J. Clin. Epidemiol.*, 1988; 41 (2): 105-114.
8. Registry of Stroke Care Quality. RES-Q protocol - V1.10. Available at: [https://qualityregistry.eu/images/forms/Study_Protocol_RES_Q_Formatted.pdf]. Assessed on: 14.10.2020.
9. Mikulik R., Caso V., Bornstein N.M., et al. Enhancing and accelerating stroke treatment in Eastern European region: Methods and achievement of the ESO EAST program. *Eur. Stroke. J.*, 2020; Jun, 5 (2): 204-212.
10. Fleet R., et al. Rural versus urban academic hospital mortality following stroke in Canada. *PLoS. ONE.*, 2018; 13 (1): e0191151.
11. Gumbinger C., Reuter B., Hacke W., et al. Restriction of therapy mainly explains lower thrombolysis rates in reduced stroke service levels. *Neurology*, 2016; 86: 1975-83. 10.1212/WNL.0000000000002695.
12. Seabury S., et al. Regional disparities in the quality of stroke care. *Am. J. Emerg. Med.*, 2017; 35: 1234-1239.
13. Skolarus L.E., Meurer W.J., Shanmugasundaram K., et al. Marked regional variation in acute stroke treatment among medicare beneficiaries. *Stroke*, 2015; Jul, 46 (7): 1890-1896.
14. Aguiar de Sousa D., et al. Access to and delivery of acute ischemic stroke treatments: A survey of national scientific societies and stroke experts in 44 European countries. *Eur. Stroke. J.*, 2019; 4 (1): 13-28.
15. Berkowitz A.L. Managing acute stroke in low-resource settings. *Bull. World. Health. Organ.*, 2016; 94 :554-556.
16. Wiedmann S., Heuschmann P.U., et al. for the German Stroke Registers Study Group (ADSR). The quality of acute stroke care - an analysis of evidence-based indicators in 260 000 patients. *Dtsch. Arztebl. Int.*, 2014; 111: 759-65.
17. Lahr M.M.H., et al. Proportion of patients treated with thrombolysis in a centralized versus a decentralized acute stroke care setting. *Stroke*, 2012; 43: 1336-1340.
18. Alvarez-Sabín J., Ribó M., Masjuan J., et al. Hospital care of stroke patients: importance of expert neurological care. *Neurología (English Edition)*, November 2011; 26 (9): 510-517.
19. Powers W.J., Rabinstein A.A., et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American heart association / American Stroke association. *Stroke*, 2018; 49 (3): e46-e99.
20. Navarro Soler I.M., et al. A set of care quality indicators for stroke management. *Neurología*, 2019; 34: 497-502.
21. Ganesh A., et al. The quality of treatment of hyperacute ischemic stroke in Canada: a retrospective chart audit. *C.M.A.J.Open.*, 2014; 2 (4): 233-39.
22. CDC, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Division for Heart Disease and Stroke Prevention. Available at: [https://www.cdc.gov/dhdspevaluation_resources/minnesota-state-summary.htm]. Assessed on 08.07.2020.
23. Álvarez Sabín J. In-Hospital Mortality in Stroke Patients. *Rev. Esp. Cardiol.*, 2008; 61 (10): 1007-9.
24. Lekoubou A., et al. Computed tomography scanning and stroke mortality in an urban medical unit in Cameroon. *E. Neurological.Sci.*, 2016; 2: 3-7.
25. Nimptsch U., Mansky T. Stroke unit care and trends of in-hospital mortality for stroke in Germany 2005-2010. *Int. J. Stroke.*, 2014; Apr, 9 (3): 260-5. doi: 10.1111/ijss.12193.
26. Jørgensen H.S., Nakayama H., Raaschou H.O., et al. The effect of a stroke unit: reductions in mortality, discharge rate to nursing home, length of hospital stay and cost. A community-based study. *Stroke*, 1995; Jul, 26 (7): 1178-82.
27. Rocha M.S.G., et al. Impact of stroke unit in a public hospital on length of hospitalization and rate of early mortality of ischemic stroke patients. *Arq. Neuropsiquiatr.*, 2013; 71 (10): 774-779.
28. Indredavik B., Bakke F., et al. Stroke unit care decreased mortality and increased the number of patients who were living at home 10 years after stroke. *Stroke*, 1999; Aug 30: 1524-7.
29. Nguyen T.H., Gall S., Cadilhac D.A., et al. Processes of Stroke Unit care and outcomes at discharge in Vietnam: findings of the Registry of Stroke Care Quality (RES-Q) in a major public hospital. *J. Stroke. Med.*, 2019; 2 (2): 119-127.

ORCID ID autorului / Authors's ORCID ID:

Elena Manole, <https://orcid.org/0000-0003-0164-859X>

Cristina Tiu, <https://orcid.org/0000-0001-8532-6218>

Aleksandras Vilionskis, <https://orcid.org/0000-0003-0708-6946> / 0000-0002-8055-3558

Alexander Tsiskaridze, <https://orcid.org/0000-0003-4848-4609>

Eremai Zota, <https://orcid.org/0000-0003-1365-2633>

Robert Mikulik, <https://orcid.org/0000-0002-7458-5166>

Stanislav Groppa, <https://orcid.org/0000-0002-2120-2408>



ARTICOL DE CERCETARE

Rezecția transuretrală în prostatita cronică abacteriană litiazică

Artur Colța^{1*}, Vitalii Ghicavii^{1†}

¹Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 03.12.2021

Data acceptării spre publicare: 24.02.2022

Autor corespondent:

Colța Artur, student-doctorand

Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală

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

str. Testemițanu 29, Chișinău, Republica Moldova, MD-2025

arturcolta@gmail.com

RESEARCH ARTICLE

Transurethral resection of lithiasis in chronic nonbacterial prostatitis

Artur Colța^{1*}, Vitalii Ghicavii^{1†}

¹Department of Urology and Surgical Nephrology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 03.12.2021

Accepted for publications: 24.02.2022

Corresponding author:

Artur Colța, Ph.D. student

Department of Urology and Surgical Nephrology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

29 Testemitanu Street, Chisinau, Republic of Moldova, MD-2025

e-mail: arturcolta@gmail.com

Titlul scurt: Rezecția transuretrală în prostatita cronică abacteriană litiazică.

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Principiile selectării și determinării eficienței celor mai optimale modalități de tratament endoscopic în PCAB sclerozantă și litiazică.

Ipoteza de cercetare

Determinarea posibilităților și modalităților eficiente de tratament endourolologic al obstrucției infravezicale provocată de litiaza prostatei.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

S-a demonstrat că rezecția transuretrală cu laser (Ho:YAG) în PCAB litiazică este o procedură rapidă inofensivă și de perspectivă, folosită în lichidarea obstrucției infravezicale cu rezultate clinice satisfăcătoare indiferent de dimensiunile, volumul și localizarea litiazei, cât și de posibile asocieri a acesteia cu alte patologii.

Short title: Transurethral resection of lithiasis in chronic nonbacterial prostatitis

What is not yet known on the topic

The principles of selecting and determining the effectiveness of the most optimal endoscopic techniques for the treatment of chronic nonbacterial prostatitis associated with sclerosis and prostatic calculi.

Research hypothesis

To determine the possibilities and effective ways of endourological treatment of bladder outlet obstruction caused by prostatic calculi.

Article's added novelty to this scientific topic

Transurethral laser resection holmium for lithiasis-associated chronic nonbacterial prostatitis (CNBP) has proven to be a rapid, harmless and promising procedure used to correct bladder outlet obstruction, thus showing satisfactory clinical results regardless of the size, volume and location of the prostatic calculi, even in concomitant diseases.

Rezumat

Introducere. Conform datelor din literatură, litiaza prostatei se depistează până la 80% de bărbați cu vârsta mai mare de 50 de ani. Calculii prostatei asociați cu prostatita cronică pot fi în strânsă legătură cu simptomatologia căilor urinare inferioare și pot cauza simptome nespecifice de LUTS. Între metodele

Abstract

Introduction. According to specialized literature, prostatic calculi are found in up to 80% of men over the age of 50. Prostatic calculi associated with chronic prostatitis may be closely related to lower urinary tract symptoms (LUTS) and may cause nonspecific symptoms of LUTS. The treatment

de tratament al prostatitei cronice calculoase pot fi menționate terapia medicamentoasă, intervențiile chirurgicale minim invazive și cele deschise al căror număr descrește în întreaga lume. Acest fenomen este legat, în primul rând, de apariția unor tehnologii noi de diagnostic și tratament endourologic.

Materiale și metode. În studiu au fost incluși 40 pacienți cu obstrucție infravezicală cauzată de litiaza prostatei, consecință a PCAB, diagnosticați prin ansamblul de investigații clinice și paraclinice. Metodele de tratament cu scopul înlăturării obstrucției infravezicale au fost intervențiile chirurgicale: rezecția transuretrală (TUR) (n=10 pacienți) și laser (Ho:YAG) (n=30 pacienți). Ulterior pacienții au fost supravegheați și monitorizați în dinamică la perioada de 1 și 3 luni.

Rezultate. Toți pacienții incluși în studiu cu acuze de dificultăți în micțiune (obstrucție infravezicală și prezența urinei reziduale) au fost supuși tratamentului chirurgical endoscopic. În premieră s-a efectuat la 30 de pacienți rezecția transuretrală a prostatei cu laser Ho:YAG, modul operațional de lucru cu energia pulsativă de 2,3 J și frecvența 18 Hz, puterea maximă de 18,4 W. Inciziile laser au fost efectuate la ora 5 și 7 conform cadranelor convenționale cu rezecția țesutului local și înlăturarea litiazei prostatei. Pe parcursul a 3 luni de supraveghere valoarea medie a IPSS s-a ameliorat de la $23,2 \pm 2,57$ puncte până la $12,6 \pm 0,54$ puncte; QoL de asemenea s-a modificat de la $4,83 \pm 0,51$ puncte până la $2,23 \pm 0,1$ puncte; Qmax de la $9,08 \pm 1,8$ ml/s anterior operației până la $14,07 \pm 1,7$ ml/s după intervenție; valoarea medie a urinei reziduale s-a micșorat $94,8 \pm 47,4$ ml versus $34,23 \pm 9,82$ ml. Alți 10 pacienți cu litiaza prostatei consecință a PCAB au fost tratați prin altă metodă endoscopică: incizie (ITUP) sau rezecție transuretrală (TURP). Dinamica analizelor pe parcursul supravegherii: IPSS s-a ameliorat de la $22,9 \pm 2,42$ puncte până la $10,7 \pm 0,5$ puncte; QoL s-a îmbunătățit de la $5,0 \pm 0,66$ puncte până la $2,1 \pm 0,31$ puncte; Qmax s-a modificat de la $9,34 \pm 1,29$ ml/s până la $15,82 \pm 0,44$ ml/s după intervenție. Valoarea medie a urinei reziduale s-a micșorat de la $92,9 \pm 17,95$ ml până la $38,9 \pm 5,97$ ml. A avut loc și reducere cu $15,2\text{cm}^3$ a volumului prostatei, posibil prin înlăturarea parțială a țesutului sclerosat și litiazei.

Concluzie. Ameliorarea parametrilor urodinamici a demonstrat că tratamentul chirurgical endoscopic în litiaza prostatei este o metodă eficientă de înlăturare a obstrucției infravezicale și contribuie la restabilirea micțiunii, îmbunătățind calitatea vieții acestora.

Cuvinte cheie: prostatita, cronică, abacteriană, litiaza, prostată, laser, holmium.

Introducere

Litiaza prostatei reprezintă o complicație frecventă a prostatitei cronice abacteriene (PCAB), des întâlnită în practica urologică și până în prezent o patologie puțin studiată clinic. PCAB cu complicație litiazică adesea se depistează întâmplător în diverse zone ale parenchimului, la examinarea pacienților cu simptomatologia căilor urinare inferioare (SCUI), sub forma de opacități consistente, interpretate de obicei ca calculi în prostată [1, 2, 3]. Litiaza prostatei reprezintă o afecțiune, în

apropo de calculi în prostatita cronică abacteriană litiazică include terapia medicamentoasă, intervențiile chirurgicale minim invazive și cele deschise, numărul cărora este în scădere în întreaga lume. Acest fenomen este în primul rând legat de apariția unor tehnologii noi de diagnostic și tratament endourologic.

Material and methods. The study included 40 patients with bladder outlet obstruction caused by prostatic calculi due to CNBP, who were diagnosed via a series of clinical and paraclinical investigations. The treatment methods to remove the bladder outlet obstruction included surgical approaches like transurethral resection (TUR) (n = 10 patients) and laser surgery (Ho: YAG) (n = 30 patients). Subsequently, the patients were monitored and monitored at 1 and 3 months.

Results. All included patients in the study complained of difficulty urinating (bladder outlet obstruction and residual urine) underwent endoscopic surgical treatment. 30 patients underwent transurethral resection of the prostate with Ho:YAG laser operating at pulse energy of 2.3 J and a frequency of 18 Hz, with a peak power of 18.4 W. Laser incisions were made at 5 and 7 points of a standard quadrant by local tissue resection and removal of prostate stones. During 3 months of follow-up, the mean IPSS value improved from 23.2 ± 2.57 points to 12.6 ± 0.54 points; QoL also changed from 4.83 ± 0.51 points to 2.23 ± 0.1 points; Qmax shifted from 9.08 ± 1.8 ml/s before surgery to 14.07 ± 1.7 ml/s after surgery; the mean value of residual urine decreased to 94.8 ± 47.4 ml and 34.23 ± 9.82 ml. The other 10 patients with prostate stones due to CNBP underwent another endoscopic method: incision (ITUP) or transurethral resection (TURP). The dynamics of the test findings during the follow-up period: IPSS improved from 22.9 ± 2.42 to 10.7 ± 0.5 points; QoL improved from 5.0 ± 0.66 to 2.1 ± 0.31 points; Qmax changed from 9.34 ± 1.29 ml/s to 15.82 ± 0.44 ml/s after the surgery. The average value of residual urine decreased from 92.9 ± 17.95 ml to 38.9 ± 5.97 ml. A decrease in prostate volume of 15.2cm^3 was also observed, possibly due to partial removal of sclerotic tissue and lithiasis.

Conclusion. Improvement in urodynamic parameters showed that endoscopic surgical treatment of prostate stones is an effective method for eliminating bladder obstruction and helps to restore urination, as well as improving the quality of life.

Keywords: prostatitis, chronic, nonbacterial, lithiasis, prostate, laser, holmium.

Introduction

Prostate lithiasis is a common complication of chronic nonbacterial prostatitis (CNBP), commonly encountered in urological practice and which hasn't been studied extensively in clinical practice. CNBP with complications of lithiasis is often incidentally detected in various areas of the parenchyma during examination of patients with lower urinary tract symptoms (LUTS), having a persistent opacity, usually interpreted as prostate stones [1, 2, 3]. Lithiasis of the prostate is a condition in which calculi are formed in the tissue of the

care concremenții se formează chiar în țesutul glandei sau în canalele excretore [4, 5]. Se presupune că calculul prostatic se formează în condițiile unui proces inflamator de lungă durată prin precipitarea secreției prostatice și calcifierea corpurilor amilacei, refluxul intraprostatic în prezența dificultății micțiunii, care poate provoca prostatita clinică [6, 7]. S-a considerat, că frecvența depistării calculilor de prostată crește odată cu vârsta pacientului [6, 8]. Dar într-o serie de lucrări științifice s-a determinat o corelație clinică între formarea calculilor în prostată și sindromul cronic dureros pelvin cu simptomele tractului urinar inferior la bărbații tineri [8].

Până la implementarea în practică a ecografiei, diagnosticul litiazei prostatei era practic imposibil și se baza pe examenul digital rectal, cu ajutorul căreia calculii erau depistați în cazuri unice [9]. În ultima perioadă, numărul de pacienți la care se depistează concremenți în prostată a crescut considerabil, fapt datorat implementării în practica clinică a scanării ecografiei transrectale (TRUS-P) [10]. Conform datelor mai multor autori, calculii prostatici se depistează până la 80% de bărbați cu vârsta mai mare de 50 de ani.

Mulți autori raportează că calculii prostatici cauzează simptome nespecifice de Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) [10, 11], astfel s-a determinat că calculii prostatici pot provoca apariția prostatitei, care cauzează și agravează LUTS [12].

Pacienții cu litiaza prostatei asociați cu PCAB necesită tratament antiinflamator conservator sau asocieri a acestora cu incizia sau rezecția transuretrală de prostată pentru înlăturarea obstrucției infravezicale și eliminarea litiazei prostatei [13]. Calculii care provoacă OIV sau/și cei calculi în hiperplazia benignă a prostatei, pot fi înlăturați prin diverse metode de rezecții transuretrale de prostată [6, 9, 10, 13].

Materiale și metode

Cercetările s-au efectuat în clinica de urologie și nefrologie chirurgicală a IMSP SCR „Timofei Moșneaga”. Studiul se bazează pe supravegherile și cercetările clinice și de laborator, efectuate la 40 pacienți cu vârste cuprinse între 51-70 de ani (vârsta medie – 60,5 de ani) cu litiaza prostatei ca consecință a PCAB.

Criteriile de includere în cercetare au fost pacienții cu prezența obstrucției infravezicale, provocată de prostatita cronică abacteriană cu litiaza prostatei, inclusiv uneori asociată cu hiperplazia benignă de prostată (HBP) și scleroza de prostată (SP), confirmate clinic și paraclinic. Intervențiile chirurgicale s-au efectuat prin aplicarea mai multor metode endoscopice în funcție de starea anatomo-structurală a prostatei și a țesuturilor adiacente ale acesteia, determinată ca factor cauzal al simptomatologiei existente și al rezistenței afecțiunii, pentru a obține un efect maxim. Pentru a determina eficiența clinică a unor modalități de rezecție transuretrală endoscopică, cât și a momentului mai convenabil și prin ce modalitate este mai preferabil de efectuat în dependență de vârstă, starea funcțională a organismului și glandei, prezența comorbidităților, s-a realizat un studiu al modificărilor parametrilor medii ai vitezei maxime a jetului urinar, parametrilor simptomatice la scala dereglărilor micțiunii și calității vieții, volumului urinei reziduale și prostatei până la intervenție și la 1 și 3 luni după efectuarea intervenției chirurgicale. Cu scopul înlăturării

gland or in the excretory ducts [4, 5]. It is assumed that the prostate stone is formed due to a prolonged inflammatory process caused by the precipitation of prostate secretions and calcification of amyloid bodies, intraprostatic reflux with difficulty urinating, leading to clinical prostatitis [6, 7]. It has been considered that the incidence of prostate stones increases with the patient's age [6, 8]. However, a number of scientific works have determined a clinical correlation between the prostatic calculi formation and the syndrome of chronic pelvic pain followed by symptoms of the lower urinary tract in young men [8].

Before ultrasound was introduced into practice, the prostatic calculi were almost impossible to diagnose, being based only on digital rectal examination, which found stones in isolated cases [9]. Recently, the number of patients diagnosed with prostate cancer has significantly increased due to the introduction of transrectal ultrasound scanning (TRUS) into clinical practice [10]. According to some authors, up to 80% of prostate stones are found in men over 50.

Many authors report that prostate stones cause nonspecific lower urinary tract symptoms (LUTS) [10, 11], therefore, it was found that prostate stones can cause prostatitis, which leads to and worsens LUTS [12].

Patients with CNBP-associated prostate stones require conservative anti-inflammatory treatment in combination with transurethral incision or resection of the prostate to eliminate bladder obstruction and remove prostate stones [13]. Stones that cause bladder outlet obstruction (BOO) and/or stones in benign prostatic hyperplasia can be removed by various methods of transurethral resection [6, 9, 10, 13].

Material and methods

The study is based on clinical and laboratory surveillance and research, performed in 40 patients aged 51-70 years (mean age – 60.5 years) with prostate stones due to PCAB.

The study was carried out within the Department of urology and surgical nephrology, N. Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, and Public Medical Institution Republic and Clinical Hospital „Timofei Moșneaga”. The study is based on clinical and laboratory observations and studies conducted in 40 patients aged 51 to 70 years (mean age 60.5 years) with prostate stones caused by CNBP.

The study inclusion criteria comprised patients with bladder outlet obstruction, caused by chronic nonbacterial prostatitis with prostate stones, in some cases associated with clinically and paraclinically confirmed benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostate sclerosis (SP). The surgeries were carried out by several endoscopic methods, depending on the anatomical and structural state of the prostate and its adjacent tissues, determined as a causal factor of the present symptoms and the persistence of the disease, in order to obtain the maximum effect. In order to determine the clinical efficacy of endoscopic transurethral resection techniques, as well as the most convenient time and choice for the optimal method to be performed, depending on the patients' age, their functional body status and gland, comorbidities, a study of parameter changes was conducted, analyzing mean values of the maximum urine flow rate, symptomatic param-

rii obstrucției infravezicale în prostatita cronică abacteriană calculoasă, cu aprecierea importanței evoluției acestor parametri și determinarea complicațiilor intra- și postoperatorii în termenele stabilite de supraveghere s-au efectuat rezecție transuretrală TUR și laser Ho:YAG.

Lotul de pacienți în baza datelor examinării din perioada preoperatorie, au fost repartizat după tipul intervenției chirurgicale executate: prin rezecția transuretrală (TUR) (n=10) și rezecția laser Ho:YAG (n=30) a litiazei prostatei.

Rezultatele și discuții.

La 30 de pacienți care au prezentat acuze de dificultăți în micțiune (obstrucție infravezicală și prezența urinei reziduale) s-a efectuat în premieră rezecția transuretrală a prostatei cu laser Ho:YAG, modul operațional de lucru cu energia pulsativă de 2,3 J și frecvența 18 Hz, puterea maximă de 18,4 W. Inciziile laser au fost efectuate la ora 5 și 7 conform cadranelor convenționale cu rezecția țesutului prostatic sclerosat și înlăturarea litiazei prostatei (Fig. 1). Rezultatele obținute în rezecția transuretrală a prostatei cu laser Ho:YAG au fost comparate și determinate anterior intervenției și peste 1 și 3 luni după operație (Tab.1).

Durata medie a intervenției a fost de 25,7 min (de la 15 până la 35 min.), durata medie a cateterizării a constituit 12 ore. Pe parcursul a 3 luni de supraveghere s-a stabilit că valoarea medie a IPSS s-a ameliorat semnificativ de la $23,2 \pm 2,57$ puncte la începutul cercetării până la $12,6 \pm 0,54$ puncte după intervenție. Mediana parametrului calității vieții, de asemenea, s-a modificat de la $4,83 \pm 0,51$ puncte până la $2,23 \pm 0,1$ puncte ($p < 0,001$). Viteza maximă a jetului urinar s-a ameliorat de la $9,08 \pm 1,8$ ml/s anterior operației până la $14,07 \pm 1,7$ ml/s după intervenție. Nici un pacient nu a necesitat intervenție chirurgicală repetată. Valoarea medie a urinei reziduale s-a micșorat considerabil după operație ($94,8 \pm 47,4$ ml versus $34,23 \pm 9,82$ ml; $p < 0,001$). În urma

eters on the scale of urination disorders and quality of life, residual urine and prostate volume prior to surgery, as well as 1 and 3 months after the surgery. In order to remove the bladder outlet obstruction in lithiasis-associated CNBP, taking into account the importance of the evolution of these parameters and determining intra- and postoperative complications, transurethral resection (TUR) and Ho:YAG laser was performed within the established follow-up time.

According to the preoperative examination data, the groups of patients were divided according to the type of surgery performed: transurethral resection (TUR) (n = 10) and Ho: YAG-laser resection of prostate stones.

Results.

For the first time, 30 patients with complaints of difficulty urinating (bladder outlet obstruction and residual urine) were subjected to transurethral resection of the prostate with a Ho: YAG laser, at an operating mode with pulse energy of 2.3 J and a frequency of 18 Hz, at maximum power of 18.4 W. Laser incisions were performed at 5 and 7 o'clock in the standard quadrant with resection of the sclerotic prostate tissue and removal of prostate stones (Figure 1). The results obtained with Ho: YAG laser transurethral resection of the prostate were compared and determined before the intervention as well as 1 and 3 months after the operation (Table 1). The results obtained via the transurethral resection of the prostate with the Ho: YAG laser were compared and determined before the intervention and 1 as well as 3 months after the surgery (Table 1).

The mean duration of the intervention was 25.7 minutes (from 15 to 35 minutes), while the mean duration of catheterization lasted 12 hours. During a 3-month follow-up, it was found that the mean IPSS has significantly improved from 23.2 ± 2.57 points at the beginning of the study to 12.6 ± 0.54 points after the intervention. The median quality of life parameter also changed from 4.83 ± 0.51 points to 2.23 ± 0.1 points (p

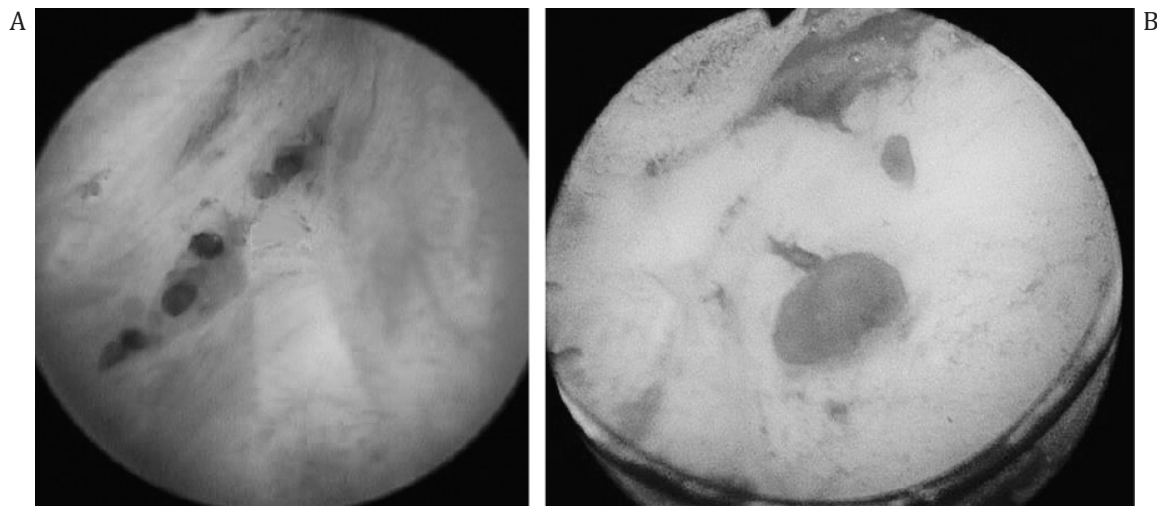


Fig.1. Imagini pre-(A) și postoperatorii (B) ale lojei prostatice după rezecția cu laser Holmium a țesutului sclerosat și extragerea calculilor prostatici.

Fig. 1 Pre-(A) and postoperative (B) images of the prostate bed after resection of sclerotic tissue via the holmium laser and removal of prostate stones

Tabelul 1. Valorile medii ale parametrilor de control preoperatori și în diverse intervale postoperatorii la pacienții supuși rezecției transuretrale a prostatei litiázice cu laser (Ho:YAG) (n = 30).

Table 1. Mean values of preoperative control parameters at different postoperative intervals in patients undergoing transurethral resection of laser-lithiasis prostate (Ho: YAG) (n = 30).

Parametrii Parameters	Preoperator Preoperatively	Postoperator Postoperatively	
		1 lună 1 month	3 luni 3 months
IPSS, puncte IPSS, points	23,2 ± 2,57	16,43 ± 1,83	12,6 ± 0,54
	-		< 0,001
QoL, puncte QoL, points	4,83 ± 0,51	2,9 ± 0,2	2,23 ± 0,1
	-		< 0,001
V. prost., cm ³ Prostate V, cm ³	42,5 ± 14,19	28,43 ± 3,22	27,3 ± 2,97
	-		< 0,001
Qmax, ml/s Qmax, ml/s	9,08 ± 1,8	12,08 ± 1,69	14,07 ± 1,7
	-		< 0,001
V. rezid., ml Residual V, ml	94,8 ± 47,4	40,4 ± 8,28	34,23 ± 9,82
	-		< 0,05

Notă: Tipul de studiu - prospectiv. Veridicitatea valorilor comparativ cu starea inițială: Testul statistic t- student, ANOVA. IPSS - scala (scorul) internațională a simptomelor prostatice; QoL - calitatea vieții pacientului; V. prost. - volumul prostatei; Qmax- viteza maximă a jetului urinar; V.rezid. - volumul urinei reziduale.

Notes: Study type - prospective. Comparative values with initial stage: Statistic test t-student, ANOVA. IPSS- international prostate symptoms score; QoL - quality of life; Prostate V.- prostate volume; Qmax- maximum flow rate; Residual V. - residual volume.

rezecției a țesutului cu laser Ho:YAG a avut loc și reducerea din volumul prostatei de la 42,5 ± 14,19 cm³ până la 27,3 ± 2,97 cm³ postoperator.

În general frecvența complicațiilor rezecției cu laser Holmium este joasă. Intraoperator au fost constatate următoarele complicații: perforația capsulei prostatei - 1 caz, lezarea pereților colului vezicii urinare în timpul morcelării - 1 caz, hemoragii - 1 caz, lezarea meatului uretral 1 caz, perforația incompletă a vezicii urinare în zona trigonului 2 pacienți. A fost necesar pentru reintervenție transuretrală repetată cu scop de a înlătura țesutul restant a prostatei - 1 pacient. În perioada postoperatorie au fost stabilite următoarele complicații: incontinența de urină tranzitorie la 3 săptămâni - 2 pacienți, incontinență de urină de stres - 1 pacient, leziunea mucoasei vezicii urinare a avut loc într-un singur caz în special în prostata de dimensiuni mai mari, un pacient a suportat incizia colului vezicii urinare din cauza stricturii acesteia din urmă. Printre complicațiile postoperatorii într-un caz s-a atestat orhiepididimită.

Incontinența urinară de regulă trecea în mod spontan în termen de 3 săptămâni. Simptomele iritative au fost prezente la 28% dintre pacienți timp de 1 lună după intervenție și la 10% timp de 3 luni. Cu toate acestea, simptomele au fost în general autolimitate și tratate cu medicamente antiinflamatoare nesteroidene. Conform datelor din literatura de specialitate, aceste complicații sunt o caracteristică tipică a rezecției cu laser Ho:YAG și pacienții trebuie să fie informați corect pentru a obține o cooperare postoperatorie bună [14, 15, 16].

La 10 pacienți cu litiázia prostatei ca consecință a PCAB au fost tratați prin altă metodă endoscopică, rezecție transuretrală a prostatei (TUR) cu înlăturarea calculilor (Fig. 2).

<0.001). The maximum urine flow rate improved from 9.08 ± 1.8 ml/s before surgery to 14.07 ± 1.7 ml/s after surgery. No patient required a repeated surgery. The mean residual urine value significantly decreased after surgery (94.8 ± 47.4 ml versus 34.23 ± 9.82 ml; p <0.001). After tissue resection with the Ho: YAG laser, prostate volume also decreased from 42.5 ± 14.19 cm³ to 27.3 ± 2.97 cm³ after surgery.

Commonly, the frequency of complications of Holmium laser resection is low. The following intraoperative complications were found: perforation of the prostate capsule - 1 case, damage of the bladder neck walls during fragmentation - 1 case, haemorrhage - 1 case, damage to the urethral meatus - 1 case, incomplete perforation in the trigone area of the bladder - 2 patients. Repeated transurethral reoperation was required to remove the remaining prostate tissue - 1 patient. Postoperatively, the following complications were determined: transient urinary incontinence over 3 weeks - 2 patients, stress urinary incontinence - 1 patient, bladder mucosa injury occurred in 1 case with larger prostate, 1 patient suffered a bladder neck incision due to the bladder stricture. Orchiepididymitis also occurred.

Urinary incontinence usually resolved spontaneously within 3 weeks. Symptoms of irritation were present in 28% of patients within 1 month after surgery and in 10% within 3 months. However, the symptoms commonly went away on their own and were treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. According to specialized literature, these complications are typical for Ho: YAG laser resection and patients should be properly informed to achieve good postoperative interaction [14, 15, 16].

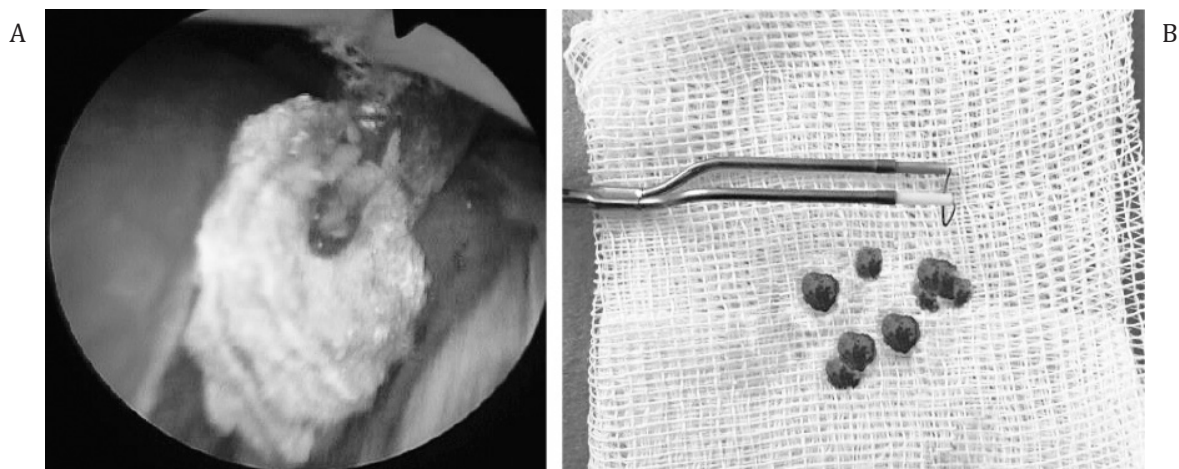


Fig. 2 Calculi extrași endoscopic din țesutul prostatei (post - TUR)

Fig. 2 Calculi obtained endoscopically from prostate tissue (after TUR)

La acești pacienți s-a realizat o analiză comparativă a modificărilor următorilor parametri: Q_{max} , IPSS, QoL, v. prostatei și v. reziduală, determinată și evoluția lor în aceleași perioade (preoperator și postoperator la 1 și 3 luni). Dinamica modificărilor simptomelor subiective (IPSS și QoL) și a parametrilor obiectivi (Q_{max} , volumul de urină reziduală și al prostatei) a pacienților este prezentată în Tabelul 2.

Metodele principale ale TUR, aplicate la pacienți, au fost incizia transuretrală a prostatei (ITUP), rezecția transuretrală a prostatei (TURP), rezecția subtotală a glandei, precum și combinarea acestor modalități. Incizia și rezecția transuretrală a prostatei, a avut ca scop jugularea proceselor de retenție din organ, care s-au aflat la baza evoluției clinice a afecțiunii și a fost executată cu înlăturarea minimă a țesutului prostatic. Astfel prin incizie sau rezecție transuretrală a fost lichidat factorul cauzal al retenției secreției și ca rezultat al deschiderii canalelor glandei s-a evacuat conținutul stagnant al acestora (Fig. 2)

Atunci când în prostată s-au depistat concremente multiple sau focare de scleroză, s-a executat rezecția subtotală cu scopul înlăturării întregului țesut al organului și a concremențelor depistate (Fig. 3).

Durata medie a intervenției a fost de 35 min, cateterizarea vezicii urinare a constituit în mediu 24 ore. Pe parcursul supravegherii s-a stabilit că valoarea medie a IPSS s-a ameliorat de la $22,9 \pm 2,42$ puncte până la $10,7 \pm 0,5$ puncte. Indexul calității vieții de asemenea, s-a îmbunătățit de la $5,0 \pm 0,66$ puncte până la $2,1 \pm 0,31$ puncte ($p < 0,001$). Q_{max} s-a ameliorat de la $9,34 \pm 1,29$ ml/s până la $15,82 \pm 0,44$ ml/s după intervenție. Valoarea medie a urinei reziduale s-a micșorat de la $92,9 \pm 17,95$ ml până la $38,9 \pm 5,97$ ml ($p < 0,001$). În urma rezecției cu laser Ho:YAG a avut loc și reducerea din volumul prostatei de la $56,74 \pm 21,5$ cm³ până la $32,05 \pm 5,15$ postoperator.

La toți pacienții perioada postoperatorie precoce a decurs fără complicații, practic a lipsit hemoragia. Deja la prima examinare de control s-a constatat o ameliorare semnificativă a simptomatologiei subiective, creșterea parametrilor Q_{max} și lipsa urinei reziduale (Tabelul 2).

Another endoscopic method of treatment, namely, the transurethral resection of the prostate (TURP) with removal of stones, was performed in 10 patients with prostatic calculi due to CNBP (Figure 2). A comparative analysis of the changes in the following parameters was performed: Q_{max} , IPSS, QoL, prostate volume and residual volume, as well as by determining their evolution in the same periods (before and at 1 and 3 months after surgery). The dynamic changes in patients' subjective symptoms (IPSS and QoL), as well as of the objective parameters (Q_{max} , volume of residual urine and prostate) are shown in Table 2.

The main TURP methods applied to patients were the transurethral incision of the prostate (TUIP), transurethral resection of the prostate (TURP), subtotal resection of the prostate, and a combination of these methods. Incision and transurethral resection of the prostate, aimed at regulating the restraining organ processes, which were underlying the disease clinical evolution, were performed by minimally removal of prostate tissue. Thus, the causal factor of secretion retention was eliminated via incision or transurethral resection, whereas the stagnant content of glandular ducts was eliminated by open surgery (Figure 2).

If multiple calculi or sclerotic foci were found within the prostate, the subtotal resection was performed to remove the whole organ tissue, as well as of the detected calculi (Fig. 3).

The mean surgery duration was 35 minutes; the mean time of bladder catheterization was 24 hours. During the follow-up, it was found that the mean IPSS value improved from 22.9 ± 2.42 to 10.7 ± 0.5 points. The quality of life index also improved from 5.0 ± 0.66 points to 2.1 ± 0.31 points ($p < 0.001$). Q_{max} improved from 9.34 ± 1.29 ml/s to 15.82 ± 0.44 ml/s after the intervention. The mean residual urine value decreased from 92.9 ± 17.95 ml to 38.9 ± 5.97 ml ($p < 0.001$). Following the Ho: YAG laser resection, there was also a decrease in prostate volume from 56.74 ± 21.5 cm³ to 32.05 ± 5.15 after surgery.

Tabelul 2. Valorile medii ale parametrilor de control preoperatori și în diverse intervale postoperatorii la pacienții supuși rezecției transuretrale a prostatei litiiazice (TUR-P) (n = 10).

Table 2. Mean values of preoperative control parameters at different various postoperative intervals in patients undergoing transurethral resection of prostate lithiasis (TUR-P) (n = 10).

Parametrii Parameters	Preoperator Preoperatively	Postoperator	
		1 lună 1 month	3 luni 3 months
IPSS, puncte IPSS, points	22,9 ± 2,42	15,6 ± 0,62	10,7 ± 0,5
	-		< 0,001
QoL, puncte QoL, points	5,0 ± 0,66	3,0 ± 0,3	2,1 ± 0,31
	-		< 0,001
V. prost., cm ³ Prostate V., cm ³	56,74 ± 21,5	33,94 ± 4,87	32,05 ± 5,15
	-		< 0,001
Qmax, ml/s Qmax, ml/s	9,34 ± 1,29	13,65 ± 0,41	15,82 ± 0,44
	-		< 0,001
V. rezid., ml Residual V., ml	92,9 ± 17,95	48,4 ± 5,56	38,9 ± 5,97
	-		< 0,05

Notă: Tipul de studiu - prospectiv. Veridicitatea valorilor comparativ cu starea inițială: Testul statistic t-student, ANOVA. IPSS - scala (scorul) internațională a simptomelor prostatice; QoL - calitatea vieții pacientului; V. prost. - volumul prostatei; Qmax- viteza maximă a jetului urinar; V.rezid. - volumul urinei reziduale.

Notes: Study type - prospective. Comparative values with initial stage: Statistic test t-student, ANOVA. IPSS- international prostate symptoms score; QoL - quality of life; Prostate V.- prostate volume; Qmax- maximum flow rate; Residual V. - residual volume.

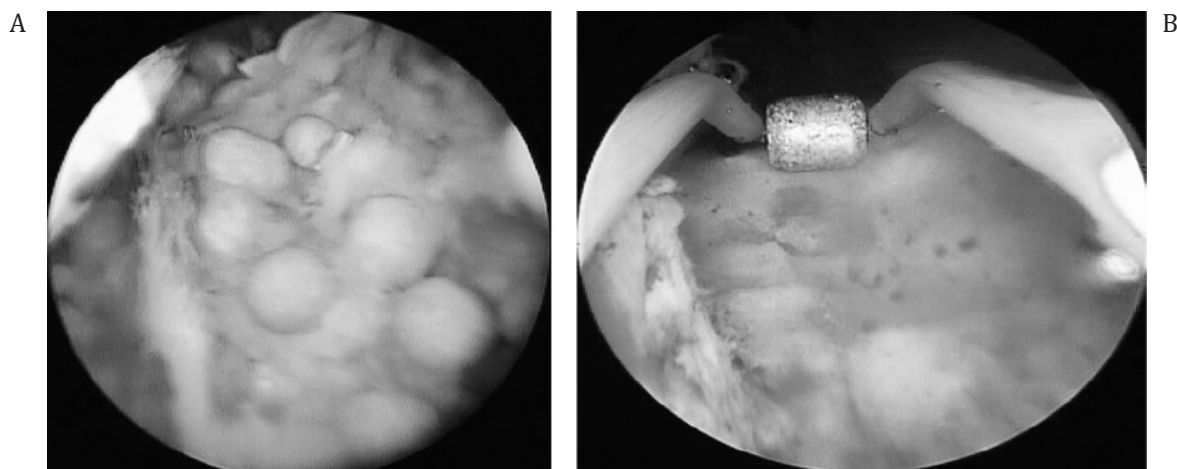


Fig. 3 Rezecția transuretrală cu evacuarea litiazei multiple prostatice. Imaginea pre-(A) și postoperatorie (B) ale lojei prostatei după TUR.
Fig. 3 Transurethral resection with removal of multiple prostate stones. Pre- (a) and postoperative (b) image of the prostate bed after TUR.

Deci rezecția transuretrală a prostatitei abacteriene cronice calculoase posedă o eficacitate clinică înaltă manifestată prin restabilirea rapidă a calității micționale. Valorile crescute ai eficacității și inofensivității permit de a considera metodele date de tratament eficient în PCAB calculoasă.

Un avantaj major al ITUP față de TURP, important, mai ales, la pacienții mai tineri, dar care trebuie considerat și în cazul vârstnicilor, este incidența mult mai scăzută a ejaculării retrograde. Dacă în cazul TURP este acceptată o incidență a ejaculării retrograde de aproximativ 50-95%, în cazul ITUP această valoare scade dramatic, ajungând chiar sub

All patients in the early postoperative period showed no complications and almost no bleeding was recorded. However, during the first follow-up examination, a significant improvement in subjective symptoms, an increase in Qmax indicators and the lack of residual urine were revealed (Table 2).

Consequently, transurethral resection of lithiasis in chronic nonbacterial prostatitis showed a high clinical efficiency, manifested with significant recovery of micturition. The high values of efficacy and safety allow considering these methods as effective treatment in lithiasis-associated CNBP.

10%. Deoarece durata intervenției chirurgicale este relativ mică, în cazul ITUP, tulburările hidroelectrolitice nu sunt întâlnite, nefiind menționate în nici un studiu important. ITUP este realizată mult mai rapid decât TURP, iar volumul de lichid necesar pentru lavaj este semnificativ mai mic. Hemoragia severă, care să impună transfuzia sanguină apare extrem de rar la pacienții cu ITUP [15, 16].

Așa dar, eficacitatea clinică a rezecției cu laser holmium (Ho:YAG) și a rezecției transuretrale monopolare a prostatei (TURP) sunt comparabile. Însă, spre deosebire de TUR, efectuarea rezecției cu laser holmium nu este limitată de volumul prostatei și este posibilă în diverse dimensiuni ale glandei. Totodată această metodă asigură un risc mai redus de apariție a hemoragiei în perioada intra- și postoperatorie, exclude evoluția sindromului „intoxicării hidrice”, contribuie la micșorarea posibilităților de apariție a complicațiilor infecțio-inflamatoare prin reducerea termenelor de aflare a cateterului uretral și a perioadei de spitalizare a pacientului. Totodată, considerăm, că rezecția cu laser holmium a prostatei reprezintă o metodă chirurgicală de tratament eficientă și inofensivă a OIV, provocată de PCAB și consecințele acestea ce se manifestă prin restabilirea rapidă a calității micțiunii și este accesibilă pentru toate categoriile de pacienți. În baza rezultatelor obținute, concluzionăm că utilizarea rezecției cu laser este posibilă la pacienții cu volumul prostatei de diverse dimensiuni în prezența posibilităților tehnice de a folosi morcelatorul. Intervențiile cu laser pot fi efectuate și celor cu coagulopatii, pacienților în insuficiență renală cronică, în dializă cronică, cu forma obstructivă a PCAB. Rezecția cu laser prezintă unele avantaje suplimentare prin volumul mai mic de pierdere a sângelui și prin durata mai scurtă de cateterizare a uretrei. Incidența complicațiilor rezecției cu laser Ho:YAG în general este joasă. Astfel de rezultate destul de reușite în rezecția Ho:YAG au publicat mai multe centre clinice [11, 18, 19, 20].

Unul dintre dezavantajele utilizării Ho:YAG rămâne a fi durata efectuării manipulării, sub acest aspect, TUR prezintă un avantaj. Durata rezecției cu laser se majorează semnificativ din contul procesului de extragere a țesutului rezecat, sau a calculilor (voluminoase sau multiple) deoarece dimensiunea fragmentelor înlăturate este limitată de dimensiunea uretrei. Pentru a depăși dificultățile care apar la efectuarea rezecției cu Ho:YAG, a fost creat un model de morcelator transuretral. Datorită acestuia a devenit posibilă modificarea tehnicii de efectuare a rezecției prin executarea morcelării țesutului înlăturat în interiorul vezicii urinare. Aceasta permite extragerea completă a (lobului median și celor laterali ai prostatei) țesutului extirpat prostatic împreună cu calculii prostatei, fără a recurge la procesul îndelungat de împărțire a țesutului înlăturat în porțiuni mai mici. Ca rezultat, a crescut posibilitatea de înlăturare a țesutului, totodată manipularea rămâne a fi miniinvasivă. Contraindicațiile absolute pentru efectuarea rezecției transuretrale cu laser Holmium poate fi starea foarte gravă a pacientului, starea de decompensare a organelor vitali importante, prezența afecțiunilor inflamatoare acute, care nu fac excepție de la cele caracteristice pentru orice altă intervenție chirurgicală

The main advantage of TUIP over TURP, are particularly appropriate for younger patients, but which needs to be considered in the elderly as well, due to a lower rate of retrograde ejaculation. If, in TURP, the frequency of retrograde ejaculation is about 50-95%, then in TUIP this value sharply decreases, reaching even less than 10%. Since the operation length is relatively shorter in TUIP, hydroelectrolytic disturbances are not encountered or mentioned in any important study. TUIP as a method of treatment is performed much faster than TURP and requires a significantly less amount of liquid for washing. Severe bleeding requiring blood transfusion is extremely rare in patients with TUIP [15, 16, 17, 21, 22].

Therefore, the clinical efficacy of holmium laser resection (Ho: YAG) and monopolar transurethral resection of the prostate (TURP) are comparable. However, unlike TURP, the holmium laser resection is not limited by prostate volume and can be carried out in various gland sizes. At the same time, this method provides a lower risk of bleeding during the intra- and postoperative period, excluding the „water intoxication” syndrome, helping reduce the occurrence of infectious and inflammatory complications by shortening the time of the urethral catheterization and the period of patient’s hospital stay. At the same time, we consider that holmium laser resection of the prostate is an effective and safe surgical approach of BOO, caused by CNBP, as well as of its consequences, followed by rapid recovery of urine quality and may be available to all categories of patients. Based on the obtained results, we conclude that the use of laser resection is possible in patients with various-sized prostate glands, provided that the technical possibilities of using a morcellator are available. Laser interventions can also be performed in patients with coagulopathies, chronic renal failure, chronic dialysis, and obstructive CNBP. Laser resection has some additional benefits due to less blood loss and shorter urethral catheterization time. The incidence of complications of Ho: YAG laser resection is generally low. These relevant successful results of Ho: YAG resection have been reported by several clinical centres [11, 18, 19, 20].

One of the disadvantages of Ho:YAG is the operating time if compared to TURP, which is faster than Ho:YAG operation technic. The consumption time needed for laser resection is significantly higher due to the removal of resected tissue or stones (bulky or multiple), since the size of the removed fragments is limited by the size of the urethra. To overcome the difficulties encountered in Ho: YAG resection, a transurethral morcellator model was created. Thus, the change in the resection technique enabled to fragment the removed tissue inside the bladder. This allows the complete extraction (middle and lateral lobes of the prostate) of the prostate tissue together with the prostate stones, without dividing the removed tissue into smaller parts, a processes requiring a longer time duration. As a result, the possibility of tissue removal increases, while the manipulations are minimally invasive. Absolute contraindications for transurethral resection via holmium laser include the patient’s severe condition, the decompensated condition of the vital

planificată. Intervenția nu poate fi executată în imposibilitatea tehnică de a introduce rezectoscopul prin uretră în vezica urinară (anchiloză articulațiilor coxofemorale, strictura uretrei pronunțată și extinsă). Contraindicație relativă este prezența la pacient a microcistului, ce poate deranja executarea inofensivă a morcelării țesutului.

Prin urmare, selectarea metodei de tratament al obstrucției prostatolitiazice depinde și de utilizarea tehnică a clinicii, voința pacientului, prezența complicațiilor recurente, tipul medicamentelor pe care pacientul le administrează.

Concluzii.

1. Intervențiile endoscopice transuretrale sunt metode de selecție în tratamentul chirurgical al PCAB litiazică, indiferent de dimensiunile, volumul și localizarea litiazei, cât și de posibile asocieri a acesteia cu alte patologii (HBP, SP etc.)

2. Incizia și rezecția transuretrală sunt metode de tratament chirurgical eficient și inofensiv și la pacienții cu PCAB litiazică datorită traumatismului mai diminuat, ratei complicațiilor mai mici și letalității reduse considerabil, la aceași eficacitate, comparativ celor utilizate anterior.

3. Intervențiile endoscopice transuretrale cu laser (rezecția și enuclearea laser) ca metode inofensive miniinvasive de tratament, pot fi utilizate ca alternativă TURP monopolar standard în intervenții chirurgicale la pacienții cu PCAB litiazică, OIV cu simptome ale căilor urinare inferioare. Rezecția laser se caracterizează printr-un caracter invaziv și traumatizant redus, lipsa de complicații hemoragice, a incontinenței urinare și „sindromului intoxicației hidrice”, exercită acțiune imediată (instantanee), iar utilizarea ei se caracterizează prin ameliorarea obiectivă și subiectivă a stării pacienților, fără a ceda prin eficiența ameliorării constatate după TURP. Rezecția laser Holmium nu este limitată de dimensiunile prostatei și este posibilă la pacienții cu un volum al PCAB calculoasă de diverse dimensiuni și cărora le este contraindicată efectuarea electrorezecției transuretrale sau adenomectomia deschisă, în special la pacienții ce administrează anticoagulante sau cu un risc înalt de dezvoltare a complicațiilor cardiovasculare. Frecvența dezvoltării complicațiilor tardive este mai redusă și mai puțin pronunțată comparativ cu cea atestată în TURP.

4. Tratamentul endoscopic transuretral include diverse modalități, cum sunt incizia și rezecția transuretrală, incizia și rezecția laser, indicate pentru OIV a complicațiilor PCAB, care minimizează riscul de apariție al complicațiilor, cu impact minim invaziv în condiții de siguranță mai mare pentru pacient. Selectarea corectă a acestora în dependență de OIV provocată de consecințele PCAB netratate sporește rata succesului intervențiilor și minimizează riscul apariției complicațiilor. Eficacitatea înaltă și traumatismul redus a intervențiilor endoscopice au permis de a extinde indicațiile utilizării lor, iar în unele situații să devină metode de selecție în tratamentul unui șir de afecțiuni urologice și a complicațiilor acestora. Se consideră că la astfel de bolnavi de PCAB cu dereglări micționale (manifestări ai OIV) în primul rând e necesar de suspectat așa consecințe ca scleroza prostatei, calculii prostatici etc. Datorită implementării

organs, and presence of acute inflammatory diseases, which are no exception and are characteristic of any other elective surgery. The intervention cannot be carried out if it is technically impossible to insert the resectoscope through the urethra into the bladder (ankyloses of the hip joints, pronounced and enlarged urethral stricture). A relative contraindication is the presence of a microcyst in the patient, which can interfere with the safety of tissue fragmentation.

Therefore, the choice of optimal treatment of lithiasis in bladder outlet obstruction also depends on the technical equipment of the clinic, the patient's will, the presence of recurrent complications, the drugs that the patient administers.

Conclusions.

1. Transurethral endoscopic interventions are the methods of choice in the surgical treatment in lithiasis-associated CNBP, regardless of the size, volume and location of prostatic calculi, as well as in other possible pathologies (BPH, SP, etc.).

2. Transurethral incision and resection are effective and safe surgical methods in treatment of patients with lithiasis-associated CNBP, followed by a lower incidence of injuries, complications and significantly lower mortality rate, showing the same effectiveness as those used before.

3. Laser transurethral endoscopic interventions (laser resection and enucleation), being both minimally invasive and safe treatment methods, can be used as an alternative surgical approach to standard monopolar TURP in patients with lithiasis-associated CNBP, as well as in cases of BOO with lower urinary tract symptoms. Laser resection is characterized by a less invasive and traumatic nature, lack of haemorrhagic complications, urinary incontinence and “water intoxication syndrome”, showing an immediate (instantaneous) response, and being characterized by objective and subjective improvement of patients' condition, without diminishing its efficiency if compared to patient's outcomes found after TURP. Holmium laser resection is not limited to the size of the prostate and is likely to be carried out in patients with lithiasis-associated CNBP of various sizes and volume and in those for whom transurethral electroresection or open adenomectomy is contraindicated, especially in patients taking anticoagulants, or those at high risk of developing cardiovascular complications. The incidence of late complications is lower and less pronounced compared with TURP.

4. Transurethral endoscopic treatment includes a variety of methods including transurethral incision and resection, laser incision and resection that are recommended for complications of BOO-associated CNBP and which minimize their risk, being considered minimally invasive and safer for the patient. Choosing them correctly, depending on the BOO caused by the consequences of untreated CNBP, which increases the successful rate of interventions and minimizes the risk of complications. The high efficiency and low invasiveness of endoscopic interventions enabled to expand the indications for their use, and in some cases to become the methods of choice in treatment of a number of urological diseases and their complications. It is considered that patients with CNBP suffering from urinary disorders (like

În ultimii ani și dotării clinicilor de urologie cu tehnologii miniminvasive, majoritatea pacienților cu OIV provocată de consecințele PCAB sunt supuși tratamentului endoscopic.

Conflict de interese

Nimic de declarat

Contribuția autorilor

Ambii autori au contribuit în mod egal la realizarea cercetării, analiza datelor, scrierea și redactarea manuscrisului. Ambii autori au citit și au aprobat versiunea finală a articolului.

BOO), should be first suspected of prostate sclerosis, stones, etc. Due to the recent implementation and equipping the urology clinics with minimally invasive technologies, most patients with BOO caused by CNBP should undergo an endoscopic treatment.

Conflict of interests

Nothing to declare

Authors' contribution

Both authors contributed equally to the research, data analysis, and writing of the manuscript. Both authors read and approved the final article.

Referințe / references

1. Bedir S., Kilciler M., Akay O. et al.: Endoscopic treatment of multiple prostatic causing urinary retention. *Int. J. Urol.* 2005; 12: 693-695.
2. Cao J. J., Huang W., Wu H. S., Cao M., Zhang Y., Jin X. D. Prostatic calculi: Do they matter? *Sexual Medicine Reviews*, 2018; 6 (3): 482-491.
3. Fei X., Jin W., Hua S., Song, Y. Prospective study on association of prostatic calcifications with clinical symptoms and results of treatment in men with type III prostatitis. *Scientific Reports*, 2017; 7 (1): 1-6.
4. Geavlete P. A. Endoscopic Diagnosis and Treatment in Prostate Pathology: Handbook of Endourology. *Academic Press*; 1st edition. 2016; 218.
5. Geavlete P., Niță G., Persu C., Geavlete B. Endoscopic Treatment of Prostatic Lithiasis. In *Endoscopic Diagnosis and Treatment in Prostate Pathology. Academic Press*, 2016; 195-202.
6. Geramoutsos I., Gyftopoulos K., Perimenis P. et al. Clinical correlation of prostatic lithiasis with chronic pelvic pain syndromes in young adults. *European Urology*, 2004; 45 (3): 333-338.
7. Grigore N., Pîrvuț V., Mihai I., Hașegan A. Prostate Lithiasis. *Acta Medica Transilvanica*, 2017; 22 (2).
8. Hyun J. S. Clinical significance of prostatic calculi: a review. *The World Journal of Men's Health*, 2018; 36 (1): 15-21.
9. Kim S. H., Jung K. I., Koh J. S. et al. Lower urinary tract symptoms in benign prostatic hyperplasia patients: orchestrated by chronic prostatic inflammation and prostatic calculi? *Urologia Internationalis*, 2013; 90 (2): 144-149.
10. Kim W. B., Doo S. W., Yang W. J., Song, Y. S. Influence of prostatic calculi on lower urinary tract symptoms in middle-aged men. *Urology*, 2011; 78 (2): 447-449.
11. Park S. W., Nam J. K., Lee S. D., Chung M. K. Are prostatic calculi independent predictive factors of lower urinary tract symptoms? *Asian Journal of Andrology*, 2010; 12 (2): 221.
12. Popescu N., Dragoescu P. O., Tiu C. Correlation of sonographic findings with clinical presentation and surgical management of prostatic lithiasis. *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*. 2007; 28 (S1): 14-3.
13. Priyadarshi V., Sehgal, N. A completely calcified prostate. *Urology Annals*, 2016; 8 (4): 468.
14. Shoskes D. A., Lee C. T., Murphy D., Kefer J., Wood H. M. Incidence and significance of prostatic stones in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology*, 2007; 70 (2): 235-238.
15. Гусейнов Ф. И. Камни предстательной железы у больных аденомой и раком простаты. *Автореферат дисс. канд. мед. наук. Москва*, 2013.
16. Soric T. et al. Clinical and biochemical influence of prostatic stones. *Urologia Internationalis*. 2017; 98 (4): 449-455.
17. Venyo A. Prostatic Calculi: A Review of the Literature. *Web-medCentral Urology* 2012, 3(6):WMC003463 doi:10.9754/journal.wmc.2012.003463.
18. Wang H., Ma M., Qin F., Yuan, J. The influence of prostatic calculi on lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction: a narrative review. *Translational Andrology and Urology*, 2021; 10(2): 929.
19. Yucel C., Budak S. Association between large prostate calculi and prostate cancer. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia*, 2018; 90(3): 181-183.
20. Гусейнов Ф. И. Камни предстательной железы у больных аденомой и раком простаты. *Автореферат дисс. канд. мед. наук. Москва*, 2013.
21. Джапаров Ж. Т., Усупбаев А. Ч. et al. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы в сочетании с хроническим калькулезным простатитом. *Вестник КРСУ*, 2017; 17 (10): 26-28.
22. Усович А. К., Краснобаев, В. А. Особенности структурной организации мышечной ткани и образование конкрементов в простате человека. *Новости хирургии*, 2012; 20 (4): 81-86.

ORCID ID autorului / Authors's ORCID ID:

Artur Colța, <https://orcid.org/0000-0002-1291-1237>

Vitalii Ghicavii, <https://orcid.org/0000-0002-2130-9475>

ARTICOL DE CERCETARE

Comorbiditățile cardiovasculare în artrita psoriazică - studiul pacienților din Republica Moldova

Lucia Dutca^{1*}

¹Disciplina de reumatologie și nefrologie, Departamentul Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 11.03.2022

Data acceptării spre publicare: 23.03.2022

Autor corespondent:

Lucia Dutca, asist. univ.

Disciplina de reumatologie și nefrologie, Departamentul Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004
lucia.dutca@usmf.md

RESEARCH ARTICLE

Cardiovascular comorbidities in psoriatic arthritis - study of patients from the Republic of Moldova

Lucia Dutca^{1*}

¹Discipline of Internal Medicine, Department of rheumatology and nephrology, „Nicolae Testemițanu” State University of Medicine and Pharmacy, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 11.03.2022

Accepted for publication: 23.03.2022

Corresponding author:

Lucia Dutca, PhD, associate professor

Discipline of Internal Medicine, Department of rheumatology and nephrology, „Nicolae Testemițanu” State University of Medicine and Pharmacy, Republic of Moldova.

29 N. Testemițanu, MD-2025, Chisinau, Republic of Moldova

e-mail: lucia.dutca@usmf.md

Titlul scurt: Comorbiditățile cardiovasculare în artrita psoriazică

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Influența artritei psoriazice asupra declanșării și a polymorfismului afectărilor cardiovasculare la pacienții de vârstă tânără și mijlocie

Ipoteza de cercetare

Evaluarea relației patologiei comorbide cardiovasculare cu caracteristicile clinice și de laborator ale evoluției artritei psoriazice și calitatea vieții pentru a optimiza tactica managementului pacientului

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

S-a demonstrat că artrita psoriazică contribuie la dezvoltarea mai precoce și mai variată a patologiei comorbide cardiovasculare la pacienții de vârstă tânără și mijlocie

Short title: Cardiovascular comorbidities in psoriatic arthritis

What is not known yet, about the topic

Influence of psoriatic arthritis on the onset and polymorphism of cardiovascular disease in young and middle-aged patients

Research hypothesis

Evaluation of the relationship of cardiovascular comorbid pathology with the clinical and laboratory characteristics of the evolution of psoriatic arthritis and quality of life to optimize patient management tactics

Article's added novelty on this scientific topic

Psoriatic arthritis has been shown to contribute to the earlier and more advanced development of comorbid cardiovascular disease in young and middle-aged patients

Rezumat.

Introducere. Artrita psoriazică (APs) este o boală inflamatorie cronică musculo-scheletică și cutanată care afectează aproximativ 20-30% dintre pacienții cu psoriazis. Pe lângă manifestările musculo-scheletice și cutanate, pacienții cu APs au o prevalență mai mare a comorbidităților comparativ cu populația generală. Mai mult de jumătate dintre

Abstract

Introduction. Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic musculoskeletal and cutaneous inflammatory disease that affects about 20-30% of patients with psoriasis. In addition to musculoskeletal and cutaneous manifestations, patients with PsA have a higher prevalence of comorbidities compared to the general population. More than half of patients

pacienții cu APs au cel puțin o comorbiditate, până la 40% dintre pacienți având mai mult de trei comorbidități.

Scopul studiului. De a evalua relația patologiei comorbide cardiovasculare cu caracteristicile clinice și de laborator ale evoluției artritei psoriazice și calitatea vieții pentru a optimiza tactica managementului pacientului.

Material și metode. Pentru realizarea scopului și obiectivelor studiului, a fost selectat un lot de 92 pacienți, cu artrită psoriazică, stabilită în conformitate cu criteriile de diagnostic CASPAR (2006). Pacienții s-au aflat la tratament în secțiile de reumatologie și artrologie a IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga” și a IMSP Spitalului Clinic Municipal „Sfânta Treime” din Chișinău pe parcursul anilor 2017-2019.

Rezultate. La cei 92 de pacienți cu APs au fost determinate diferite simptome subiective și obiective ale afectării cordului. Acest număr nu include persoanele cu vârsta până la 18 și după 60 de ani, cu obezitate (IMC > 25 kg/m²), diabet zaharat tip I sau II, hipertensiune arterială și cardiopatie ischemică dezvoltate până la debutul maladiei de bază, dislipidemie congenitală, valvulopatii congenitale și reumatismale, ciroză hepatică decompensată, tratament de durată cu glucocorticoizi (> o lună) sau > 1 mg/kg/corp (timp de 2 săptămâni). Cea mai frecventă patologie a fost hipertensiunea arterială cu o frecvență de 38%. Cu un diagnostic stabilit de boală coronariană: angină pectorală de efort - la 5,4% și cardiocleroză postinfarct la 2,2% dintre pacienți, insuficiență cardiacă cronică la 6,5% dintre pacienți. Patologia cardiovasculară combinată a fost observată la 16,3% dintre pacienți. Tulburări cerebrovasculare au fost depistate în 3,3%.

Concluzii. La pacienții cu APs de vârstă tânără și mijlocie, s-a observat o frecvență ridicată a patologiei comorbide: la 60,9% dintre pacienți, s-a observat mai mult de o patologie comorbidă, cu cea mai mare frecvență s-au înregistrat boli ale sistemului musculo-scheletal (42,4%), cardiovascular (41,3%) și boli ale sistemului digestiv (41,3%).

Cuvinte-cheie: artrita psoriazică, comorbidități, patologia cardiovasculară

Introducere

Artrita psoriazică (APs), numită și artropatie psoriazică, reprezintă o suferință interpretată de diferiți autori ca o boală unitară [1] sau ca o asocieră a două boli – psoriazisului cutanat și artritei [1, 16].

Psoriazisul se întâlnește la aproximativ 2% din populația Europei și Americii de Nord [6], iar artrita se relevă la 6%-39% dintre psoriazici [6, 7]. Cercetări europene mai recente EuroPSO [3] au demonstrat că psoriazisul tegumentar evoluează cu artrită la 30% din bolnavi, iar în SUA – la 11%.

Artrita psoriazică produce leziuni articulare cronice și dereglări funcționale articulare cu costuri medicale și sociale semnificative și o rată sporită de morbiditate și mortalitate [6]. Ea evoluează cu modificări erozive și distructive articulare, ce se constată la aproximativ 40 – 60% din pacienți [6, 9]. Totuși, unele particularități clinice, în special ale variantelor clinice în contextul dependenței lor de starea

with PsA have at least one comorbidity, with up to 40% of patients having more than three comorbidities.

Purpose of the study. To evaluate the relationship of cardiovascular comorbid pathology with the clinical and laboratory characteristics of the evolution of psoriatic arthritis and quality of life to optimize patient management tactics.

Material and methods. In order to achieve the purpose and objectives of the study, a group of 92 patients with psoriatic arthritis was selected, established in accordance with the CASPAR diagnostic criteria (2006). The patients were treated in the rheumatology and arthrology departments of the Republican Clinical Hospital „Timofei Moșneaga,” and of the Municipal Clinical Hospital „Saint Trinity” in Chisinau during 2017-2019. In order to achieve the purpose and objectives of the research, type 1 cohort study (prospective study with retrospective components) is planned.

Results. In the study conducted by us in the 92 patients with PsA, different subjective and objective symptoms of heart damage were determined. This number does not include persons up to 18 years of age and after 60 years, with obesity (BMI > 25 kg/m²), diabetes mellitus type I or II, hypertension and ischemic heart disease developed up to the onset of the underlying disease, congenital dyslipidemia, congenital and rheumatic valvulopatii, decompensated cirrhosis of the liver, long-term treatment with glucocorticosteroids (>1 month) or > 1 mg/kg/body (for 2 weeks).

The most common pathology was hypertension with a frequency of 38% (35 out of 92). With an established diagnosis of coronary heart disease: exertion angina pectoris - at 5.4% (5 out of 92) and postinfarct atherosclerosis (CSPI) in 2.2% (2 out of 92) of patients, chronic heart failure (ICC) in 6.5% (6 out of 92) of patients. Combined cardiovascular pathology was observed in 16.3% (15 out of 92) of patients. Cerebrovascular disorders were detected in 3.3% (3 out of 92).

Conclusions. In patients with PsA of young and middle age, a high frequency of comorbid pathology was observed: in 60.9% of patients, more than one comorbid pathology was observed, with the highest frequency were recorded diseases of the musculoskeletal system (42.4%), cardiovascular (41.3%) and diseases of the digestive system (41.3%).

Keywords: psoriatic arthritis, comorbidities, cardiovascular pathology

Introduction

Psoriatic arthritis, also called psoriatic arthropathy, is a suffering interpreted by different authors as a unitary disease [1] or as an association of two diseases – skin psoriasis and arthritis [1, 16].

Psoriasis occurs in about 2% of the population of Europe and North America [6], and arthritis is revealed in 6%-39% of psoriatic patients [6, 7]. A recent European research EuroPSO [3] has shown that skin psoriasis evolves with arthritis in 30% of patients, and in the USA – in 11%.

Psoriatic arthritis produces chronic joint damage and functional joint disorders with significant medical and social costs and an increased rate of morbidity and mortality [6]. It evolves with erosive and destructive joint chang-

statusului imun și a predispoziției genetice, nu sunt elucidate definitiv.

Studiile au demonstrat că pacienții cu APs suferă de asemenea de comorbidități asociate, inclusiv bolile cardiovasculare, obezitatea și sindromul metabolic, diabetul, osteoporoza, boli maligne, boala hepatică non-alcoolică, depresia și anxietatea. Pentru a asigura un rezultat optim, identificarea acestor comorbidități este extrem de importantă.

Având în vedere faptul că atât psoriazisul cât și infarctul miocardic au fost asociate cu sindromul metabolic, e posibil că între ele să existe o legătură indirectă, deși perceperea psoriazisului ca pe un factor de risc cardiovascular a fost abia de curând propusă.

Boli cardiovasculare în artrita psoriazică

APs este asociată cu un risc crescut de a dezvolta BCV. O meta-analiză a 11 studii a constatat un risc crescut de BCV cu 43% la pacienții cu APs comparativ cu populația generală. [13] Riscurile morbidității pentru infarct miocardic și boli cerebrovasculare au fost crescute cu 68% și, respectiv, 22%. Acest risc crescut este parțial independent de factorii de risc tradiționali cardiovasculari, cum ar fi diabetul, dislipidemie și fumatul, susținând ideea că APs este un factor de risc independent pentru evenimentele CV [13, 14]. Într-un studiu din baza de date THIN din Marea Britanie, riscul de evenimente CV incidente în APs (HR 1.24, CI 95% 1.03-1.49) și psoriazis (HR 1.08, CI 95% 1.02-1.15) fără medicamente antireumatice care modifică boala (DMARD) a fost similar cu AR (HR 1.39, CI 95% 1.28-1.50) după ajustarea pentru vârstă, sex, un calendaristic și factori de risc tradiționali CV [3, 5]. Inflamația cronică joacă un rol în ateroscleroză, care este mecanismul de bază al BCV [2, 6]. Datele din studiile epidemiologice arată o asociere independentă între severitatea inflamației legate de APs și riscul de BCV. Markerii ai activității bolii, inclusiv poliartrita, dactilita, psoriazisul cutanat extins și indici inflamatori crescuți, au fost asociați cu evenimente clinice CV [7]. În plus, pacienții cu APs tind să prezinte semne de risc crescut pentru rupțura plăcii, iar amploarea plăcilor aterosclerotice a fost asociată cu activitatea bolii și indici inflamatori crescuți [7, 9]. Aceste constatări sugerează că gestionarea adecvată a BCV în APs ar trebui să abordeze atât factorii de risc tradiționali, cât și un control mai bun al inflamației.

Impactul terapiei APs asupra riscului CV

Efectele medicamentelor care sunt utilizate pentru tratamentul psoriazisului și APs asupra riscului de BCV sunt complexe. În timp ce unele medicamente pot avea un efect benefic asupra riscului de BCV prin suprimarea inflamației, altele, cum ar fi AINS și corticosteroizii, au fost asociate cu risc CV crescut în populația generală și în rândul pacienților reumatici [5]. Conceptul de suprimare a inflamației ca mijloc de reducere a riscului de BCV a fost testat la pacienții non-reumatici cu rezultate contradictorii. Două studii recente la pacienții cu risc crescut au prezentat o reducere a riscului de BCV cu inhibarea IL-1 (canakinumab) și colchicină comparativ cu placebo [4, 5]. Cu toate acestea, un alt studiu cu MTX a arătat rezultate negative [5]. La pacienții cu boli reumatice, cum ar fi APs, suprimarea inflamației este scopul principal al tratamentului, prin urmare nu este etic

es, which are found in about 40 to 60% of patients [6, 9]. However, some clinical peculiarities, especially of clinical variants in the context of their dependence on the state of immune status and genetic predisposition, are not definitively elucidated.

Studies have shown that patients with PsA also suffer from associated comorbidities, including cardiovascular disease, obesity and metabolic syndrome, diabetes, osteoporosis, malignant diseases, non-alcoholic liver disease, depression and anxiety. To ensure an optimal result, the identification of these comorbidities is extremely important.

Given that both psoriasis and myocardial infarction have been associated with metabolic syndrome, it is possible that there is an indirect link between them, although the perception of psoriasis as a cardiovascular risk factor has only recently been proposed.

Cardiovascular diseases in psoriatic arthritis

PsA is associated with an increased risk of developing cardiovascular diseases (CVD). A meta-analysis of 11 studies found an increased risk of CVD by 43% in patients with PsA compared to the general population [13]. The risks of morbidity for myocardial infarction and cerebrovascular diseases were increased by 68% and 22%, respectively. This increased risk is partly independent of traditional cardiovascular risk factors such as diabetes, dyslipidemia and smoking, supporting the idea that PsA is an independent risk factor for cardiovascular (CV) events [13, 14]. In a study in the THIN database in the UK, the risk of CV events incidents in PsA (HR 1.24, CI 95% 1.03-1.49) and psoriasis (HR 1.08, CI 95% 1.02-1.15) without antirheumatic drugs that alter the disease (DMARD) was similar to AR (HR 1.39, CI 95% 1.28-1.50) after the adjustment for age, sex, calendar year and traditional CV risk factors [3, 5]. Chronic inflammation plays a role in atherosclerosis, which is the basic mechanism of CVD [2, 6]. Data from epidemiological studies show an independent association between the severity of PsA-related inflammation and the risk of CVD. Markers of PsA disease activity, including polyarthritis, dactylitis, extensive skin psoriasis and increased inflammatory markers, have been associated with CV clinical events [7]. In addition, patients with PsA tend to have high-risk characteristics for plaque rupture, and the extent of atherosclerotic plaques has been associated with disease activity indices and inflammatory markers [7, 9]. These findings suggest that proper management of CVD in PsA should address both traditional risk factors and aim at better control of inflammation.

Impact of PsA therapies on CV risk

The effects of drugs that are used to treat psoriasis and PsA on the risk of CVD are complex. While some medications may have a beneficial effect on the risk of CVD by suppressing inflammation, others, such as NSAIDs and corticosteroids, have been associated with increased CV risk in the general population and among rheumatic patients [5]. The concept of inflammation suppression as a means of reducing the risk of CVD has been tested in non-rheumatic patients with conflicting results. Two recent studies in high-risk patients showed a reduction in the risk of CVD with inhibition of IL-1 (canakinumab) and colchicine com-

să se efectueze studii similare pentru a evalua pur și simplu efectul tratamentelor antireumatice împotriva placebo. Prin urmare, datele despre efectul medicamentelor antireumatice asupra riscului de BCV sunt limitate la studii observaționale sau studii randomizate pe termen scurt controlate cu placebo, care au evaluat rezultatele intermediare de către biomarkerii imagistici sau de laborator.

Există tot mai multe dovezi că tratamentul cu medicamente anti-TNF α este asociat cu un risc redus de a dezvolta BCV la pacienții cu psoriazis și APs, cu o reducere de aproximativ 30% a evenimentelor CV în rândul pacienților care utilizează anti-TNF α comparativ cu cei tratați cu DMARD non-biologice sau fototerapie [5, 15]. Acest efect protector poate fi mediat prin reducerea inflamației vasculare care poate duce în cele din urmă la inhibarea progresiei plăcii aterosclerotice în rândul pacienților cu APs tratați cu inhibitori ai TNF α [5, 15]. Sunt disponibile numai informații limitate cu privire la efectul altor DMARD biologice care vizează căile patogenice IL-23 și IL-17 asupra riscului de BCV la pacienții cu psoriazis. În pofida îngrijorărilor inițiale cu privire la creșterea riscului de BCV care a dus la întreruperea precoce a studiilor clinice cu briakinumab inhibitor al IL-12/23 [13], datele recente sprijină siguranța CV a acestei clase de preparate biologice. Într-un studiu randomizat controlat cu placebo, ustekinumab, inhibitor IL-12/23 a fost mai eficace decât placebo în reducerea inflamației vasculare aortice la pacienții cu psoriazis sever [15]. Un alt studiu arată că inhibarea IL-12/23 a dus la o îmbunătățire mai mare a funcției coronariene, arteriale și miocardice decât tratamentele de inhibare a TNF α sau cu ciclosporina la pacienții cu psoriazis [5]. Aceste îmbunătățiri ale rezultatelor surrogat ale BCV pot fi traduse printr-un risc mai mic de a dezvolta evenimente CV. Datele dintr-o metaanaliză a 38 de studii clinice randomizate bazate pe tratament biologic la pacienții cu psoriazis au arătat un risc general similar de apariție a evenimentelor CV între anti-TNF α și ustekinumab [5, 15]. În conformitate cu aceste constatări, datele observaționale din registrele pacienților și din bazele de date privind revendicările medicamentelor sugerează că riscul de a dezvolta evenimente CV este similar la pacienții care utilizează anti-TNF α și ustekinumab [15]. Există informații limitate despre riscul CV asociat claselor mai noi de medicamente. Secukinumab, un inhibitor al IL-17, a îmbunătățit rezerva de flux coronarian și tulpina ventriculară stângă în comparație cu MTX și ciclosporină, indicând un efect benefic general asupra funcției CV [15]. Datele de siguranță pe termen scurt din studiile clinice ale inhibitorilor IL-17 și IL-23 la pacienții cu psoriazis și APs nu prezintă nici o dovadă a riscului CV crescut, dar lipsesc încă date pe termen lung din lumea reală [13]. Totodată, există îngrijorări recente cu privire la riscul tromboembolic venos asociat cu inhibitorii Janus Kinase (JAK) la pacienții cu AR [11], iar datele de siguranță pe termen scurt din studiile clinice la pacienții cu APs nu sugerează un risc crescut de evenimente CV majore sau evenimente tromboembolice cu această clasă de medicamente [15]. Cu toate acestea, datele observaționale pe termen lung din lumea reală sunt necesare pentru a cuantifica cu exactitate riscul

compared to placebo [4, 5]. However, another study with MTX showed negative results [5]. In patients with rheumatic diseases such as PsA, suppression of inflammation is the main purpose of treatment; therefore, it is unethical to conduct similar studies to simply assess the effect of antirheumatic treatments against placebo. Therefore, data on the effect of antirheumatic drugs on the risk of CVD are limited to observational studies or short-term randomized trials controlled with placebo, which evaluated intermediate results by imaging or laboratory biomarkers.

There is growing evidence that treatment with anti-TNF α drugs is associated with a reduced risk of developing CVD in patients with psoriasis and PsA, with an approximately 30% reduction in CV events among patients using anti-TNF α compared to those treated with non-biological DMARD or phototherapy [5, 15]. This protective effect can be mediated by reducing vascular inflammation that can eventually lead to inhibition of the progression of atherosclerotic plaque among patients with PsA treated with TNF α inhibitors [5, 15]. Only limited information is available on the effect of other biological DMARD targeting the pathogenic pathways IL-23 and IL-17 on the risk of CVD in patients with psoriasis. Despite initial concerns about the increased risk of CVD that led to early discontinuation of clinical trials with IL-12/23 inhibitor briakinumab [13], recent data supports the CV safety of this class of biological preparations. In a randomized placebo-controlled trial, ustekinumab inhibitor IL-12/23 was more effective than placebo in reducing aortic vascular inflammation in patients with severe psoriasis [15]. Another study showed that inhibition of IL-12/23 resulted in a greater improvement in coronary, arterial and myocardial function than TNF α or cyclosporine inhibition treatments in patients with psoriasis [5]. These improvements in CVD surrogate outcomes can be translated into a lower risk of developing CV events. Data from a meta-analysis of 38 randomized clinical trials based on biological treatment in patients with psoriasis showed a similar overall risk of developing CV events between anti-TNF α and ustekinumab [5, 15]. According to these findings, observational data from patient registries and drug claims databases suggest that the risk of developing CV events is similar in patients using anti-TNF α and ustekinumab [15]. There is limited information about CV risk associated with newer classes of drugs. Secukinumab, an inhibitor of IL-17, improved the coronary flux reserve and left ventricular strain compared to MTX and cyclosporine, indicating an overall beneficial effect on CV function [15]. Short-term safety data from clinical trials of IL-17 and IL-23 inhibitors in patients with psoriasis and PsA show no evidence of increased CV risk, but long-term real-world data is still lacking. [13] Finally, there have been recent concerns about the venous thromboembolic risk associated with Janus Kinase inhibitors (JAK) in patients with rheumatoid arthritis (RA) [11], short-term safety data from clinical trials in patients with PsA does not suggest an increased risk of major CV events or thromboembolic events with this class of drugs [15]. However, real-world long-term observational data is needed to accurately quantify cv risk

CV în APs. În general, aceste date susțin siguranța și efectul cardioprotector potențial al inhibitorilor TNF și IL-12/23 la pacienții cu psoriazis. Informațiile despre clasele mai noi de preparate biologice așteaptă cercetări suplimentare.

Scopul studiului:

De a evalua relația comorbidităților cardiovasculare cu caracteristicile clinice și de laborator ale evoluției artritei psoriazice și calitatea vieții pentru a optimiza tactica managementului pacientului.

Material și metode

Pentru realizarea scopului și obiectivelor studiului, a fost selectat un lot de 92 pacienți, cu artrită psoriazică, stabilită în conformitate cu criteriile de diagnostic CASPAR (2006). Pacienții s-au aflat la tratament în secțiile de reumatologie și artrologie a IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga” și a IMSP Spitalului Clinic Municipal „Sfânta Treime” din Chișinău pe parcursul anilor 2017-2019. Pentru a realiza scopul și obiectivele cercetării este planificat studiu de cohortă de tip 1 (studiu prospectiv cu componente retrospective).

Pentru fiecare pacient s-au înregistrat datele demografice, determinarea datelor antropometrice (înălțimea, greutatea și indicele masei corporale sau indicele Quetelet), parametrilor hemodinamicii centrale – TAS, TAD, statutul de fumător, antecedentele personale și heredo-colaterale de boală cardiovasculară. Fiecare pacient a fost examinat conform unui chestionar, care a inclus întrebări referitor la modul de viață, prezența factorilor de risc, regimul alimentar, durata maladiei și starea subiectivă a pacientului. Măsurarea valorilor tensiunii arteriale a fost efectuată conform metodei standard. Cu ajutorul sfigmomanometrului s-a apreciat tensiunea arterială sistolică (TAS) și tensiunea arterială diastolică (TAD) în corespundere cu prima și a cincea fază a tonurilor Korotkoff, după o perioadă de repaus de 5-10 minute în poziție orizontală sau șezândă, măsurările efectuate cel puțin de 2 ori la ambele brațe.

Vârsta medie a pacienților cu APs a fost de 42,9±9,6 ani, durata medie a psoriazisului a fost de 11 (7; 25,8) ani, durata medie a APs a fost de 7 (2; 11,8) ani. Printre pacienții incluși în studiu s-au numărat 42 (45,7%) bărbați și 50 (54,3%) femei. Caracteristicile pacienților sunt prezentate în tabelul 1.

Un istoric familial pozitiv de psoriazis a fost depistat la 31 (33,7%) pacienți. La momentul includerii în studiu, 19 (20,6%) pacienți aveau dizabilități, dintre care 15 (16,3%) aveau dizabilități din cauza APs, iar 4 (4,3%) dintre pacienți aveau o boală generală.

Tratamentul pacienților cu APs a fost efectuat în conformitate cu recomandările Protocolului Clinic Național „Artrita psoriazică la adult” la momentul studiului. Distribuția pacienților conform medicației este prezentată în tabelul 2.

Distribuția pacienților după activitatea APs la calcularea indicelui DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis): cei mai mulți au avut activitate moderată (14-28) de 33 (42%), ridicată (>28) la 13 (16%) pacienți, scăzută (4-14) – 30 (38%), remisiune (<4) a fost observată la 3 (4%) pacienți.

in PsA. In general, these data support the safety and potential cardioprotective effect of TNF α and IL-12/23 inhibitors in patients with psoriasis. Information about newer classes of biological preparations is awaiting further research.

Purpose of the study:

To evaluate the relationship of cardiovascular comorbid pathology with the clinical and laboratory characteristics of the evolution of psoriatic arthritis and quality of life to optimize patient management tactics.

Material and methods

In order to achieve the purpose and objectives of the study, a group of 92 patients with psoriatic arthritis was selected, established in accordance with the CASPAR diagnostic criteria (2006). The patients were treated in the rheumatology and arthrology departments of the Republican Clinical Hospital „Timofei Moșneaga” and of the Municipal Clinical Hospital „Saint Trinity” in Chisinau during 2017-2019. In order to achieve the purpose and objectives of the research, type 1 cohort study (prospective study with retrospective components) was planned.

For each patient were recorded the demographic data, the determination of the anthropometric data (height, weight and body mass index or Quetelet index), the parameters of the central hemodynamics – SBP, TAD, the smoking status, the personal and heredo-collateral history of cardiovascular disease. Each patient was examined according to a questionnaire, which included questions about the way of life, the presence of risk factors, the diet, the duration of the disease and the subjective state of the patient. The measurement of blood pressure values was carried out according to the standard method. With the help of the sphygmomanometer, the systolic blood pressure (SBP) and the diastolic blood pressure (DBP) were assessed in accordance with the first and fifth phases of the Korotkoff tones, after a rest period of 5-10 minutes in a horizontal or sitting position, the measurements made at least 2 times in both arms.

The average age of patients with PsA was 42.9±9.6 years, the average duration of psoriasis was 11 (7; 25.8) years, the average duration of PsA was 7 (2; 11.8) years. Among the patients included in the study were 42 (45.7%) men and 50 (54.3%) women. Patient characteristics are shown in Table 1.

A positive family history of psoriasis was detected in 31 (33.7%) patients. At the time of inclusion in the study, 19 (20.6%) patients had disabilities, of which 15 (16.3%) had disabilities due to PsA, and 4 (4.3%) of patients had a general disease.

Treatment of patients with PsA was carried out in accordance with the recommendations of the National Clinical Protocol „Psoriatic arthritis in the adult” at the time of the study. The distribution of patients according to the medication is shown in Table 2.

Distribution of patients by activity of PsA when calculating the DAPSA index (Disease Activity in Psoriatic Arthritis): most had moderate activity (14-28) of 33 (42%), high (>28) in 13 (16%) patients, decreased (4-14) – 30 (38%), remission (<4) was observed in 3 (4%) patients.

Tabelul 1. Caracteristicile pacienților cu APs.**Table 1.** Characteristics of patients with PsA.

Index <i>Index</i>	Valorile <i>Values</i>
Bărbați, n (%) <i>Men, n (%)</i>	42 (45,7%)
Femei, n (%) <i>Women, n (%)</i>	50 (54,3%)
Vârsta, ani, M±SD, min-max <i>Age, Years, M±SD, min-max</i>	42,9±9,6, 22-60
Durata APs, ani, Me (25; 75) <i>Duration APs, Years, Me (25; 75)</i>	7 (2; 11,8)
DAPSA, Me (25; 75) <i>DAPSA, Me (25; 75)</i>	15,2 (10,2; 21,4)
Psoriazisul pielii, n (%) <i>Skin psoriasis, n (%)</i>	91 (98,9%)
Durata Ps, ani, Me (25; 75) <i>Duration of Ps, Years, Me (25; 75)</i>	11 (7; 25,8)
PASI, Me (25; 75) <i>PASI, Me (25; 75)</i>	3,8 (1,2; 9,6)
Onicodistrofie psoriazică, n (%) <i>Psoriatic onychodystrophy, n (%)</i>	26 (28,3%)
NAPSI, Me (25; 75) <i>NAPSI, Me (25; 75)</i>	24 (0; 69,8)
IMC, kg/m ² , M±SD <i>BMI, kg/m², M±SD</i>	27±4,7
CT, cm, Me (25; 75) <i>WC, cm, Me (25; 75)</i>	95 (82,8; 104)
CC, cm, Me (25; 75) <i>CC, cm, Me (25; 75)</i>	102,5 (95,3; 109,8)
CT/CC, Me (25; 75) <i>CT/CC, Me (25; 75)</i>	0,9 (0,8; 1)
NAD/14, Me (25; 75) <i>TJC/14, Me (25; 75)</i>	1 (0; 3)
NAT/14, Me (25; 75) <i>SJC/14, Me (25; 75)</i>	0 (0; 2)
hs-PCR, g/l, Me (25; 75) <i>hs-CRP, g/l, Me (25; 75)</i>	5,1 (2,2; 16,1)
VSH, mm/h, Me (25; 75) <i>ESR, mm/h, Me (25; 75)</i>	20 (11; 30)

Notă: M – media; SD – deviație standard; ME - margine de eroare; DAPSA - scorul de activitate a bolii în artrita psoriazică; PASI - Calculatorul indicelui de severitate a zonei psoriazisului; NAPSI - Indicele de severitate a psoriazisului unghiilor; IMC - Indicele de masa corporala; CT - circumferința taliei; CC - circumferința coapselor; NAD - numărul de articulații dureroase; NAT - numărul de articulații tumefiate; hsPCR - proteina C-reactivă cu sensibilitate înaltă; VSH - viteza de sedimentare a hematiilor.

Note: M – media; SD – standard deviation; ME – margin of error; DAPSA - Disease Activity in Psoriatic Arthritis Score; PASI - Psoriasis Area Severity Index Calculator; NAPSI - Nail Psoriasis Severity Index; BMI - Body mass index; WC - waist circumference; TC - thigh circumference; TJC - tender joints count; SJC - swollen joints count; hsCRP – high sensitive C-reactive protein; ESR - erythrocyte sedimentation rate.

Tabelul 2. Distribuția pacienților pe tipuri de medicație**Table 2.** Distribution of patients by type of medication

Medicația pacienților cu APs <i>Medication of patients with APs</i>	
DMARD:	
DMARDs:	
Metotrexat, n (%) <i>Methotrexate, n (%)</i>	52 (65,2%)
Sulfasalazină, n (%) <i>Sulfasalazine, n (%)</i>	4 (4,3%)
Metotrexat + Inhibitor al IL-6, n (%) <i>Methotrexate + Inhibitor IL-6, n (%)</i>	4 (4,3%)
Metotrexat + Sulfasalazină, n (%) <i>Methotrexate + Sulfasalazine, n (%)</i>	1 (1,1%)
Leflunomidă, n (%) <i>Leflunomide, n (%)</i>	2 (2,2%)
Inhibitori ai TNF-α <i>Inhibitor TNF-α</i>	1 (1,1%)
Fără DMARD <i>Without DMARD</i>	27 (29,3%)
Metotrexat + Inhibitori ai TNF-α <i>Methotrexate + Inhibitor TNF-α</i>	1 (1,1%)
Glucocorticoizi, n (%) <i>Glucocorticoids, n (%)</i>	16 (17,4%)
AINS, n (%) <i>NSAIDs, n (%)</i>	43 (46,7%)

Nota: DMARD - medicație antireumatica modificatoare de boală; TNF - factorul de necroză tumorală; IL - interleukina; AINS - antiinflamatoare non-steroidiene.

Note: DMARDs - Disease-modifying antirheumatic drugs; TNF - Tumor necrosis factor; IL - Interleukin; NSAIDs - Non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Distribuția pacienților în funcție de activitatea psoriazisului cutanat în calculul indicelui PASI a fost după cum urmează: remisiune - 7 (8%), ușoară - 57 (68%), medie - 9 (11%) severă - la 11 (13%) pacienți.

Conform metodelor clinice și instrumentale ale studiului, distribuția pacienților prin implicarea articulațiilor periferice și a coloanei vertebrale a fost următoarea: poliartrita a fost la 63 (68,5%) pacienți, oligoartrită - în 19 (20,7%), monoartrită - 10 (10,9%), manifestări axiale inclusiv sacroiliită - la 30 (32,6%) pacienți cu spondilită - la 23 de pacienți (25%), o combinație de sacroiliită și spondilită - la 13 pacienți (14,1%). Pacienții cu leziuni axiale izolate au fost absenți.

Rezultate

În rândul pacienților cu APs, patologia comorbidă (PC) a fost observată la 71 (77,2%) pacienți. Mai mult de o PC a fost observată la 60,9% (56 din 92) dintre pacienți. Frecvența pacienților fumători a fost de 31,5% (29 din 92) dintre bolnavi. Nu a existat nici o diferență în ceea ce privește numărul de PC între bărbați și femei ($p > 0,05$). Atunci când se compară numărul de PC din grupurile de pacienți cu artrită periferică izolată ($n = 52$) și combinația de artrită periferică cu leziuni axiale (sacroiliită și spondilită) ($n = 40$), nu s-au constatat diferențe statistice semnificative ($p > 0,05$) (în funcție de sexul și vârsta grupului au fost comparabile, $p > 0,05$). Structura PC a fost analizată la pacienții cu APs de vârstă tânără și medie (Figura 1).

S-a constatat că alte boli ale sistemului musculo-scheletic și ale țesutului conjunctiv care nu sunt asociate cu psoriazisul au fost observate la 42,4% (39 din 92) dintre pacienți, printre care guta a fost observată la 3,3% (3 din 92) dintre pacienți, OA - la 39,1% (36 din 92) dintre pacienți.

Pe locul al doilea, cu cea mai mare frecvență s-a plasat patologia cardiovasculară, depistată la 38 (41,3%) pacienți (Figura 2).

În studiul efectuat de către noi la cei 92 de pacienți cu APs au fost determinate diferite simptome subiective și obiective ale afectării cordului. Acest număr nu include persoanele în vârstă până la 18 și după 60 de ani, cu obezitate

The distribution of patients according to the activity of cutaneous psoriasis in the calculation of the PASI index was as follows: remission - 7 (8%), mild - 57 (68%), average - 9 (11%) severe - per 11 (13%) patients.

According to the clinical and instrumental methods of the study, the distribution of patients through the involvement of peripheral joints and spine was as follows: polyarthritis was in 63 (68,5%) patients, oligoarthritis - in 19 (20,7%), monoarthritis - 10 (10,9%), axial manifestations including sacroiliitis - in 30 (32,6%) patients with spondylitis - in 23 patients (25%), a combination of sacroiliitis and spondylitis - in 13 patients (14,1%). Patients with isolated axial lesions were absent.

Results

Among patients with PsA, comorbid pathology (CP) was observed in 71 (77.2%) patients. More than one CP was observed in 60.9% (56 out of 92) of patients. The frequency of smoking patients was 31.5% (29 out of 92) of patients. There was no difference in the number of CP between men and women ($p > 0,05$). When comparing the number of CPs in the groups of patients with isolated peripheral arthritis ($n = 52$) and the combination of peripheral arthritis with axial lesions (sacroiliitis and spondylitis) ($n = 40$), no statistically significant differences were found ($p > 0,05$) (depending on the sex and age of the group were comparable, $p > 0,05$). CP structure was analyzed in patients with young and middle age PsA (Figure 1).

It was found that other diseases of the musculoskeletal system and connective tissue not associated with psoriasis were observed in 42.4% (39 out of 92) of patients, among which gout was observed in 3.3% (3 out of 92) of patients, OA - in 39.1% (36 out of 92) of patients.

On the second place, with the highest frequency was placed the cardiovascular

In the study conducted by us in the 92 patients with PsA, different subjective and objective symptoms of heart damage were determined. This number does not include persons aged up to 18 and after 60 years, with obesity ($BMI > 25 \text{ kg/m}^2$), diabetes mellitus type I or II, hypertension and is-

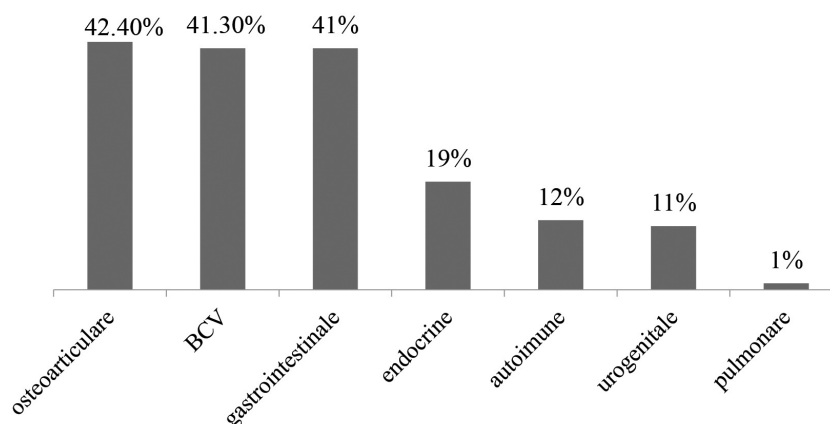


Fig. 1 Structura patologiei comorbide la pacienții cu APs.

Fig. 1 The structure of comorbid pathology in patients with APs.

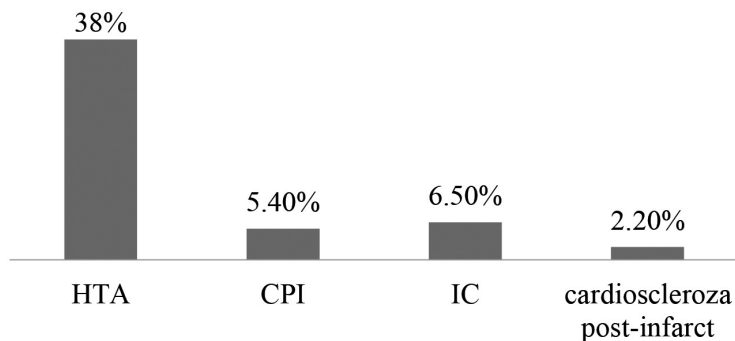


Fig. 2 Structura bolilor cardiovasculare la pacienții cu APs
Fig. 2 The structure of cardiovascular disease in patients with PsA

(IMC > 25 kg/m²), diabet zaharat tip I sau II, hipertensiune arterială și cardiopatie ischemică dezvoltate până la debutul maladiei de bază, dislipidemie congenitală, valvulopatii congenitale și reumatismale, ciroză hepatică decompensată, tratament de durată cu glucocorticosteroizi (> 1 lună) sau > 1 mg/kg/corp (timp de 2 săptămâni).

În grupul general de studiu, privind artrita psoriazică, acuzele bolnavilor se limitau doar la dureri sau senzații de disconfort în regiunea precardiacă (12 de pacienți), senzații de prăbușire (11 de pacienți), accese de palpații cardiace (7 de bolnavi), dispnee manifestată la efort fizic moderat și minim (la 11 de cazuri) și edeme periferice de geneză cardiacă la 4 bolnavi.

Cea mai frecventă patologie a fost hipertensiunea arterială cu o frecvență de 38% (35 din 92). Cu un diagnostic stabil de boală coronariană: angină pectorală de efort - la 5,4% (5 din 92) și cardioscleroză postinfarct (CSPI) la 2,2% (2 din 92) dintre pacienți, insuficiență cardiacă cronică (ICC) la 6,5% (6 din 92) dintre pacienți. Patologia cardiovasculară combinată a fost observată la 16,3% (15 din 92) dintre pacienți. Tulburări cerebrovasculare au fost depistate în 3,3% (3 din 92).

Modificările electrocardiografice depistate la pacienții cu APs, semnalează prezența unor afecțiuni de natură cardiovasculară în stadiu incipient sau avansat, fapt ce poate influența decisiv prognosticul bolii. Depistarea prin acest examen paraclinic de rutină a modificărilor apărute pe electrocardiogramă poate determina o atitudine terapeutică promptă și corectă pentru atenuarea tulburărilor de natură cardiovasculară, complicațiilor care pot deveni factori de risc agravanți în evoluția APs. Pornind de la aceste date am urmărit depistarea precoce a complicațiilor cardiovasculare la pacienții cu APs prin efectuarea unui examen paraclinic simplu, de rutină (electrocardiograma), cu stabilirea unor corelații între modificările electrocardiografice și tipul clinic-evolutiv, cât și de laborator, precum și între modificările electrocardiografice și mecanismele prin care APs determină afectarea cardiacă.

Pentru elucidarea cauzelor afecțiunilor cardiace, ne-am concentrat atenția pe prezența unei relații cronologice la apariția acestora cu dezvoltarea sindromului articular sau tegumentar sau acutizarea lor, diminuarea simptomelor cardiace și regresia acutizărilor sub tratamentul antiinflamator, excluzând alte boli asociate ale cordului.

În rezultatul studiului nostru la ECG au fost înregistrate

chemic heart disease developed up to the onset of the underlying disease, congenital dyslipidemia, congenital and rheumatic cardiopathy, decompensated cirrhosis of the liver, long-term treatment with glucocorticoids (> 1 month) or > 1 mg/kg/body (for 2 weeks).

In the general study group, regarding the psoriatic arthritis, the patients' complaints were limited only to pain or discomfort sensations in the precarious region (12 patients), sensations of collPsAe (11 patients), bouts of heart palpitations (7 patients), dyspnea manifested at moderate and minimal physical exertion (in 11 cases) and peripheral edema of cardiac genesis in 4 patients.

The most common pathology was hypertension with a frequency of 38% (35 out of 92). With an established diagnosis of coronary heart disease: exertion angina pectoris - at 5.4% (5 out of 92) and postinfarct cardiosclerosis (PICS) in 2.2% (2 out of 92) of patients, chronic heart failure (CHF) in 6.5% (6 out of 92) of patients. Combined cardiovascular pathology was observed in 16.3% (15 out of 92) of patients. Cerebrovascular disorders were detected in 3.3% (3 out of 92).

The electrocardiographic changes detected in patients with PsA, signal the presence of cardiovascular diseases in the early or advanced stage, which can decisively influence the prognosis of the disease. The detection through this routine paraclinical examination of the changes occurred on the electrocardiogram can determine a prompt and correct therapeutic attitude to alleviate cardiovascular disorders, complications that can become aggravating risk factors in the evolution of PsA. Starting from these data, we followed the early detection of cardiovascular complications in patients with PsA by performing a simple, routine paraclinical examination (electrocardiogram), with the establishment of correlations between electrocardiographic changes and clinical-evolutionary type, as well as laboratory, as well as between electrocardiographic changes and the mechanisms by which PsA determines cardiac damage.

In order to elucidate the causes of heart disease, we focused our attention on the presence of a chronological relationship when they appear with the development of joint or tegumentary syndrome or their aggravation, the diminishing of cardiac symptoms and the regression of exacerbations under anti-inflammatory treatment, excluding other associated heart diseases.

semne de tulburări de ritm și conducere, care au fost exprimate prin extrasistole supraventriculare (26% pacienți) și ventriculare (8% cazuri), tahicardie paroxistică (la 6% persoane), fibrilație atrială (8% bolnavi), tahicardia sinusală (10% pacienți), bradicardia sinusală (la 16% pacienți), bloc atrioventricular de gradul I și II (22% cazuri), bloc de ram drept al fasciculului Hiss (16% pacienți), bloc de ram stâng anterior (la 10% bolnavi), bloc complet de ram stâng al fasciculului Hiss (în 8 cazuri), CLC sindrom (la 4% persoane). Semne de hipertrofie ventriculară stângă s-au determinat la 50% din pacienți cu APs, ventriculului drept – la 34%, atriului stâng – la 26%, atriului drept – la 10%. S-au detectat, de asemenea, schimbări difuze miocardice prin dereglări de repolarizare (64%), prelungirea intervalului QT (18% bolnavi). Destul de frecvent (14% pacienți) s-a diagnosticat sindromul de repolarizare ventriculară precoce. Aceste date sunt relativ comparabile cu cele ale literaturii de specialitate.

Ecocardiografia este cea mai utilizată tehnică imagistică în practica clinică cardiologică, ea aducând informații utile referitoare la structura, funcția cardiacă și vasculară. În plus, această tehnică are influență directă asupra diagnosticului și managementului terapeutic al pacientului evaluat, putând dicta deciziile terapeutice, evalua răspunsul la terapia inițiată și nu în ultimul rând furniza date predictive privind evoluția pacientului. Avantajele pe care le prezintă ecocardiografia o recomandă ca tehnică imagistică de rutină pentru diagnosticarea și urmărirea majorității afecțiunilor cardiovasculare. Imagistica ecocardiografică bidimensională (2D) poate aprecia cu acuratețe dimensiunea cavităților cardiace și a vaselor magistrale, grosimea pereților, funcția ventriculară și anatomia valvulară. Tehnicile ecocardiografice Doppler aduc informații legate de viteza fluxului sanguin, presiunile intracardiace și caracteristicile hemodinamice, detectând și cuantificând astfel stenozele, regurgitățile și alte anomalii ale fluxurilor sangvine. Astfel, de-a lungul timpului, ecocardiografia a înlocuit multe alte tehnologii cu rol în stabilirea deciziilor clinice, dar și în aprecierea modificărilor structurale și funcționale ulterioare intervențiilor terapeutice.

Așadar, conform datelor literaturii, în APs are loc afectarea aparatului valvular cu posibilă formare a valvulopatiilor. Necesită de menționat, că în rezultatul studiului nostru, endocardita tranzitorie s-a confirmat la un pacient cu APs prin detectarea reducerii temporare a amplitudinii suflului diastolic la apex și în proiecția valvei mitrale, iar existența valvulitei la un alt bolnav cu astfel de boli s-a confirmat ecocardiografic prin disfuncție simultană a cuspelor valvei mitrale și dilatarea moderată a ventriculului stâng. La 21 de pacienți s-au identificat modificări ecografice sugestibile pentru valvulopatii, printre aceste persoane au fost 12 bărbați și 9 femei. În 2 cazuri s-a constatat insuficiență mitrală izolată, la 6 pacienți - insuficiența aortică izolată. Valvulopatie mitrală asociată s-a observat la 4 pacienți, valvulopatie combinată mitrală- aortică – în 9 cazuri. Valvulopatie mitrală asociată s-a detectat doar la femei, aortică – s-a întâlnit cu frecvență egală la bărbați și femei. Manifestările tegumentare la bolnavi cu valvulopatii au fost prezentate cu psoriazis vulgar limitat la 3 persoane, psoriazis vulgar diseminat – la

In the result of our study at ECG were recorded signs of rhythm and conduction disorders, which were expressed by supraventricular extrasystoles (26% patients) and ventricular (8% cases), paroxysmal tachycardia (in 6% people), atrial fibrillation (8% pts), sinus tachycardia (10% pts), sinus bradycardia (in 16% patients), atrioventricular block of I and II degree (22% cases), right ram block of the Hiss beam (16% pts), anterior left ram block (in 10% pts), complete block of left ram of the Hiss beam (in 8 cases), CLC syndrome (in 4% persons). Signs of left ventricular hypertrophy were determined in 50% of patients with PsA, right ventricle – at 34%, left atrium – at 26%, right atrium – at 10%. Diffuse myocardial changes were also detected by repolarization disorders (64%), QT prolongation (18% sick). Quite frequently (14% patients) the syndrome of early ventricular repolarization was diagnosed. These data are relatively comparable to those of the literature.

Echocardiography is the most used imaging technique in clinical cardiology practice, bringing useful information on the structure, cardiac and vascular function. In addition, this technique has a direct influence on the diagnosis and therapeutic management of the evaluated patient, being able to dictate the therapeutic decisions, evaluate the response to the initiated therapy, and finally yet importantly provide predictive data on the patient's evolution. The advantages of echocardiography recommend it as a routine imaging technique for diagnosing and tracking most cardiovascular diseases. Two-dimensional (2D) echocardiographic imaging can accurately assess the size of cardiac cavities and main vessels, wall thickness, ventricular function and valves anatomy. Doppler echocardiographic techniques bring information related to blood flow velocity, intracardiac pressures, and hemodynamic characteristics, thus detecting and quantifying stenosis, regurgitations, and other abnormalities of blood flows. Thus, over time, echocardiography has replaced many other technologies with a role in establishing clinical decisions, but also in assessing structural and functional changes after therapeutic interventions.

Therefore, according to the data of the literature, in PsA the damage of the valvular apparatus occurs with the possible formation of valve rheumatic disease. It should be noted that in the result of our study, transient endocarditis was confirmed in a patient with PsA by detecting temporary reduction of diastolic blast amplitude at the apex and in the projection of the mitral valve, and the existence of valvulitis in another patient with such nosology was confirmed echocardiographically by simultaneous dysfunction of the mitral valve cusp and moderate dilation of the left ventricle. In 21 patients were identified ultrasound changes suggestible for valvulopathy, among these people were 12 men and 9 women. In 2 cases, isolated mitral insufficiency was found, in 6 patients - isolated aortic insufficiency. Associated mitral valvulopathy was observed in 4 patients, combined mitral-aortic valvulopathy – in 9 cases. Associated mitral valvulopathy was detected only in women, aortic – it was encountered with equal frequency in men and women. The skin manifestations in patients with valvulopatii were presented with vulgar psoriasis limited to 3 people, dis-

10, psoriazis exsudativ - la 4 și psoriazis atipic, respectiv, la 2 cazuri.

Astfel, sindromul cardiac la bolnavi cu APs se caracterizează cu diversitatea manifestărilor sale și prezintă modificări în diferite structuri ale cordului și aortei. Afectarea miocardului decurge ca un tip de miocardită și cardiomiopatie, similară cu cea dilatativă. În cazurile rare pot fi depuneri în țesuturile cardiace a proteinei eozinofile ca una dintre localizările de amiloidoza reactivă generalizată. Miocardita este caracterizată prin simptome minore și, de obicei, nu duce la insuficiența cardiacă. Pericardita adezivă este mai frecventă la pacienții cu modificări marcate în scheletul axial. Acesta se corelează cu activitatea de laborator, prezența de manifestări sistemice, precum și alte simptome cardiace, și, mai ales, cu aortita. Deteriorarea aparatului valvular se exprimă în dezvoltarea afecțiunilor organice ale cordului. În APs există regurgitare aortică, valvulopatie combinată mitrală-aortică și stenoza mitrală. Insuficiența aortică la bolnavii cu psoriazis este mai frecventă în spondiloartrita anchilozantă și, ca regulă, este o consecință a maladiei de bază. Geneza valvulopatiilor mitrale-aortice sau valvulopatiilor mitrale asociate sunt probabil asociate cu cardita reumatismala, deși este dificil de a exclude posibilitatea că acestea pot fi rezultatul carditei psoriazice. Cel mai important stigmat al sindromului cardiac este aortita și deosebit de bine corelează cu sacroiliită și spondiloartrita psoriazică.

Pacienții cu artrita psoriazică, conform ultimilor opinii, dețin un risc crescut de morbiditate și mortalitate cardiovasculară, în particular prin boală coronariană [1, 2]. Conform părerii lui D. Gladman, subiecții cei mai vulnerabili sunt cei cu forme severe și active de artrită psoriazică [4]. În Republica Moldova, în structura mortalității generale a populației, maladiile cardiovasculare se situează pe primul loc, constituind 55,8% din numărul total de decese. În anul 2019 în Republica Moldova au fost înregistrați 444.977 bolnavi cu maladii ale aparatului circulator; (anul 2006 - 353.751). Incidența prin bolile aparatului circulator în anul 2019 a constituit 154,09 la 10.000 populație. Controlul factorilor tradiționali de risc cardiac contribuie, alături de controlul inflamației, la prevenirea evenimentelor cardiovasculare. Strategia riscului înalt presupune atât screening-ul populației generale pentru identificarea pacienților cu risc înalt de a dezvolta BCV cât și stabilirea strategiilor preventive recomandate pacienților cu risc CV crescut. Identificarea pacienților cu risc înalt este recomandat să se facă pe baza evaluării riscului CV global prin utilizarea diagramelor de risc SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), ce întrunesc și corelează datele statistice ale mai multor studii prospective europene mari, și permit predicția evenimentelor aterosclerotice fatale pe o perioadă de 10 ani. Factorii de risc luați în calcul sunt: sexul, vârsta, fumatul, tensiunea arterială sistolică, colesterolul total (CT) și regiunea geografică (Moldova făcând parte din populațiile cu risc înalt din Europa). Însă, măsurile de prevenție cardiovasculară, deși clar stabilite de ghidurile de practică medicală [6], sunt aplicate insuficient atât la nivelul populației generale [8], cât și în rândul pacienților afectați de APs [6, 16].

Astfel, noi ne-am propus să determinăm, în întregul lot de pacienți cu APs, prevalența factorilor tradiționali de risc

seminated vulgar psoriasis - in 10, exudative psoriasis - in 4 and atypical psoriasis, respectively, in 2 cases.

Thus, the cardiac syndrome in patients with PsA is characterized by the diversity of its manifestations and presents changes in different structures of the heart and aorta. The damage to the myocardium proceeds as a type of myocarditis and cardiomyopathy, similar to the dilated one. In rare cases there may be deposits in cardiac tissues of the eosinophilic protein as one of the localizations of generalized reactive amyloidosis. Myocarditis is characterized by minor symptoms and usually does not lead to heart failure. Adhesive pericarditis is more common in patients with marked changes in the axial skeleton. It correlates with laboratory activity, the presence of systemic manifestations, as well as other cardiac symptoms, and, especially, with aortitis. The deterioration of the valvular apparatus is expressed in the development of organic diseases of the heart.

In PsA there is aortic regurgitation, combined mitral-aortic valvulopathy and mitral stenosis. Aortic insufficiency in patients with psoriasis is more common in ankylosing spondylarthritis and, as a rule, is a consequence of the underlying disease. The genesis of mitral-aortic valvulopathy or associated mitral valvulopathy are probably associated with rheumatic carditis, although it is difficult to exclude the possibility that they may be the result of psoriatic carditis. The most important stigma of cardiac syndrome is aortitis and particularly well correlates with sacroiliitis and psoriatic spondylarthritis.

Patients with psoriatic arthritis, according to the latest opinions, have an increased risk of cardiovascular morbidity and mortality, particularly through coronary artery disease [1, 2]. According to D. Gladman, the most vulnerable subjects are those with severe and active forms of psoriatic arthritis [4]. In the Republic of Moldova, in the structure of the general mortality of the population, cardiovascular diseases are on the first place, constituting 55,8% of the total number of deaths. In 2019, 444,977 patients with diseases of the circulatory system were registered in the Republic of Moldova (2006 - 353,751). The incidence through diseases of the circulatory system in 2019 was 154.09 per 10,000 population. The control of traditional cardiac risk factors contributes, along with the control of inflammation, to the prevention of cardiovascular events. The high-risk strategy involves both the screening of the general population to identify patients at high risk of developing CVD and the establishment of preventive strategies recommended for patients with high CV risk. The identification of high-risk patients is recommended to be based on the global CV risk assessment by using SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) risk charts, which meet and correlate the statistical data of several large European prospective studies, and allow the prediction of fatal atherosclerotic events over a period of 10 years. The risk factors taken into account are: sex, age, smoking, systolic blood pressure, total cholesterol (CT) and geographical region (Moldova being part of high-risk populations in Europe). However, cardiovascular prevention measures, although clearly established by medical practice guide-

cardiovascular, nivelul riscului de deces cardiovascular la 10 ani și rata de tratament și control terapeutic al hipertensiunii arteriale (HTA) și al dislipidemieii. Astfel, pacienții cu risc înalt cardiovascular au fost considerați cei care îndeplinesc cel puțin una dintre condițiile: prezența bolii cardiovasculare organice, prezența diabetului zaharat (DZ) sau un risc cardiovascular de deces în următorii 10 ani de peste 5%. Estimarea acestui risc s-a făcut și pentru pacienții cu APs, dar fără diabet zaharat, pe baza tabelii SCORE, care ia în calcul vârsta și sexul, statutul de fumător, nivelul tensiunii arteriale și al colesterolului [3]. S-a utilizat varianta pentru populațiile cu risc cardiovascular înalt recomandată. În acord cu recomandările EULAR pentru artrite inflamatorii [3] și a Societății Internaționale de Psoriazis și Artrită Psoriazică [6], s-a folosit raportul dintre colesterolul total și HDL-colesterol și s-a multiplicat riscul cu 1,5 pentru pacienții cu APs care îndeplineau cel puțin două dintre următoarele condiții: durată lungă de evoluție a bolii, pozitivitate după HLA-B27 și manifestările extraarticulare. Factorii de risc cardiovasculari cel mai frecvent obiectivați la nivelul lotului studiat au fost dislipidemiile, HTA dezvoltată după 5 ani de la debutul bolii și obezitatea abdominală, la fel ca și HTA, apărută la 5 ani de maladie articulară de bază.

Din numărul total de persoane evaluate în cadrul screening-ului CV, pentru identificarea pacienților cu factori de risc cardiovasculari, după criteriul valorii tensiunii arteriale sistolice (TAS), persoanele examinate au fost distribuite în modul următor: cu TAS <130 mmHg – 10% și cu TAS 130-139 mmHg sunt 14%, persoane cu TAS 140-159 mmHg constituie 34%. Totodată au fost înregistrate următoarele valori sporite ale TAS: pacienți cu TAS 160-179 mmHg au constituit 24% și respectiv cu TAS ≥180mmHg constituie 18% din totalul bolnavilor evaluați. Conform analizei datelor valorilor tensiunii arteriale diastolice (TAD), persoanele examinate au fost distribuite în modul următor: bolnavi cu TAD < 85 mmHg constituie 10%, cu TAD 85-89 mmHg – 28%, cu TAD 90-99 mmHg – 44%, cu TAD 100-109 mmHg – 12% și respectiv cu TAD ≥110mmHg constituie 6% din totalul pacienților evaluați.

Conform rezultatelor analizei datelor colesterolului prezentate pentru fiecare pacient din grupul general de studiu cu APs rezultă că: 20% din bolnavi au prezentat valoarea colesterolului total < 5,0 mmol/l, 18% - valoarea colesterolului total 5,0-5,9 mmol/l, 54% de persoane - 6,0-6,9 mmol/l, 4% - 7,0-7,9 mmol/l și 4% - ≥ 8,0 mmol/l. Fiind solicitați să răspundă la întrebarea dacă urmează un tratament antihipertensiv, pacienții evaluați în cadrul screening-ului CV: 62% de persoane evaluate au menționat că nu au urmat niciodată tratament antihipertensiv, iar 38% în momentul evaluării urmau un tratament antihipertensiv.

Valorile riscului SCORE au fost calculate conform Diagramei riscului crescut SCORE EUROPA (riscul de BCV fatală la 10 ani în regiunile Europei cu risc înalt în funcție de sex, vârstă, tensiune arterială sistolică, colesterol total și fumat). În urma calculelor efectuate s-a constatat că: pacienții cu riscul SCORE <5,0% - constituie 20%, persoane cu riscul SCORE 5,0-9,9% - constituie 44%, bolnavi cu riscul SCORE

lines [6], are insufficiently applied both in the general population [8] and among patients affected by PsA [6, 16].

Therefore, we set out to determine, in the entire group of patients with PsA, the prevalence of traditional cardiovascular risk factors, the level of cardiovascular death risk at 10 years and the rate of treatment and therapeutic control of hypertension (HTN) and dyslipidemia. Thus, patients with high cardiovascular risk were considered those who meet at least one of the conditions: the presence of organic cardiovascular disease, the presence of diabetes mellitus (DM) or a cardiovascular risk of death in the next 10 years of over 5%. The estimation of this risk was also made for patients with PsA, but without diabetes mellitus, based on the SCORE table, which takes into account age and sex, smoking status, blood pressure and cholesterol levels [3]. The variant was used for populations with high cardiovascular risk recommended. In line with EULAR recommendations for inflammatory arthritis [3] and the International Society of Psoriasis and Psoriatic Arthritis [6], the ratio of total cholesterol to HDL-cholesterol was used and the risk was multiplied by 1,5 for patients with SPA who met at least two of the following conditions: long duration of disease evolution, positivity after HLA-B27 and extraarticular manifestations. The most frequently objectified cardiovascular risk factors at the level of the studied group were dyslipidemia, HTA developed after 5 years from the onset of the disease and abdominal obesity, as well as HTA, occurring at 5 years of basic joint disease.

Out of the total number of persons evaluated in the CV screening, in order to identify patients with cardiovascular risk factors, according to the criterion of systolic blood pressure value (SBP), the examined persons were distributed in the following way: with SBP <130 mmHg – 10% and with SBP 130-139 mmHg are 14%, people with SBP 140-159 mmHg constitute 34%. At the same time, the following increased values of SBP were registered: patients with SBP 160-179 mmHg constituted 24% and respectively with SBP ≥180mmHg constitute 18% of the total patients evaluated. According to the analysis of diastolic blood pressure (DBP) data, the examined persons were distributed in the following way: patients with DBP < 85 mmHg constitute 10%, with DBP 85-89 mmHg – 28%, with DBP 90-99 mmHg – 44%, with DBP 100-109 mmHg – 12% and with DBP ≥110mmHg constitute 6% of the total evaluated patients.

According to the results of the analysis of cholesterol data presented for each patient in the general study group with PsA, it results that: 20% of the patients presented the total cholesterol value < 5.0 mmol/l, 18% - the total cholesterol value 5.0-5.9 mmol/l, 54% of the patients presented the total cholesterol value < 5.0 mmol/l, 4% - 7.0-7.9 mmol/l and 4% - ≥ 8.0 mmol/l. Being asked to answer the question of whether they are undergoing antihypertensive treatment, the patients evaluated during the CV screening: 62% of the evaluated persons mentioned that they had never followed antihypertensive treatment, and 38% at the time of the evaluation were undergoing antihypertensive treatment.

The SCORE risk values were calculated according to the SCORE EUROPA High Risk Chart (the risk of fatal CVD

10,0-14,9% - constituie 28%, iar persoane cu riscul SCORE $\geq 15\%$ - constituie 8%.

Monitorizarea medicală frecventă necesară pacienților cu APs (mai ales celor cu forme înalt active de boală) constituie o oportunitate pentru detectarea și corectarea factorilor de risc cardiovasculari, îndeosebi la cei cu morbiditate și mortalitate cardiovasculară crescută.

Discuții

Pacienții cu APs de vârstă tânără și medie sunt o categorie specială de pacienți de vârstă activă, prin urmare, o evaluare în timp util a activității PC și APs și a calității vieții este primordială în gestionarea managementului acestor pacienți, având în vedere impactul semnificativ al APs asupra calității vieții pacienților.

Datele din literatura de specialitate privind evaluarea PC la pacienții cu APs de vârstă tânără și medie sunt limitate. În general, frecvența CP a fost comparabilă cu rezultatele studiilor anterioare, în ciuda faptului că vârsta medie a pacienților din aceste studii a fost mai mare.

În cadrul studiului, Lubrano et al. [81] (n=144, vârsta medie 56.6 ± 13.4), cel puțin 1 PC a fost observată la 104 (72,2%) pacienți cu APs, ceea ce a fost comparabil cu rezultatele studiului propriu (71 de pacienți, 77,2%), în ciuda vârstei mai înaintate a pacienților din acest studiu.

În structura PC a pacienților cu APs de vârstă medie și tânără au prevalat hipertensiunea arterială (38%), obezitatea (25%), boli gastrointestinale (41,3%), alte boli ale sistemului musculoscheletic care nu sunt asociate cu psoriazis (42,4%). În medie, aceste date au fost comparabile cu datele de metaanaliză publicate recent, în ciuda absenței segregării pe motive de vârstă. Incidența mai scăzută a patologiei gastrointestinale la pacienții de vârstă medie și tineri din studiu poate fi explicată prin vârsta mai tânără a pacienților pentru dezvoltarea acestui grup de boli. Incidența bolilor gastrointestinale a fost ridicată și comparabilă cu rezultatele unui studiu recent [4, 16], deși până în prezent, unele studii au demonstrat, în general, o scădere a incidenței leziunilor gastrointestinale (mai puțin de 5%) la pacienții cu boli reumatice în comparație cu populația generală [14, 15].

La evaluarea asocierii PC la pacienții cu APs cu calitatea vieții, s-a constatat că, odată cu creșterea numărului de afecțiuni comorbide la pacienții cu APs de vârstă tânără și mijlocie, starea generală de sănătate (scala chestionarului SF-36), funcționarea fizică (HAQ-DI) și calitatea vieții asociate cu PsA (PsaQoL, $p < 0,05$) s-au deteriorat.

La evaluarea diferențelor dintre grupuri în funcție de numărul de PC, s-a constatat că în grupul cu 2 PC și mai mult, pacienții erau mai în vârstă, aveau IMC, CC, CT, ridicați, fiind factori de risc pentru BCV.

Printre indicatorii clinici, numărul de articulații mari dure-roase a fost mai mare în grupul de pacienți cu 2 PC sau mai mult. În același grup, a existat un număr mai mare al entezitelor ($p < 0,01$), NAT ($p < 0,05$), NAD ($p < 0,01$), precum și un număr mai mare de articulații cu osteofite ($p < 0,01$), în timp ce nu au existat diferențe în activitatea de laborator (VSH, hs-PCR, $p > 0,05$). Aceste rezultate sugerează o creștere a entezitei și si-

at 10 years in the regions of Europe with high risk according to sex, age, systolic blood pressure, total cholesterol and smoking). As a result of the calculations performed, it was found that: patients with the risk score $< 5,0\%$ - constitute 20%, persons with risk SCORE 5,0-9,9% - constitute 44%, patients with risk SCORE 10,0-14,9% - constitute 28%, and persons with risk SCORE $\geq 15\%$ - constitute 8%.

The frequent medical checks required for patients with SPA (especially those with highly active forms of the disease) are an opportunity that should not be missed for the detection and correction of cardiovascular risk factors in this subpopulation with increased morbidity and cardiovascular mortality.

Discussions

Patients with PsA of young and middle age are a special category of patients of working age, therefore, a timely evaluation of CP and PsA activity and quality of life is paramount in the management of these patients, given the significant impact of PsA on the quality of life of patients.

Data from the literature on CP evaluation in patients with young and middle age PsA are limited. Overall, CP frequency was comparable to the results of previous studies, despite the fact that the average age of patients in these studies was higher.

In the study, Lubrano et al. [81] (n=144, average age 56.6 ± 13.4), at least 1 CP was observed in 104 (72.2%) patients with PsA, which was comparable to the results of their study (71 patients, 77.2%), despite the older age of patients in this study.

In the CP structure of patients with medium and young age PsA prevailed hypertension (38%), obesity (25%), gastrointestinal diseases (41,3%), other diseases of the musculoskeletal system not associated with psoriasis (42,4%). On average, these data were comparable to recently published meta-analysis data, despite the absence of age segregation. The lower incidence of cardiovascular pathology in middle-aged and young patients in the study can be explained by the younger age of patients for the development of this group of diseases. The incidence of cardiovascular disease was high and comparable to the results of a recent study [4, 16], although to date, some studies have generally shown a decrease in the incidence of cardiovascular lesions (less than 5%) in patients with rheumatic diseases compared to the general population [14, 15].

When evaluating the association of CP in patients with SPA with quality of life, it was found that with the increase in the number of comorbid conditions in patients with young and middle-aged PsA, the general state of health (SF-36 questionnaire scale), physical functioning (HAQ-DI) and the quality of life associated with PsA (PsaQoL, $p < 0,05$) deteriorated.

When evaluating the differences between the groups according to the number of CP, it was found that in the group with 2 CP and more, the patients were older, had BMI, CC, CT, lifted, being risk factors for CVD.

Among the clinical indicators, the number of large painful joints was higher in the group of patients with 2 CP or more. In the same group, there was a greater number of enthesitis

novitei subclinice, cu o creștere a numărului de PC și a numărului de articulații cu osteofite care cresc odată cu vârsta.

Concluzii

La pacienții cu APs de vârstă tânără și mijlocie, s-a observat o frecvență ridicată a patologiei comorbide: la 60,9% dintre pacienți, s-a observat mai mult de o patologie comorbida, cu cea mai mare frecvență s-au înregistrat boli ale sistemului musculo-scheletal (42,4%), cardiovascular (41,3%) și boli ale sistemului digestiv (41,3%). Datorită frecvenței înalte a patologiei comorbide în APs la vârsta tânără și medie (60,9%), managementul pacienților trebuie efectuat de un reumatolog și internist împreună cu medici de specialități conexe pentru diagnosticarea și tratamentul la timp util al bolilor comorbide.

Conflict de interese

Nimic de declarat

($p < 0.01$), NAT ($p < 0.05$), NAD ($p < 0.01$), as well as a greater number of joints with osteophytes ($p < 0.01$), while there were no differences in laboratory work (ESR, hs-PCR, $p > 0.05$). These results suggest an increase in enthesitis and subclinical synovitis, with an increase in the number of CP and the number of joints with osteophytes that increase with age.

Conclusions

In patients with PsA of young and middle age, a high frequency of comorbid pathology was observed: in 60.9% of patients, more than one comorbid pathology was observed, with the highest frequency were recorded diseases of the musculoskeletal system (42.4%), cardiovascular (41.3%) and diseases of the digestive system (41.3%). Due to the high frequency of comorbid pathology in PsA at young and medium age (60.9%), patient management should be carried out by a rheumatologist and internist together with doctors of related specialties for the timely diagnosis and treatment of comorbid diseases.

Declaration of conflict of interests

Nothing to declare

Referințe / references

- Groppa L., Popa S., Rotaru L. *et al.* Reumatologie și nefrologie. Manual. Lexon Prim, Chișinău, 2018. 462 p.
- Protocolul Clinic Național „Artrita psoriazică la adult”, PCN-295; 2018, pag 3 - 25
- Gossec L, de Wit M, Kiltz U, *et al.* A patient-derived and patient-reported outcome measure for assessing psoriatic arthritis: elaboration and preliminary validation of the Psoriatic Arthritis Impact of Disease (PsAID) questionnaire, a 13-country EULAR initiative. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1012-9
- Taylor W, Gladman D, Helliwell P, *et al.* Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006;54:2665-73
- Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease PJ, Helliwell P, Boehncke WH, *et al.* Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019 Sep;68(9):1387-94
- Taylor WJ. Impact of psoriatic arthritis on the patient: through the lens of the WHO international classification of functioning, health, and disability. *Curr Rheumatol Rep*. 2021;14:369-374
- Kalyoncu U, Ogdie A, Campbell W, *et al.* Systematic literature review of domains assessed in psoriatic arthritis to inform the update of the psoriatic arthritis core domain set. *RMD Open*. 2016;2:e000217
- World Health Organization. International Classification of Functioning, disability and health (ICF) [Internet]; [cited 2017 Dec 2]. Available from: www.who.int/classifications/icf/en/
- Cieza A, Brockow T, Ewert T, Amman E, Kollerits B, Chatterji S. Linking health-status measurements to the international classification of functioning, disability and health. *J Rehabil Med*. 2002;34:205-10
- Cieza A, Geyh S, Chatterji S, Kostanjsek N, Ustün B, Stucki G. ICF linking rules: an update based on lessons learned. *J Rehabil Med*. 2020;37:212-8
- Stucki G, Cieza A, Geyh S, Battistella L, Lloyd J, Symmons D, *et al.* ICF Core Sets for rheumatoid arthritis. *J Rehabil Med*. 2020;44 Suppl:87-93
- Boonen A, Braun J, van der Horst Bruinsma IE, Huang F, Maksymowych W, Kostanjsek N, *et al.* ASAS/WHO ICF Core Sets for ankylosing spondylitis (AS): how to classify the impact of AS on functioning and health. *Ann Rheum Dis*. 2019;69:102-7
- Ewert T, Fuessl M, Cieza A, Andersen C, Chatterji S, Kostanjsek N, *et al.* Identification of the most common patient problems in patients with chronic conditions using the ICF checklist. *J Rehabil Med*. 2014;44 Suppl:22-9.
- van Echteld I, Cieza A, Boonen A, Stucki G, Zochling J, Braun J, *et al.* Identification of the most common problems by patients with ankylosing spondylitis using the international classification of functioning, disability and health. *J Rheumatol*. 2017;33:2475-83.
- Pariser D, Schenkel B, Carter C, Farahi K, Brown TM, Ellis CN; Psoriasis Patient Interview Study Group. A multicenter, non-interventional study to evaluate patient reported experiences of living with psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2016;27:19-26.
- Feldman SR, Malakouti M, Koo JY. Social impact of the burden of psoriasis: effects on patients and practice. *Dermatol Online J*. 2014;20(8).

ARTICOL DE CERCETARE

RESEARCH ARTICLE

Impactul trigger al *Chlamydia trachomatis* în diverse tipuri de spondiloartrite seronegative

Trigger impact of *Chlamydia trachomatis* on various types of seronegative spondyloarthritis

Lia Chişlari^{1*}, Liliana Groppa^{1,2}, Eugeniu Russu¹, Victor Cazac^{1,2}, Larisa Rotaru^{1,2}

Lia Chişlari^{1*}, Liliana Groppa^{1,2}, Eugeniu Russu¹, Victor Cazac^{1,2}, Larisa Rotaru^{1,2}

¹Departamentul de Medicină Internă Disciplina de reumatologie și nefrologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

¹Discipline of Internal Medicine, Department of rheumatology and nephrology, „Nicolae Testemițanu” State University of Medicine and Pharmacy, Republic of Moldova.

²Laboratorul de reumatologie, Spitalul Clinic Republican „Timofei Moşneaga”

²Rheumatology laboratory, „Timofei Moşneaga” Republican Clinical Hospital

Data primirii manuscrisului: 04.03.2022

Manuscript received on: 04.03.2022

Data acceptării spre publicare: 14.03.2022

Accepted for publication: 14.03.2022

Autor corespondent

Chişlari Lia, dr. şt. med., conf. univ.

Departamentul de Medicină Internă Disciplina de reumatologie și nefrologie,

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

str. N. Testemițanu 29, MD-2025, Chişinău, Republica Moldova

e-mail: lia.chislari@usmf.md

Corresponding author:

Chişlari Lia, PhD, associate professor

Discipline of Internal Medicine, Department of rheumatology and nephrology,

„Nicolae Testemițanu” State University of Medicine and Pharmacy, Republic of Moldova.

29 N. Testemițanu, MD-2025, Chisinau, Republic of Moldova

e-mail: lia.chislari@usmf.md

Titlu scurt: Impactul trigger al *Chlamydia trachomatis* în diverse tipuri de spondiloartrite seronegative

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Până în prezent, nu au fost elucidate pe deplin manifestările clinice, modificările parametrilor de laborator și rezultatele examinărilor instrumentale ale articulațiilor și coloanei vertebrale în spondiloartritele seronegative axiale (aSpA) cu rol trigger de *Chlamydia trachomatis*. Problemele terapiei antibacteriene și terapiei antiinflamatorii ale maladiilor articulațiilor și coloanei vertebrale asociate sau induse de infecția cu *Chlamydia trachomatis* rămân neexplorate până la capăt.

Ipoteza de cercetare

Constă în identificarea particularităților manifestărilor clinice, diagnosticului și evoluției spondiloartritelor seronegative asociate infecției cu *Chlamydia trachomatis*.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

SpA asociată cu infecția cu *Chlamydia trachomatis* are manifestări clinice, de laborator și instrumentale mai exprimate atât în debutul, cât și în stadiul avansat al bolii.

Short title: Trigger impact of *Chlamydia trachomatis* on various types of spondyloarthritis

What is not known yet, about the topic

Until now is not known clinical manifestations, changes in laboratory data and the results of instrumental examinations of joints and spine in axial seronegative spondyloarthritis (aSpA) with a trigger role of *Chlamydia trachomatis* have not been fully elucidated. The issues regarding antibacterial therapy and anti-inflammatory drugs in diseases of the joints and spine associated or induced by *Chlamydia trachomatis* are not still fully explored.

Research hypothesis

To evaluate complex of clinical manifestations features, diagnosis and evolution of seronegative spondyloarthritis associated with *Chlamydia trachomatis* infection.

Article's added novelty on this scientific topic

SpA associated with *Chlamydia trachomatis* infection has more expressed clinical, laboratory and instrumental manifestations both at the onset and in the advanced stage of the disease.

Rezumat

Introducere. Până în prezent, nu au fost elucidate pe deplin manifestările clinice, modificările parametrilor de laborator și rezultatele examinărilor instrumentale ale articulațiilor și coloanei vertebrale în spondiloartritele seronegative axiale (aSpA) cu rol trigger de *Chlamydia trachomatis*.

Scopul studiului: identificarea particularităților manifestărilor clinice, diagnosticului și evoluției spondiloartritelor seronegative asociate infecției cu *Chlamydia trachomatis*.

Obiective studiului: Compararea manifestărilor clinice, modificărilor parametrilor de laborator, rezultatelor examinărilor instrumentale ale articulațiilor și coloanei vertebrale în spondiloartrita seronegativă forma axială, periferică și mixtă. De a aprecia semnificația *Chlamydiei trachomatis* în dezvoltarea SpA prin detectarea prezenței ADN-ului agentului patogen utilizând reacția în lanț a polimerazei 2 (PCR) în timp real și prin metoda de amplificare izotermă a acizilor nucleici NASBA-PCR (Nucleic Acid) amplificare bazată pe secvență.

Material și metode. În perioada anilor 2015-2021, au fost examinați 138 de pacienți cu SpA în cadrul IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”. *Chlamydia trachomatis* sub formă de monoinfecție a fost detectată la 87 (6,3%) pacienți, dintre care 52 (59,8%) femei și 35 (40,2%) bărbați.

Rezultate. Rezultatele diagnosticului infecției cu *Chlamydia trachomatis* la pacienții cu artrită: Infecția cu *Chlamydia trachomatis* a fost detectată la 78 (89,7%) din 87 de pacienți examinați prin PCR și în 9 (10,3%) cazuri prin ELISA. Forma periferică debutează în principal cu inflamarea articulațiilor extremităților inferioare (81,8%), dintre care articulațiile genunchiului sunt implicate în principal în procesul patologic (63,6%). SpA forma axială asociată cu infecția cu *Chlamydia trachomatis* apare în principal la bărbați tineri (85,7%). La mai mult de jumătate dintre pacienți, articulațiile mari sunt implicate în procesul patologic (58,8%), îndeosebi extremitățile inferioare. Varianta axială a SpA poate începe cu o leziune în orice sector a coloanei vertebrale.

Discuții. SpA asociată cu infecția cu *Chlamydia trachomatis* are manifestări clinice, de laborator și instrumentale mai exprimate atât în debutul, cât și în stadiul avansat al bolii.

Cuvinte cheie: *Chlamydia trachomatis*, spondiloartrită seronegativă, spondiloartrită axială.

Introducere

La sfârșitul secolului XX - începutul secolului XXI, rezultatele mai multor studii științifice efectuate în Europa și America de Nord au demonstrat că *Chlamydia trachomatis* este un agent trigger al artritei reactive (ReA), spondiloartritelor seronegative (SpA) cu posibil rol important în oligoartrita seronegativă nediferențiată, sindromului de monoartrită nediferențiată și a artritei reumatoide (RA) [2, 4, 9]. Până în prezent, nu au fost elucidate pe deplin manifestările clinice, modificările parametrilor de laborator și rezultatele examinărilor instrumentale ale articulațiilor și

Abstract

Introduction. To date, clinical manifestations, laboratory changes and the results of instrumental examinations of the joints and spine in axial seronegative spondyloarthritis (aSpA) caused by *Chlamydia trachomatis* have not been fully elucidated.

Purpose of the study: evaluation of clinical manifestations features, diagnosis, and evolution of seronegative spondyloarthritis associated with *Chlamydia trachomatis* infection.

Objectives of the study: To compare clinical manifestations, changes in laboratory parameters, results of instrumental examinations of the joints and spine in seronegative spondyloarthritis, the axial, peripheral, and mixed form. To appreciate the significance of *Chlamydia trachomatis* in the development of SpA by detecting the presence of DNA using the polymerase chain reaction (PCR) in real time and by isothermal amplification of NASBA-PCR (Nucleic acid sequence-based amplification).

Material and methods. During 2015-2021 were examined 138 patients with SpA hospitalized in the Republican Clinical Hospital „Timofei Moșneaga”. *Chlamydia trachomatis* in the form of mono-infection was detected in 87 (6.3%) patients, of which 52 (59.8%) were women and 35 (40.2%) men.

Results. The results of the diagnosis of *Chlamydia trachomatis* infection in patients with arthritis: *Chlamydia trachomatis* infection was detected in 78 (89.7%) out of 87 patients examined by PCR, and in 9 (10.3%) cases by ELISA. The peripheral form begins mainly with inflammation of the joints of the lower extremities (81.8%), of which the knee joints are mainly involved in the pathological process (63.6%). SpA axial form associated with *Chlamydia trachomatis* infection occurs mainly in young men (85.7%). In more than half of the patients, large joints participate in the pathological process (58.8%), especially the lower extremities. The axial variant of the SpA can begin with an injury in any part of the spine.

Discussions. SpA associated with *Chlamydia trachomatis* infection has more expressed clinical, laboratory and instrumental manifestations both in the onset and in the advanced stage of the disease.

Key words: *Chlamydia trachomatis*, seronegative spondyloarthritis, axial spondyloarthritis.

Introduction

At the end of the 20th century - the beginning of the 21st century, the results of several scientific studies conducted in Europe and North America proved that *Chlamydia trachomatis* is a trigger agent of reactive arthritis (ReA), seronegative spondyloarthritis (SpA) with a possible important role in undifferentiated seronegative oligoarthritis, undifferentiated monoarthritis syndrome and rheumatoid arthritis (RA) [2, 4, 9]. To date, clinical manifestations, changes in laboratory data and the results of instrumental examinations of joints and spine in axial seronegative spondyloar-

coloanei vertebrale în spondiloartritele seronegative axiale (aSpA) cu rol trigger de *Chlamydia trachomatis*. Problemele terapiei antibacteriene și terapiei antiinflamatorii ale maladiilor articulațiilor și coloanei vertebrale asociate sau induse de infecția cu *Chlamydia trachomatis* rămân neexplorate până la capăt [1, 6, 7].

Scopul studiului: identificarea particularităților manifestărilor clinice, diagnosticului și evoluției spondiloartritelor seronegative asociate infecției cu *Chlamydia trachomatis*.

Obiective studiului:

1. Compararea manifestărilor clinice, modificărilor parametrilor de laborator, rezultatelor examinărilor instrumentale ale articulațiilor și coloanei vertebrale în spondiloartrita seronegativă forma axială, periferică și mixtă.

2. De a aprecia semnificația *Chlamydiei trachomatis* în dezvoltarea SpA prin detectarea prezenței ADN-ului agentului patogen utilizând reacția în lanț a polimerazei 2 (PCR) în timp real și prin metoda de amplificare izotermă a acizilor nucleici NASBA-PCR (Nucleic Acid) amplificare bazată pe secvență.

Material și metode

În perioada anilor 2015-2021, au fost examinați 138 de pacienți cu SpA în cadrul IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”. *Chlamydia trachomatis* sub formă de monoinfecție a fost detectată la 87 (63%) pacienți, dintre care 52 (59,8%) femei și 35 (40,2%) bărbați. 21 de pacienții cu SpA au fost fără infecții concomitente și 30 de pacienți au fost depistați cu 2 și mai multe infecții concomitente.

Durata medie a sindromului articular la toți cei 108 de pacienți înainte de înrolarea în studiu a fost de 2,0 (0,5-4,0) ani. În funcție de diagnosticul stabilit, pacienții lotului de studiu au fost împărțiți în 4 subgrupe. Pentru a identifica particularitățile manifestărilor clinice, modificărilor parametrilor de laborator și rezultatelor examenelor instrumentale ale articulațiilor și coloanei vertebrale la pacienții cu SpA asociată cu infecția cu *Chlamydia trachomatis* s-au format 4 grupuri de comparație. Primul grup a inclus 34 de pacienți cu SpA forma periferică asociată cu infecția cu *Chlamydia trachomatis*, al doilea grup - 21 de pacienți cu SpA forma axială asociat cu infecția cu *Chlamydia trachomatis*, al treilea grup - 21 de pacienți cu SpA fără infecții concomitente și al 4-lea grup - 32 de pacienți cu SpA forma mixtă asociată cu infecție cu *Chlamydia trachomatis*.

Grupurile de studiu erau identice în ceea ce privește sexul, vârsta și durata bolii. Examinarea clinică a pacienților a inclus colectarea acuzelor, anamnezei, măsurarea temperaturii corporale cu un termometru electronic, examinarea organelor și sistemelor, determinarea severității sindromului dureros și a activității bolii folosind o scală vizuală analogă (VAS) în mm, numărul de articulații dureroase (NAD) și numărul de articulații tumefiate (NAT) conform metodei 66/68, identificarea deformărilor articulare, precum și modificările țesuturilor periarticulare (entezopatii, bursite, tendinite și tenosinovite).

Stabilirea diagnosticului a fost efectuată utilizând criteriile New York și ASSAS [11, 13, 14]. Metodele de cercetare

thritis (aSpA) with a trigger role of *Chlamydia trachomatis* have not been fully elucidated. The issues regarding antibacterial therapy and anti-inflammatory drugs in diseases of the joints and spine associated or induced by *Chlamydia trachomatis* are not still fully explored [1, 6, 7].

Purpose of the study: evaluation of clinical manifestations features, diagnosis, and evolution of seronegative spondyloarthritis associated with *Chlamydia trachomatis* infection.

Objectives of the study:

1. To compare clinical manifestations, changes in laboratory parameters, results of instrumental examinations of the joints and spine in seronegative spondyloarthritis, the axial, peripheral, and mixed form.

2. To appreciate the significance of *Chlamydia trachomatis* in the development of SpA by detecting the presence of DNA using the polymerase chain reaction (PCR) in real time and by isothermal amplification of NASBA-PCR (Nucleic acid sequence-based amplification).

Material and methods

During the years 2015-2021, there were examined 138 patients with SpA at the „Timofei Moșneaga” Republican Clinical Hospital. *Chlamydia trachomatis* in the form of monoinfection was detected in 87 (63%) patients, of which 52 (59.8%) were women and 35 (40.2%) men. In 21 patients with SpA no concomitant infections were detected, while 30 patients had 2 and more concomitant infections.

The average duration of articular syndrome in all 108 patients before enrollment in the study was 2,0 (0,5-4,0) years. Depending on the diagnosis, the patients of the study group were divided into 4 subgroups. In order to identify the features of clinical manifestations, changes in laboratory parameters and the results of instrumental examinations of the joints and spine in patients with SpA associated with *Chlamydia trachomatis* infection, 4 comparison groups were created. The first group included 34 patients with peripheral SpA associated with *Chlamydia trachomatis* infection, the second group - 21 patients with axial SpA associated with *Chlamydia trachomatis* infection, the third group - 21 patients with SpA without concomitant infections and the 4th group - 32 patients with mixed form SpA associated with *Chlamydia trachomatis* infection.

The study groups were identical in terms of gender, age and duration of the disease. Clinical examination of patients included the collection of complaints, history, measurement of body temperature with an electronic thermometer, examination of organs and systems, evaluation of the severity of pain and disease activity using an analog visual scale (VAS) in mm, number of painful joints (NAD) and number of swollen joints (NAT) according to method 66/68, identification of joint deformities, as well as changes in periarticular tissues (enthesopathies, bursitis, tendinitis and tenosynovitis).

The diagnosis was carried out using the New York and ASAS criteria [11, 13, 14]. Laboratory research methods included a complete blood count, biochemical tests with the determination of total proteins, glucose, total cholesterol,

de laborator au inclus o hemoleucogramă completă, teste biochimice cu determinarea proteinelor totale, glucozei, colesterolului total, alanin aminotransferazei, aspartat aminotransferazei, acidului uric, ureei, creatininei, proteinei C reactive (CRP), antistreptolizină-O și factorului reumatoid (RF), analiza generală a urinei, urocultura, determinarea antigenului HLA-B27. După examinarea pacienților și obținerea rezultatelor datelor de laborator, s-a calculat indicele de activitate a bolii: Indicele BASDAI [12].

Diagnosticul infecției cu *Chlamydia trachomatis* a fost efectuat prin următoarele metode: (1) a fost efectuată detectarea ADN-ului agentului patogen prin răzuirea epiteliului din uretră sau canalul cervical. (2) Determinarea anticorpilor specifici IgM, IgA, IgG în serul sanguin prin metoda imunoanaliza enzimatică (ELISA). Detectarea titrelor de diagnostic IgM și IgG, precum și IgA au confirmat prezența infecției cu *Chlamydia trachomatis*. În plus, în biomaterialul pacienților cu boli inflamatorii ale articulațiilor și coloanei vertebrale, a fost utilizată PCR în timp real pentru a identifica fragmente de ARN ribozomal 16S (ARNr) al agentului patogen, indicând persistența acestuia [3, 5, 8].

ADN-ul la *Trichomonas vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* a fost determinat prin PCR în timp real.

Agenții patogeni artritogeni ai infecțiilor intestinale (*Yersinia*, *Shigella*, *Salmonella*) au fost excluși prin testarea serului sanguin al pacienților pentru prezența anticorpilor la aceste microorganisme [10]. Confirmarea diagnosticului, clarificarea stadiului bolii și determinarea implicării organelor interne în procesul patologic a fost efectuată folosind metode instrumentale: radiografia articulațiilor și coloanei vertebrale afectate, tomografie computerizată, rezonanță magnetică, examinare cu ultrasunete a articulațiilor și a organelor interne, electrocardiografie.

Pentru procesarea datelor obținute, s-a utilizat programul STATISTICA 10.0. Normalitatea distribuției trăsăturilor cantitative a fost evaluată prin metoda Kolmogorov – Smirnov. Rezultatele caracteristicilor distribuite normal au fost prezentate ca valori medii (M) și eroare standard a mediei aritmetice (m). Compararea valorilor medii ale unor astfel de parametri în două grupuri independente a fost efectuată folosind testul t Student nepereche și în două grupuri dependente – testul t-Student pereche. Semnele care nu au respectat legea distribuției normale au fost prezentate ca interval median și intercuartil (Me, Q25-Q75).

Pentru a compara parametrii care nu respectă legea distribuției normale, a fost utilizat testul neparametric Mann – Whitney (testul U) în două grupuri independente. Compararea caracteristicilor celor două grupuri dependente a fost efectuată folosind testul Wilcoxon pentru comparații perechi (testul W pereche). Caracteristicile calitative au fost descrise prin frecvențe absolute (n) și/sau relative în procente. Comparațiile calitative ale grupurilor independente au fost efectuate folosind testul Pearson χ^2 și testul exact Fisher.

Analiza relației caracteristicilor calitative a fost efectuată prin calcularea coeficientului de asociere Yule (Q). Diferen-

alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, uric acid, urea, creatinine, C-reactive protein (CRP), antistreptolysin-O and rheumatoid factor (RF), urinalysis, urine culture, HLA-B27 antigen. After examining the patients and obtaining the results of laboratory data, the disease activity index was calculated using the BASDAI index [12].

Diagnosis of *Chlamydia trachomatis* infection was carried out by the following methods: (1) DNA detection of the pathogen was carried out by scraping the epithelium from the urethra or cervical canal. (2) Determination of antibodies specific to IgM, IgA, IgG in the serum by enzymatic immunoassay (ELISA). Detection of diagnostic titers IgM and IgG, as well as IgA confirmed the presence of *Chlamydia trachomatis* infection. In addition patients with inflammatory diseases of the joints and spine, synovial fluid was tested with real-time PCR to identify fragments of 16S ribosomal RNA of the pathogen, indicating its persistence [3, 5, 8].

DNA from *Trichomonas vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* was determined by PCR in real time.

Arthritogenic pathogens of intestinal infections (*Yersinia*, *Shigella*, *Salmonella*) were excluded by testing the patients' serum for the presence of antibodies to these microorganisms [10]. Confirmation of the diagnosis, clarification of the stage of the disease and determination of the involvement of internal organs in the pathological process was carried out using instrumental methods: radiography of the affected joints and spine, computed tomography, magnetic resonance, ultrasound examination of the joints and internal organs, electrocardiography. For the processing of the obtained data, the STATISTICA 10.0 program was used. The normality of the distribution of quantitative traits was evaluated by the Kolmogorov-Smirnov method. The results of the normally distributed characteristics were presented as mean values (M) and standard error of the arithmetic mean (m). The comparison of the average values of such parameters in two independent groups was carried out using the unpaired Student t-test and in two dependent groups – the t-student pair test. Signs that did not comply with the law of normal distribution were shown as the middle and intertwines interval (Me, Q25-Q75).

In order to compare the parameters that did not comply with the law of normal distribution, the Mann-Whitney nonparametric test (U-test) was used in two independent groups. The comparison of the characteristics of the two dependent groups was carried out using the Wilcoxon test for pair comparisons (the W pair test). The qualitative characteristics have been described by absolute (n) and/or relative frequencies in percentages. Qualitative comparisons of independent groups were made using the Pearson χ^2 test and the fisher exact test.

The analysis of the relationship of qualitative characteristics was carried out by calculating the association coefficient Yule (Q). The differences obtained at all stages of the study were considered statistically significant at values of the materiality level reached $p < 0,05$.

tele obținute în toate etapele studiului au fost considerate semnificative statistic la valori ale nivelului de semnificație atins $p < 0,05$.

Rezultate

Rezultatele diagnosticului infecției cu *Chlamydia trachomatis* la pacienții cu artrită: Infecția cu *Chlamydia trachomatis* a fost detectată la 78 (89,7%) din 87 de pacienți examinați prin PCR și în 9 (10,3%) cazuri prin ELISA. În ciuda faptului că *Chlamydia trachomatis* este un agent patogen intracelular, ADN-ul microorganismului a fost găsit în uretra/canalul cervical la 7 pacienți, iar la 5 dintre aceștia agentul patogen a fost identificat atât în răzuirea urogenitală, cât și din lichidul sinovial.

Caracteristicile clinice, de laborator și instrumentale ale pacienților cu forma periferică a SA asociată cu infecția cu *Chlamydia trachomatis* apare în majoritatea cazurilor la femeile tinere (76,5%) și de vârstă mijlocie (91,1%).

Boala debutează în principal cu inflamarea articulațiilor extremităților inferioare (81,8%), dintre care articulațiile genunchilor sunt implicate în principal în procesul patologic (63,6%). La mai puțin de jumătate dintre pacienți (33,3%), artrita se manifestă cu subfebrilitate sau febră. În stadiul avansat al bolii (Me = 1,0 an), tabloul clinic este dominat de oligo-poliartrita (82,3%) cu o leziune predominantă a articulațiilor mari (94,1%), dintre care proporția de afectare a articulațiilor genunchiului în procesul patologic a fost cea mai mare (73,5%). La pacienții cu forma periferică a SpA asociată cu infecția cu *Chlamydia trachomatis* se poate observa de asemenea inflamația țesuturilor periarticulare (41,2%) cu apariția talagiilor, dezvoltarea ahilobursitei, pintenilor calcaneeni și tenosinovitei.

Un semn indirect a asocierii artritei cu o infecție este hiperemia cutanată la nivelul articulațiilor mici ale mâinilor și plantelor (23,5%). Manifestările extraarticulare ale bolii pot apărea de asemenea și sub formă de mialgii (8,8%). Forma periferică a SpA asociată cu infecția cu *Chlamydia trachomatis* nu se caracterizează prin modificări inflamatorii pronunțate în testele de laborator [Me = VSH 13,0 (7,0-28,0) mm/h, Me = CRP 3,3 (1,2-19,9) mg/L]. Semnele radiologice precoce ale artritei au fost detectate doar la 23,1% dintre pacienții examinați. Forma periferică a SpA asociată cu infecția cu *Chlamydia trachomatis* diferă de forma periferică a SpA asociată cu *Mycoplasma hominis*: prin o proporție semnificativ mai mare de pacienți cu poliartrită la debutul bolii, implicarea în procesul patologic în principal a articulațiilor mici ale extremităților superioare, și anume articulațiile metacarpofalangiene și articulațiile interfalangiene proximale ale mâinilor. În stadiul avansat al bolii, diferențele de tablou clinic între ambele variante dispar. Datele de laborator și instrumentale ale bolii sunt similare. Doar în SpA forma periferică asociată cu *C. trachomatis*, într-o proporție mai mare de pacienți, este posibil să se dezvăluie modificări inflamatorii sub forma unei creșteri a Proteinei C reactive (U = 394,0; $p = 0,036$).

SpA forma axială asociată cu infecția cu *Chlamydia trachomatis* apare în principal la bărbații tineri (85,7%). La

Results

Chlamydia trachomatis infection was detected in 78 (89.7%) of 87 patients examined by PCR, and in 9 (10.3%) cases by ELISA. Even though *Chlamydia trachomatis* is an intracellular pathogen, the DNA of the microorganism was found in the urethra/cervical canal in 7 patients, and in 5 of them the pathogen was identified in both urogenital scraping and synovia fluid.

Clinical, laboratory and instrumental characteristics of patients with the peripheral form of SA associated with *Chlamydia trachomatis* infection occur in most cases in young women (76.5%) and middle-aged women (91.1%).

The disease begins mainly with inflammation of the joints of the lower extremities (81.8%), of which the knee joints are mainly involved in the pathological process (63.6%). In less than half of patients (33.3%), arthritis occurs with subfebrility or fever. In the advanced stage of the disease (Me = 1,0 years), the clinical picture is dominated by oligo-polyarthritis (82,3%) with a predominant lesion of large joints (94,1%), of which the proportion of damage to the knee joints in the pathological process was the highest (73,5%). In patients with the peripheral form of SpA associated with chlamydial trachomatis infection, inflammation of the periarticular tissues (41.2%) with the appearance of talalgia, the development of Achilles' bursitis, calcaneal spurs and tenosynovitis can also be observed.

An indirect sign of the association of arthritis with an infection is cutaneous hyperemia in the small joints of the hands and plants (23.5%). Extraarticular manifestations of the disease can also occur in the form of myalgia (8.8%). The peripheral form of SpA associated with *Chlamydia trachomatis* infection is not characterized by pronounced inflammatory changes in laboratory tests [Me = ESR 13,0 (7,0-28,0) mm/h, Me = CRP 3,3 (1,2-19,9) mg/L]. Early radiological signs of arthritis were detected only in 23.1% of the patients examined. The peripheral form of SpA associated with *Chlamydia trachomatis* infection differs from the peripheral form of SpA associated with *Mycoplasma hominis*, the latter having a significantly higher proportion of patients with polyarthritis at the onset of the disease, involvement in the pathological process mainly small joints of the upper extremities, namely, metacarpophalangeal joints and proximal interphalangeal joints of the hands. In the advanced stage of the disease, the differences in the clinical picture between both variants disappear. Laboratory and instrumental data of the disease are similar. Only in peripheral form of SpA associated with *C. trachomatis* there is a greater proportion of patients with an increase in C-reactive protein (U = 394,0; $p = 0,036$).

The axial form of SpA associated with *Chlamydia trachomatis* infection occurs mainly in young men (85.7%). In more than half of the patients, large joints are predominantly involved in the pathological process (58.8%), preferentially involving the lower extremities. The axial variant of the SpA can begin with an injury in any sector of the spine.

mai mult de jumătate dintre pacienți, articulațiile mari sunt implicate predominant în procesul patologic (58,8%), preferențial implicându-se extremitățile inferioare. Varianta axială a SpA poate începe cu o leziune în orice sector al coloanei vertebrale.

În SpA forma axială asociată cu *Chlamydia trachomatis*, proporția de implicare în procesul patologic a articulațiilor sacroiliace a fost maximă -100%, articulațiilor periferice mari -71,4% și articulațiilor genunchiului - 61,9 % fiind cea mai mare. În SpA forma axială, reacția organismului la infecție sub formă de febră este posibilă, dar la mai mult de jumătate dintre pacienți este absentă (57,1%). Schimbarea culorii pielii pe aria articulară sub formă de hiperemie sau cianoză (9,52%), precum și leziuni ale membranelor oculare sub formă de conjunctivită, uveită sau iridociclită (6,3%) sunt observate într-un număr mic de pacienți.

În SpA axială este prezentă implicarea țesuturilor periarticulare în procesul patologic sub formă de entezite, pericondrite, achilite și piteni calcaneeni (38,1%). Testele de laborator pentru SpA axială asociate cu infecția cu *Chlamydia trachomatis* se caracterizează printr-o creștere a nivelului parametrilor de fază acută a PCR $37,2 \pm 7,02$ mg/l și VSH $36,3 \pm 7,57$ mm/h, spre deosebire de numărul de leucocite, care în majoritatea cazurilor nu depășește limita superioară a normei (57,1%). Pentru SpA axială asociată cu infecția cu *Chlamydia trachomatis*, o activitate marcată a procesului inflamator este tipică conform rezultatelor indicelui BASDAI ($5,9 \pm 0,38$).

Conform metodelor instrumentale de cercetare, pacienții cu SpA axială asociată cu infecția cu *Chlamydia trachomatis* prezintă leziuni atât unilaterale, cât și bilaterale ale articulațiilor sacroiliace. În alte sectoare ale coloanei vertebrale și scheletului periferic, pot fi găsite manifestări radiografice nespecifice ale unui proces inflamator cronic sub formă de osteoporoză, uzură, chisturi intraosoase, precum și spondilită, spondilodiscită, pericondrite și sindesmofitoză. La debutul bolii, SpA axială asociată cu infecția cu *Chlamydia trachomatis* nu diferă prin manifestările sale clinice de SpA asociate cu alte infecții.

Totuși, spre deosebire de SpA fără infecții concomitente în SpA axială asociată cu *Chlamydia trachomatis*, la un număr mai mare de pacienți, sunt implicate în procesul inflamator articulațiile mici ale mâinilor și plantelor ($F = 0,15$; $p = 0,022$). În stadiul avansat al bolii, SpA axială asociată cu infecția cu *Chlamydia trachomatis*, spre deosebire de SpA fără infecții concomitente, se caracterizează prin inflamarea primei articulații metatarsofalangiene ($F = 0,13$; $p = 0,023$), leziune predominant unilaterală a articulațiilor sacroiliace ($F = 0,15$; $p = 0,021$), sindrom febril recurent ($F = 0,1$; $p = 0,042$) și activitate de laborator mai mare a bolii în ceea ce privește VSH ($p = 0,043$) și PCR ($p = 0,031$).

Discuții

Folosind metode moderne de diagnosticare genetică moleculară (PCR în timp real pentru a identifica ADN-ul agentului patogen), s-a stabilit că *Chlamydia trachomatis* poate fi un declanșator infecțios al SpA. Acesta din urmă ghidează

In the axial form of SpA form associated with *Chlamydia trachomatis*, the proportion of involvement in the pathological process of sacroiliac joints was 100%, large peripheral joints -71.4% and knee joints - 61.9 % being the highest. In axial form of SpA, fever can be detected, but in more than half of the patients it is absent (57.1%). Change in skin color on the joint area in the form of hyperemia or cyanosis (9.52%), as well as lesions of the eye membranes in the form of conjunctivitis, uveitis or iridocyclitis (6.3%) are observed in a small number of patients.

In axial form of SpA, the involvement of periarticular tissues in the pathological process in the form of enthesitis, perichondritis, Achilles and calcaneal spurs (38.1%) is present. Laboratory tests for axial SpA associated with *Chlamydia trachomatis* infection are characterized by an increase in the level of acute phase reactants of C-reactive protein $37,2 \pm 7,02$ mg/l and ESR $36,3 \pm 7,57$ mm/h, while white blood count in most cases does not exceed the upper limit (57,1%). For axial SpA associated with *Chlamydia trachomatis* infection, a marked activity of the inflammatory process is typical according to the results of the BASDAI index (5.9 ± 0.38).

According to instrumental methods of research, patients with axial SpA associated with *Chlamydia trachomatis* infection show both unilateral and bilateral lesions of the sacroiliac joints. In other sectors of the spine and peripheral skeleton, nonspecific radiographic manifestations of a chronic inflammatory process in the form of osteoporosis, wear, intraosseous cysts, as well as spondylitis, spondylodiscitis, perichondritis and syndesmophytosis can be found. At the onset of the disease, axial SpA associated with *Chlamydia trachomatis* infection does not differ in its clinical manifestations with SpA associated with other infections.

However, unlike SpA without concomitant infections in axial SpA associated with *Chlamydia trachomatis*, in a larger number of patients, small joints of hands and plants ($F = 0.15$; $p = 0.022$) are involved in the inflammatory process. In the advanced stage of the disease, axial SpA associated with *Chlamydia trachomatis* infection, in contrast to SpA without concomitant infections, is characterized by inflammation of the first metatarsophalangeal joint ($F = 0.13$; $p = 0.023$), predominantly unilateral lesion of the sacroiliac joints ($F = 0.15$; $p = 0.021$), recurrent febrile syndrome ($F = 0.1$; $p = 0.042$) and higher laboratory activity of the disease in terms of ESR ($p = 0.043$) and C-reactive protein ($p = 0.031$).

Discussions

Using modern methods of molecular genetic diagnostics (real-time PCR to identify the DNA of the pathogen), it has been established that *Chlamydia trachomatis* can be an infectious trigger of SpA. The latter guides the clinical manifestations and the course of this disease. This research describes the previously unidentified clinical, laboratory and instrumental features of SpA associated with *Chlamydia trachomatis* infection.

manifestările clinice și evoluția acestei boli. Cercetarea dată descrie particularitățile clinice, de laborator și instrumentale neidentificate anterior ale SpA asociate cu infecția cu *Chlamydiei trachomatis*.

La pacienții cu SpA, infecția cu *Chlamydia trachomatis* se găsește de regulă numai în tractul urogenital. Prezența infecției cu *Chlamydia trachomatis* la pacienții cu spondiloartrită anchilozantă influențează manifestările clinice ale bolii. Forma periferică a SpA asociată cu infecția cu *Chlamydia trachomatis* se caracterizează prin apariția bolii după o infecție urogenitală anterioară. Afectarea articulațiilor cotului, metacarpofalangiene și articulațiile metatarsofalangiene nu este una tipică. Spondiloartrita axială asociată cu infecția cu *Chlamydia trachomatis*, spre deosebire de spondiloartrita fără infecții trigger, se caracterizează prin implicarea îndeosebi a articulațiilor mici ale mâinilor și plantelor în procesul inflamator la debutul bolii. Afectarea primelor articulații metatarsofalangiene de asemenea este frecvent întâlnită, iar de bază este apariția inflamației unilaterale a articulațiilor sacroiliace, recurența sindromului febril și o activitate mai înaltă a bolii exprimată prin datele de laborator. Rezultatele cercetării date conțin informații noi și relevante pentru a îmbunătăți calitatea diagnosticului pacienților cu SpA asociate cu infecția cu *Chlamydia trachomatis*.

Concluzii

1. Infecția cu *Chlamydia trachomatis* s-a depistat prin reacția în lanț a polimerazei în timp real, iar anticorpii către ea în titrul diagnostic - prin test imuno-enzimatic pentru pacienții cu SpA, la pacienții cu și fără infecții concomitente artritogene. Cu ajutorul reacției PCR acest agent patogen s-a determinat în tractul urogenital (89,7%) și prin ELISA (10,3 %). În lichidul sinovial al pacienților cu SpA forma periferică, nu numai ADN-ul agentului patogen, ci și ARN-ul ribozomal al *Chlamydiei trachomatis* a fost detectat prin amplificarea izotermă a acizilor nucleici, ceea ce indică viabilitatea și activitatea metabolică scăzută a agentului patogen în cavitatea articulară afectată.

2. SpA asociată cu infecția cu *Chlamydia trachomatis* are manifestări clinice, de laborator și instrumentale mai exprimate atât în debutul, cât și în stadiul avansat al bolii.

3. SpA forma periferică asociată cu infecția cu *Chlamydia trachomatis* se caracterizează prin apariția sindromului poliarticular de la debutul bolii, cu afectare în principal a articulațiilor mici ale extremităților, dintre care articulațiile metacarpofalangiene și articulațiile interfalangiene proximale ale mâinilor sunt cel mai frecvent implicate în procesul patologic. Pentru SpA forma periferică asociată cu infecția cu *Chlamydia trachomatis*, prezența modificărilor inflamatorii pronunțate în ser nu este tipică [nivelul PCR 3.3 (1.2-19.9) mg/l].

4. SpA forma axială asociată cu infecția cu *Chlamydia trachomatis*, spre deosebire de spondiloartrita fără infecții concomitente, se caracterizează prin implicarea articulațiilor mici ale mâinilor și plantelor în procesul patologic la debutul bolii. Odată cu dezvoltarea spondiloartritei asociate infecției cu *Chlamydia trachomatis*, în comparație cu spon-

In patients with SpA, *Chlamydia trachomatis* infection is usually found only in the urogenital tract. The presence of *Chlamydia trachomatis* infection in patients with ankylosing spondyloarthritis influences the clinical manifestations of the disease. The peripheral form of SpA associated with *Chlamydia trachomatis* infection is characterized by the onset of the disease after a previous urogenital infection. Damage to the elbow joints, metacarpophalangeal and metatarsophalangeal joints is not typical. Axial spondyloarthritis associated with *Chlamydia trachomatis* infection, in contrast to spondyloarthritis due to infections, is characterized by the involvement of especially small joints of hands and plants in the inflammatory process at the onset of the disease. Damage to the first metatarsophalangeal joints is also common, and fundamentally is the unilateral inflammation of the sacroiliac joints, recurrence of febrile syndrome, and a higher activity of the disease expressed by laboratory data. The results of the research data contain new and relevant information to improve the quality of diagnosis of patients with SpA associated with *Chlamydia trachomatis* infection.

Conclusions

1. *Chlamydia trachomatis* infection was detected by real-time polymerase chain reaction, and antibodies to it in the diagnostic titer - by immuno-enzymatic test for patients with SpA, in patients with and without concomitant arthritogenic infections. With the help of PCR reaction, this pathogen was determined in the urogenital tract (89,7%) and by ELISA (10,3%). In the synovial fluid of patients with SpA peripheral form, not only the DNA of the pathogen, but also the ribosomal RNA of *Chlamydia trachomatis* was detected by isothermal amplification of nucleic acids, which indicates the viability and low metabolic activity of the pathogen in the affected joint cavity.

2. SpA associated with *Chlamydia trachomatis* infection has more expressed clinical, laboratory and instrumental manifestations both at the onset and in the advanced stage of the disease.

3. Peripheral form of SpA associated with *Chlamydia trachomatis* infection is characterized by the appearance of polyarticular syndrome from the onset of the disease, with mainly damage to the small joints of the extremities, among which metacarpophalangeal joints and proximal interphalangeal joints of the hands are most often involved in the pathological process. For peripheral form of SpA associated with *Chlamydia trachomatis* infection, the presence of pronounced inflammatory changes in serum is not typical [the protein C-reactive level 3.3 (1.2-19.9) mg/l].

4. SpA axial form associated with *Chlamydia trachomatis* infection, in contrast to spondyloarthritis without concomitant infections, is characterized by the involvement of small joints of the hands and plants in the pathological process at the onset of the disease. With the development of spondyloarthritis associated with *Chlamydia trachomatis* infection, in comparison with spondyloarthritis without concomitant infections, a significantly higher number of patients had involved in the pathological process the first metatarso-

diloartrita fără infecții concomitente, un număr semnificativ mai mare de pacienți au avut implicate în procesul patologic prima articulație metatarsofalangiană, leziuni unilaterale ale articulațiilor sacroiliace, reapariția sindromului febril, activitate de laborator mai mare a bolii: nivelul VSH și nivelul CRP fiind crescute.

5. SpA forma mixtă asociată cu *Chlamydia trachomatis* predominant se caracterizează prin debutul bolii după o infecție urogenitală anterioară. În stadiul avansat al bolii, afectarea articulațiilor cotului, a articulațiilor metacarpofalangiene și metatarsofalangiene nu este tipică.

Declarația de conflict de interese

Nimic de declarat

Contribuția autorilor

Concepția și design: LC, LG. Acumularea datelor primare: LC, LG, ER, VC. Analiza și interpretarea datelor: LC, ER. Elaborarea manuscrisului: LC. Revizuirea manuscrisului: LC, LG. Toți autorii au citi și aprobat versiunea finală a manuscrisului.

phalangeal joint, unilateral lesions of the sacroiliac joints, recurrence of febrile syndrome, greater laboratory activity of the disease: the level of ESR and the level of CRP being increased.

5. SpA mixed form associated with *Chlamydia trachomatis* predominantly is characterized by the onset of the disease after a previous urogenital infection. In the advanced stage of the disease, damage to the elbow joints, metacarpophalangeal and metatarsophalangeal joints is not typical.

Declaration of conflict of interests

Nothing to declare

Authors contribution

Conception and design: LC, LG. Accumulation of raw data: LC, LG, ER, VC. Analysis and interpretation of data: LC, ER. Manuscript development: LC. Manuscript review: LC, LG. All authors have read and approved the final version of the manuscript.

Referințe / references

- Batut J, Andersson SG, O'Calaghan D. The evolution of chronic infection strategies in the alpha-proteobacteria. *Nat Rev Microbiol.* 2004;2(12):933-45.
- Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet.* 2007; 369:1379-1390. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60635-7.
- Gérard H.C., Whittum-Hudson J.A., Carter J.D., Hudson A.P. The pathogenic role of *Chlamydia* in spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2010;22(4):363-7.
- Carter J.D., Hudson A.P. Spondyloarthritis - reactive arthritis. *Encyclopedia of medical immunology—autoimmune diseases.* Mackay I.R., Rose N.R. (eds); Springer Science and Business Media, New York. 2014; pp. 1115-22.
- Borel N., Pospischil A., Hudson A.P., Rupp J., Schoborg R.V. The role of viable but non-infectious developmental forms in chlamydial biology. *Front Cell Infect Microbiol.* 2014;4:97.
- Zeidler H., Hudson A.P. New insights into *Chlamydia* and arthritis: promise of a cure? *Ann Rheum Dis.* 2014;73(4):637-44.
- Gaston, J.S.H. „Recent advances in understanding spondyloarthritis.” *F1000Research* 6 (2017).
- Kumar P., Bhakuni D.S., Rastogi S. Diagnosis of *Chlamydia trachomatis* in patients with reactive arthritis and undifferentiated spondyloarthropathy. *J Infect Dev Ctries.* 2014;8(5):648-54.
- Zacharia, B. Roy, A. Ankylosing Spondylitis and Other Seronegative Arthritis. In: Takeda, A. editor. *Connective Tissue Disease - Current State of the Art* [Internet]. London: IntechOpen; 2019 [cited 2022 Feb 27]. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/65424> doi: 10.5772/intechopen.82332.
- Maxime B., Beaufrère M., Glatigny S. „The microbiome in spondyloarthritis.” *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 33.6 (2019): 101495.
- Harkins P., Burke F., Swales C., Silman A. „All disease begins in the gut” - the role of the intestinal microbiome in ankylosing spondylitis, *Rheumatology Advances in Practice*, Volume 5, Issue 3, 2021, rkab063, <https://doi.org/10.1093/rap/rkab063>.
- Baraliakos X., Sewerin P., de Miguel E. *et al.* Achilles tendon enthesitis evaluated by MRI assessments in patients with axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: a report of the methodology of the ACHILLES trial. *BMC Musculoskelet Disord* 2020;21:767.
- Zhang X., Sun Z., Zhou A., *et al.* Association Between Infections and Risk of Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol.* 2021;12:768741. Published 2021 Oct 22. doi:10.3389/fimmu.2021.768741.
- Molto A., Sieper J. „Peripheral spondyloarthritis: Concept, diagnosis and treatment.” *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 32.3 (2018): 357-368.

ORCID ID autorului / Authors' ORCID ID:

Lia Chișlari, <https://orcid.org/0000-0002-7088-568X>
 Liliana Groppa, <https://orcid.org/0000-0002-3097-6181>
 Eugeniu Russu, <https://orcid.org/0000-0001-8957-8471>
 Victor Cazac, <https://orcid.org/0000-0001-9293-4481>
 Larisa Rotaru, <https://orcid.org/0000-0002-3260-3426>

ARTICOL DE CERCETARE

RESEARCH ARTICLE

Eficiența rezecției transuretrale en-bloc cu laser thulium a cancerului vezicii urinare non-muscular invaziv

The efficiency of thulium laser en-bloc transurethral resection of non-muscular-invasive bladder tumors

Ivan Vladanov^{1†*}, Alexei Pleșacov^{1†},
Ghenadie Scutelnic^{1†}, Vitalii Ghicavii^{1†}

Ivan Vladanov^{1†*}, Alexei Pleșacov^{1†},
Ghenadie Scutelnic^{1†}, Vitalii Ghicavii^{1†}

¹Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

¹Department of Urology and Surgical Nephrology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, the Republic of Moldova.

Data primirii manuscrisului: 01.03.2022

Manuscript received on: 01.03.2022

Data acceptării spre publicare: 14.03.2022

Accepted for publication on: 14.03.2022

Autor corespondent:

Corresponding author:

Ivan Vladanov, doctorand
Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004
e-mail: ivan.vladanov@gmail.com

Ivan Vladanov, PhD Student
Department of Urology and Surgical Nephrology
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy
165, Ștefan cel Mare și Sfânt bd., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004
e-mail: ivan.vladanov@gmail.com

Titlu scurt: Tratamentul endourologic la pacienții cu cancer a vezicii urinare non-muscular invaziv

Ce nu este, deocamdată, cunoscut la subiectul abordat

Deocamdată, se continuă optimizarea metodelor de diagnostic și tratament a pacienților cu tumori non-muscular invazive a vezicii urinare.

Ipoteza de cercetare

Metoda de rezecție en-bloc cu laser thulium a tumorii non-muscular invazive a vezicii urinare, îmbunătățește sau nu rezultatele tratamentului endourologic.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

A fost demonstrat că rezecția transuretrală en-bloc cu laser thulium a tumorii non-muscular invazive a vezicii urinare este o metodă de tratament eficientă și sigură ce contribuie la diagnosticarea și determinarea corectă a stadiului bolii și reduce rata recidivelor.

Short title: Endourological treatment in patients with non-muscular-invasive bladder tumors

What is not known yet, about the topic

For the time being, the optimization of the methods of diagnosis and treatment of patients with non-muscular-invasive bladder tumors continues.

Research hypothesis

The thulium laser en-bloc resection method of non-muscular-invasive bladder tumor improves or does not improve the results of endourological treatment.

Article's added novelty on this scientific topic

Thulium laser en-bloc transurethral resection of the non-muscular-invasive bladder tumor has been shown to be an effective and safe method of treatment that helps to correctly diagnose and determine the stage of the disease and reduces the rate of recurrence.

Rezumat

Introducere. Tratamentul actual pentru NMIBC (cancer al vezicii urinare non-muscular invaziv) reprezintă rezecția transuretrală a tumorii vezicii urinare (TURBT), care se

Abstract

Introduction. The current treatment for primary NMIBC is the transurethral resection of bladder tumor (TURBT) which is combined with postoperative intravesical instillation. It has been proven that the rate of disease recurrence

combină cu instilații intravezicale postoperatorii. S-a dovedit că rata recidivării patologiei depinde de calitatea intervenției chirurgicale primare. Efectuarea rezecției en-bloc cu laser a devenit posibilă datorită apariției laserului holmium (Ho:YAG) și mai târziu, în anii 1990, apariției laserului thulium (Tm:YAG). Scopul studiului a fost compararea rezultatelor tratamentului prin rezecția en-bloc transuretrale cu laser thulium cu cel prin rezecția transuretrală a tumorilor vezicii urinare non-muscular invazive.

Material și metode. În perioada februarie 2017 – mai 2019 în clinica de urologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu” au fost tratați chirurgical 65 pacienți cu patologie tumorală a vezicii urinare. Pacienții au fost divizați în două grupe - rezecție transuretrală en-bloc cu laser thulium (TmLRBT), care a inclus 32 de pacienți, și grupul rezecției transuretrale, care a inclus 33 de pacienți. Datele obținute au fost supuse unei analize comparative.

Rezultate. Analiza numerică și a localizării tumorilor a arătat că în majoritatea cazurilor, tumorile erau situate pe pereții laterali a vezicii urinare. Au fost detectate tumori cu dimensiuni de până la 3 cm în 71% din cazuri (46 de pacienți), iar tumori unice a vezicii urinare – în 65% cazuri (42 de pacienți). Stratul muscular detrusor a fost detectat în 73% cazuri în grupul TURBT și 97% cazuri în grupul TmLRBT. O mare parte din recidive în timp de 12 luni au fost detectate în grupul TURBT - 39% (13 cazuri) în zona rezecției primare – 54% (7 cazuri). Pentru grupul TmLRBT, rata de recurență a fost de 15% (5 cazuri), recidivele au apărut preponderent în zona rezecției non-primare 80% (4 cazuri).

Concluzii. Rezecția transuretrală en-bloc a tumorilor non-musculare invazive a vezicii urinare utilizând laserul thulium (TmLRBT) s-a dovedit a fi o metodă de tratament eficientă și sigură în comparație cu rezecția tradițională transuretrală (TURBT). Această metodă permite obținerea probelor tumorale de calitate superioară (prezența statului muscular al detrusorului în mai multe cazuri), ceea ce contribuie la diagnosticarea și determinarea corectă a stadiului bolii. În sfârșit, duce la rezultate mai favorabile și reduce rata recidivelor.

Cuvinte-cheie: laser thulium, rezecție en-bloc, cancerul vezicii urinare non-muscular invaziv.

Introducere

Conform datelor statistice actualmente cancerul vezicii urinare este considerat unul dintre cele mai frecvent diagnosticate tipuri de cancer. La bărbați acesta este considerat al șaselea tip de cancer diagnosticat cel mai des, iar în ambele sexe – al zecelea. Datele din 2018 sunt substanțiale, la nivel mondial fiind depistate 549.000 cazuri noi de cancer al vezicii urinare și înregistrate 200.000 decese [1].

Dezvoltarea intensivă a tehnologiilor și a abordărilor noi pentru diagnosticarea cancerului vezicii urinare, cum ar fi ultrasonografia, imagistica prin rezonanță magnetică și tomografia computerizată spiralată, face de obicei posibilă diagnosticarea bolii în stadiul I. Aproximativ 75-80% din toate tumorile vezicale nou diagnosticate sunt neinvazive în stratul muscular (Ta, T1, carcinom in situ) [2].

depends on the quality of the primary surgical operation. Due to the development of laser surgery, the appearance of holmium (Ho:YAG) and later, in the 1990s, the appearance of thulium (Tm:YAG) lasers, the en-bloc laser resection was possible. The aim of this research was to compare result after Thulium laser En-bloc transurethral resection and transurethral resection of non-muscular invasive urinary bladder tumors.

Material and methods. Between February 2017 and May 2019, within the Urology Clinic of Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy 65 patients with bladder tumor pathology were surgically treated. Patients were divided in two groups: Thulium laser En-bloc transurethral resection group which includes 32 patients and transurethral resection group with 33 patients. The obtained data were comparatively analyzed.

Results. Tumor analysis showed that in most of the cases tumors were localized on the lateral walls of the bladder, a tumor up to 3 cm in size was detected in 71% of cases (46 patients) and single bladder tumors were detected in 65% of cases (42 patients) included in the study. Detrusor muscle was detected in 73% of cases in the TURBT group and in 97% of cases in the TmLRBT group. The majority of recurrences during the 12-month follow-up occurred in the TURBT group 39% (13 cases) in initial resection area 54% (7 cases). For TmLRBT group recurrence rate was 15% (5 cases), recurrence occurred predominantly in the non-primary resection area 80% (4 cases).

Conclusions. The Thulium laser En-bloc transurethral resection of non-muscle-invasive bladder tumor (TmLRBT) proved to be an effective and safe method of treatment compared to the conventional transurethral resection (TURBT). This technique allows the obtaining of tumor samples in a higher quality (detrusor muscle is present in more cases), contributing to a correct diagnosis and staging of the disease. Finally, it leads to more favorable results and reduction of recurrence rate.

Keywords: Thulium laser resection, en-bloc resection, non-muscle invasive bladder cancer.

Introduction

According to statistical data, bladder cancer is considered to be worldwide one of the most frequently diagnosed cancer. If taking in account only the male population, it is the sixth most frequently diagnosed cancer among the diagnosed worldwide cancers. If taking in consideration both genders, it is the tenth one. Very demonstrative are the data of the year 2018, when 549,000 new cases of bladder cancer worldwide were diagnosed, and 200,000 deaths were registered [1].

The intensive development of new technologies and approaches to the diagnosis of bladder cancer, such as ultrasound, magnetic resonance imaging and multislice computed tomography, makes the diagnosis of the disease at stages Ta and T1 usually possible. Approximately 75–80% of all newly diagnosed bladder tumors are non-muscle invasive (Ta, T1, carcinoma in situ) tumors [2].

Conform literaturii, rata de recurență a NMIBC variază de la 50-70% [3]. Conform recomandărilor, tratamentul actual pentru NMIBC primar este rezecția transuretrală a tumorii vezicii urinare (TURBT), care este combinată cu instilații intravezicale postoperatorii [4]. S-a dovedit că rata de recurență a bolii depinde de calitatea intervenției chirurgicale primare [5].

Tehnica operației practic nu s-a schimbat de la introducerea sa în practica chirurgicală. Principiile de bază sunt îndepărtarea treptată a părții proeminente a tumorii, urmată de îndepărtarea bazei folosind o ansă de rezecție. În acest caz, fragmente rezecate ale tumorii plutesc liber în cavitatea vezicii urinare. În acest context, mulți autori au sugerat în mod repetat că recurența cancerului vezicii urinare poate apărea ca urmare a implantării de celule tumorale plutitoare [6]. O altă presupunere este absența mușchiului detrusor al vezicii urinare [7, 8]. Potrivit diverselor surse, rata de recurență după TUR a peretelui vezicii urinare cu o tumoră în cancer de vezică invaziv non-muscular este de până la 50-80%, frecvența tumorilor T1 după TUR este de 33-53%, iar TaG3 – 41,4% [9, 10]. Aceste valori indică necesitatea de a găsi o alternativă la metoda standard pentru a îndeplini cerințele moderne și pentru a reduce rata recurenței.

În 1978 G. Staehler și colab. primii au descris rezecția cu succes a unei tumori a vezicii urinare folosind un laser de neodim:YAG [11]. De fapt, a fost vaporizarea tumorii, dar dezavantajul este lipsa datelor privind morfologia tumorii și gradul de invazie a acesteia. Un interes sporit este față de metoda rezecției tumorale a vezicii urinare într-un singur bloc (en-bloc), care a fost realizată cu succes pentru prima dată de T. Kawada și colab. în 1997 folosind rezecția monopolară și un electrod special cu cârlig [12].

Datorită tehnicii de rezecție transuretrală en-bloc este posibilă îndepărtarea tumorii împreună cu musculatura detrusorului vezicii de sub patul acesteia. Un alt avantaj al acestei tehnici emergente este că detrusorul vezicii urinare este clar demonstrat. Este important de menționat că rezecția en-bloc dă posibilitatea de a obține exemplare morfologice excelente. Acest lucru duce la o scădere atât a răspândirii tumorii, cât și a recurenței [13, 14].

Principiul de bază al rezecției en-bloc este de a efectua o rezecție circulară a peretelui vezicii urinare (mucoasă, straturile submucoase și musculare) cu o retragere de 5-10 mm de marginea tumorii, în timp ce tumora este excizată împreună cu baza într-un cerc și este îndepărtată în întregime de perete (Figura 1). Principalele obiective urmărite atunci când se efectuează rezecția en-bloc sunt îmbunătățirea calității materialului pentru investigații morfologice și, în consecință, o stadializare corectă a tumorilor, reducerea plutirii libere a celulelor tumorale și, în final, reducerea incidenței reapariției bolii și progresiei tumorale [4, 5, 7, 13, 14].

Efectuarea en-bloc rezecției cu laser a devenit posibilă datorită apariției laserului holmium (Ho:YAG) și mai târziu, în anii 1990, apariției laserului thulium (Tm:YAG). Alte studii arată eficacitatea și siguranța ridicată [15]. Scopul studiului este de a compara rezultatele după rezecția transu-

According to literature data the recurrence rate of NMIBC is reported in the frames of 50–70% [3]. Following the guidelines, the current treatment for primary NMIBC is the transurethral resection of bladder tumor (TURBT) which is combined with postoperative intravesical instillation [4]. It has been proven that the rate of disease recurrence depends on the quality of the primary surgical operation [5].

The surgical technique remains practically unchanged since its introduction into practice. The main principles consist in the gradual removal of the protruding part of the tumor, following by the removal of the base using a resectoscope loop. In this case, the resected tumor fragments float freely in the bladder cavity. In this context many authors have repeatedly suggested that a relapse of bladder cancer may occur as a result of implantation of floating tumor cells [6]. Another suggestion consists in missing the bladder detrusor muscle [7, 8]. According to various data, the incidence of relapses after TUR of the bladder wall with a tumor in muscular-non-invasive bladder cancer is up to 50–80%, the incidence of T1 tumors after TUR is 33–53%, and TaG3 is 41.4% [9, 10]. These values show the necessity for searching an alternative for the standard method in order to correspond to modern requirements and to reduce the frequency of recurrence development.

In 1978 G. Staehler et al. first described the successful removal of a bladder tumor using a neodymium:YAG laser [11]. In fact, it was the vaporization of the tumor, but its disadvantage is the lack of data about the tumor's morphology and the degree of its invasion. Very high interest is towards the method of bladder tumor resection in a single block (en-bloc), which was successfully performed for the first time by T. Kawada et al. in 1997 using monopolar resection and a special hook-electrode [12].

Due to the transurethral en bloc technique it is possible to remove the tumor together with the bladder detrusor below its bed. Another advantage of this emerging technique is that the bladder detrusor is clearly displayed. Important to mention is that the en bloc resection makes possible to obtain excellent morphological specimens. It leads to reducing as well of the tumor spread as also the recurrence [13, 14].

The basic principle of en bloc resection is to perform a circular resection of the bladder wall (mucous membrane, submucosal and muscle layers) with an indentation of 5-10 mm from the tumor edge, while the tumor is excised together with the base in a circle and is removed entirely from the wall. The main goals pursued when performing en-bloc resection are to improve the quality of material for morphological investigation and, consequently, to a correct staging of the tumors, reduction of the free floating of tumor cells, and finally to a reduction of the incidence of disease recurrence and tumor progression [4, 5, 7, 13, 14].

Due to the development of laser surgery, the appearance of holmium (Ho:YAG) and later, in the 1990s, the appearance of thulium (Tm:YAG) lasers, the en-bloc laser resection was possible. Further studies show its high efficacy and safety [15]. The aim of the study is to compare results after Thuli-

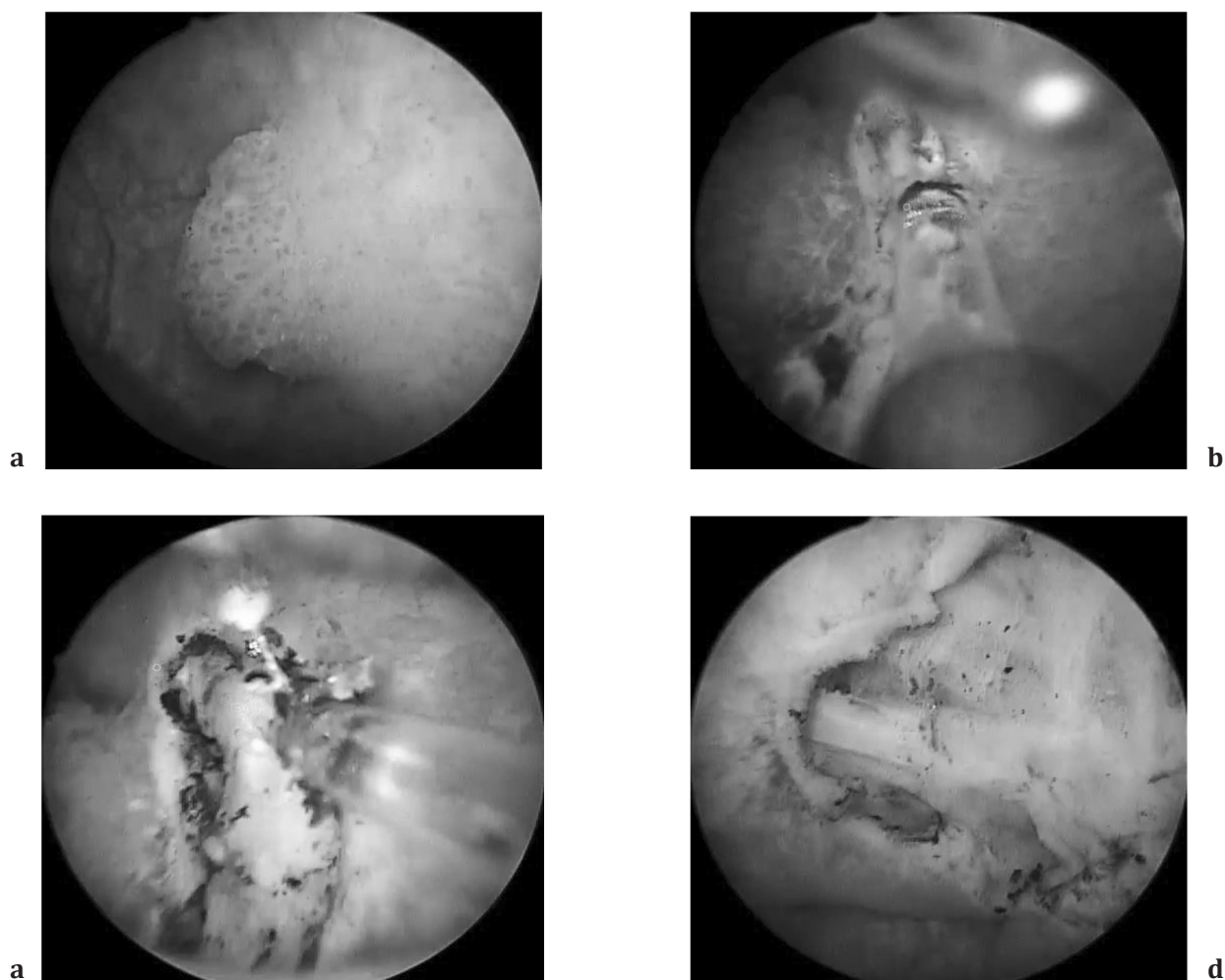


Fig. 1 Zona de operare.

(a) – vizualizarea tumorii, (b) – marcarea zonei de rezecție, (c) – rezecția tumorii, (d) – evaluarea zonei post-rezecție

Fig. 1 Operating area.

(a) – tumor visualization, (b) – marking of resection area, (c) – tumor resection, (d) – assessment of post-resection area

retală en-bloc cu laser thulium și rezecția transuretrală a tumorilor non-musculare invazive a vezicii urinare (fig. 10).

Material si metode

Studiul a fost realizat în perioada februarie 2017 – mai 2019, în cadrul departamentului de Urologie și Nefrologie Chirurgicală al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, în Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”. 65 de pacienți cu patologie tumorală a vezicii urinare au fost tratați chirurgical. A fost efectuat un studiu descriptiv transversal. Protocolul de studiu a fost aprobat de comitetul de etică universitară (Nº 4 din 16 decembrie 2019). Cei 65 de pacienți au fost împărțiți în două grupuri: grupul principal a inclus 32 de pacienți tratați prin rezecție transuretrală en-bloc cu laser thulium (TmLRBT), iar grupul de control a inclus 33 de pacienți tratați prin rezecția transuretrală (TURBT). Toți pacienții au fost selectați conform următoarelor criterii de includere – cancerul non-muscular invaziv al vezicii urinare, pacienții cu vârsta de peste 18 ani

um laser En-bloc transurethral resection and transurethral resection of non-muscular invasive urinary bladder tumors (fig. 1).

Material and methods

The study was performed between February 2017 and May 2019, within the department of Urology and Surgical Nephrology of the State University of Medicine and Pharmacy “Nicolae Testemitanu”, in the Republican Clinical Hospital “Timofei Moșneaga”. 65 patients with bladder tumor pathology were surgically treated. A transversal descriptive study was performed. Study protocol was approved by University Ethics committee (Nº 4 at 16 December 2019). The 65 patients were divided in two groups: Main group includes 32 patients treated by Thulium laser En-bloc transurethral resection of bladder tumors (TmLRBT) and the control group includes 33 patients treated by transurethral resection of bladder tumors (TURBT). All patients were selected according to the following criteria. The inclusion criteria were pri-

și scorul de 0-2 după Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Criteriile de excludere au fost identificate după cum urmează: comorbidități severe, alte tumori non-uroteliale, scor ECOG ≥ 3 și sarcină. Datele obținute au fost analizate comparativ. A fost aplicată statistica descriptivă. În acest studiu, rezultatele sunt demonstrate ca valori absolute și relative. Pentru rezecția transuretrală en-bloc cu laser thulium s-a utilizat Revolix DUO (LISA laser Germania).

Rezultate

În timpul procedurilor chirurgicale au apărut hemoragii nesemnificative, deci nu a fost necesară nici o transfuzie de sânge. Între aceste două grupuri au fost comparate unele caracteristici clinice și patologice: vârsta, sexul, gradul tumorii, dimensiunea tumorii, numărul tumorilor, complicațiile postoperatorii, rezultatele oncologice și histologice (Tabelele 1-2).

Conform repartiției de gen, din cei 65 de pacienți incluși în studiu, 50 (78%) erau bărbați și 15 (23%) femei. Vârsta medie a fost de 65,1 ani, vârsta variază între 25 de ani și 87 de ani, iar majoritatea pacienților au avut peste 60 de ani (65%).

Rezultatele analizei numerice și a localizării tumorilor au arătat că în majoritatea cazurilor acestea au fost localizate pe pereții laterali ai vezicii urinare. Tumoare mai mică

mary non-muscular invasive bladder cancer, patients over 18-year-old and the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score 0-2. The exclusion criteria were identified as follows: severe comorbidities, other non-urothelial tumors, ECOG score ≥ 3 and pregnancy. The obtained data were comparatively analyzed. Descriptive statistic was applied. In this study the results are demonstrated as absolute and relative values. For Thulium laser En-bloc transurethral resection Revolix DUO (LISA laser Germania) were used.

Results

During the procedures intraoperatively occurred some not significant hemorrhages, so no blood transfusion was required. Between these two groups some clinical and pathological characteristics were compared: age, gender, tumor grade, tumor size, number of tumors, postoperative complications, oncological and histological outcomes (Tables 1-2).

According to gender repartition, from the 65 patients included in the study, 50 (78%) were men and 15 (23%) women. The mean age was 65,1 years, age varies between 25 years to 87 years and the majority of the patients were over 60 years (65%).

The results of the analysis of tumors showed (table 1) that in most cases, tumors were localized on the lateral

Tabelul 1. Date demografice ale pacienților și tumorilor.

Table 1. Patient and tumor demographics.

Parametrii Parameters	Categorii Categories	TmLRBT (n=32)	TURBT (n=33)	Total (n=65)
Sex Gender	Bărbați, n (%) Men, n (%)	25 (78%)	25 (76%)	50 (77%)
	Femei, n (%) Women, n (%)	7 (22%)	8 (24%)	15 (23%)
Vârsta, ani Age, years	Vârsta medie (CI 95%) Mean age (CI 95%)	64,8 (25-84)	65,4 (27-87)	65,1 (25-87)
	18-30 ani, n (%) 18-30 years, n (%)	2 (6%)	2 (6%)	4 (6%)
Grupă de vârstă Age group:	31-60 ani, n (%) 31-60 years, n (%)	9 (28%)	10 (30%)	19 (29%)
	60 de ani și mai mult, n (%) 60 years and more, n (%)	21 (66%)	21 (64%)	42 (65%)
Tutun/Fumat Tobacco/Smoking	Da, n (%) Yes, n (%)	15 (47%)	14 (42%)	29 (45%)
Numărul de tumori Number of tumors	Tumori unice, n (%) Single tumors, n (%)	22 (69%)	20 (61%)	42 (65%)
	≥ 2 tumori, n (%) ≥ 2 tumors, n (%)	10 (31%)	13 (39%)	23 (35%)
Dimensiunea tumorii Tumor size	< 3 cm, n (%)	24 (75%)	22 (67%)	46 (71%)
	≥ 3 cm, n (%)	8 (25%)	11 (33%)	19 (29%)

Notă: CI – Interval de încredere; TmLRBT – en-bloc rezecția transuretrală cu thulium laser a tumorii vezicii urinare; TURBT – rezecția transuretrală a tumorii vezicii urinare; n – numărul.

Note: CI – Confidence Interval; TmLRBT – thulium laser en-bloc transurethral resection of bladder tumor; TURBT – transurethral resection of bladder tumor; n – number.

Tabelul 2. Rezultatele chirurgicale și histologice.**Table 2.** Surgical and histological outcomes.

Parametrii <i>Parameters</i>	Categoriile <i>Categories</i>	TmLRBT (n=32)	TURBT (n=33)	Total (n=65)
Gradul de histopatologie 2004/2016 OMS	Grad scăzut, n (%) <i>Low-grade, n (%)</i>	19 (59%)	18 (55%)	37 (57%)
Histopathology grade 2004/2016 WHO	Grad crescut, n (%) <i>High-grade, n (%)</i>	13 (41%)	15 (45%)	28 (43%)
TNM 2017 clasificare <i>TNM 2017 classification</i>	Ta, (Tis), n (%)	21 (66%)	20 (61%)	41 (63%)
	T1, n (%)	11 (34%)	13 (39%)	24 (37%)
Stratul muscular detrusor <i>Detrusor muscle</i>	n (%)	31 (97%)	24 (73%)	55 (85%)
	CD grad I	2 (6%)	3 (9%)	5 (8%)
Clavien-Dindo	CD grad II	4 (12%)	6 (18%)	10 (15%)
Complicații <i>Complications</i>	ONR, n (%)	0 (0%)	5 (15%)	5 (8%)
	BP, n (%)	1 (3%)	3 (9%)	4 (6%)
Rata de recurență <i>Recurrence rate</i>	n (%)	5 (15%)	13 (39%)	18 (28%)
Zona implicată în recurență (localizare) <i>Area involved in recurrence (localization)</i>	Zona de rezecție inițială <i>Initial resection area</i>	1 (20%)	7 (54%)	8 (44%)
	Alta localizare <i>Other localization</i>	4 (80%)	6 (46%)	10 (56%)

Notă: TmLRBT – en-bloc rezecția transuretrală cu Thulium laser a tumorii vezicii urinare; TURBT – rezecția transuretrală a tumorii vezicii urinare; OMS – Organizația Mondială a Sănătății; Grad scăzut – carcinom urotelial papilar cu grad scăzut de malignitate; Grad crescut – carcinom urotelial papilar cu grad crescut de malignitate; Tis (CIS) – carcinoma in situ, “flat tumor”; Ta – tumora papilară non-invasivă; T1 – invadează țesutul conjunctiv subepitelial; CD – Clavien-Dindo; ONR – reflexul nervului obturator; BP – perforația vezicii urinare; n – numărul.

Note: TmLRBT – Thulium laser En-bloc transurethral resection of bladder tumor; TURBT – transurethral resection of bladder tumor; WHO – World Health Organization; Low-grade – low-grade papillary urothelial carcinoma; High-grade – high-grade papillary urothelial carcinoma; Tis (CIS) – Carcinoma in situ, “flat tumor”; Ta – noninvasive papillary tumor; T1 – invades subepithelial connective tissue; CD – Clavien-Dindo; ONR – obturator nerve reflex; BP – bladder perforation; n – number.

de 3 cm a fost detectată în 71% din cazuri (46 de pacienți) și tumora unică a vezicii a fost detectată în 65% din cazuri (42 de pacienți). Consumul de tutun/fumatul este considerat un factor de risc important în dezvoltarea cancerului de vezică urinară, care a fost prezent la 29 de pacienți – 45% din cazuri (tabelul 1).

Analiza histopatologică a arătat că grupurile de pacienți incluși în studiu sunt omogene conform clasificării TNM 2017 a cancerului de vezică urinară și conform sistemului de clasificare a gradului histopatologic OMS (Organizația Mondială a Sănătății) 2004/2016 (tabelul 2).

În ceea ce privește clasificarea Clavien-Dindo a complicațiilor chirurgicale, în fiecare grup au apărut numai complicații de gradul I și II (tabelul 2). În timpul intervenției reflexul nervului obturator a fost observat la 15% în grupul TURBT și nu a fost observat în grupul TmLRBT. Cauza constă în utilizarea sursei de energie laser (non-electrice), deci duce la mai puțină perforație a vezicii urinare (perforație mai controlată) în grupul TmLRBT, cu un singur caz observat (3%) de perfo-

walls of the bladder; a tumor up to 3 cm in size was detected in 71% of cases (46 patients) and single bladder tumors were detected in 65% of cases (42 patients) included in the study. In the development of bladder cancer, the use of tobacco/smoking is considered as an important risk factor, which was present in 29 patients (45% of cases).

Histopathological analysis showed that the groups of patients included in the study are homogeneous according to TNM 2017 classification of urinary bladder cancer and according to 2004/2016 WHO (World Health Organization) histopathology grade classification system (table 2).

Regarding the Clavien-Dindo's classification of surgical complications only grade I and grade II complications occurred in each group (table 2). Obturator nerve reflex during the operation has occurred in 15% of cases in the TURBT group and no one was observed in the TmLRBT group. The reason therefore is the use of non-electrical source of energy, so it led to less bladder perforation (more controlled perforation) in TmLRBT group, with only one observed

rație a vezicii de gradul II. În grupul TURBT, perforația vezicii urinare a avut loc la 3 pacienți (9%), a fost gestionată prin cateterizare timp de 3-4 zile. Examenul histopatologic relevă detectarea mușchiului detrusor în ambele grupuri: 73% în grupul TURBT și 97% în grupul TmLRBT.

Toate procedurile chirurgicale au fost efectuate ca o intervenție într-o etapă, cu evaluarea pacienților pe parcursul a 12 luni. Majoritatea recidivelor în timpul urmăririi au fost în grupul TURBT 39% (13 cazuri) în zona rezecției inițiale 54% (7 cazuri). Pentru grupul TmLRBT, rata de recurență a fost de 15% (5 cazuri) și o mare parte a recidivelor a apărut în zona de rezecție non-primară – 80% (4 cazuri).

Discuții

Tehnica tradițională TURBT rămâne în continuare standardul de aur care se aplică în conformitate cu ghidurile EAU și NCCN pentru diagnosticul și tratamentul NMIBC. Rămâne încă problema recurențelor la pacienții cu NMIBC, chiar și celor tratați prin TURBT. Raportul lui Kikuchi E. și colab. arată că rata RFS de 1 an, 3 ani și 5 ani a pacienților cu NMIBC a fost de 77,0%, 61,3% și 52,8% [16]. Pentru a preveni reapariția NMIBC, instilații intravezicale sunt considerate ca și tratament eficient. Este important de menționat că până în prezent nu există încă un consens cu privire la un protocol optim pentru instilații intravezicale [17].

Recent, o opinie comună este că absența mușchiului detrusor observată la examinarea histologică obținută prin TURBT prezintă un risc semnificativ mai mare pentru o recurență precoce [7]. În prezent, se constată că rezecția en-bloc realizată cu examinare histologica de înaltă calitate arată prezența mușchiului detrusor în 96-100% din cazuri [15].

Metoda de rezecție en-bloc cu laser prezintă avantaje semnificative în comparație cu procedura tradițională TURBT. Pentru avantajele marcabile contează: absența completă a reflexului nervului obturator și, prin urmare, o probabilitate mai mică de perforații și sângerări neașteptate, o scădere a contactului tumorii rezecate cu un perete al vezicii urinare neschimbat, precum și obținerea unui material de înaltă calitate pentru examinare patomorfologică [15, 18].

Rezultatele examinării histopatologice conform clasificării TNM 2017 și ale sistemului de clasificare histopatologică OMS 2004/2016 arată rezultate similare în ambele grupe: stadiul Ta a fost detectat la 63% (41 pacienți) din cazuri și stadiul T1 a fost la 37% (24 pacienți) din cazuri, carcinom papilar urotelial de grad scăzut la 57% (37 de pacienți) din cazuri și carcinom papilar urotelial de grad înalt la 43% (28 de pacienți) din cazurile incluse în studiu. Prezența mușchiului detrusor a fost detectată în 74% (24 pacienți) cazuri din grupul TURBT și 97% (31 pacienți) cazuri din grupul TmLRBT.

În macropreparatele obținute după TURBT tradițional există o deteriorare termică ridicată a structurilor celulare și intercelulare. Acest lucru complică nu doar diferențierea tumorii în sine (uneori este necesară și utilizarea unui studiu imunohistochimic scump), ci și determinarea invaziei în stratul muscular (stadiul T). Conform datelor din literatură, prezența elementelor detrusoriale după TUR este obser-

case (3%) of grade II bladder perforation. In TURBT group bladder perforation had occurred in 3 patients (9%), it was managed by catheterization for a frame of time of 3-4 days. The histopathological examination reveals the detection of detrusor muscle in both groups: 73% in the TURBT group and 97% in the TmLRBT group.

All surgical procedures were performed as a one-step intervention with a following patients' follow-up during 12-months. The majority of recurrences during the follow-up occurred in the TURBT group 39% (13 cases) in initial resection area 54% (7 cases). For TmLRBT group recurrence rate was 15% (5 cases) and a big part of recurrences occurred in the non-primary resection area 80% (4 cases).

Discussion

The traditional TURBT technique still remains the golden standard which is applied according to the guidelines of EAU and NCCN for the diagnosis and treatment of initial NMIBC. Still remains the problem of recurrences in patients with NMIBC treated even by TURBT. The report of Kikuchi E. et al. shows that the 1-year, 3-year, and 5-year RFS rate of patients with NMIBC were 77.0%, 61.3%, and 52.8% [16]. In order to prevent the recurrence of NMIBC the intravesical instillation was regarded as an efficient treatment. Important to mention is that until now there is still no consensus regarding an optimal protocol for intravesical instillation [17].

Recently a common opinion is that the absence of detrusor muscle observed in the specimens which were obtained by TURBT means a significantly higher risk for an early recurrence [7]. Nowadays it is ascertained that the en-bloc resection done with high quality specimens show the presence of detrusor muscle in 96 – 100% of cases [15].

The en-bloc laser resection method has significant advantages in comparison with traditional TUR procedure. To markable advantages count: the complete absence of an obturator reflex and, therefore, a lower probability of unexpected perforations and bleeding, a decrease in the contact of the resected tumor with an unchanged bladder wall, as well as obtaining high-quality material for pathomorphological examination [15, 18].

The results of the histopathological examination according to TNM 2017 classification and 2004/2016 WHO histopathology grade classification system show similar results in both groups: stage Ta was detected in 63% (41 patients) of cases and stage T1 was in 37% (24 patients) of cases, low-grade papillary urothelial carcinoma in 57% (37 patients) of cases and high-grade papillary urothelial carcinoma in 43% (28 patients) of cases included in the study. The presence of detrusor muscles was detected in 74% (24 patients) cases in the TURBT group and 97% (31 patients) cases in the TmLRBT group.

In the macropreparations obtained after traditional TUR, there is a high thermal damage of the cellular and intercellular structures. This makes not only the differentiation of the tumor itself complicated (sometimes it also requires the use of an expensive immunohistochemical study), but also

vată în 50-86% din cazuri. Absența elementelor stratului muscular, în special în carcinomul urotelial papilar de grad înalt, face ca radicalitatea operațiilor primare să fie incertă, ducând la faptul că, în unele cazuri, este necesară o reintervenție precoce. Spre deosebire de electrochirurgie, puterea de penetrare a energiei laser este evident mai mică (0,2-0,4 mm) și, prin urmare, macropreparatul este mai puțin deteriorat. Rezeecția en-bloc cu laser asigură o rată de detecție a elementelor detrusoriale, care este de aproximativ 96-100%. Acest fapt îmbunătățește evident diagnosticarea și rezultatele tratamentului [19].

Sângerarea și perforația peretelui vezicii urinare împiedică instilarea intravezicală imediată a medicamentului pentru chimioterapie după operație, prin urmare, reduce eficacitatea oncologică a tratamentului combinat. Potrivit EORTC, chimioterapia intravezicală postoperatorie cu doză unică îmbunătățește supraviețuirea la 5 ani fără recurență cu 14% [15].

Conform clasificării complicațiilor Clavien-Dindo, în ambele grupuri s-a înregistrat complicația de gradul I și II (Tabelul 2). Lista complicațiilor include: infecția tractului urinar, retenția urinară, hematuria de intensitate diferită, reflexul nervului obturator și perforația vezicii urinare care a fost gestionată cu o abordare standard, fără complexități suplimentare. Rata de recurență în grupul TURBT este de aproximativ 39% și în grupul TmLRBT de aproximativ 15%, deci arată avantajul rezeecției en-bloc cu laser.

În 2016 Y.P. Wu și colab. au publicat date interesante în meta-analiză. Această meta-analiză a datelor din literatură se bazează pe rezultatele a 7 studii și include 886 de pacienți, 438 au fost tratați prin rezeecție en-bloc și 448 de către TURBT. Rezultatele au arătat că rezeecția en-bloc a fost semnificativ mai eficientă în comparație cu TURBT în ceea ce privește termenii de cateterizare a vezicii urinare, timpul aflării în spital, complicațiilor și ratei de recurență. În plus, s-a observat că calitatea macropreparatului a fost, de asemenea, semnificativ mai bună [20].

Concluzii

Rezeecția transuretrală en-bloc cu laser thulium a tumorii vezicii urinare non-musculare invazive s-a dovedit a fi o metodă eficientă și sigură de tratament în comparație cu rezeecția transuretrală convențională. Această metodă permite obținerea probelor tumorale de calitate superioară (mușchiul detrusor este prezent în mai multe cazuri), ceea ce contribuie la diagnosticarea și determinarea corectă a stadiului bolii. În sfârșit, duce la rezultate mai favorabile și reduce rata recidivelor.

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.

the determination of invasion into the muscle layer (T staging). According to the literature data, the presence of detrusor elements after TUR is observed in 50–86% of cases. The absence of elements of the muscle layer, especially in high-grade papillary urothelial carcinoma, makes the radicality of the primary operations uncertain, leading to the consequence that in some cases an early reoperation is required. In contrast to electrosurgery, the penetrating power of laser energy is evident lower (0,2–0,4 mm) and, therefore, less damage of the macropreparation. The en-bloc laser resection ensures a detection rate of detrusor elements, which is about 96–100%. This fact obviously improves the diagnosis and treatment results [19].

Bleeding and perforation of the bladder wall hinder an immediate intravesical instillation of the chemotherapy drug after surgery, consequently it reduces the oncological effectiveness of the combined treatment. According to EORTC, a single postoperative intravesical chemotherapy improves the 5-year survival without recurrence by 14% [15].

According to the Clavien-Dindo classification of complications, in both groups was recorded complication grade I and II (Table 2). The list of complications includes: urinary tract infection, urinary retention, hematuria of different intensity, obturator nerve reflex and bladder perforation which was managed with a standard approach, without additional complexities. The recurrence rate in the TURBT group is about 39% and in the TmLRBT group about 15%, so it shows the benefit of laser En-bloc resection.

In 2016 Y.P. Wu et al. published interesting meta-analysis data. This meta-analysis of literature data is based on the results of 7 studies and includes 886 patients, 438 were treated by en bloc resections and 448 by TUR. The results showed that en-bloc resection was significantly more efficient in comparison with TUR regarding terms of bladder catheterization time, hospital stay, complications, and recurrence rates. In addition, it was noted that the quality of the macropreparation was also significant better [20].

Conclusions

The Thulium laser En-bloc transurethral resection of non-muscle-invasive bladder tumor proved to be an effective and safe method of treatment compared with the conventional transurethral resection. This technique allows the obtaining of tumor samples in a higher quality (detrusor muscle is present in more cases), contributing to a correct diagnosis and staging of the disease. Finally, it leads to a more favorable results and reduction of recurrence rate.

Conflict of interests

Nothing to declare.

Authors' contribution

All authors contributed equally to the research, data analysis, and writing of the manuscript. All authors read and approved the final article.

Referințe / references

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.*, 2018; Nov; 68 (6): 394-424.
2. Ridge C.A., Pua B.B., Madoff D.C. Epidemiology and staging of renal cell carcinoma. *Semin. Intervent. Radiol.*, 2014; Mar; 31 (1): 3-8.
3. Sylvester R.J., van der Meijden A.P., Oosterlinck W., Witjes J.A., Bouffieux C., Denis L., Newling D.W., Kurth K. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur. Urol.*, 2006; Mar; 49 (3): 466-5; discussion 475-7.
4. Babjuk M., Böhle A., Burger M., Capoun O., Cohen D., Compérat E.M., Hernández V., Kaasinen E., Palou J., Rouprêt M., van Rhijn B.W.G., Shariat S.F., Soukup V., Sylvester R.J., Zigeuner R. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. *Eur Urol.*, 2017; Mar; 71 (3): 447-461.
5. Мартов А.Г., Ергакоев Д.В., Байков Н.А. и др. Трансуретральное удаление опухолей мочевого пузыря единым блоком. *Онкоурология*, 2015; (1): 41-9. [Martov A.G., Ergakov D.V., Baykov N.A. et al. Transurethral en bloc resection of bladder tumors. *Onkourologiya = Cancer Urology*, 2015; (1): 41-9. (In Russ.)].
6. Bryan R.T., Collins S.I., Daykin M.C., Zeegers M.P., Cheng K.K., Wallace D.M., Sole G.M. Mechanisms of recurrence of Ta/T1 bladder cancer. *Ann R. Coll. Surg. Engl*, 2010; Sep; 92 (6): 519-24.
7. Mariappan P., Zachou A., Grigor K.M. Edinburgh Uro-Oncology Group. Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is dependent on operator experience. *Eur. Urol.*, 2010; May; 57 (5): 843-9.
8. Gontero P., Sylvester R., Pisano F., Joniau S., Vander Eeck K., Serretta V., Larré S., Di Stasi S., Van Rhijn B., Witjes A.J., Grotenhuis A.J., Kiemeny L.A., Colombo R., Briganti A., Babjuk M., Malmström P.U., Oderda M., Irani J., Malats N., Baniel J., Mano R., Cai T., Cha E.K., Ardelt P., Varkarakis J., Bartoletti R., Spahn M., Johansson R., Frea B., Soukup V., Xylinas E., Dalbagni G., Karnes R.J., Shariat S.F., Palou J. Prognostic factors and risk groups in T1G3 non-muscle-invasive bladder cancer patients initially treated with Bacillus Calmette-Guérin: results of a retrospective multicenter study of 2451 patients. *Eur. Urol.*, 2015; Jan; 67(1): 74-82.
9. Kamat A.M., Bağcıoğlu M., Huri E. What is new in non-muscle-invasive bladder cancer in 2016? *Turk. J. Urol.*, 2017; Mar; 43 (1): 9-13.
10. Grimm M.O., Steinhoff C., Simon X. et al. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *J. Urol.*, 2003; 170 (2 Pt 1): 433-7.
11. Staehler G., Schmiedt E., Hofstetter A. Destruction of bladder neoplasms by means of transurethral neodym-YAG laser coagulation. *Helv. Chir. Acta.*, 1978; 45 (3): 307-11.
12. Kawada T., Ebihara K., Suzuki T. et al. A new technique for transurethral resection of bladder tumors: rotational tumor resection using a new arched electrode. *J. Urol.*, 1997; 157 (6): 2225-6.
13. Kramer M.W., Bach T., Wolters M., Imkamp F., Gross A.J., Kuczyk M.A., Merseburger A.S., Herrmann T.R. Current evidence for transurethral laser therapy of non-muscle invasive bladder cancer. *World J. Urol.*, 2011; Aug; 29 (4): 433-42.
14. Kramer M.W., Altieri V., Hurle R., Lusuardi L., Merseburger A.S., Rassweiler J., Struck J.P., Herrmann T.R.W. Current Evidence of Transurethral En-bloc Resection of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer. *Eur. Urol. Focus*, 2017; Dec; 3 (6): 567-576.
15. Kramer M.W., Rassweiler J.J., Klein J., Martov A., Baykov N., Lusuardi L., Janetschek G., Hurle R., Wolters M., Abbas M., von Klot C.A., Leitenberger A., Riedl M., Nagele U., Merseburger A.S., Kuczyk M.A., Babjuk M., Herrmann T.R. En bloc resection of urothelium carcinoma of the bladder (EBRUC): a European multicenter study to compare safety, efficacy, and outcome of laser and electrical en bloc transurethral resection of bladder tumor. *World J. Urol.*, 2015; Dec; 33 (12): 1937-43.
16. Kikuchi E., Fujimoto H., Mizutani Y., Okajima E., Koga H., Hinotsu S., Shinohara N., Oya M., Miki T. Cancer Registration Committee of the Japanese Urological Association. Clinical outcome of tumor recurrence for Ta, T1 non-muscle invasive bladder cancer from the data on registered bladder cancer patients in Japan: 1999-2001 report from the Japanese Urological Association. *Int. J. Urol.*, 2009; Mar; 16 (3): 279-86.
17. Sylvester R.J., Oosterlinck W., Witjes J.A. The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review of the published results of randomized clinical trials. *Eur. Urol.*, 2008; Apr; 53 (4): 709-19.
18. EAU Guidelines on lasers and technologies. *European Association of Urology. Guidelines*, 2016; Pp. 6-55.
19. EAU Guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (Ta, T1 and CIS). *European Association of Urology. Guidelines*, 2017; Pp. 4-40.
20. Wu Y.P., Lin T.T., Chen S.H., Xu N., Wei Y., Huang J.B., Sun X.L., Zheng Q.S., Xue X.Y., Li X.D. Comparison of the efficacy and feasibility of en bloc transurethral resection of bladder tumor versus conventional transurethral resection of bladder tumor: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2016; Nov; 95 (45): e5372.

ORCID ID autorului / Authors's ORCID ID:

Ivan Vladanov, <https://orcid.org/0000-0002-9703-2775>Alexei Pleşacov, <https://orcid.org/0000-0002-0139-4772>Ghenadie Scutelnic, <https://orcid.org/0000-0003-1399-8183>Vitalii Ghicavii, <https://orcid.org/0000-0002-2130-9475>

ARTICOL DE CERCETARE

Eterogenitatea clinică în diagnosticul precoce al artritei psoriazice

Eugeniu Russu^{1*}, Liliana Groppa^{1,2}, Lia Chişlari¹, Victor Cazac^{1,2}, Larisa Rotaru^{1,2}

¹Departamentul de Medicină Internă Disciplina de reumatologie și nefrologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

²Laboratorul de reumatologie, Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”

Data primirii manuscrisului: 21.02.2022

Data acceptării spre publicare: 16.03.2022

Autor corespondent

Eugeniu Russu, dr. șt. med., conf. univ.

Departamentul de Medicină Internă Disciplina de reumatologie și nefrologie,

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

str. N. Testemițanu 29, MD-2025, Chișinău, Republica Moldova

e-mail: eugeniu.russu@usmf.md

RESEARCH ARTICLE

Clinical heterogeneity in the early diagnosis of psoriatic arthritis

Eugeniu Russu^{1*}, Liliana Groppa^{1,2}, Lia Chişlari¹, Victor Cazac^{1,2}, Larisa Rotaru^{1,2}

¹Discipline of Internal Medicine, Department of rheumatology and nephrology, „Nicolae Testemițanu” State University of Medicine and Pharmacy, Republic of Moldova.

²Rheumatology laboratory, „Timofei Moșneaga” Republican Clinical Hospital

Manuscript received on: 21.02.2022

Accepted for publication: 16.03.2022

Corresponding author:

Eugeniu Russu, PhD, associate professor

Discipline of Internal Medicine, Department of rheumatology and nephrology,

„Nicolae Testemițanu” State University of Medicine and Pharmacy, Republic of Moldova.

29 N. Testemițanu, MD-2025, Chisinau, Republic of Moldova

e-mail: eugeniu.russu@usmf.md

Titlu scurt: Eterogenitatea clinică în diagnosticul precoce al artritei psoriazice

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Pentru prima dată au fost studiate și determinate în detaliu manifestările clinice ale stadiului incipient al artritei psoriazice (APs), inclusiv variantele debutului bolii, relația dintre principalele sale sindroame și expresia specifică al dactilitelor și entezitelor în imaginea polimorfă a APs. S-a evaluat rolul metodelor de cercetare imunologică și instrumentală în recunoașterea stadiului precoce al acestei boli.

Ipoteza de cercetare

Progresia destul de rapidă a APs, dificultățile în diagnostic precoce, dizabilitatea și scăderea calității vieții în primii ani ai bolii sunt motivul pentru cercetare detaliată al stadiului precoce al APs, iar această problemă pare

Short title: Clinical heterogeneity in the early diagnosis of psoriatic arthritis

What is not known yet, about the topic

For the first time, clinical manifestations of the early stage of psoriatic arthritis (PsA) were studied and determined in detail, including variants of the onset of the disease, the relationship between its main syndromes and the specific expression of dactylitis and enthesities in the polymorphic picture of PsA. The role of immunological and instrumental research methods in recognizing the early stage of this disease was evaluated.

Research hypothesis

The rather rapid progression of PsA, difficulties in early diagnosis, disability and decreased quality of life in the first years of the disease are the reason for detailed research of the early stage of PsA, and this problem seems especially relevant, thus researching the clinical hetero-

deosebit de relevantă, astfel cercetarea eterogenității clinice a artritei psoriazice precoce și posibilitatea diagnosticului timpuriu.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Ca urmare a studiului, sunt evidențiate variantele de debut ale APs și variantele clinice și radiologice ale sindromului articular al stadiului incipient al bolii. Conform rezultatelor de aprobare a criteriilor de diagnostic pentru APs, au fost identificate simptomele și sindroamele cele mai specifice pentru diagnosticul acestei boli, ceea ce este important pentru diferențierea stadiului precoce cu alte boli sindromale. A fost determinată semnificația diagnostică a unor markeri genetici ai APs, precum și datele din imagistica prin rezonanță magnetică (RMN) și ultrasonografia articulațiilor în APs precoce (APs-p), care permite terapia adecvată și diferențiată.

Rezumat

Introducere

APs este inclusă în grupul bolilor articulare asociate HLA-B27, unite în grupul de spondilită seronegativă (SSA). În același timp, această boală diferă de spondilita anchilozantă și alte spondilite cu o imagine clinică deosebit de diversă și cu existența doar a sindroamelor inerente acesteia, de exemplu, sinovita intermitentă, reumatismul palindromic sau artrita mutilantă.

Scopul studiului

Cercetarea eterogenității clinice a artritei psoriazice precoce și posibilitatea diagnosticului timpuriu.

Materiale și metode

Studiul actual a inclus 104 pacienți cu APs care au fost internați în secțiile de reumatologie și artrologie a IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga” din anul 2003 până în octombrie 2021.

Rezultatele

Frecvența expresiei variantelor clinico-anatomice individuale ale sindromului articular a fost diferită la pacienții cu APs-p și APs-t (în APs-p în comparație cu APs-t, varianta oligoarticulară a fost semnificativ mai probabil să fie observată (43,1% și, respectiv, 19%, $p=0,01$) și mai rar varianta spondiloartritei (7,8% și 19%, $p=0,1$), în timp ce varianta poliartritei (33,3% și 38%, $p = 0,6$) și interfalangeană distală (15,7% și 15%, $p=0,9$) au fost depistate cu aceeași frecvență, în ceea ce privește varianta mutilantă, aceasta a fost observată numai la APs-t.

Concluzii

Stadiul precoce al artritei psoriazice (APs-p) se caracterizează prin eterogenitatea pronunțată a manifestărilor sindromului articular și leziuni ale aparatului tendon-ligamentar. În APs-p oligoartrita și variantele poliarticulare sunt cele mai frecvente, mai puțin frecvent - interfalangeană distală și spondiloartritică. În primele 3 luni de la debutul manifestărilor clinice a APs, oligoartrita a fost observată la 75,4% dintre pacienți și poliartrita la 14% ($p=0,0001$), iar

geneity of early psoriatic arthritis and the possibility of early diagnosis.

Article's added novelty on this scientific topic

As a result of the study, the onset variants of PsA and the clinical and radiological variants of the joint syndrome of the early stage of the disease are highlighted. According to the results of approving the diagnostic criteria for PsA, the most specific symptoms and syndromes for the diagnosis of this disease have been identified, which is important for differentiating the early stage with other diseases. The diagnostic significance of some genetic markers of PsA has been determined, as well as data from magnetic resonance imaging (MRI) and ultrasonography of joints in early PsA (PsA-e), which allows adequate and differentiated therapy.

Abstract

Introduction

PsA are included in the group of HLA-B27-associated joint diseases, united in the group of seronegative spondylitis (SSA). At the same time, this disease differs from ankylosing spondylitis and other spondylitis with a particularly diverse clinical picture and the existence of only the syndromes inherent in it, for example, intermittent synovitis, palindromic rheumatism or mutilating arthritis.

Purpose of the study

Research of clinical heterogeneity of early psoriatic arthritis and the possibility of early diagnosis.

Materials and methods

The current study included 104 patients with PsA who were admitted to the rheumatology and arthrology departments of the Republican Clinical Hospital „Timofei Moșneaga” from 2003 to October 2021.

Results

The frequency of expression of individual clinico-anatomical variants of joint syndrome was different in patients with PsA-e and PsA-t (in PsA-e compared to PsA-t, the oligoarticular variant was significantly more likely to be observed (43.1% and 19%, respectively, $p=0.01$) and less often the variant of spondyloarthritis (7.8% and 19%, $p=0.1$), while the variant of polyarthritis (33.3% and 38%, $p = 0,6$) and distal interphalangeal (15,7% and 15%, $p=0,9$) were detected with the same frequency, as regards the mutilating variant, this was observed only in PsA-t.

Conclusions

The early stage of psoriatic arthritis is characterized by pronounced heterogeneity of manifestations of joint syndrome and damage to the tendon-ligament apparatus. In PsA-e oligoarthritis and polyarticular variants are the most common, less often - distal interphalangeal and spondyloarthritic. In the first 3 months after the onset of clinical manifestations of PsA, oligoarthritis was observed in 75.4% of patients and polyarthritis in 14% ($p=0.0001$), and after 6 months - 63%

după 6 luni - 63% și, respectiv, 26,6% ($p=0,001$). Cu o înaintare a duratei bolii, numărul pacienților cu poliartrită a crescut, iar până la sfârșitul celui de-al 2-lea an a fost determinată la 47,6% dintre pacienți, iar oligoartrita - la 28,6%.

Cuvinte cheie: artrita psoriazică precoce, tardivă, eterogenitatea clinică

Introducere

Artrita psoriazică (APs) este una dintre bolile inflamatorii majore ale articulațiilor și coloanei vertebrale. Această boală, asociată cu psoriazisul tegumentar, se caracterizează printr-o evoluție progresivă cronică și duce la dezvoltarea artritei distructive cu diferite tipuri de resorbție osoasă, sacroiliită și spondilită, precum și la numeroase manifestări sistemice. APs este inclusă în grupul bolilor articulare asociate HLA-B27, unite în grupul de spondilită seronegativă (SSA). În același timp, această boală diferă de spondilita anchilozantă și alte spondilite cu o imagine clinică deosebit de diversă și cu existența doar a sindroamelor inerente acesteia, de exemplu, sinovita intermitentă, reumatismul palindromic sau artrita mutilantă.

Psoriazisul tegumentar și APs sunt omniprezente. Psoriazisul afectează de la 1% la 3% din populația lumii, iar artrita, spondilita sau entezopatia sunt observate la 14 - 47% dintre pacienții cu aceasta dermatoză [1, 3, 7]. Prevalența APs în populația generală variază de la 0,04% la 1,4% [2, 5, 11]. Procesul inflamator este limitat nu numai la afectarea pielii, unghiilor și a articulațiilor, ci se extinde și la aparatul tendon-ligamentar și la organele interne, în special cordul, ficatul, rinichii [6, 7, 8].

Adesea, APs are o evoluție agresivă deja într-un stadiu incipient al apariției sale. Unii pacienți cu APs au o dizabilitate persistentă în primii 5 ani de boală. În general, această boală are o creștere de 59% a mortalității la bărbați și 65% la femei, comparativ cu nivelul populației [4, 9]. Se cunoaște că 55% dintre pacienții cu APs cu activitate inflamatorie persistentă continuă după 10 ani au 5 sau mai multe articulații deformate, în timp ce se află deja într-un stadiu incipient de APs, și anume în primii doi ani ai bolii, 27% dintre pacienți au artrită erozivă și după alți 2 ani - în 47% [6, 11, 13, 14]. Progresia destul de rapidă a acestei boli, dificultățile în diagnostic precoce, dizabilitatea și scăderea calității vieții în primii ani ai bolii sunt motivul pentru cercetare detaliată al stadiului precoce al APs, iar această problemă pare deosebit de relevantă.

Scopul studiului

Cercetarea eterogenității clinice a artritei psoriazice precoce și posibilitatea diagnosticului timpuriu.

Obiectivele studiului

1. Identificarea caracteristicilor sindromului articular și leziunilor cutanate la pacienții cu artrită psoriazică precoce;
2. Determinarea variantelor sindromului articular și urmărirea dinamicii acestora în primii 2 ani ai bolii;
3. Aprecierea semnificației diagnostice a metodelor de

and 26.6% respectively ($p=0.001$). With a progression of the duration of the disease, the number of patients with arthritis increased, and by the end of the 2nd year was determined in 47.6% of patients, and oligoarthritis - in 28.6%.

Keywords: early psoriatic arthritis, late, clinical heterogeneity

Introduction

Psoriatic arthritis (PsA) is one of the major inflammatory diseases of the joints and spine. This disease, associated with skin psoriasis, is characterized by a chronic progressive course and leads to the development of destructive arthritis with various types of bone resorption, sacroiliitis and spondylitis, as well as numerous systemic manifestations. PsA are included in the group of HLA-B27-associated joint diseases, united in the group of seronegative spondylitis (SSA). At the same time, this disease differs from ankylosing spondylitis and other spondylitis with a particularly diverse clinical picture and the existence of only the syndromes inherent in it, for example, intermittent synovitis, palindromic rheumatism, or mutilating arthritis.

Skin psoriasis and PsA are ubiquitous. Psoriasis affects from 1% to 3% of the world's population, and arthritis, spondylitis or enthesopathy are observed in 14 to 47% of patients with this dermatosis [1, 3, 7]. The prevalence of PsA in the general population ranges from 0.04% to 1.4% [2, 5, 11]. The inflammatory process is limited not only to damage to the skin, nails and joints, but also extends to the tendon-ligament apparatus and internal organs, especially the heart, liver, kidneys [6, 7, 8].

Often, PsA have an aggressive evolution already at an early stage of its appearance. Some patients with PsA have a persistent disability during the first 5 years of the disease. In general, this disease has a 59% increase in mortality in men and 65% in women, compared to the population level [4, 9]. It is known that 55% of patients with PsA with persistent continuous inflammatory activity after 10 years have 5 or more deformed joints, while they are already at an early stage of PsA, namely in the first two years of the disease, 27% of patients have erosive arthritis, and after another 2 years - in 47% [6, 11, 13, 14]. The rather rapid progression of this disease, difficulties in early diagnosis, disability, and decreased quality of life in the first years of the disease are the reason for detailed research of the early stage of PsA, and this problem seems especially relevant.

Purpose of the study

Research of clinical heterogeneity of early psoriatic arthritis and the possibility of early diagnosis.

Objectives of the study

1. Identification of the characteristics of joint syndrome and skin lesions in patients with early psoriatic arthritis;
2. Determining the variants of the joint syndrome and tracking their dynamics in the first 2 years of the disease;

laborator și instrumentale în diagnosticul precoce al artritei psoriazice;

4. Determinarea sensibilității criteriilor existente pentru artrita psoriazică într-un stadiu incipient al bolii.

Materialle și metode

Caracteristicile generale ale pacienților

Studiul actual a inclus 104 pacienți cu APs care au fost internați în secțiile de reumatologie și artrologie a IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga” din anul 2003 până în octombrie 2021. Diagnosticul de APs a fost stabilit în baza avizului de specialitate a doi reumatologi calificați, evaluarea totală a manifestărilor individuale ale bolii, precum și criteriile general acceptate pentru APs CASPAR [3, 12, 14] și particulare, elaborate printr-o metodă regresivă de experți (tabelul 1).

Principalele semne ale criteriilor CASPAR includ artrita, spondilita sau entezita. Cea mai mare dificultate diagnostică (2 puncte) a criteriilor suplimentare are psoriazisul detectat la momentul examinării, semnele rămase, care includ onicodistrofia, dactilita, seronegativitatea pentru factorul reumatoid (RF)/anticorpii anti-CCP și semnele radiologice ale proliferării periarticulare sunt estimate la 1 punct. APs poate fi confirmat dacă pacientul are unul sau mai multe semne principale și 3 puncte din cele suplimentare.

Din contingentul de pacienți chestionat s-au format 2 grupuri (tabelul 2). Primul grup a constat din pacienți cu APs precoce (APs-p) cu o durată a bolii mai mică de 2 ani (n=51), al doilea - PA tardivă (APs-t), în care durata bolii a fost mai mare de 2 ani (n=53).

Metode de cercetare clinică, instrumentală și de laborator

Criteriile moderne general acceptate au fost utilizate pentru a analiza activitatea inflamatorie, inclusiv NAD, NAT, indicele combinat DAS28 și indicele de activitate al spondilitei BASDAI. Scala vizual-analogică (SVA) a fost utilizată pentru evaluarea subiectivă a durerii de către pacient. Sindromul cutanat a fost evaluat folosind indicele PASI activitate și prevalența psoriazisului [2, 6, 10, 11].

De asemenea, au fost luate în considerare semne foarte sensibile de APs, cum ar fi artrita digitală (deteriorarea a trei articulații ale unui deget) și dactilita (îngroșarea difuză a întregului deget). La evaluarea dactilitelor, s-a acordat atenție localizării degetelor afectate (mâini și/sau plante), numărului (dactilitei multiple >3), precum și duratei procesului inflamator (evoluție acută < 3 luni, cronică de > 3 luni.).

La evaluarea entezopatiei, a fost utilizat scorul entezitei MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) [12, 13, 14]. Punctajul maxim a fost de 13 puncte. Durerea a fost, de asemenea, luată în considerare în regiunea aponevrozei plantare.

Studiile parametrilor clinici generali, biochimici ai testelor de sânge și urină au fost efectuate prin metode unificate în departamentul laboratorului clinic și de diagnostic al IMSP SCR „Timofei Moșneaga”. Examinarea imunologică a pacienților a fost efectuată în laboratorul de imunologie și biologie moleculară.

3. Appreciation of the diagnostic significance of laboratory and instrumental methods in the early diagnosis of psoriatic arthritis;
4. Determination of the sensitivity of existing criteria for psoriatic arthritis at an early stage of the disease.

Materials and methods

General characteristics of patients

The current study included 104 patients with PsA who were admitted to the rheumatology and arthrology wards of the Republican Clinical Hospital „Timofei Moșneaga” from 2003 to October 2021. The diagnosis of PsA was established on the basis of the specialized opinion of two qualified rheumatologists, the total evaluation of the individual manifestations of the disease, as well as the generally accepted criteria for CASPAR PsA [3, 12, 14] and particular, developed by a regressive method of experts (Table 1).

The main signs of CASPAR criteria include arthritis, spondylitis or enthesitis. The greatest diagnostic difficulty (2 points) of the additional criteria has psoriasis detected at the time of examination, the remaining signs, which include onychodystrophy, dactylitis, seronegativity for rheumatoid factor (RF)/anti-CCP antibodies and radiological signs of periarticular proliferation are estimated at 1 point. APs can be confirmed if the patient has one or more main signs and 3 points of the additional ones.

Out of the contingent of patients 2 groups were formed (Table 2). The first group consisted of patients with early PsA (PsA-e) with a duration of the disease of less than 2 years (n=51), the second - late PsA (PsA-t), in which the duration of the disease was more than 2 years (n=53).

Clinical, instrumental and laboratory research methods

Generally accepted modern criteria have been used to analyze inflammatory activity, including TJC, SJC, the DAS28 combined index and BASDAI spondylitis activity index. The visual-analog scale (VAS) was used for subjective evaluation of pain by the patient. Skin syndrome was evaluated using the activity PASI index and the prevalence of psoriasis [2, 6, 10, 11].

Also, very sensitive signs of PsA were taken into account, such as digital arthritis (damage to three joints of one finger) and dactylitis (diffuse thickening of the entire finger). When evaluating the dactylitis, attention was paid to the location of the affected fingers (hands and/or plants), the number (multiple dactylitis >3), as well as the duration of the inflammatory process (acute evolution < 3 months, chronic > 3 months.).

In the evaluation of enthesopathy, the score of the MASES enthesitis (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) [12, 13, 14] was used. The maximum score was 13 points. Pain was also taken into account in the region of plantar aponeurosis.

The studies of the general, biochemical clinical parameters of blood and urine tests were carried out by unified methods in the department of the clinical and diagnostic laboratory of the RCH „Timofei Moșneaga”. Immunological examination of patients was carried out in the laboratory of immunology and molecular biology.

Examinarea radiologică a mâinilor, plantelor, pelvisului, precum și în conformitate cu indicațiile prezente a altor articulații și coloanei vertebrale a fost efectuată în departamentul de radiologie. Stadiul radiologic a fost determinat conform stadiilor Steinbroker. Pentru a cuantifica severitatea distrugerii cartilajului osos a fost utilizată metoda Sharp/van der Heijde modificată pentru APs pentru a calcula numărul total de eroziuni (maximum 5 puncte în mâini și 10 puncte în picioare) și îngustarea fisurilor din articulațiile mâinilor și plantelor (maximum 4 puncte). Scorul maxim de eroziune și îngustare a spațiilor articulare la mâini și plante în APs a fost de 518 puncte.

Examinarea ultrasonografică a fost efectuată în laboratorul de reumatologie a IMSP SCR „Timofei Molneaga”. Ecografia zonelor călcâiului a fost efectuată pe aparatul „Toshiba” folosind un senzor liniar de mai multe frecvențe (4-13MHz) în modul de scară „gri” și cu tehnica de energie Doppler. Pentru a evalua modificările patologice, a fost utilizat un cont GUESS redus, care a luat în considerare îngroșarea tendonului Ahile >5,29 mm, îngroșarea aponevrozei plantare >4,4 mm, bursita preacchilus, eroziunea suprafeței posterioare și inferioare a osului călcâiului, entezofitele suprafeței posterioare și inferioare a osului călcâiului. Bilateral, modificările patologice ale fiecărui punct de studiu au fost estimate la 1 punct, în timp ce punctajul maxim a fost de 14 puncte.

Imagistica prin rezonanță magnetică (RMN) a părților distale ale mâinilor / plantelor a fost efectuată în departamentul de radiologie, tomografie și rezonanță magnetică folosind aparatul 0.2 T Artoscan (ESAOTE Biomedica, Italia) cu producerea de imagini ponderate T1 și T2 (fără / cu contrast cu gadolinium) cu următorii parametri pentru imaginea ponderată T1: TR 500 ms, TE 18 ms, dimensiunea matricei 256 x 192, FOV 200mm, grosime secțiune 1 mm, distanță 0,1. RMN-ul a fost efectuat în proiecția coronală a articulațiilor metacarpiene (MCF), a articulațiilor interfalangiene proximale (IFP) și a articulațiilor interfalangiene distale (IFD) în același timp. A fost efectuată o evaluare a sinovitei, tenosinovitei, edemului țesuturilor moi, edemului măduvei osoase, chisturilor, eroziunilor.

Analiza statistică a datelor a fost efectuată pe un computer personal folosind Microsoft Excel, pachetul statistic Statistica 9.0 și Epilnfo, versiunea 5 folosind statistici descriptive simple. Pentru trăsăturile cantitative care au o distribuție normală, rezultatele sunt prezentate sub formă de valori medii și deviații medii standard ($M \pm SD$). Pentru semnele care nu corespund distribuției normale, s-au utilizat mediana (Me) și intervalul interquartile (25%; 75%). Pentru a determina fiabilitatea diferențelor dintre valorile medii ale parametrilor numerici a fost utilizat testul T-Student, iar în absența unei distribuții normale și a prezenței unei dispersii mari a datelor, metoda neparametrică - criteriul Mann-Whitney. Analiza relației dintre cele două caracteristici a fost efectuată folosind analiza corelației non-parametrice folosind metoda Spearman.

Radiological examination of the hands, plants, pelvis, as well as according to the present indications of other joints and spine was carried out in the department of radiology. The radiological stage was determined according to the Steinbroker stages. To quantify the severity of bone cartilage damage, the modified Sharp/van der Heijde method for PsA was used to calculate the total number of erosions (maximum 5 points in the hands and 10 points in the legs) and the narrowing of the cracks in the joints of the hands and plants (maximum 4 points). The maximum score of erosion and narrowing of articular spaces in hands and plants in PsA was 518 points.

The ultrasound examination was performed in the rheumatology laboratory of the RCH „Timofei Mosneaga”. Ultrasound of the heel areas was carried out on the „Toshiba” apparatus using a linear sensor of several frequencies (4-13MHz) in the gray scale mode and with the Doppler energy technique. To assess pathological changes, a reduced GUESS account was used, which took into account the thickening of the Achilles tendon >5.29 mm, thickening of the planting aponeurosis >4.4 mm, preacchilus bursitis, erosion of the posterior and lower surface of the heel bone, entesophytes of the posterior and lower surface of the heel bone. Bilaterally, the pathological changes of each study point were estimated at 1 point, while the maximum score was 14 points.

Magnetic resonance imaging (MRI) of the distal parts of the hands/plants was performed in the department of radiology, tomography and magnetic resonance using the Artoscan 0.2 T device (ESAOTE Biomedica, Italy) with the production of T1 and T2 weighted images (without/ with contrast with gadolinium) with the following parameters for the T1 weighted image: TR 500 ms, TE 18 ms, matrix size 256 x 192, FOV 200mm, section thickness 1 mm, distance 0.1. MRI was performed in coronal projection of metacarpal joints (MCP), proximal interphalangeal joints (PIP) and distal interphalangeal joints (DIP) at the same time. An evaluation of synovitis, tenosynovitis, edema of soft tissues, edema of the bone marrow, cysts, erosions was carried out.

Statistical analysis of the data was carried out on a personal computer using Microsoft Excel, the statistical package Statistics 9.0 and Epilnfo, version 5 using simple descriptive statistics. For quantitative traits that have a normal distribution, the results are presented in the form of mean values and standard average deviations ($M \pm SD$). For signs that do not correspond to the normal distribution, the median (Me) and the interquartile interval (25%; 75%) were used. To determine the reliability of differences in the average values of numerical parameters, the T-Student test was used, and in the absence of a normal distribution and the presence of a large data dispersion, the nonparametric method - the Mann-Whitney criterion. The analysis of the relationship between the two characteristics was carried out using the analysis of the non-parametric correlation using the Spearman method.

Rezultate

1. Caracteristicile expresiei clinice a artritei psoriazice precoce

Frecvența expresiei variantelor clinico-anatomice individuale ale sindromului articular a fost diferită la pacienții cu APs-p și APs-t (în APs-p în comparație cu APs-t, varianta oligoarticulară a fost semnificativ mai probabil să fie observată (43,1% și, respectiv, 19%, $p=0,01$) și mai rar varianta spondiloartritei (7,8% și 19%, $p=0,1$), în timp ce varianta poliartritei (33,3% și 38%, $p=0,6$) și interfalangană distală (15,7% și 15%, $p=0,9$) au fost depistate cu aceeași frecvență, în ceea ce privește varianta mutilantă, aceasta a fost observată numai la APs-t.

Expresia clinică a APs-p în primii 2 ani nu numai că a fost diferită în polimorfism, dar s-a schimbat și pe măsură ce boala s-a dezvoltat (tabelul 4). În primele 3 luni în APs cel mai adesea au fost implicate articulațiile metatarsofalangeane (MTF) (41,2%) și IFP (37,3%) la plante. Până la sfârșitul celui de-al 2-lea an al bolii, afectarea articulațiilor mâinilor și plantelor a avut loc cu aproximativ aceeași frecvență. Astfel, artrita IFD a mâinilor a fost detectată la 33,3% dintre pacienți și plante - în 42,9%, artrita IFP - în 47,6% și, respectiv, 52,4%, MCF - în 52,4% și MTF - în 57,1%.

În primele 3 luni APs a înregistrat cazuri izolate de afectare a articulațiilor mari ale extremităților superioare și destul de des - articulații mari ale extremităților inferioare (genunchi și talocrurale). Pe măsură ce boala se dezvoltă, implicarea în procesul patologic al articulațiilor extremităților superioare are loc cu aproximativ aceeași frecvență ca și cele inferioare.

Artrita IFD a fost detectată la 18 (35,3%) pacienți cu APs-p, în timp ce varianta distală a sindromului articular (mai mult de 50% din leziunile articulare ale acestei localizări) a fost observată la 8 (15,7%) pacienți cu APs-p. La pacienții cu leziuni IFD, pe lângă artrita acestei localizări, au fost observate leziuni multiple ale articulațiilor mici ale mâinilor și plantelor, în timp ce activitatea inflamatorie ridicată a fost observată mai des în funcție de indicatorul DAS28. Pacienții cu artrită IFD s-au caracterizat prin distrugerea mai severă a cartilajului osos. Astfel, în grupul de pacienți cu leziuni IFD, eroziunea acestei localizări a fost detectată la 4 (22,2%) pacienți, în timp ce în grupul de pacienți fără leziuni IFD - numai în 1 (2,7%), $p=0,03$.

2. Semnificația clinică a dactilititei în artrita psoriazică precoce

Dactilita este un semn extrem de sensibil și frecvent de APs atât în stadiile avansate, cât și în stadiile incipiente ale bolii. Acestea au fost o îngroșare difuză a degetelor mâinilor și / sau picioarelor, adesea cu o restricție semnificativă de flexie, ușoară durere și cu o culoare caracteristică albăstrui-purpurie a pielii deasupra lor.

La analiza relației dactilitelilor cu indicatorii clinici și de laborator ai APs-p, asocierea lor cu activitatea inflamatorie a bolii ($r=0,29$, $p=0,03$), a fost evidențiat un proces distructiv în articulațiile mâinilor și plantelor ($r=0,33$, $p=0,02$), precum și cu entezite conform datelor RMN ($r=0,70$, $p=0,0001$). În plus, în APs-p nu a existat doar o corelație directă a dacti-

Results

1. Features of clinical expression of early psoriatic arthritis

The frequency of expression of individual clinico-anatomical variants of joint syndrome was different in patients with PsA-e and PsA-t (in PsA-e compared to PsA-t, the oligoarticular variant was significantly more likely to be observed (43.1% and 19%, respectively, $p=0.01$) and less often the variant of spondyloarthritis (7.8% and 19%, $p=0.1$), while the variant of polyarthritis (33.3% and 38%, $p=0,6$) and distal interphalangeal (15,7% and 15%, $p=0,9$) were detected with the same frequency, as regards the mutilating variant, this was observed only in PsA-t.

The clinical expression of PsA-e in the first 2 years was not only different in polymorphism, but also changed as the disease developed (Table 4). In the first 3 months in PsA most often involved metatarsophalangeal joints (MTP) (41.2%) and PIP (37.3%) in plants. By the end of the 2nd year of the disease, damage to the joints of the hands and plants occurred with approximately the same frequency. Thus, DIP arthritis of the hands was detected in 33.3% of patients and plants - in 42.9%, PIP arthritis - in 47.6% and 52.4%, respectively, MCP - in 52.4% and MTP - in 57.1%.

In the first 3 months PsA recorded isolated cases of damage to the large joints of the upper extremities, and quite often - large joints of the lower extremities (knees and talocrural). As the disease develops, involvement in the pathological process of the joints of the upper extremities occurs with approximately the same frequency as the lower ones.

DIP arthritis was detected in 18 (35.3%) patients with PsA-e, while the distal variant of the joint syndrome (more than 50% of the joint lesions of this localization) was observed in 8 (15.7%) patients with PsA-e. In patients with DIP lesions, in addition to arthritis of this localization, multiple lesions of the small joints of the hands and plants were observed, while high inflammatory activity was observed more often according to the DAS28 indicator. Patients with DIP arthritis were characterized by more severe destruction of bone cartilage. Thus, in the group of patients with DIP lesions, erosion of this localization was detected in 4 (22,2%) patients, while in the group of patients without DIP lesions - only in 1 (2,7%), $p=0,03$.

2. Clinical significance of dactylitis in early psoriatic arthritis

Dactylitis is an extremely sensitive and frequent sign of PsA both in the advanced and early stages of the disease. They were a diffuse thickening of the fingers of the hands and / or feet, often with a significant restriction of flexion, slight pain and with a characteristic bluish-purple color of the skin above them.

When analyzing the relationship of dactylitis with clinical and laboratory indicators of PsA-e, their association with the inflammatory activity of the disease ($r=0.29$, $p=0.03$), a destructive process was revealed in the joints of hands and plants ($r=0.33$, $p=0.02$), as well as with enthesitis according to MRI data ($r=0.70$, $p=0.0001$). In addition, in PsA-e there was not only a direct correlation of dactylitis with enthesi-

litelor cu entezite conform datelor RMN ($r=0,51$ $p=0,0001$), și o asociere cu NAD ($r=0,34$, $p=0,01$), leziune cutanată psoriazică ($r=0,36$, $p=0,01$).

3. Caracteristicile clinice ale entezitelor în artrita psoriazică precoce

Simptomele foarte specifice ale APs sunt entezitele și ca o expresie particulară a acestora - edemațierea ușoară a mâinilor și / sau plantelor. Aceste simptome au fost detectate la pacienții cu APs în primele luni ale bolii și în timp frecvența lor a crescut.

Entezitele prin metoda MASES cu includerea aponevrozei plantare au fost determinate cu o aproximativ aceeași frecvență, atât în grupul APs-p, cât și în grupul APs-t, și anume la 22 (43,1%) și, respectiv, 23 (43,4%) pacienți, $p=0,5$. Valoarea scorului MASES a variat de la 1 la 8 puncte în grupul APs-p și de la 1 la 12 în grupul APs-t. Valorile medii ale acestui indice au fost mai mari în grupul APs-p decât în grupul APs-t și s-au ridicat la $4,03 \pm 0,8$ și, respectiv, $2,6 \pm 0,5$ ($p=0,04$).

Pentru studierea semnificației scorului MASES, a fost efectuată o analiză corelativă, care a evidențiat relația acestui scor cu unii indicatori clinici și de laborator ai APs. Prevalența entezopatiei a corelat mai important cu indicatorii clinici și de laborator în stadiul incipient al APs decât tardiv. Astfel, la pacienții cu APs-t, indicele MASES a fost asociat cu indicii NAD ($r=0,31$ $p=0,03$), NAT ($r=0,29$ $p=0,04$), indicii BASDAI ($r=0,34$ $p=0,02$) și BASFI ($r=0,39$ $p=0,02$), precum și scorul activității inflamatorii a bolii - DAS28 ($r=0,31$ $p=0,03$). La pacienții cu APs curentă pe termen lung, corelația indicelui MASES a determinată doar cu indicele BASFI ($r=0,35$ $p=0,02$).

4. Simptome radiologice ale artritei psoriazice precoce și tardive

Conform datelor noastre, s-au observat modificări radiologice minime, cum ar fi osteoporoza periarticulară și osteoporoza în combinație cu îngustarea fantelor articulare (stadiul I și IIA) la 74,5% dintre pacienții cu APs-p. În ciuda faptului că artrita erozivă a fost observată mai des la pacienții cu APs-t decât la pacienții cu APs-p (la 64% și, respectiv, 13,7% dintre pacienți, $p=0,0001$), eroziunea superficială unică în combinație cu osteoporoza periarticulară și îngustarea fantelor articulare (stadiul IIB) a fost observată cu aproximativ aceeași frecvență în ambele grupuri (9,8% și 18,9%, respectiv $p=0,2$).

5. Importanța imagisticii prin rezonanță magnetică în diagnosticul artritei psoriazice precoce

La RMN-ul mâinilor și al părților distale ale plantelor, cel mai adesea a fost depistată inflamația membranei sinoviale (82,5%). Tenosinovita a fost observată la 59% dintre pacienți, iar aproape jumătate dintre ei au evidențiat tenosinovita și sinovita subclinică. Tumefierea țesuturilor moi ale mâinilor și / sau plantelor a fost observată la 23,5% dintre pacienți, osteita a fost mai puțin frecventă (14%).

Pentru a studia semnificația clinică a datelor RMN, a fost efectuată o analiză corelativă, care a relevat interdependența tenosinovitelor cu NAD ($r=0,46$ $p=0,001$), NAT ($r=0,47$ $p=0,001$), dactilita ($r=0,80$ $p=0,0001$), VSH ($r=0,29$ $p=0,03$),

tis according to MRI data ($r=0.51$ $p=0.0001$), but also an association with TJC ($r=0.34$, $p=0.01$), psoriatic skin lesion ($r=0.36$, $p=0.01$).

3. Clinical features of enthesitis in early psoriatic arthritis

Very specific symptoms of PsA are enthesitis, and as a particular expression of them - slight edema of the hands and / or plants. These symptoms were detected in patients with PsA in the first months of the disease and over time, their frequency increased.

The enthesitis by the MASES method with the inclusion of plantar aponeurosis were determined with approximately the same frequency, both in the PsA-e group and in the PsA-t group, namely in 22 (43,1%) and 23 (43,4%) patients, respectively, $p=0,5\%$. The value of the MASES score ranged from 1 to 8 points in the PsA-e group and from 1 to 12 in the PsA-t group. The average values of this index were higher in the PsA-e group than in the PsA-t group and amounted to 4.03 ± 0.8 and 2.6 ± 0.5 ($p=0.04$), respectively.

To study the significance of the MASES score, a correlative analysis was performed, which highlighted the relationship of this score with some clinical and laboratory indicators of PsA. The prevalence of enthesopathy correlated more importantly with clinical and laboratory indicators at the early stage of PsA than late. Thus, in patients with PsA-t, the MASES index was associated with the indices TJC ($r=0.31$ $p=0.03$), SJC ($r=0.29$ $p=0.04$), BASDAI indices ($r=0.34$ $p=0.02$) and BASFI ($r=0.39$ $p=0.02$), as well as the disease inflammatory activity score - DAS28 ($r=0.31$ $p=0.03$). In patients with long-term current PsA, the MASES index correlation determined only with the BASFI index ($r=0.35$ $p=0.02$).

4. Radiological symptoms of early and late psoriatic arthritis

According to our data, minimal radiological changes have been observed, such as periarticular osteoporosis and osteoporosis in combination with narrowing of the joint slits (stage I and IIA) in 74.5% of patients with PsA-e. Despite the fact that erosive arthritis was observed more often in patients with PsA-t than in patients with PsA-e (in 64% and 13.7% of patients, respectively, $p=0.0001$), single superficial erosion in combination with periarticular osteoporosis and narrowing of the articular slits (stage IIB) was observed with approximately the same frequency in both groups (9.8% and 18.9%, respectively $p=0,2$).

5. The importance of magnetic resonance imaging in the diagnosis of early psoriatic arthritis

At MRI of the hands and distal parts of plants, inflammation of the synovial membrane (82.5%) was most often detected. Tenosynovitis was observed in 59% of patients, and almost half of them revealed tenosynovitis and subclinical synovitis. Swelling of the soft tissues of the hands and / or plants was observed in 23.5% of patients, osteitis was less common (14%).

In order to study the clinical significance of the MRI data, a correlative analysis was performed, which revealed the interdependence of tenosynovitis with TJC ($r=0.46$ $p=0.001$),

PCRhs ($r=0,38$ $p=0,01$), DAS28 ($r=0,44$ $p=0,001$). De asemenea, a fost găsită o corelație directă a sinovitei cu VSH ($r=0,35$ $p=0,01$), PCRhs ($r=0,33$ $p=0,01$), DAS28 ($r=0,43$ $p=0,002$), precum și cu distrugerea cartilajului osos în funcție de indicele Sharp/van der Heijde ($r=0,32$ $p=0,02$).

Pentru o descriere mai detaliată a dactilitelor, acestea au fost împărțite în acute (cu o durată de până la 3 luni) și cronice (cu o durată mai mare de 3 luni). Cu ajutorul RMN, doar 35 de dactilite acute și 70 cronice au fost studiate pentru APs-p și APs-t (tabelul 5).

6. Semnificația clinică a ecografiei în diagnosticul artritei psoriazice precoce

Examinarea ultrasonografică a zonelor calcaneale a fost efectuată la 51 de pacienți cu APs-p și 48 - APs-t (Tabelul 6). Ecografia s-a dovedit a fi o metodă mai sensibilă pentru detectarea entezitelor, iar la APs-p entezita a fost detectată clinic la 31% dintre pacienți și, conform datelor ultrasonografice - în 69%, în plus asociere de achilodinia și fasciită plantară, au fost detectate bursite prechilluse, entezofite și eroziunea osului calcaneu.

Pentru a evalua entezitele ultrasonografic s-a fost utilizat scorul GUESS. În grupul APs-p, fluctuațiile acestui indice au variat de la 1 la 6 puncte, în grupul APs-t - de la 1 la 8 puncte. Valoarea medie a indicelui a fost mai mare în grupul APs-p și a fost de $3,6 \pm 0,3$ puncte decât în grupul APs-t, unde valoarea medie a acestui indicator a fost de $2,43 \pm 0,2$ puncte ($p=0,02$). Indicele GUESS la APs-p a corelat cu indicatorii activității inflamatorii a bolii (NAD ($r=0,35$ $p=0,01$), NAT ($r=0,49$ $p=0,001$), VSH ($r=0,57$ $p=0,0001$), PCRhs ($r=0,51$ $p=0,0001$), DAS28 ($r=0,59$ $p=0,0001$)), precum și cu IFD ($r=0,40$ $p=0,001$) și distrugerea cartilajului osos conform indicelui Sharp/van der Heijde ($r=0,33$ $p=0,02$).

7. Sensibilitatea criteriilor de diagnostic elaborate și internaționale la pacienții cu artrită psoriazică precoce și tardivă

Spectrul clinic variat al APs, diferite variante ale evoluției, prezența simptomelor încrucișate cu alte boli reumatice, face dificilă crearea unor criterii de diagnostic și clasificare fiabile și ușor de utilizat.

Aprobarea criteriilor propuse de către noi a fost efectuată pe grupurile studiate de pacienți. S-a dovedit că au o sensibilitate crescută atât la APs-p (98%), cât și pentru APs-t (100%). Cele mai informative semne din ambele grupuri cu sensibilitate ridicată (83,6% - 94,1%) au fost psoriazisul tegumentar, seronegativitatea și asimetria leziunilor articulare. Într-un stadiu incipient (precoce) al APs, fenomenele paraarticulare tipice (70,6%), care sunt analogi ai dactilitelor și entezitelor, au avut, de asemenea, o sensibilitate ridicată, în timp ce pentru APs-t acest simptom a fost detectat semnificativ mai rar, dar într-o rată mare de cazuri (52,8%). În APs-t, dimpotrivă, onicodistrofia, durerea inflamatorie la nivelul coloanei vertebrale și semnele radiologice ale sacroiliitei s-au dovedit a fi mai specifice. Aprobarea criteriilor a demonstrat, de asemenea, o sensibilitate relativ ridicată a relației dintre psoriazis și APs în oricare etapă evolutivă ale bolii (aproximativ 50%).

SJC ($r=0,47$ $p=0,001$), dactylitis ($r=0,80$ $p=0,0001$), ESR ($r=0,29$ $p=0,03$), CRPhs ($r=0,38$ $p=0,01$), DAS28 ($r=0,44$ $p=0,001$). A direct correlation of synovitis with ESR ($r=0,35$ $p=0,01$), CRPhs ($r=0,33$ $p=0,01$), DAS28 ($r=0,43$ $p=0,002$), as well as with the destruction of bone cartilage according to the Sharp/van der Heijde index ($r=0,32$ $p=0,02$) was also found.

For a more detailed description of dactylitis, they were divided into acute (lasting up to 3 months) and chronic (lasting more than 3 months). With the help of MRI, only 35 acute and 70 chronic dactyls have been studied for PsA-e and PsA-t (Table 5).

6. The clinical significance of ultrasound in the diagnosis of early psoriatic arthritis

Ultrasound examination of the calcaneal areas was performed in 51 patients with PsA-e and 48 - PsA-t (Table 6). Ultrasound proved a more sensitive method for the detection of enthesitis, and at PsA-e enthesitis was clinically detected in 31% of patients, and according to ultrasound data - in 69%, in addition, association of achilodinia and plantar fasciitis, prechilluse bursitis, enthesophitis and erosion of the calcaneal bone were detected.

In order to evaluate the ultrasonographic entesities, the GUESS score was used. In the PsA-e group, the fluctuations of this index ranged from 1 to 6 points, in the PsA-t group - from 1 to 8 points. The average value of the index was higher in the PsA-e group and was 3.6 ± 0.3 points than in the PsA-t group, where the average value of this indicator was 2.43 ± 0.2 points ($p=0.02$). The GUESS index at PsA-e correlated with indicators of inflammatory activity of the disease TJC ($r=0.35$ $p=0.01$), SJC ($r=0.49$ $p=0.001$), ESR ($r=0.57$ $p=0.0001$), CRPhs ($r=0.51$ $p=0.0001$), DAS28 ($r=0.59$ $p=0.0001$)), as well as with DIP ($r=0.40$ $p=0.001$) and destruction of bone cartilage according to the Sharp/van der Heijde index ($r=0.33$ $p=0.02$).

7. Sensitivity of elaborate and international diagnostic criteria in patients with early and late psoriatic arthritis

The varied clinical spectrum of PsA, different variants of evolution, the presence of cross-symptom with other rheumatic diseases, makes it difficult to create reliable and user-friendly diagnostic and classification criteria.

The approval of the criteria proposed by us was carried out on the studied groups of patients. They have been shown to have an increased sensitivity to both PsA-e (98%) and PsA-t (100%). The most informative signs in both groups with high sensitivity (83.6% - 94.1%) were tegumentary psoriasis, seronegativity and asymmetry of joint lesions. At an early stage of PsA, typical periarticular phenomena (70.6%), which are analogues of dactyls and enthesitis, also had a high sensitivity, while for PsA-t this symptom was detected significantly less often, but at a high rate of cases (52.8%). In PsA-t, on the contrary, onychodystrophy, inflammatory pain in the spine and radiological signs of sacroiliitis turned out to be more specific. The approval of the criteria also demonstrated a relatively high sensitivity of the relationship between psoriasis and PsA at any evolutionary stage of the disease (about 50%).

According to the results of our study, the CASPAR criteria have marked sensitivity in both PsA-e (96.1%) and PsA-t

Conform rezultatelor studiului nostru, criteriile CASPAR au sensibilitate marcată atât în APs-p (96,1%), cât și în APs-t (96,2%). Printre principalele semne de diagnostic în ambele stadii ale bolii, artrita (100% și, respectiv, 100%) și entezita (78% și 88%) au avut o sensibilitate marcată, iar seronegativitatea după factorul reumatoid (92% -96,2%). Semnele de spondilită au fost de mare importanță numai în APs-t (68%). Psoriazisul în anamnezic sau la rudele de gradul 1 și 2 a demonstrat o semnificație diagnostică redusă, dar a permis verificarea APs chiar și în absența dermatozei la momentul examinării. După cum s-a menționat mai sus, dactilitele au avut o importanță destul de mare în ambele stadii ale bolii, în același timp, onicodistrofia a fost mai des observată la APs-t, precum și remodelarea osoasă.

Discuții

În primele 3 luni varianta oligoarticulară a sindromului articular a fost observată la marea majoritate a pacienților (75,4%), în timp ce varianta poliarticulară a fost detectată semnificativ mai rar (13,7%) (tabelul 3). Pe măsură ce boala a progresat, incidența oligoartritei a scăzut, iar poliartrita a crescut semnificativ. După 3 și 6 luni de la începutul prezentei clinice a APs, s-au observat leziuni articulare limitate la 74,5% și, respectiv, 58% dintre pacienți, iar până la sfârșitul celui de-al 2-lea an, oligoartrita a fost observată la 28,6% dintre pacienți și poliartrita la 47,6%. Prevalența variantei distale (5,8% până la 14,3%) și spondiloartritică (5,8% până la 9,5%) a crescut, de asemenea, deși diferențele au fost nesigure.

Într-un studiu detaliat al semnificației clinice a artritei IFD la pacienții cu APs-p, a fost dezvăluită relația sa cu NAD ($r=0,43$ $p=0,001$), NAT ($r=0,47$ $p=0,0001$), entezite confirmate ultrasonografic ($r=0,40$ $p=0,001$), DAS28 ($r=0,30$ $p=0,002$). În plus, a fost dezvăluită o asociere cu indicele Sharp/van der Heijde ($r=0,45$ $p=0,001$).

În studiul de față, periostita, precum și dactilita cu entezită, au fost observate mai des la APs activă pe termen lung decât cu APs-t (28,3% și, respectiv, 17,6%, $p=0,1$). Acest fapt indică importanța acestor simptome, interdependența lor și o prevalență destul de ridicată nu numai în stadiile târzii, ci și în stadiile incipiente ale bolii. În examinarea radiologică a pelvisului, sacroiliita a fost detectată la 37,3% dintre pacienții cu APs-p și la 64,2% - APs-t ($p=0,004$).

În APs-p, dactilita acută ($n=17$) a fost caracterizată de tendinita izolată fără sinovită concomitentă (53% în dactilită acută și 2,1% în cronică, $p=0,0001$), în timp ce dactilita cronică ($n=48$) a fost însoțită de tendinita cu sinovită (52,1% în dactilita cronică și 11,8% în acută, $p=0,01$). Astfel, dactilitele acute au fost asociate cu tendinite izolate, în timp ce pentru o evoluție mai îndelungată de dactilită s-a caracterizat printr-o combinație de sinovite cu tendinite. Un model similar a fost observat la RMN-ul dactililitei acute și cronice în APs-t.

Studiul nostru a constatat că criteriile CASPAR aveau o sensibilitate crescută atât în APs-p (96,1%), cât și în APs-t (96,2%). În același timp, unele semne care caracterizează entezopatia în funcție de examinarea clinică și radiologică

(96,2%). Among the main signs of diagnosis at both stages of the disease, arthritis (100% and 100% respectively) and enthesitis (78% and 88%) had a marked sensitivity, and seronegativity after rheumatoid factor (92% -96,2%). Signs of spondylitis were of great importance only in PsA-t (68%). Psoriasis in the anamnestic or in relatives of the 1st and 2nd degree demonstrated a reduced diagnostic significance, but allowed to check PsA even in the absence of dermatosis at the time of examination. As mentioned above, dactyls were of quite high importance at both stages of the disease, at the same time, onychodystrophy was more often observed in PsA-t, as well as bone remodeling.

Discussions

In the first 3 months the oligoarticular variant of the joint syndrome was observed in the vast majority of patients (75,4%), while the polyarticular variant was detected significantly less often (13,7%) (Table 3). As the disease progressed, the incidence of oligoarthritis decreased, and polyarthritis increased significantly. After 3 and 6 months from the beginning of the clinical presentation of PsA, limited joint lesions were observed in 74.5% and 58% of patients, respectively, and by the end of the 2nd year, oligoarthritis was observed in 28.6% of patients and polyarthritis in 47.6%. The prevalence of distal (5.8% to 14.3%) and spondylartritic (5.8% to 9.5%) variants also increased, although the differences were uncertain.

In a detailed study of the clinical significance of DIP arthritis in patients with PsA-e, its relationship with TJC ($r=0.43$ $p=0.001$), TJC ($r=0.47$ $p=0.0001$), ultrasonographically confirmed enthesitis ($r=0.40$ $p=0.001$), DAS28 ($r=0.30$ $p=0.002$) was revealed. In addition, an association with the Sharp/van der Heijde index was revealed ($r=0.45$ $p=0.001$).

In the present study, periostitis, as well as dactylitis with enthesitis, were observed more often in long-term active PsA than with PsA-t (28.3% and 17.6%, $p=0.1$, respectively). This fact indicates the importance of these symptoms, their interdependence and a fairly high prevalence not only in the late stages, but also in the early stages of the disease. In radiological examination of the pelvis, sacroiliitis was detected in 37.3% of patients with PsA-e, and in 64.2% - PsA-t ($p=0.004$).

In PsA-e, acute dactylitis ($n=17$) was characterized by isolated tendinitis without concomitant synovitis (53% in acute dactylitis and 2.1% in chronic, $p=0.0001$), while chronic dactylitis ($n=48$) was accompanied by tendinitis with synovitis (52.1% in chronic dactylitis and 11.8% in acute, $p=0.01$). Thus, acute dactylitis were associated with isolated tendinitis, while for a longer evolution of dactylitis it was characterized by a combination of synovitis with tendinitis. A similar pattern has been observed in acute and chronic dactylitis MRI in PsA-t.

Our study found that the CASPAR criteria had an increased sensitivity in both PsA-e (96.1%) and PsA-t (96.2%). At the same time, some signs that characterize entesopathy depending on the clinical and radiological examination had a low diagnostic significance for PsA-e and PsA-t (25.5% and 45.3%). Monoarthritis, as well as oligoar-

au avut o semnificație diagnostică scăzută pentru APs-p și APs-t (25,5% și 45,3%). Monoartrita, precum și oligoartrita, au avut o sensibilitate scăzută, în special pentru APs-t (13,7% - 40,4% și, respectiv, 43% - 18,9%).

De către noi s-a constatat că criteriile aveau, de asemenea, o sensibilitate ridicată atât în APs-p (94,1 %), cât și în APs-t (94,3 %). Valoarea diagnostică a principalelor semne ale acestor criterii, cum ar fi psoriazismul cutanat la momentul examinării sau în anamnezic și onicodistrofia, precum și suplimentare - artrita, spondilita sau sacroiliita este semnificativ importantă. Aceste criterii prevăd excluderea altor boli reumatice, cum ar fi artrita reumatoidă (noduli reumatoizi), osteoartrita erozivă a mâinilor (stadiul III-IV radiologic), artrita reactivă, artrită enteropatică, guta, lupusul eritematos sistemic, care au fost excluse la pacienții noștri.

Concluzii

1. Stadiul precoce al artritei psoriazice (APs-p) se caracterizează prin eterogenitatea pronunțată a manifestărilor sindromului articular și leziuni ale aparatului tendon-ligamentar. În APs-p oligoartrita și variantele poliarticulare sunt cele mai frecvente, mai puțin frecvent - interfalangiană distală și spondiloartritică. În primele 3 luni de la debutul manifestărilor clinice a APs, oligoartrita a fost observată la 75,4% dintre pacienți și poliartrita la 14% ($p=0,0001$), iar după 6 luni - 63% și, respectiv, 26,6% ($p=0,001$). Cu o înaintare a duratei bolii, numărul pacienților cu poliartrită a crescut, iar până la sfârșitul celui de-al 2-lea an a fost determinată la 47,6% dintre pacienți, iar oligoartrita - la 28,6%.

2. În primele 3 luni a bolii cel mai adesea artrita s-a localizat la articulațiile metatarsofalangiene (41,2%), interfalangiene proximale a plantelor (37,3%), mai rar - genunchi (27,5%) și mult mai rar - cot (2%) și umăr (4%). Până la sfârșitul celui de-al 2-lea an al bolii, afectarea articulațiilor mâinilor și plantelor a avut loc cu aceeași frecvență (articulații metacarpiene - 52,4% și metatarsofalangiene - 57,1%).

3. Artrita articulațiilor interfalangiene distale a fost asociată cu activitate inflamatorie marcată ($r=0,30$ $p=0,002$), entezopatia ultrasonografic determinată ($r=0,40$ $p=0,001$), artrită erozivă ($r=0,45$ $p=0,001$). Cu o astfel de localizare a artritei, onicodistrofia psoriazică a fost detectată semnificativ mai frecvent decât la pacienții fără IFD (72,2% și, respectiv, 39,4%, $p=0,01$).

4. Entezitele și entezopatia sunt manifestări caracteristice a APs-p și în primii 2 ani s-a observat la 37,6% dintre pacienți. Conform examenului ultrasonografic, entezitele din regiunea calcaneană au fost mai frecvente în comparație cu datele clinice (69% și, respectiv, 31%, $p=0,0002$). Scorul GUESS a corelat cu activitatea inflamatorie ($r=0,59$ $p=0,0001$), artrita articulațiilor interfalangiene distale ($r=0,40$ $p=0,001$) și degradarea cartilajului articular ($r=0,32$ $p=0,02$).

5. Dactilitele au fost determinate la 49% dintre pacienții cu APs-p cu localizare predominantă pe plante (dactilita planară - la 35,3% dintre pacienți, mâinilor - la 5,9%). Dactilita acută (până la 3 luni) se caracterizează prin tendinita izolată fără sinovită concomitentă și numai în dactilită cronică (care durează mai mult de 3 luni)

thrititis, had a low sensitivity, especially for PsA-t (13.7% - 40.4% and, respectively, 43% - 18.9%).

We found that the criteria also had a high sensitivity in both PsA-e (94.1%) and PsA-t (94.3%). The diagnostic value of the main signs of these criteria, such as skin psoriasis at the time of examination or in anamnestic and onychodystrophy, as well as additional - arthritis, spondylitis or sacroiliitis is significantly important. These criteria provide for the exclusion of other rheumatic diseases, such as rheumatoid arthritis (rheumatoid nodules), erosive osteoarthritis of the hands (radiological stage III-IV), reactive arthritis, enteropathic arthritis, gout, systemic lupus erythematosus, which have been excluded in our patients.

Conclusions

1. The early stage of psoriatic arthritis (PsA-e) is characterized by pronounced heterogeneity of the manifestations of joint syndrome and damage to the tendon-ligament apparatus. In PsA-e oligoarthritis and polyarticular variants are the most common, less often - distal interphalangeal and spondyloarthritis variants. In the first 3 months after the onset of clinical manifestations of PsA, oligoarthritis was observed in 75.4% of patients and polyarthritis in 14% ($p=0.0001$), and after 6 months - 63% and 26.6% respectively ($p=0.001$). With a progression of the duration of the disease, the number of patients with arthritis increased, and by the end of the 2nd year was determined in 47.6% of patients, and oligoarthritis - in 28.6%.

2. In the first 3 months of the disease most often arthritis localized at the metatarsophalangeal joints (41.2%), proximal interphalangeal of plants (37.3%), less often - the knee (27.5%) and much less often - the elbow (2%) and the shoulder (4%). By the end of the 2nd year of the disease, damage to the joints of the hands and plants occurred with the same frequency (metacarpal joints - 52.4% and metatarsophalangeal - 57.1%).

3. Arthritis of the distal interphalangeal joints was associated with marked inflammatory activity ($r=0.30$ $p=0.002$), determined ultrasonographic enthesopathy ($r=0.40$ $p=0.001$), erosive arthritis ($r=0.45$ $p=0.001$). With such a localization of arthritis, psoriatic onychodystrophy was detected significantly more frequently than in patients without DIP (72.2% and 39.4%, $p=0.01$, respectively).

4. Enthesitis and enthesopathy are characteristic manifestations of PsA-e and in the first 2 years it was observed in 37.6% of patients. According to the ultrasound examination, the enthesities in the calcaneal region were more frequent compared to the clinical data (69% and 31%, respectively, $p=0.0002$). Guess score correlated with inflammatory activity ($r=0.59$ $p=0.0001$), arthritis of distal interphalangeal joints ($r=0.40$ $p=0.001$) and degradation of articular cartilage ($r=0.32$ $p=0.02$).

5. Dactylitis were determined in 49% of patients with PsA-e with predominant localization on plants (planar dactylitis - in 35.3% of patients, hands - in 5.9%). Acute dactylitis (up to 3 months) is characterized by isolated tendinitis without concomitant synovitis, and only in chronic dactylitis (which lasts more than 3 months) tendonitis has

tendinita s-a asociat cu sinovită. Dactilita s-a asociat cu o activitate inflamatorie marcată a bolii ($r=0,34$ $p=0,01$), artrită mutilantă ($r=0,33$ $p=0,02$), entezită confirmată prin RMN ($r=0,80$ $p=0,0001$).

6. Tabloul radiologic al APs-p s-a caracterizat prin osteoporoză juxtaarticulară (la 25,5% dintre pacienți), îngustarea fantelor articulare (în 49%), eroziune osoasă (în 13,7%), periostită (în 17,6%). Sacroiliita uni- și bilaterală (stadiul II conform Dale și mai mult) a fost detectată la 37,3% dintre pacienți. Combinația de simptome radiologice de deteriorare a articulațiilor periferice și a scheletului axial cu un grad ridicat de probabilitate a făcut posibilă diagnosticarea APs într-un stadiu incipient.

Declarația de conflict de interese

Nimic de declarat

Contribuția autorilor:

Concepția și design-ul studiului: ER, LG. Achiziția de date: ER, LC, VC, LR. Analiza și interpretarea datelor: ER, VC. Elaborarea (drafting-ul) manuscrisului: ER. Revizuirea semnificativă a manuscrisului, cu implicare intelectuală semnificativă: ER, VC. Aprobarea versiunii „gata pentru tipar” a manuscrisului: ER, LG, LC, VC, LR.

Referințe / references

- Gladman D. Psoriatic arthritis. In: Harris ED, Budd RC, Genovese MC, Firestein GS, Sargent JS, Sledge CB, editors. *Kelley's textbook of rheumatology*. 7th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 2005. p. 1155-64.
- Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, and the CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2665-73.
- Taylor W.J., Helliwell P. Case definition of psoriatic arthritis [letter]. *Lancet* 2019; 356:2095.
- Kane D, Stafford L, Bresnihan B, FitzGerald O. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. *Rheumatology (Oxford)*, 2021; 42:1460-8.
- Svensson B., Holmstrom G., Lindqvist U., and the Psoriatic Arthritis Register Group of the Swedish Society for Rheumatology. Development and early experiences of a Swedish psoriatic arthritis register. *Scand J Rheumatol*, 2021; 31:221-5.
- Punzi L., Pianon M., Bertazzolo N., Fagiolo U., Rizzi E., Rossini P., et al. Clinical, laboratory and immunogenetic aspects of post-traumatic psoriatic arthritis: a study of 25 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2018; 16:277-81.
- Harrison B., Hutchinson C., Adams J., Bruce I., Herrick A. Assessing periarticular bone mineral density in patients with early psoriatic arthritis or rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; 61:100711.
- Gladman D., Shuckett R., Russell M., Thorne J., Schachter R. Psoriatic arthritis (PSA): an analysis of 220 patients. *Q J Med* 2015; 62:127-41.
- Gladman D., Helliwell P., Mease P., Nash P., Ritchlin C., Taylor W. Assessment of patients with psoriatic arthritis: a review of currently available measures. *Arthritis Rheum* 2018; 50:24-35.
- Rahman P., Gladman D., Cook R., Zhou Y., Young G., Salonen D. Radiological assessment in psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol* 2019; 37:760-5.
- Van der Linden S., Valkenburg H., Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 2021; 27:361-8.
- Fredriksson T., Pettersson U. Severe psoriasis: oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 2019; 157:238-44.
- Gladman D., Farewell V., Buskila D., Goodman R., Hamilton L., Langevitz P., et al. Reliability of measurements of active and damaged joints in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2019; 17: 62-4.
- McGonagle D., Lyn Tan A. Are the CLASSification criteria for Psoriatic ARthritis better than existing criteria for diagnosing psoriatic arthritis? [letter]. *Arthritis Rheum* 2017; 56: 699-700.

ORCID ID autorului / Authors's ORCID ID:

Eugeniu Russu, <https://orcid.org/0000-0001-8957-8471>
 Liliana Groppa, <https://orcid.org/0000-0002-3097-6181>
 Lia Chișlari, <https://orcid.org/0000-0002-7088-568X>
 Victor Cazac, <https://orcid.org/0000-0001-9293-4481>
 Larisa Rotaru, <https://orcid.org/0000-0002-3260-3426>

been associated with synovitis. Dactylitis was associated with a marked inflammatory activity of the disease ($r=0.34$ $p=0.01$), mutilating arthritis ($r=0.33$ $p=0.02$), enthesitis confirmed by MRI ($r=0.80$ $p=0.0001$).

6. The radiological picture of PsA-e was characterized by juxtaarticular osteoporosis (in 25,5% of patients), narrowing of the articular slits (in 49%), bone erosion (in 13,7%), periostitis (in 17,6%). Uni- and bilateral sacroiliitis (stage II according to Dale and more) was detected in 37.3% of patients. The combination of radiological symptoms of damage to peripheral joints and axial skeleton with a high degree of probability made it possible to diagnose PsA at an early stage.

Declaration of conflict of interest

Nothing to declare

Authors' contribution:

Study conception and design: ER, LG. Data acquisition: ER, LC, VC, LR. Analysis and interpretation of data: ER, VC. Drafting of the manuscript: ER. Significant manuscript review with significant intellectual involvement: ER, VC. Approval of the „ready for print” version of the manuscript: ER, LG, LC, VC, LR.

Tabelul 1. Criteriile de diagnostic și pragurile de diagnostic pozitiv pentru categoriile pacienților cu APs**Table 1.** Diagnostic criteria and positive diagnostic thresholds for PsA patient categories

Nº criteriului Nº criterion	CRITERII CRITERIA	Numărul de puncte Number of points
1	Erupții cutanate psoriazice <i>Psoriatic rashes</i>	5
	Psoriazisul unghial <i>Nail psoriasis</i>	2
	Psoriazisul la rudele apropiate (gradul I) <i>Psoriasis in close relatives (1 degree)</i>	1
2	Artrita articulațiilor interfalangiene distale <i>Arthritis of distal interphalangeal joints</i>	5
3	Artrita a trei articulații ale unui deget <i>Arthritis of three joints of a finger</i>	5
4	Artrita asimetrică <i>Asymmetric arthritis</i>	2
5	Fenomene paraarticulare tipice <i>Typical paraarticular phenomena</i>	5
6	Dactilită <i>Dactylitis</i>	3
7	Subluxații multidirecționale ale articulațiilor degetelor mâinilor <i>Multidirectional subluxations of the joints of the fingers of the hands</i>	1
8	Durere și redoare matinală la nivelul coloanei vertebrale <i>Morning pain and stiffness in the spine</i>	5
9	Osteoliza la nivelul articulațiilor <i>Osteolysis in the joints</i>	5
10	Anchiloza articulațiilor interfalangiene distale (mâini, plante) și metatarsofalangiene <i>Ankylosis of the distal interphalangeal (hands, plants) and metatarsophalangeal joints</i>	5
11	Semne radiologice ale sacroiliitei definite <i>Radiological signs of defined sacroiliitis</i>	2
12	Sindesmofite sau osificare paravertebrală tipică <i>Syndesmophyte or typical paravertebral ossification</i>	4
13	Seronegativitate după factor reumatoid și anticorpul anti-CCP <i>Seronegativity by rheumatoid factor and anti-CCP antibodies</i>	2
14	Relația manifestărilor cutanate cu exacerbarea sindromului articular sau apariția acestuia <i>The relationship of cutaneous manifestations with exacerbation of joint syndrome or its appearance</i>	4

Notă: În prezența unor semne precum seropozitivitatea factorului reumatoid anticorpul anti-CCP, nodulii reumatoizi, tofi, relația strânsă dintre apariția sindromului articular sau exacerbarea acestuia cu infecția urogenitală sau intestinală, absența psoriazisului în momentul examinării sau al istoricului, 5 puncte pentru fiecare simptom sunt excluse din cantitatea totală.

Note: In the presence of such signs as seropositivity of rheumatoid factor anti-CCP antibodies, rheumatoid nodules, tophi, the close relationship between the appearance of joint syndrome or its exacerbation with urogenital or intestinal infection, the absence of psoriasis at the time of examination or history, 5 points for each symptom are excluded from the total amount.

Categoria de diagnostic Diagnostic category	Praguri numerice diagnostice (puncte) Diagnostic numerical thresholds (points)
APs clasică Classic PsA	16 și mai mult 16 and more
APs definită Defined PsA	11-15
APs probabilă Probable PsA	8-10
APs respinsă PsA rejected	7 și mai puțin 7 and less

Tabelul 2. Caracteristicile comparative ale pacienților cu artrită psoriazică precoce și tardivă**Table 2.** Comparative characteristics of patients with early and late psoriatic arthritis

	APs-p n=51 PsA-e n=51	APs-t n=53 PsA-t n=53	P
Sex b/f Sex m/f	26/25	21/32	0,3
Vârsta medie, ani Average age, years	41,0±12,9	43,7±12,6	0,3
Durata Ps, ani Ps duration, years	10,5±1,5	19,7±3,0	0,03
Durata APs, ani Duration of PsA, years	1,0±0,6	15,4±2,4	0,0001
Varianta clinico-anatomică a sindromului articular: Clinical-anatomical variant of the joint syndrome>			
Oligoartrită Oligoarthritis	22/ 43,1%	9/17%	0,004
Poliartrită Polyarthritis	17/33,3%	21/40%	0,5
Interfalangiană distală Distal interphalangeal	8/ 15,7%	8/15%	0,9
Spondiloartrită Spondyloarthritis	4/7,8%	10/19%	0,1
Mutilantă Mutilant	0	5/9,4%	0,03
Activitatea inflamatorie: DAS28 Inflammatory activity: DAS28	4,7±1,5	5,4±1,5	0,06
Stadiul radiologic al artritei (Steinbroker): Radiological stage of arthritis (Steinbroker):			
I	13/ 25,5%	3/5,6%	0,01
IIA	25/ 49%	14/26,4%	0,02
IIB	5/ 9,8%	10/18,9%	0,2
III	2/ 3,9%	20/ 37,7%	0,0001
IV	0	4/ 7,5%	0,05
Stadiul sacroiliitei (Dale): Stage of sacroiliitis (by Dale):			
I	10/19,6%	10/ 18,9%	0,9
II	16/31,4%	15/26,3 %	0,6
III	3/ 5,9%	6/11,3%	0,3
IV	0	7/ 13,2%	0,01
V	0	1/1,9%	0,3

Notă: media M, deviație t-standard. Se utilizează criteriile Fisher (χ^2) și Wilcoxon.

Note: M mean, t-standard deviation. Fisher (χ^2) and Wilcoxon criteria are used

Tabelul 3. Frecvența afectării articulațiilor și coloanei vertebrale în artrita psoriazică precoce**Table 3.** The frequency of damage to the joints and spine in early psoriatic arthritis

Varianta sindromului articular Variant of joint syndrome	0-3 luni 0-3 months n=51	4-6 luni 4-6 months n=45	7-12 luni 7-12 months n=30	12-24 luni 12-24 months n=21
Oligoartrită Oligoarthritis	38/ 74,5%	26/ 57,8%	10/ 33,3%	6/28,6%
Poliartrită Polyarthritis	7/13,7%	12/26,6%	12/40%	10/47,6%
Interfalangiană distală Distal interphalangeal	3/ 5,9%	4/ 8,9%	5/ 16,7%	3/14,3%
Spondiloartrită Spondyloarthritis	3/ 5,9%	3/ 6,7%	3/ 10%	2/ 9,5%
Durere inflamatorie la nivelul coloanei vertebrale (total) Inflammatory pain in the spine (total)	8/ 15,7%	9/ 20%	13/43,3%	12/ 57,1%

Tabelul 4. Localizarea artritei în diferite etape ale artritei psoriazice**Table 4.** Localization of arthritis at different stages of psoriatic arthritis

Articulații <i>Joints</i>	I (0-3 luni) <i>I (0-3 months)</i> n=51	II (4-6 luni) <i>II (4-6 months)</i> n=45	III (7-12 luni) <i>III (7-12 months)</i> n=30	IV (13-24 luni) <i>IV (13-24 months)</i> n=21
IFD mâini <i>DIP</i>	8/ 15,7%	13/ 28,9%	15/50% I vs III p=0,001	8/ 38,9% I vs IV p=0,04
IFP mâini <i>PIP hands</i>	14/27,5%	12/26,7%	14/ 46,7%	11/52,4% I vs IV p=0,04
MCF mâini <i>MCP hands</i>	6/11,8%	10/ 22,2% II vs IV p=0,01	11/36,7%	11/52,4% I vs III p=0,01 I vs IV p=0,0004
Radiocarpene <i>Radiocarpals</i>	9/17,6%	8/17,8%	6/ 20%	7/ 33,3%
Coate <i>Elbow</i>	1/ 2%	2/ 4,4% II vs IV p=0,03	2/ 6,7%	4/19% I vs IV p=0,01
Articulațiile umărului <i>Shoulder joints</i>	2/3,9%	3/ 6,7%	4/ 13,3%	4/ 19%
Temporomandibulare <i>Temporomandibular</i>	2/ 3,9%	2/4,4%	1/ 3,3%	0
Sternoclaviculare <i>Sternoclavicular</i>	0	1/2,2%	2/ 6,7%	2/ 9,5%
Articulațiile coxofemorale <i>Coxofemural joints</i>	1/2% I vs II p=0,02	6/13,3%	2/ 6,7%	1/4,8%
Articulațiile genunchiului <i>Knee joints</i>	14/27,5%	9/ 20%	12/40%	6/ 28,6%
Articulațiile talocrurale <i>Talocrural joints</i>	15/29,4%	11/24,4%	9/ 30%	9/42,9%
MTF <i>MTP</i>	21/41,2%	21/46,7%	11/36,7%	12/57,1%
IFP plantelor <i>PIP plants</i>	19/37,3%	19/ 42,2%	15/50%	11/52,4% I vs IV p=0,04
IFD plantelor <i>DIP plants</i>	16/31,4%	17/ 37,8%	12/40%	9/ 42,9%

Notă: S-au utilizat criteriile Fisher (X^2) și Wilcoxon..

Note: Fisher (X^2) and Wilcoxon criteria were used

Tabelul 5. Caracteristicile RMN ale dactilitei acute și cronice la pacienții cu artrită psoriazică precoce și tardivă**Table 5.** MRI features of acute and chronic dactylitis in patients with early and late psoriatic arthritis

	APs-p PsA-e (n=51)		P	APs-t PsA-t (n=49)		P
	Dactilita acută <i>Acute dactylitis</i> n=17	Dactilita cronică <i>Chronic dactylitis</i> n=48		Dactilita acută <i>Acute dactylitis</i> n=16	Dactilita cronică <i>Chronic dactylitis</i> n=18	
Tenosinovită izolată <i>Isolated tenosynovitis</i>	9/53%	1/2,1%	0,0001	4/ 25%	0	0,03
Tenosinovită + sinovită <i>Tenosynovitis + synovitis</i>	2/11,8%	25/ 52,1%	0,01	2/12,5%	9/ 50%	0,03
Sinovita <i>Synovitis</i>	1/5,9%	12/ 25%	0,1	2/ 12,5%	4/22,2%	0,5
Edemul țesuturilor moi <i>Edema of soft tissues</i>	5/29%	0	0,002	8/ 50%	1/5,6%	0,01
Sinovita + Edemul țesuturilor moi <i>Synovitis + Edema of soft tissues</i>	0	2/4,2%	0,4	0	4/22,2%	0,05
Patologie nu s-a depistat <i>Pathology was not detected</i>	-	8/16,7%	-	-	-	-

Notă: S-au utilizat criteriile Fisher (X^2) și Wilcoxon.

Note: The Fisher (X^2) and Wilcoxon criteria were used.

Tabelul 6. Frecvența detectării entezitei la pacienții cu artrită psoriazică precoce și tardivă**Table 6.** The frequency of detection of enteritis in patients with early and late psoriatic arthritis

Manifestare <i>Manifestation</i>	APs-p PsA-e n=51	APs-t PsA-t n=48	P
Achilodinie: <i>Achillodynia:</i>	total 15/ 29%	25/ 52,1%	0,01
	subclinic 6/11,8%	18/ 37,5%	
Bursita preachiliană <i>Preachillian bursitis</i>	4/7,8%	5/10,4%	0,7
Fasciita plantară: Plantar fasciitis:	total 27/52,9%	25/ 52,1%	0,9
	subclinic 19/37,3%	22/ 45,8%	
Entesofite <i>Entesophyte</i>	20/ 39,2%	24/ 50%	0,9
Eroziuni <i>Erosions</i>	3/5,6%	9/18,8%	0,05
Total <i>Total</i>	35/ 68,6%	40/ 83,3%	0,6

Notă: S-au utilizat criteriile Fisher (X^2) și Wilcoxon.

Note: The Fisher (X^2) and Wilcoxon criteria were used.

ARTICOL DE CERCETARE

RESEARCH ARTICLE

Date statistice și generale cu privire la carcinomul tiroidian asociat cu tiroidita autoimună în Republica Moldova

Statistical and general data on thyroid carcinoma associated with autoimmune thyroiditis in the Republic of Moldova

Ina Sclifos^{1,2*}Ina Sclifos^{1,2*}

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

¹Chair of oncology, „Nicolae Testemițanu” State University of Medicine and Pharmacy, Republic of Moldova

²Institutul Oncologic, str. Nicolae Testemițanu, 30, Chișinău, Republica Moldova, MD-2025.

²Institute of Oncology, 30 Nicolae Testemițanu str., Chișinău, Republic of Moldova, MD-2025.

Data primirii manuscrisului: 13.12.2021

Manuscript received on: 13.12.2021

Data acceptării spre publicare: 21.03.2022

Accepted for publication: 21.03.2022

Autor corespondent:**Corresponding author:**

Ina Sclifos, medic oncolog, student-doctorand
Catedra de oncologie
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004
e-mail: sclifos.ina@yahoo.com

Ina Sclifos, oncologist, PhD student
Chair of Oncology, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy
165, Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004
e-mail: sclifos.ina@yahoo.com

Titlul scurt: Cancerul tiroidian asociat cu tiroidita autoimună

Ce nu este cunoscut deocamdată, la subiectul abordat

Nu au fost studiate, deocamdată, particularitățile epidemiologice ale carcinomului tiroidian asociat cu tiroidita autoimună, în funcție de sex, vârstă, mediu de trai, regiunea teritorial-administrativă, grupa sanguină în Republica Moldova.

Ipoteza de cercetare

Studierea epidemiologiei maladiilor tumorale contribuie la cunoașterea dinamicii și specificului pacientului oncologic de profil tiroidian, ulterior cu elaborarea măsurilor personalizate de profilaxie în combaterea cancerului, prin prizma PNCC 2016-2025.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Au fost studiate în premieră pe teritoriul Republicii Moldova particularitățile epidemiologice ale carcinomului tiroidian asociat cu tiroidita autoimună, în funcție de sex, vârstă, mediu de trai, regiunea teritorial-administrativă, grupa sanguină.

Short title: Thyroid carcinoma associated with autoimmune thyroiditis

What is not known yet, about the topic

The epidemiological peculiarities of thyroid carcinoma associated with autoimmune thyroiditis have not been studied yet, depending on sex, age, living environment, territorial-administrative region, blood type in the Republic of Moldova.

Research hypothesis

The study of the epidemiology of tumor diseases contributes to the knowledge of the dynamics and specificity of the oncological patient of thyroid profile, subsequently with the elaboration of personalized prophylaxis measures in the fight against cancer, through the PNCC prism 2016-2025

Article's added novelty on this scientific topic

The epidemiological peculiarities of thyroid carcinoma associated with autoimmune thyroiditis were studied for the first time on the territory of the Republic of Moldova, depending on sex, age, living environment, territorial-administrative region, blood group.

Rezumat

Introducere. Diagnosticul precoce al cancerului tiroidian este dificil din motiv că neoplazia coexistă sau se dezvoltă pe fondul patologiilor nodulo-inflamatorii tiroidiene, care au o evoluție lentă. Asocierea carcinomului tiroidian cu tiroidita autoimună rămâne a fi discutabilă. În literatură, această combinație este remarcată în mediu de la 1% la 75% din cazuri. În ultimii ani, se observă o tendință de creștere a numărului de cancere ale glandei tiroide pe fondalul tiroiditei autoimune. Nu sunt pe deplin elucidate particularitățile epidemiologice și morbiditatea cancerului tiroidian asociat cu tiroidita limfocitară (autoimună) în Republica Moldova.

Material și metode. Această lucrare a fost efectuată în cadrul Institutului Oncologic din Republica Moldova. Studiul dat a fost de tip prospectiv-selectiv. Cercetarea s-a desfășurat în perioada anilor 2017-2020 cu aprobarea Comitetului de Etică a Cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova, proces verbal nr. 76 din 14.11.2016. În studiu au fost antrenați 234 pacienți internați în laboratorul științific tumori regiunea cap și gât. Pacienții incluși în studiu au corespuns criteriilor de includere (acordul pacientului cu semnarea consimțământului informat, vârsta, pacienți cu cancer tiroidian (CT) dezvoltat la pacienți anterior sănătoși (FS) și cei cu tiroidită autoimună (TA)).

Rezultate. Distribuția pacienților conform vârstei denotă o distribuție procentuală identică pentru cazurile incluse în lotul CT + TA în ambele grupe, unde predomină pacienții cu vârstă de pînă la 55 ani, care constituie în grupul 1 (52,7%), iar în grupul 2 (50,9%). În lotul CT + FS pacienții cu vârstă de pînă la 55 de ani constituie majoritatea (68,9%), similar lotului CT + TA. În lotul CT + TA au predominat femeile cu un raport femei/barbați de 27/1, iar în lotul CT + FS raportul de sexe (F/M) a fost de 4/1. Din mediul rural au provenit 44,7% pacienți, respectiv din mediul urban 55,2% cazuri, cifre similare pentru ambele loturi. Evaluând regiunea de dezvoltare, a fost constatată o predominare a pacienților locuitori ai regiunii centru și sud ale Republicii Moldova.

Concluzii. Carcinomul tiroidian asociat cu tiroidita autoimună este în continuă creștere în Republica Moldova. Această nozologie afectează mai mult persoanele tinere pînă la vârsta de 55 ani și predomină la sexul feminin. Conform distribuției pacienților după mediul de trai prevalează nivelul urban și anume raioanele localizate în centru și sudul Republicii Moldova. Conform distribuției pacienților după grupa sanguină observăm o predominare a grupei de sînge „O”.

Cuvinte cheie: carcinom tiroidian, tiroidita autoimună, date epidemiologice.

Introducere

Cancerul tiroidian este cea mai frecventă neoplazie endocrină, cu un trend ascendent în ceea ce privește incidența la nivel mondial. Conform ultimului raport al Orga-

Abstract

Introduction. Early diagnosis of thyroid cancer is difficult because the neoplasm coexists or develops against the background of thyroid nodulo-inflammatory pathologies, which have a slow evolution. The association of thyroid carcinoma with autoimmune thyroiditis remains debatable. In the literature, this combination is noted on average from 1% to 75% of cases. In recent years, there has been an increasing trend in the number of cancers of the thyroid gland against the background of autoimmune thyroiditis. The epidemiological features and morbidity of thyroid cancer associated with lymphocytic (autoimmune) thyroiditis in the Republic of Moldova are not fully elucidated.

Material and methods. This work was performed within the Institute of Oncology of the Republic of Moldova. This study was prospective-selective. The research was conducted during the years 2017-2020 with the approval of the Research Ethics Committee of the „Nicolae Testemițanu” State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova, (minutes №76 from 14.11.2016). The study involved 234 patients admitted to the scientific laboratory tumors of the head and neck region. Patients included in the study met the inclusion criteria (patient consent with informed consent, age, patients with thyroid cancer developed on a healthy background and on the background of autoimmune thyroiditis).

Results. The distribution of patients according to age indicates an identical percentage distribution for the cases included in the CT (thyroid carcinoma) + TA (autoimmune thyroiditis) group in both groups, where patients up to 55 years of age predominate, which constitute group 1 (52,7%) and group 2 (50,9%). In the CT + FS (healthy background) group, patients up to 55 years of age constitute the majority (68,9%), similar to the CT + TA group. In the CT + TA group, women with a female / male ratio of 27/1 predominated, and in the CT + FS group, the genre ratio (F / M) was 4/1. From the rural area, 44,7% of patients came, respectively from the urban area 55,2% of cases, similar figures for both groups. Evaluating the development region, a predominance of patients living in the central and southern region of the Republic of Moldova was found.

Conclusions. Thyroid carcinoma associated with autoimmune thyroiditis is on the rise in the Republic of Moldova. This nosology mainly affects young people up to the age of 55 and predominates in females. According to the distribution of patients according to the environment southern Republic of Moldova. According to the distribution of patients by blood group we notice a predominance of blood group „O”.

Key words: thyroid carcinoma, autoimmune thyroiditis, epidemiological data.

Introduction

Thyroid cancer is the most common endocrine neoplasm, with an upward trend in global incidence. According to the latest report of the World Health Organization,

nizației Mondiale a Sănătății, în anul 2018, în lume au fost diagnosticate 567 233 de cazuri noi de cancer tiroidian, dintre care 78 418 în Europa și cu o rată a mortalității la nivel mondial de 41 071 de cazuri [1]. În Republica Moldova indicele morbidității prin cancer al glandei tiroide în 1985 constituia anual 1,35 cazuri noi la 100.000 populație, în 2000 – 2,5 cazuri noi, iar în 2011 – 6,8 cazuri noi de îmbolnăvire la 100.000 populație. În anul 2016 în Republica Moldova au fost înregistrate 12,8 cazuri noi de îmbolnăvire la 100.000 populație [2].

Motivele precise pentru creșterea incidenței nu sunt clar elucidate, dar pot fi legate, cel puțin parțial, de introducerea unei metodologii de diagnostic îmbunătățite (ultrasonografia, scanarea tiroidiană și biopsia cu aspirație fină) și ameliorarea înregistrării cancerului [3, 4].

Deasemenea drept factori de risc ai cancerului glandei tiroide sunt considerați mai mulți factori etiologici:

- Radiațiile ionizante constituie principalul factor etiologic în dezvoltarea cancerului tiroidian. Persoanele care provin din zonele geografice iradiate în urma producerii unor accidente nucleare (de exemplu: accidentul nuclear de la Cernobîl), persoanele supuse radioterapiei în scopul tratării altor tipuri de boli neoplazice, persoanele supuse în copilărie radiațiilor ionizante în scopul tratării diferitelor afecțiuni precum hipertrofia amigdaliană, acnee, impetigo, hipertrofie de timus, radiațiile ionizante utilizate în scop imagistic, efectuarea repetată sau abuzul unor investigații imagistice care utilizează radiații ionizante, radiațiile prezente la locul de muncă, muncitorii în industria armelor nucleare prezintă risc crescut de dezvoltare a neoplaziei tiroidiene. Studiile efectuate în rândul populației diagnosticate cu neoplasm tiroidian au arătat faptul că o mare parte din acestea au fost supuse în copilărie tratamentului cu radiații ionizante. Radiațiile emise în urma producerii accidentelor nucleare au reprezentat factorul declanșator a multor tipuri de boli neoplazice, printre care și neoplasmul tiroidian. Riscul de apariție al neoplasmului tiroidian este direct proporțional cu numărul expunerilor la radiații ionizante.

- Particularități ale aparatului reproducător feminin. Studiile au arătat faptul că femeile care într-o perioadă de cinci ani au avut mai mult de doi copii sunt predispuse dezvoltării neoplasmului tiroidian, din cauza activării hormonilor tiroidieni pe perioada sarcinii. Ablactarea medicamentoasă este asociată riscului crescut de apariție a cancerului tiroidian. Avorturile spontane pot determina apariția leziunilor tumorale la nivel tiroidian. Studiile efectuate în rândul femeilor diagnosticate cu afecțiuni tiroidiene benigne au prezentat antecedente de avort spontan. Menopauza tardivă, histerectomia totală, anticoncepționalele administrate oral, administrarea de Clomifen (sau Clomid, medicament utilizat în tratamentul infertilității) se asociază riscului de dezvoltare a neoplaziei tiroidiene [5].

- Vârsta. Vârsta pacientului în diagnostic este un factor de prognostic bine stabilit pentru supraviețuirea cancerului tiroidian; este inclus în sistemul mixt al canceru-

în 2018, 567,233 new cases of thyroid cancer were diagnosed worldwide, of which 78,418 in Europe and with a global mortality rate of 41,071 cases [1]. In Republic of Moldova, the thyroid cancer morbidity index in 1985 was 1,35 new cases per 100,000 population annually, in 2000 – 2.5 new cases, and in 2011 – 6.8 new cases of disease per 100,000 population. In 2016, 12.8 new cases of disease per 100,000 population were registered in the Republic of Moldova [2].

The precise reasons for the increased incidence are not clearly elucidated, but may be related, at least in part, to the introduction of an improved diagnostic methodology (ultrasonography, thyroid scanning and fine-grained biopsy) and improved cancer registration [2].

Also considered as risk factors for thyroid cancer are several etiological factors:

- Ionizing radiation is the main etiological factor in the development of thyroid cancer. Persons come from irradiated geographical areas following the production of non-nuclear aids, persons undergoing radiotherapy in order to treat other types of non-neoplastic diseases; people undergoing ionizing radiation in the treatment of various conditions such as tonsillic hypertrophy, anesthesia, impetigo, thymic hypertrophy, ionizing radiation used in imaging, repeated repatriation or abuse of imaging investigations using ionizing radiation, radiation present at the site of the work are increased risk of developing thyroid cancer. Studies conducted among the population diagnosed with thyroid neoplasm have shown that a large part of this has been subjected to treatment and ionizing radiation. Radiation emitted from the production of nuclear aids has been the trigger for many types of neoplastic diseases, including arthritis and thyroid neoplasm. The risk of thyroid neoplasm is directly proportional to the number of exposures to ionizing radiation.

- Peculiarities of the female reproductive system. Studies have shown that women over a period of years have had more than two years and are predisposed to the development of thyroid neoplasm, due to the activation of thyroid hormones during pregnancy. Medieval ablation is associated with the risk of thyroid cancer. Spontaneous abortions can lead to the appearance of tumor lesions at the thyroid level. Studies conducted among women diagnosed with benign thyroid disease have shown antecedents of miscarriage. Late menopause, total hysterectomy, oral antidepressants, oral administration (or Clomid, medium used in the treatment of infertility) are associated with the risk of developing thyroid disease [5].

- Age. The age of the patient diagnosed is a well-established prognostic factor for thyroid cancer survival; is included in the Joint Thyroid Cancer System of the American Joint Cancer Committee (AJCC). In the eighth edition of the AJCC staging system for thyroid carcinoma, the age limit was increased from 45 to 55 years [6]. Studies have shown that the patient's age at the clinical presentation is a variable independently associated with the prognosis of the disease, although for reasons that are not fully

lui tiroidian al Comitetului mixt american pentru cancer (AJCC). În cea de-a opta ediție AJCC sistem de stadializare pentru carcinomul tiroidian, limita de vârstă a crescut de la 45 la 55 de ani [6]. Studiile au arătat că vârsta pacientului la prezentarea clinică este o variabilă asociată independent cu prognosticul bolii, deși din motive care nu sunt înțelese complet, indivizii mai tineri au de obicei rate de supraviețuire mai bune. Aparent, ceva intrinsec cancerului sau tratamentului depinde de vârsta pacientului. Unele studii au arătat că prezentarea clinicopatologică nu urmează neapărat prognosticul pacienților. Persoanele mai tinere prezintă de obicei factori clinici și patologici asociați în mod tradițional cu rezultate mai slabe, în ciuda apartenenței la grupul cu supraviețuire mai bună.

- Sexul. Femeile sunt de șapte ori mai expuse riscului de dezvoltare a neoplasmului tiroidian, din cauza mecanismului de acțiune a hormonilor endogeni. În cazul bărbaților, afecțiunile cardiace pot favoriza apariția neoplasmului tiroidian [7, 8].

- Grupa sanguină. Studiile efectuate în urmă cu câteva decenii au demonstrat o relație între ABO umane moștenite și grupele de sânge Rhesus și riscul apariției diferitelor tumori maligne [6]. Alt studiu efectuat de Abbas Ali Tam și aut. în 2019 – grupurile sanguine ABO, factorul Rh și riscul de cancer al tiroidei: la „B” sau nu la „B”, a arătat ca pacienții cu grupa sanguină B au prezentat un risc mai mare de extindere extratiroidiană și stadiu avansat comparativ cu pacienții cu grupa sanguină non-B. Riscul de cancer tiroidian la nivelul grupei sanguine B a fost semnificativ mai mare în comparație cu combinația tuturor celorlalte grupe de sânge [9].

- Afecțiunile endocrine precum tiroidita, nodulii tiroidieni, acromegalia se asociază riscului crescut de apariție al neoplasmului tiroidian. Tiroidita limfocitară este cea mai frecventă boală tiroidiană autoimună și cea mai frecventă cauză de hipotiroidism. Cauza principală a procesului autoimun este încă necunoscută, iar cea directă poate fi orice proces ce afectează integritatea glandei tiroide și contribuie la trecerea tireoglobulinei în sânge. Coexistența tiroiditei autoimune și carcinomul tiroidian are o frecvență de 1,0 - 75% după diferiți autori [10-13]. O legătură între cancerul tiroidian și bolile tiroidiene autoimune a fost recunoscută de mult timp, deși relația exactă dintre cele două boli rămâne neclară. Datele epidemiologice și histologice indică faptul că patologia tiroidiană malignă apare frecvent în contextul tiroiditei autoimune, care este una dintre cele mai frecvente boli tiroidiene autoimune și că acesta este infiltrat frecvent de celulele inflamatorii-imune [14]. Incidența crescută a carcinoamelor la pacienții cu tiroidita autoimună sugerează că ultima poate fi o afecțiune precanceroasă.

În practica medicală, diagnosticul precoce al cancerului tiroidian este dificil din motiv că neoplazia coexistă sau se dezvoltă pe fundalul patologiilor nodulo-inflamatorii tiroidiene, care au o evoluție lentă.

În concluzie, problema principală legată de tiroidita autoimună cu suspiciu clinic la malignizare, este aceea de a

understood, younger individuals usually have better survival rates. Apparently, something intrinsic to cancer or treatment depends on the patient's age. Some studies have shown that the clinicopathological presentation does not necessarily follow the prognosis of patients. Younger people usually have clinical and pathological factors traditionally associated with poorer outcomes, despite belonging to the group with better survival.

- Gender. Women are seven times more exposed to the risk of developing thyroid neoplasm due to the mechanism of action of endogenous hormones. In men, cardiac affections can favor the appearance of thyroid neoplasm [7, 8].

- Blood type. Studies conducted several decades ago have shown a relationship between inherited human ABOs and Rhesus blood groups and the risk of developing various malignancies [6]. Another study by Abbas Ali Tam *et al.* in 2019 – ABO blood groups, Rh factor and thyroid cancer risk: at “B” or not at “B”, showed that patients with blood group B had a higher risk of extrathyroid enlargement and advanced stage compared to patients with non-B blood group. The risk of thyroid cancer in blood group B was significantly higher compared to the combination of all other blood groups [9].

- Conditions affecting thyroiditis, thyroid nodules, acromegaly are associated with a reduced risk of thyroid cancer. Lymphocytic thyroiditis is the most common autoimmune thyroid disease and the most common cause of hypothyroidism. The main cause of the autoimmune process is still unknown and the direct one can be any process that affects the integrity of the thyroid gland and contributes to the passage of thyroglobulin into the blood. The coexistence of autoimmune thyroiditis and thyroid carcinoma has a frequency of 1.0 - 75% according to different authors [10-13]. A link between thyroid cancer and autoimmune thyroid disease has long been recognized, although the exact relationship between the two diseases remains unclear. Epidemiological and histological data indicate that malignant thyroid pathology occurs frequently in the context of autoimmune thyroiditis, which is one of the most common autoimmune thyroid diseases and that it is frequently infiltrated by inflammatory-immune cells [14]. The increased incidence of carcinomas in patients with autoimmune thyroiditis suggests that the latter may be a precancerous condition.

In medical practice, the early diagnosis of thyroid cancer is difficult because the neoplasm coexists or develops against the background of thyroid nodulo-inflammatory pathologies, which have a slow evolution.

In conclusion, the main problem related to autoimmune thyroiditis with clinical suspicion of malignancy is to confirm the preoperative oncological element in order to assess the volume of subsequent surgical treatment performed. In most cases, starting from the dimensions, ultrasound, clinical aspect, a true result is not obtained and the study of the epidemiology of tumor diseases will contribute to the knowledge of the dynamics and specific-

confirma elementul oncologic preoperator pentru a aprecia volumul tratamentului chirurgical ulterior efectuat. În majoritatea cazurilor, plecând de la dimensiuni, aspect ecografic, clinic nu se obține un rezultat veridic, iar studiarea epidemiologiei maladiilor tumorale va contribui la cunoașterea dinamicii și specificului pacientului oncologic de profil tiroidian, ulterior cu elaborarea măsurilor personalizate de profilaxie în combaterea cancerului.

Material și metode

Cercetarea a fost concepută ca un studiu prospectiv, de tip selectiv. Au fost înrolați 234 pacienți, care au fost tratați în laboratorul științific tumori regiunea cap și gât din IMSP Institutul Oncologic. Studiul s-a desfășurat în perioada anilor 2017-2020 cu aprobarea Comitetului de Etică a Cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova, proces verbal nr. 76 din 14.11.2016. Pacienții au corespuns criteriilor de includere în studiu (acordul pacientului cu semnarea consimțământului informat, vârsta, pacienți cu cancer tiroidian dezvoltat pe fundal sănătos și pe fundal de tiroidită autoimună).

Cazurile au fost divizate în 2 loturi, lotul 1 a fost divizat la rândul său în 2 grupe:

1. Lot CT (carcinom tiroidian) + TA (tiroidita autoimună) (PE+) (puncție ecoghidată)

Lot CT + TA (PE-)

2. Lot CT + FS (persoane anterior sănătoase)

Tuturor pacienților din lotul I grup 1 li s-a efectuat puncție ecoghidată a nodulilor tiroidieni.

Pentru a distribui pacienții după unitatea teritorial administrativă am consultat biroul național de statistică, conform căruia unitățile administrativ-teritoriale au fost repartizate în zona de nord, centru și sud a țării:

- în zona de nord s-au încadrat raioanele: Bălți, Briceni, Dondușeni, Drochia, Edineț, Fălești, Florești, Glodeni, Ocnita, Rîșcani, Sîngerei, Soroca;
- în zona centru: Chișinău, Călărași, Criuleni, Dubăsari, Hîncești, Ialoveni, Nisporeni, Orhei, Rezina, Strășeni, Șoldănești, Telenesti, Ungheni, Anenii Noi;
- în zona sud: Basarabeasca, Cahul, Cantemir, Căușeni, Cimișlia, Leova, Ștefan-Vodă, Taraclia, U.T.A Găgăuzia.

Analiza statistică efectuată

Analiza seriilor de date a fost efectuată cu ajutorul aplicațiilor statistice ale programului Microsoft Excel și softul specializat SofaStats ver. 1.4.6 (freeware). Datele sunt prezentate sub forma de valori absolute și relative.

Rezultate

În total, pe parcursul acestor ani (2017-2019), în Registrul Național de Cancer au fost luați la evidență 810 pacienți primari cu diagnosticul histopatologic confirmat de carcinom tiroidian, dintre care 163 pacienți au fost cu cancer tiroidian asociat cu tiroidita autoimună, 215 au fost pacienți cu cancer tiroidian dezvoltat pe fundal sănătos și 432 pacienți au avut carcinom tiroidian dezvoltat pe fundal de alte patologii (Tabelul 1).

ity of the oncological patient of thyroid profile, later with the development of personalized prophylactic measures to combat cancer.

Material and methods

The research was conceived as a prospective, selective study. 234 patients were enrolled, who were treated in the scientific laboratory tumors of the head and neck region of the Oncological Institute. The study was conducted during the years 2017-2020 with the approval of the Research Ethics Committee of the „Nicolae Testemițanu” State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova, minutes № 76 from 14.11.2016. Patients met the criteria for inclusion in the study (patient consent with informed consent, age, patients with thyroid cancer developed on a healthy background and on the background of autoimmune thyroiditis).

The cases were divided into 2 groups, group 1 was in turn divided into 2 groups:

1. Lot CT (thyroid carcinoma) + TA (autoimmune thyroiditis) (PE +) (eco-guided puncture)

Lot CT + TA (PE-)

2. Lot CT + FS (healthy background)

All patients in group I group 1 underwent ultrasound-guided puncture of thyroid nodules.

In order to distribute the patients according to the territorial administrative unit, we consulted the national statistics office. According to which the administrative-territorial units were distributed in the northern, central and southern areas of the country:

- in the northern area were included the districts: Balti, Briceni, Dondușeni, Drochia, Edinet, Falesti, Floresti, Glodeni, Ocnita, Riscani, Singerei, Soroca;
- in the center area: Chisinau, Calarasi, Criuleni, Dubasari, Hincesti, Ialoveni, Nisporeni, Orhei, Rezina, Straseni, Soldanesti, Telenesti, Ungheni, Anenii Noi;
- in the southern area: Basarabeasca, Cahul, Cantenir, Caușeni, Cimișlia, Leova, Ștefan-Vodă, Taraclia, U.T.A Găgăuzia.

Statistical analysis performed

Data series analysis was performed using the statistical applications of Microsoft Excel and the specialized software SofaStats ver. 1.4.6 (freeware). The data are presented in the form of absolute and relative values.

Results

During these years (2017-2019), in the National Cancer Registry were registered 810 primary patients with confirmed histopathological diagnosis of thyroid carcinoma, of which 163 patients were with thyroid cancer associated with autoimmune thyroiditis, 215 have were patients with thyroid cancer developed on a healthy background and 432 patients had thyroid carcinoma developed on the background of other pathologies in Table 1.

The study included only primary patients, who had as a substrate for healthy background development and association with autoimmune pathology, the latter registering a

În studiu au fost incluși doar pacienți primari, care au avut ca substrat de dezvoltare fundal sănătos și asociere cu patologia autoimună, ultima înregistrând o continuă creștere pe parcursul anilor 2017-2019 (Figura 1).

Conform datelor în urma repartizării după gen, observăm o distribuție procentuală identică pentru cazurile incluse în lotul CT + TA în ambele grupe, unde predomină pacientele de gen feminin, care constituie 96,4%, ceea ce reprezintă 108 cazuri, iar în lotul CT + FS acestea constituie 80,3%, ceea ce reprezintă 98 cazuri. Raportul femeii/bărbați în lotul CT + TA constituind 27/1, iar în lotul CT + FS 4/1. Repartizarea pe sexe relevă o incidență mai sporită a maladiei la femei, comparativ cu bărbații, mai ales în cazul asocierii carcinomului tiroidian cu tiroidita autoimună.

Conform distribuției după mediul de trai, datele comparative sunt practic identice pe loturi. În lotul CT + TA, din mediul rural, au provenit 50 (44,7%) pacienți din total, respectiv din mediul urban 62 (55,2%) cazuri incluse în studiu. În lotul CT + FS, din mediul rural, au provenit 55 (45,1%) pacienți din total, respectiv din mediul urban 67 (54,9%) cazuri incluse în studiu.

Evaluând regiunea teritorial-administrativă de proveniență a pacienților, a fost constatată o predominare a

continuous increase during the years 2017-2019 (Figure 1).

According to the data following the distribution by gender, we observe an identical percentage distribution for the cases included in the CT + TA group in both groups, where female patients predominate, constituting 96,4%, which represents 108 cases, and in the CT + FS group they constitute 80,3%, which represents 98 cases. The ratio of women / men in the CT + TA group constituting 27/1 and in the CT + FS group 4/1. The gender distribution reveals a higher incidence of the disease in women compared to men, especially in the case of the association of thyroid carcinoma with autoimmune thyroiditis.

According to the data following the distribution by gender, we observe an identical percentage distribution for the cases included in the CT + TA group in both groups, where female patients predominate, constituting 96,4%, which represents 108 cases, and in the CT + FS group they constitute 80,3%, which represents 98 cases. The ratio of women / men in the CT + TA group constituting 27/1 and in the CT + FS group 4/1. The gender distribution reveals a higher incidence of the disease in women compared to men, especially in the case of the association of thyroid carcinoma with autoimmune thyroiditis.

According to the distribution by living environment,

Tabelul 1. Dinamica cazurilor de carcinom tiroidian în Republica Moldova (2017 - 2019).

Table 1. Dynamics of cases of thyroid carcinoma in the Republic of Moldova (2017 - 2019).

	2017		2018		2019	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Tumori maligne <i>Malignant tumors</i>	264	47,5	252	33,2	238	41
	Din ele: <i>From them:</i>					
CT + FS <i>CT + FS</i>	85	32,2	56	22,2	74	31,1
CT + TA <i>CT + TA</i>	45	17	49	19,4	69	29
CT asociat cu alte boli <i>CT associated with other diseases</i>	134	50,8	147	58,3	95	39,9

Notă: CT + FS – cancer tiroidian la persoane anterior sănătoase; CT+ TA - cancer tiroidian la pacienți tiroidită autoimună.

Note: CT + FS thyroid cancer in patients previously healthy; CT + TA - thyroid cancer in patients with autoimmune thyroiditis.

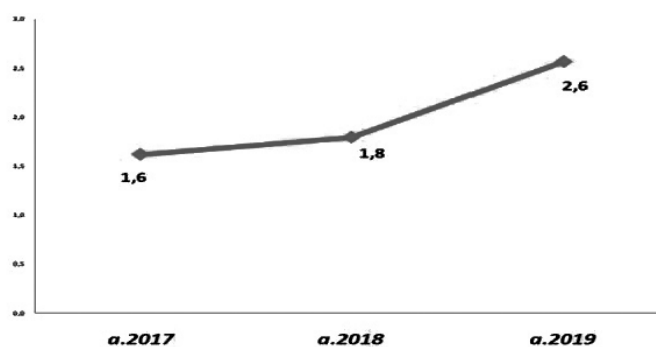


Fig. 1 Dinamica cazurilor de carcinom tiroidian asociat cu tiroidita autoimună (incidența la 100 mii populație cu reședință obișnuită).

Fig. 1 Dynamics of thyroid carcinoma associated with autoimmune thyroiditis (incidence per 100 thousand population with habitual residence).

Tabelul 3. Repartizarea pacienților conform unității administrativ teritoriale (incidența la 100 mii populație cu reședință obișnuită).**Table 3.** Distribution of patients according to the territorial administrative unit (incidence per 100 thousand population with habitual residence).

	Lotul CT + TA (Lot I) n=112		Lotul CT + FS (Lot II) n=122
	PE+	PE-	
NORD NORTH	1,8	2,4	3,8
CENTRU CENTER	2,5	2,1	4,7
SUD SOUTH	2,1	2,3	6,8

Notă:CT-cancer tiroidian, TA-tiroidită autoimună,FS-fundal sănătos, PE-puncție ecoghidată

Note: CT-thyroid cancer, TA-autoimmune thyroiditis, FS-healthy background, PE-ultrasound-guided puncture

locuitorilor regiunii centru și sud a Republicii Moldova în cadrul pacienților incluși în studiu (Tabelul 3).

Discuții

Conform datelor literaturii, carcinomul tiroidian este asociat cu tiroidita autoimună în mediu de la 1% pînă 75% cazuri. Respectiv Dailey, 1955, SUA – 12,6%; Siriweera, 2010, Sri Lanka-9,46%; Kim, 2011, Coreea de Sud – 29,9%; Okayasu, 1995, SUA, Japonia – 46,2-76.0%; Yoon, 2012, Coreea de Sud – 28,7%; Consorti, 2010, Italia – 36,2%; Cipolla, 2005, Italia – 27,6% [9-14]. Rezultatele studiului nostru arată o asociere în creștere pe ani a acestor patologii de la 17-29%.

În literatura de specialitate, cea mai mare incidență a carcinomului tiroidian este în a doua, a treia și a patra decadă de viață. Cu toate acestea, în ultimele două decenii, a existat o creștere a incidenței cancerului tiroidian în deceniile a patra și a cincea de viață. Diagnosticul crescut poate fi atribuit unor descoperiri accidentale ale tumorilor din studiile imagistice, cum ar fi ultrasunetele, tomografia computerizată (CT), imagistica prin rezonanță magnetică (RMN) și tomografia cu emisie de pozitroni (PET), efectuate din alte motive. În studiul nostru, au prevalat pacienți tineri cu vârsta de pînă la 55 ani.

the comparative data are practically identical by lots. In the CT + TA group, from the rural area, came 50 (44,7%) patients from the total, respectively from the urban area 62 (55,2%) cases included in the study. In the CT + FS group, from the rural area, came 55 (45,1%) patients from the total, respectively from the urban area 67 (54,9%) cases included in the study.

Assessing the territorial-administrative region of origin of the patients, a predominance of the inhabitants of the central and southern region of the Republic of Moldova was found among the patients included in the study (Table 3).

Discussions

According to the literature, thyroid carcinoma is associated with autoimmune thyroiditis in an average of 1% to 75% of cases. Respectively Dailey, 1955, USA – 12,6%; Siriweera, 2010, Sri Lanka – 9,46%; Kim, 2011, South Korea – 29,9%; Okayasu, 1995, Japan – 46,2-76,0%; Yoon, 2012, South Korea – 28,7%; Consorti, 2010, Italy – 36,2%; Cipolla, 2005, Italy – 27,6% [9-14]. The results of our study show a growing association per year of these pathologies from 17-29%.

Tabelul 4. Repartizarea pacienților în dependență de grupa sanguină.**Table 4.** Distribution of patients according to blood type.

	Lotul CT + TA (Lot I) n = 112				Lotul CT + FS (Lot II) n = 122	
	PE+	%	PE-	%	Abs.	%
O	19	34,5	29	50,9	43	35,2
A	27	49,1	18	31,6	40	32,8
B	5	9,1	8	14	27	22,1
AB	4	7,3	2	3,5	12	9,8
Total	55	100	57	100	122	100

Notă: CT-cancer tiroidian, TA-tiroidită autoimună,FS-fundal sănătos, PE-puncție ecoghidată

Note: CT-thyroid cancer, TA-autoimmune thyroiditis, FS-healthy background, PE-ultrasound-guided puncture

O diferență evidentă între bărbați și femei este în ceea ce privește hormonii sexuali și influența lor asupra diferitelor sisteme din corp. Fluctuația hormonilor sexuali în timpul ciclului menstrual al femeii și a sarcinii a fost ipotezată drept motiv al disparității de gen în cancerul tiroidian [7, 8]. Cancerul tiroidian a avut o rată de incidență de 2,9 ori mai mare la femei (raport femeie : bărbat 16,3 : 5,7) – 2006 [8]. În studiul de față am constatat o incidență mai sporită a maladiei la femei, comparativ cu bărbații, fapt prezent și în cazul asocierii carcinomului tiroidian cu tiroidita autoimună, 27:1 în carcinomul tiroidian asociat cu tiroidita autoimună versus 4:1 în cazul carcinomului tiroidian dezvoltat pe un fundal sănătos. Potrivit datelor A. Țîbîrnă, în studiul efectuat 2010 „Particularitățile epidemiologice, clinico-morfologice și chirurgicale ale adenomului și cancerului glandei tiroide, raportul femei/bărbați este de 8:1 [13].

Pacienții cu cancer tiroidian provin îndeosebi din mediul urban (55%). Datele noastre sunt comparative cu studiul efectuat de către A. Țîbîrnă, unde de asemenea, prevalența mediului urban (63%) [15].

Repartizarea pacienților în dependență de unitatea administrativ teritorială (incidența la 100 mii populație cu reședință obișnuită) a relatat o prevalență mai mare a pacienților proveniți din regiunea de sud și centru a țării. Studiul efectuat de A. Țîbîrnă în 2010 ne arată afectarea mai mare a raioanelor de nord și centru a Republicii Moldova [15].

Concluzii

Carcinomul tiroidian asociat cu tiroidita autoimună este în continuă creștere în Republica Moldova. Această nozologie afectează mai mult persoanele tinere până la vârsta de 55 ani și predomină la sexul feminin. Conform distribuției pacienților după mediul de trai prevalează nivelul urban, și anume raioanele localizate în centrul și sudul Republicii Moldova. Conform distribuției pacienților după grupa sanguină, observăm o predominare a grupei de sânge „O”.

Declarația conflictului de interese

Nimic de declarat.

Throughout the literature, the highest incidence of thyroid carcinoma is in the second, third and fourth decades of life. However, in the last two decades, there has been an increase in the incidence of thyroid cancer in the fourth and fifth decades of life. Increased diagnosis can be attributed to accidental discoveries of tumors in imaging studies, such as ultrasound, computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), and positron emission tomography (PET), performed for other reasons, young patients up to 55 years of age also prevailed.

An obvious difference between men and women is in terms of sex hormones and their influence on different systems in the body. The fluctuation of sex hormones during a woman's menstrual cycle and pregnancy has been hypothesized as a reason for gender disparity in thyroid cancer [7, 8]. Thyroid cancer had an incidence rate 2.9 times higher in women (female : male ratio 16,3 : 5,7 - 2006) [8]. According to the data of A. Țîbîrnă in the 2010 study “Epidemiological, clinical-morphological and surgical features of adenoma and thyroid cancer” - the ratio of women / men is 8:1 [15]. The distribution of patients by sex reveals a higher incidence of the disease in women, compared to men, a fact present in the case of the association of thyroid carcinoma with autoimmune thyroiditis - also demonstrated in the present study.

According to A. Țîbîrnă's data, in the study conducted in 2010 in the Republic of Moldova, after the distribution of thyroid cancer patients according to the living environment, patients from urban areas prevailed – 63%, this prevalence was observed in the present study [15].

In order to investigate the incidence of cancer of the thyroid gland in the Republic of Moldova depending on the territorial-administrative unit, these data were analyzed. The distribution of patients according to the territorial administrative unit (incidence per 100 thousand population with habitual residence) reported a higher prevalence of patients from the southern and central region of the country. The study performed by A. Țîbîrnă in 2010 showed a higher prevalence in the northern and center administrative units of the Republic of Moldova [15].

Conclusions

Thyroid carcinoma associated with autoimmune thyroiditis is on the rise in the Republic of Moldova. This nosology mostly affects young people up to the age of 55 and predominates in females. southern Republic of Moldova. According to the distribution of patients by blood type, we observe a predominance of „O” blood group.

Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

Referințe / references

1. Globocan 2018 [Internet]. 2019. p. 2018–9. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/32-Thyroid-fact-sheet.pdf>
2. Registrul Național de Cancer al Republicii Moldova
3. Cancerul glandei tiroide , PCN 200 , Chișinău 2013
4. Трапезникова Н.Н. М., Онкология , Медицина, 1981
5. Negri E., Dal Maso L., Ron E. *et al.* O analiză combinată a studiilor caz-control ale cancerului tiroidian. II. Factori menstruali și reproductivi. *Controlul cauzelor cancerului.* 1999; 10: 143–155.
6. Perrier N.D., Brierley J.D., Tuttle R.M. Carcinom tiroidian diferențiat și anaplastic: modificări majore în comitetul mixt american pentru cancer, ediția a opta, manualul de stadializare a cancerului CA Cancer J Clin. 2017; 68: 55-63
7. Kilfoy B.A., Devesa S.S., Ward M.H. *et al.* Sexul este un modificador de efect specific vârstei pentru cancerul papilar ale glandei tiroide. *Cancer Epidemiol. Biomarkeri Prev.* 2009; (18) : 1092–1100.
8. Rahbari R., Zhang L., Kebebew E. Thyroid cancer gender disparity, *Future Oncol*, 2010 Nov; 6(11): 1771–1779.
9. Abbas Ali Tam, Didem Özdemir, Sevgül Fak, Muhammet Cüneyt Bilginer, Reyhan Ersoy, Bekir Çakır Grupurile sanguine ABO, factorul Rh și riscul de cancer al tiroidei: la „B” sau nu la „B” Noiembrie 2019 *Cercetare endocrină* 45 (2): 1-10.
10. Dailey M. E., Lindsay S., Skahen R. Relation of thyroid neoplasms to Hashimoto disease of the thyroid gland. *AMA Arch Surg*, 1955;70: 291–297.
11. Okayasu I., Fujiwara M., Hara Y., Tanaka Y., Rose N.R. Association of chronic lymphocytic thyroiditis and thyroid papillary carcinoma. *A study of surgical cases among Japanese, and white and African Americans.* *Cancer.* 1995;76: 2312–2318.
12. Kim K.W., Park Y.J., Kim E.H., Park S.Y., Park do J., Ahn S.H., Park do J., Jang H.C., Cho B.Y. Elevated risk of papillary thyroid cancer in Korean patients with Hashimoto’s thyroiditis. *Head Neck.* 2011;33: 691–695.
13. Yoon Y.H., Kim H.J., Lee J.W., Kim J.M., Koo B.S. The clinicopathologic differences in papillary thyroid carcinoma with or without co-existing chronic lymphocytic thyroiditis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2012;269: 1013–1017.
14. Cipolla C., Sandonato L., Graceffa G., Fricano S., Torcivia A., Vieni S., Latteri S., Latteri M.A. Hashimoto thyroiditis coexistent with papillary thyroid carcinoma. *Am Surg.* 2005;71: 874–878.
15. Teza de doctor în medicina ale d-lui Țîbîrnă A. Particularitățile epidemiologice, clinico-morfologice și chirurgicale ale adenomului și cancerului glandei tiroide, Chișinău, 2010.

ORCID ID autorului / Authors’s ORCID ID:

Ina Schifos, <https://orcid.org/0000-0003-3820-559X>

ARTICOL DE SINTEZĂ

Spectrul epidemiologic și managementul diagnostic al leucemiei mieloide cronice – actualități și realizări

Vasile Musteață^{1,2*}

¹ Disciplina de hematologie, USMF „Nicolae Testemițanu”;

² Departamentul Hematologie, IMSP Institutul Oncologic; Chișinău, Republica Moldova

Data primirii manuscrisului: 21.08.2021

Data acceptării spre publicare: 08.12.2021

***Autor corespondent:**

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

Disciplina de hematologie, IMSP Institutul Oncologic,

str. Nicolae Testemițanu, 30, Chișinău, Republica Moldova, MD-2025

Tel.: +373 79516841, E-mail: vasile.musteata@usmf.md

SYNTHESIS ARTICLE

Epidemiological spectrum and diagnostic management of chronic myeloid leukemia – actualization and milestones

Vasile Musteata^{*1,2}

¹ Discipline of hematology, SUMPh „Nicolae Testemițanu”;

² Department of Hematology, Institute of Oncology; Chisinau, Republic of Moldova

Data primirii manuscrisului: 21.08.2021

Data acceptării spre publicare: 08.12.2021

***Corresponding author:**

Vasile Musteata, PhD, associate professor,

Discipline of hematology, IMSP Institutul Oncologic,

str. Nicolae Testemițanu, 30, Chișinău, Republica Moldova, MD-2025

Tel.: +373 79516841, E-mail: vasile.musteata@usmf.md

Titlu scurt: Managementul diagnostic al leucemiei mieloide cronice

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Rămân neconturate strategia de diagnostic al leucemiei mieloide cronice în contextul pandemiei cu COVID-19 prin coronavirus de tip nou, precum și corelațiile epidemiologice între aceste maladii severe.

Ipoteza de cercetare

A fost desfășurat studiul calitativ, secundar, analitic – sinteza narativă a literaturii pentru a identifica caracteristicile epidemiologice și tendințele managerial-diagnostice actuale ale leucemiei mieloide cronice.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

În calitate de premieră sunt sumarizate și sistematizate recomandările privind managementul diagnostic contemporan al leucemiei mieloide cronice în contextul epidemiologic actual.

Brief title: Diagnostic management of chronic myeloid leukemia

What is unknown on the tackled subject so far

The diagnostic strategy in chronic myeloid leukemia in the context of the pandemic with COVID-19 by new type coronavirus, as well as the epidemiological correlations between these severe diseases remain unclear.

Research hypothesis

The qualitative, secondary, analytical study was performed - the narrative synthesis of the literature in order to identify the epidemiological characteristics and current trends of diagnostic management in chronic myeloid leukemia.

Innovation contribution to the scientific literature in the field

As a premiere, recommendations on contemporary diagnostic management of chronic myeloid leukemia are summarized and systematized in the current epidemiological context.

Rezumat

Introducere: Leucemia mieloidă cronică (LMC) cuprinde 15 – 20% din toate cazurile de leucemii la adulți, fiind cel mai frecvent înregistrată neoplazie mieloproliferativă cronică, cu un statut imunocompromis la pacienții în fazele avansate. În literatura periodică internațională se stipulează despre susceptibilitatea sporită a pacienților cu tumori maligne față de infecția cu SARS-CoV-2, însă estimările respective sunt controversate, și nu este determinat riscul de contagiune în funcție de tipul histopatologic al hemopatiilor. Scopul studiului a fost evaluarea comparativă a particularităților epidemiologice actuale și a randamentului contemporan de diagnosticare a LMC pentru optimizarea tacticii managerial-diagnostice în contextul pandemiei cu infecția COVID-19.

Material și metode: A fost realizat un studiu analitic, calitativ, secundar – revista narativă a literaturii sub formă de articol de sinteză. Sunt identificate și selectate 53 surse primare relevante, semnificative după scorul de impact, cu extragerea și analiza consecventă și științifică a datelor.

Rezultate: LMC variază între 0,8 – 2,0 cazuri la 100 mii de populație. Numărul total de pacienți diagnosticați cu LMC a crescut anual cu 2% în perioada anilor 2007-2016. Între anii 1990-2017, cazurile de incidență au scăzut cu 34,9% în chintilele cu SDI ridicat, fiind în creștere cu peste 60% în chintilele cu SDI scăzut, SDI mediu-mic și mediu. În anul 2017 s-a constatat nivelul comparativ crescut de incidență standardizată pe vârstă de decese (ASDR) (0,6 la 100 mii de populație, 95% UI) și rată standardizată pe vârstă (ASR) de DALYs (disability-adjusted life-years sau ani de viață ajustați la dizabilități) (16,71 la 100 mii de populație, 95% UI) în chintile cu SDI scăzut. Prin analiza RT-PCR de determinare cantitativă a genei himerice BCR-ABL p210 în celulele sangvine studiile publicate pun în evidență variațiile mari ale acesteea: 21.84 – 100% IS. FISH și PCR sunt capabili să detecteze variante rare de genă BCR-ABL și puncte de întrerupere care trec neobservate de citogenetica convențională.

Concluzii: În pofida trendului de scădere per total a ASIR, ASDR și DALYs standardizate pe vârstă din contul chintilelor cu SDI înalt, povara LMC se menține stabilă din cauza sporului crescut al populației în țările în curs de dezvoltare și a îmbătrânirii populației în țările dezvoltate. Managementul pacienților cu LMC primar diagnosticați, cu factorii de risc crescut, trebuie să includă supravegherea sporită prin prisma infectării de SARS-CoV-2, cu posibilitatea izolării protective și testării la infecția COVID-19. Managementul diagnostic al pacienților cu LMC include investigațiile morfologice, citogenetice și molecular-genetice ale sângelui periferic și măduvei osoase indiferent de faza clinico-evolutivă, metode confirmative rezolutive fiind FISH și RT-PCR.

Cuvinte cheie: leucemia mieloidă cronică, incidența, mortalitatea, DALYs, infecția cu COVID-19, supraviețuirea, management, diagnostic molecular-genetic.

Introducere

Leucemia mieloidă cronică (LMC) constituie o neoplazie clonală a sistemului hematopoietic, care rezultă din trans-

Abstract

Introduction: Chronic myeloid leukemia (CML) comprises 15-20% of all leukemia cases in adults, being the most common chronic myeloproliferative neoplasm, with the patients' immunocompromised status in the advanced phases. The international periodical literature stipulates the increased susceptibility of patients with malignant tumors to SARS-CoV-2 infection, but the contagion risk is not determined in regards to the histological type of hematologic malignancies. The aim of the study was the comparative evaluation of the current epidemiological patterns and the contemporary diagnostics output in CML, axed on the optimization of tactics of diagnosis management in the context of the pandemic with COVID-19 infection.

Materials and methods: An analytical, qualitative, secondary study was performed – the narrative review of literature in the form of a synthesis article. Fifty three relevant primary sources were identified and selected, according to the significance of the impact score, with the subsequent and scientific data extraction and analysis.

Results: CML varies between 0.8 - 2.0 cases per 100000 population. The total number of patients diagnosed with CML increased annually by 2% during 2007-2016. In 2017, a comparatively high level of the age-standardized death rate (ASDR) (0.6 per 100,000 population, 95% IU) and the DALYs (disability-adjusted life-years) age-standardized rate (ASR) (16.71 per 100,000 population, 95% IU) were registered in quintiles with low SDI. By the quantitative RT-PCR analysis of blood cells for BCR-ABL p210 gene transcript, the published studies highlight its large variations: 21.84 - 100% IS. FISH and PCR are able to detect rare BCR-ABL gene variants and breakpoints that may go unnoticed by conventional cytogenetics.

Conclusions: Despite the declining overall trend of ASIR, ASDR and age-standardized DALYs at the expense of high SDI quintiles, the CML burden remains stable due to the growing population in developing countries and the aging population in developed countries. Management of patients with primary diagnosed CML, with high risk factors, should include enhanced surveillance for SARS-CoV-2 infection. Diagnostics management of patients with CML includes morphological, cytogenetic and molecular-genetic investigations of the peripheral blood and bone marrow regardless of the phase of clinical evolution, with FISH and RT-PCR as proving resolutive modalities.

Key words: chronic myeloid leukemia, incidence, death rate, DALYs, COVID-19 infection, survival, management, molecular-genetic diagnosis.

Introduction

Chronic myeloid leukemia (CML) is a clonal neoplasm of the hematopoietic system, which results from the malignant transformation of the pluripotent stem cell, with the continuous ability to differentiate to all cell lines [1-5]. According to the contemporary bibliographic references, CML is characterized by the uncontrolled multiplication

formarea malignă a celulei stem pluripotente, cu capacitatea neconținută de diferențiere către toate liniile celulare [1-5]. Conform referințelor bibliografice contemporane LMC se caracterizează prin multiplicarea necontrolată a celulelor seriei mieloide, cu creșterea masei granulocitare circulante și totale, și cuprinde 15 – 20% din toate cazurile de leucemii la adulți și fiind cel mai frecvent înregistrată hemopatie mieloproliferativă cronică [1, 3, 5-9]. LMC a fost prezumtiv descrisă și recunoscută ca o entitate nozologică distinctivă de Craigie D. în anul 1845 [10-11]. În anul 1865 a fost documentată utilizarea arsenicului (soluția Fowler) în tratamentul LMC. Concepția de neoplazie mieloproliferativă cronică ca reper morfologic și patogenetic al LMC a fost introdusă de Dameshek în anul 1951 [12]. Morbiditatea prin LMC crește cu vârstă, cu incidența maximă cuprinsă între 45 și 60 de ani, ce denotă afectarea preponderent a persoanelor apte de muncă [6, 13]. Sunt relatări în literatura periodică internațională despre susceptibilitatea sporită a pacienților cu neoplazii maligne față de infecția cu SARS-CoV-2 și incidența crescută a acesteia (1% [UI 95%, 0,6, 1,7%] în raport cu populația aparent sănătoasă (0.1% [0, 0,12%]), însă estimările respective sunt controversate, și nu este determinat riscul de contagiune în funcție de tipul hemopatiilor maligne [14-16]. Creșterea indicilor morbidității în populația aptă de muncă, diagnosticarea adesea tardivă a LMC în contextul epidemiologic actual și nivelul semnificativ de dizabilitate în fazele avansate ale maladiei pot fi considerate ca subiecte majore ale hematologiei și sănătății publice, ce a argumentat necesitatea cercetării aspectelor epidemiologice și managerial-diagnostice ale acesteia.

Scopul studiului a fost evaluarea comparativă a particularităților epidemiologice actuale și a randamentului contemporan de diagnosticare a LMC pentru optimizarea tacticii managerial-diagnostice în contextul pandemiei cu infecția COVID-19.

Materiale și metode

A fost realizat un studiu analitic, calitativ, secundar – revista narativă a literaturii sub formă de articol de sinteză. Articolul a sumarizat și a sistematizat diferite studii primare, dedicate aspectelor epidemiologice și diagnostice ale LMC. Acumularea informației pentru cercetare s-a efectuat prin analiza datelor din sursele bibliografice internaționale de specialitate și ale statisticii oficiale privind neoplazia mieloproliferativă malignă respectivă. Pentru realizarea scopului formulat, au fost căutate publicațiile științifice medicale din baza de date GoogleSearch, PubMed, Z-library, NCIB, Medscape, Hinari, după cuvintele-cheie: „leucemie mieloidă cronică”, „incidența”, „prevalența”, „mortalitatea”, „supraviețuirea”, „management”, „diagnostic”, „COVID-19”. Au fost studiate peste 70 surse bibliografice de referință. Sunt identificate și selectate 53 surse primare relevante, semnificative după scorul de impact, cu abordarea științifică, reproductibilă și transparentă a subiectului pus în discuție, cu extragerea și analiza ulterioară a datelor. Intenționând minimalizarea erorilor, inițial s-a produs un exemplar de fișă de extragere a datelor, cu enumerarea tuturor ele-

of myeloid series cells, with the increasing circulating and total granulocyte load, comprises 15 - 20% of all cases of leukemia in adults, being the most common chronic myeloproliferative hemopathy [1, 3, 5-9]. CML was presumably described and recognized as a distinctive nosological entity by Craigie D. in 1845 [10-11]. In 1865, the use of arsenic (Fowler's solution) in the treatment of CML was documented. The concept of chronic myeloproliferative neoplasm as a morphological and pathogenetic landmark of CML was introduced by Dameshek in 1951 [12]. CML morbidity increases with age, with a maximum incidence between 45 and 60 years, which indicates the predominant involvement of a workable population [6, 13]. There are the reports in the international periodical literature about the increased susceptibility of patients with malignant neoplasms to SARS-CoV-2 infection and its increased incidence (1% [95% IU, 0.6, 1.7%]) as compared to the apparently healthy population (0.1% [0, 0.12%]), but these estimations are controversial, and the contagion risk is not determined in regards to the type of hematological malignancy [14-16]. The increased incidence rates in the working-age population, commonly late diagnosis of CML in the current epidemiological context and the significant level of disability in advanced stages of the disease can be considered as major topics of hematocology and public health, which argued the need to study its epidemiological and managerial-diagnostic aspects.

The aim of the study was the comparative evaluation of the current epidemiological patterns and the contemporary diagnostics output in CML, axed on the optimization of tactics of diagnosis management in the context of the pandemic with COVID-19 infection.

Materials and methods

An analytical, qualitative, secondary study was performed – the narrative review of literature in the form of a synthesis article. The article summarized and systematized various primary studies, dedicated to the epidemiological and diagnostic aspects of CML. The accumulation of information for this research was accomplished by analyzing data from the specialized international bibliographic sources and official statistics on the respective malignant myeloproliferative neoplasm. In order to achieve the formulated aim, the scientific medical publications were searched over the GoogleSearch, PubMed, Z-library, NCIB, Medscape, Hinari database, by the keywords: “chronic myeloid leukemia”, “incidence”, “prevalence”, “mortality”, “survival”, “management”, “diagnosis”, “COVID-19”. More than 70 bibliographic sources of reference have been studied. Fifty three relevant primary sources were identified and selected, according to the significance of the impact score, with the scientific, reproducible and transparent approach to the subject under discussion, with the subsequent data extraction and analysis. Intending to minimize errors, a copy of the data extraction sheet was initially produced, listing all the elements to be extracted from the primary studies [17]. In order to diversify the conclusions,

mentelor ce urmează a fi extrase din studiile primare [17]. În scopul diversificării concluziilor rezultatele studiilor de peste hotare au fost completate de datele publicate ale cercetărilor din Republica Moldova. Realizând cercetare de tip calitativ, a fost întreprinsă sinteza narativă a datelor.

Actualitățile și realizările privind diagnosticul LMC au fost studiate prin prisma următoarelor aspecte:

- incidența și mortalitatea prin LMC în funcție de aria geografică și nivelul indicelui social-demografic;
- povara globală a bolii;
- expunerea pacienților cu LMC la risc de infectare cu SARS-CoV2;
- randamentul investigațiilor morfologice, imunologice, citogenetice și moleculare în managementul diagnostic al LMC.

Importanța practică a studiului constă în evidențierea aspectelor prioritate de diagnostic al LMC, evaluarea riscului de infectare a bolnavilor de LMC cu SARS-CoV2 și în atenuarea efectelor negative ale pandemiei COVID-19 asupra managementului LMC.

Rezultate și discuții

Aspectele epidemiologice și manageriale ale LMC sunt relatate de referințele bibliografice internaționale neunivoc și continue să stimuleze atât interes științific, cât și practic. Datele cercetărilor epidemiologice sumarizate atestă despre depistarea LMC în orice vârstă, cu media de 50 de ani la momentul stabilirii diagnosticului. Rezultatele studiilor publicate atestă că aproximativ 2,5% de cazuri cu LMC sunt atribuite grupului de vârstă sub 20 ani [18], 7,4% - grupului de vârstă între 20 - 34 ani și 33% - categoriilor de vârstă sub 40 ani, ce denotă rata ponderabilă a pacienților tineri [6, 13, 19]. Incidența LMC variază între 0,8 - 2,0 cazuri la 100 mii de populație. Institutul Național de Sănătate (National Institutes of Health) a estimat numărul cazurilor diagnosticate *de novo* în SUA la 8950 și numărul deceselor de la această maladie la 1080 în 2017. Numărul total de pacienți diagnosticați cu LMC a crescut anual cu 2% în perioada anilor 2007-2016, iar numărul total de decese s-a micșorat anual cu 1% în perioada anilor 2008-2017 [20]. Indicele supraviețuirii peste 5 ani s-a majorat de la 22% în mijlocul anilor 70 până la 90% curent la pacienții care urmează necentenit target-chimioterapie cu inhibitorii tirozinkinazei de generația 1 [21]. LMC predominant afectează persoanele de sex masculin, raportul bărbați : femei fiind 1,3-1,7 : 1. Studiul dezvoltării LMC în funcție de categoria de vârstă a argumentat distingerea formelor juvenile și adulte a maladii.

La nivel global în anul 2016 leucemiile au cauzat 10,2 milioane DALYs (disability-adjusted life-years sau ani de viață ajustați la dizabilități), depășind indicele respectiv pentru limfoamele maligne (6,8 milioane DALYs) [22]. Considerăm relevant studiul poverii globale a bolii din anul 2017, care a analizat și a sistematizat datele despre incidența și mortalitatea anuală a LMC, DALYs, factorii atributivi de risc, precum și informația despre vârsta, distribuție geografică și după sex. Studiul GBD 2017 a divizat țările lumii în cinci chintile de indice social-demografic (SDI). Sunt identificate 5 chin-

the results of foreign studies were supplemented by the published research data from the Republic of Moldova. Carrying out a qualitative research, the narrative synthesis of data was undertaken.

The updates and milestones regarding the diagnosis of CML were studied in the light of the following aspects:

- incidence and mortality by CML in regard of the geographical area and the level of the social-demographic index (SDI);
- the global burden of the disease (GBD);
- the exposure of CML patients to the risk of SARS-CoV2 infection;
- the output of morphological, immunological, cytogenetic and molecular investigations in the diagnostic management of CML.

The practical importance of the study lies in highlighting the priority diagnosis aspects of CML, assessing the risk of infection of CML patients with SARS-CoV2 and reducing the negative effects of the COVID-19 pandemic on the management of CML.

Results and discussions

The epidemiological and management issues of CML are related ambiguously by the international bibliographic references and continue to stimulate both scientific and practical interest. The data from summarized epidemiological studies attest to the detection of CML at any age, with an average of 50 years at the time of diagnosis. The results of the published studies show that approximately 2.5% of cases with CML are attributed to the age group under 20 years [18], 7.4% - to the age group between 20 - 34 years and 33% - to the age groups under 40 years, which denotes the ponderable rate of young patients [6, 13, 19]. The incidence of CML varies between 0.8 - 2.0 cases per 100000 population. The National Institutes of Health estimated the number of cases diagnosed *de novo* in the United States at 8950 and the number of deaths from this disease at 1080 in 2017. The total number of patients diagnosed with CML increased annually by 2% during 2007-2016, and the total number of deaths decreased annually by 1% during the years 2008-2017 [20]. The 5-year survival rate years increased from 22% in the mid-70s to 90% currently in patients undergoing continuous chemotherapy with 1st generation tyrosine kinase inhibitors [21]. CML predominantly affects males, the male:female ratio being 1.3-1.7:1. The study of the development of CML according to age category argued the distinction between juvenile and adult forms of the disease.

Globally, in 2016 leukemias caused 10.2 million DALYs (disability-adjusted life-years), exceeding the respective index for malignant lymphomas (6.8 million DALYs) [22]. It is worth of consideration the study of the global burden of disease in 2017, which analyzed and systematized data on the incidence and annual mortality of CML, DALYs, risk attributive factors, as well as information on age, geographical distribution and sex. The GBD 2017 study divided the countries of the world into five quintiles of SDI. Five quin-

tile de SDI (înalt, înalt-mediu, mediu, jos-mediu, scăzut) și 21 regiuni geografice. Cu referire la LMC, povara globală a bolii a variat semnificativ de la țară la țară din cauza diferitor posibilități de screening precoce, accesibilității noilor agenți antineoplazici și resurselor medicale [23-24]. Pentru a descrie povara CML au fost analizate cazurile de incidență anuală, cazurile de deces, DALYs și rata corespunzătoare standardizată pe vârstă (ASR). Modificările procentuale anuale estimate (EAPC) au fost calculate pe baza ASR și utilizate pentru a cuantifica tendința ASR. În anul 1990 incidența standardizată pe vârstă (ASIR) a fost superioară (1,34 la 100 mii de populație) în chintile cu SDI înalt. Până în anul 2017 s-a înregistrat o tendință dramatizantă de creștere a ASIR în chintile cu SDI scăzut (0,65 la 100 mii de populație, 95% UI), care au depășit chintile cu SDI înalt (0,53 la 100 mii de populație, 95% UI). Referitor la distribuție geografică, în anul 2017 Europa de Vest cu incidență de $61,62 \times 10^2$ (95% UI) de cazuri și Asia de Sud cu incidență de $80,44 \times 10^2$ (95% UI) de cazuri au rămas în topul celei mai mari incidențe dintre regiunile lumii. În același an în aceste zone geografice s-a constatat cel mai numărul de decese și DALYs – respectiv $42,45 \times 10^2$ (95% UI) și $66,60 \times 10^2$ (95% UI), $68,46 \times 10^3$ (95% UI) și $207,79 \times 10^3$ (95% UI). În anul 1990 incidența standardizată pe vârstă de decese (ASDR) (0,92 la 100 mii de populație, 95% UI) și ASR de DALYs (24,23 la 100 mii de populație, 95% UI) au dominat în chintilele cu SDI înalt. În anul 2017 s-a constatat situația diametral opusă, cu nivel comparativ crescut de ASDR (0,6 la 100 mii de populație, 95% UI) și ASR de DALYs (16,71 la 100 mii de populație, 95% UI) în chintile cu SDI scăzut. Studiul a evidențiat că ASIR ($\rho = -0,610$, $p < 0,01$), ASDR ($\rho = -0,471$, $p < 0,01$) și rata DALYs standardizată în funcție de vârstă ($\rho = -0,403$, $p < 0,01$) în 1990 a fost corelată negativ cu EAPC corespunzătoare. Corelațiile între SDI și EAPC de incidență ($\rho = -0,509$, $p < 0,01$), decese ($\rho = -0,620$, $p < 0,01$) și DALYs ($\rho = -0,632$, $p < 0,01$) au fost considerabil negative. Prin aceasta, studiul de referință a demonstrat un trend mai rapid de descreștere a ASR în țările cu referințe mai mari ale rezervorului de bază ale bolii în 1990 sau cu SDI mai înalt în 2017. Așadar, tendințele privind povara LMC relevate de studiul GBD au oferit informații importante pentru promovarea serviciilor medicale și a sănătății publice. În pofida trendului de scădere per total a ASIR, ASDR și DALYs standardizate pe vârstă din conținutul chintilelor cu SDI înalt, povara LMC se menține stabilă din cauza sporului crescut al populației în țările în curs de dezvoltare și a îmbătrânirii populației în țările dezvoltate [22]. Între anii 1990-2017, cazurile de incidență au scăzut cu 34,9% în chintilele cu SDI ridicat, fiind în creștere cu peste 60% în chintilele cu SDI scăzut, SDI mediu-mic și mediu. Țările în curs de dezvoltare, astfel, continue să suporte povara ponderabilă a LMC, la ce contribuie și accesul redus la tratament cu inhibitorii tirozinazei [25]. Se rezumă despre relaționarea tendințelor epidemiologice ale LMC cu vârstă și sex, ceea ce exercită un impact asupra factorilor de decizie politică [23]. Îmbătrânirea, direct proporțională reducerii funcției celulelor stem hematopoietice, este considerat un factor esențial asociat cu leucemogeneza [26, 27]. Supravie-

tiles of SDI (high, high-medium, medium, low-medium, low) and 21 geographical regions have been identified. With regard to CML, the GBD has varied significantly from country to country due to different possibilities for early screening, accessibility of new antineoplastic agents and medical resources [23-24]. In order to describe the CML burden, annual incidence cases, death cases, DALYs and the corresponding age-standardized rate (ASR) were analyzed. The estimated annual percentage changes (EAPC) were calculated on the ASR base and used to quantify the ASR trend. In 1990, the age-standardized incidence rate (ASIR) was higher (1.34 per 100000 population) in quintiles with high SDI. By 2017, there was a dramatic upward trend of ASIR in low SDI quintiles (0.65 per 100000 population, 95% IU), which exceeded high SDI quintiles (0.53 per 100000 population, 95% IU). Regarding the geographical distribution, in 2017 Western Europe with an incidence of 61.62×10^2 (95% IU) of cases and South Asia with an incidence of 80.44×10^2 (95% IU) of cases remained in the top of the higher incidences among regions of the world. In the same year in these geographical areas the highest number of deaths and DALYs was found - respectively 42.45×10^2 (95% IU) and 66.60×10^2 (95% IU), 68.46×10^3 (95% IU) and 207.79×10^3 (95% IU). In 1990 the age-standardized death rate (ASDR) (0.92 per 100000, 95% IU) and the ASR of DALYs (24.23 per 100000, 95% IU) proved to be superior in quintiles with high SDI. In 2017, the situation was diametrically opposed, with a comparatively high level of ASDR (0.6 per 100000 population, 95% IU) and ASR of DALYs (16.71 per 100000 population, 95% IU) in quintiles with low SDI. The study found that ASIR ($\rho = -0.610$, $p < 0.01$), ASDR ($\rho = -0.471$, $p < 0.01$) and age-standardized DALYs rate ($\rho = -0.403$, $p < 0.01$) in 1990 manifested negative correlation with the corresponding EAPC. The correlations between SDI and EAPC incidence ($\rho = -0.509$, $p < 0.01$), deaths ($\rho = -0.620$, $p < 0.01$) and DALYs ($\rho = -0.632$, $p < 0.01$) were also considerably negative. Herewith, the referring study could demonstrate a faster decreasing trend of ASR in countries with bulkier disease reservoir baseline in 1990 or with higher SDI in 2017. Therefore, the trends in the CML burden revealed by the GBD study provided important information for the promotion of medical services and public health. Despite the declining overall trend of ASIR, ASDR, and age-standardized DALYs in quintiles with high SDI, the CML burden remains stable due to increased population growth in developing countries and an aging population in developed countries [22]. Between 1990-2017, the incidence decreased by 34.9% in quintiles with high SDI, increasing by over 60% in quintiles with low SDI, medium-small and medium SDI. Developing countries, thus, continue to bear the heavy burden of CML due to contribution of their reduced access to treatment with TKIs [25]. It is summarized about the relationship between the epidemiological trends of CML with age and gender, which has an impact on policy-makers [23]. Aging, directly proportional to the reduction of hematopoietic stem cell function, is considered an essential

țuirea pacienților cu LMC este legată de vârstă, care servește un factor esențial pentru selectarea opțiunilor de tratament [28-29]. Chintilele cu SDI mai înalt și populația îmbătrânită au demonstrat o proporție mai semnificativă de pacienți cu vârsta peste 70 de ani. Bărbații au constituit un grup de risc mai mare pentru dezvoltarea LMC comparativ cu femeile, iar raportul bărbați/femei a variat între 1,2 și 1,7 [30-31]. Se evocă, precum supraviețuirea generală superioară, statutul hormonal al femeilor, factorii genetici și de mediu ar putea avea impact asupra distribuției pe vârste a pacienților cu LMC [32-33]. Totodată, în chintilele cu SDI scăzut, ASDR și DALYs la femei au depășit indicatorii respectivi la bărbați în 2017. Studiile epidemiologice au constatat la sexul feminin din țările cu venituri mici o tendință de creștere a mortalității din cauza opțiunilor inadecvate de screening și tratament precoce [24, 32-33].

În contextul epidemiologic actual prezintă interes atât științific cât și practic major asocierea infecției COVID-19 cu LMC, pe fundal de un statut aparent imunocompromis al pacienților cu hemopatia malignă respectivă. Aspectele epidemiologice și evolutive ale infecției COVID-19 la pacienții cu LMC sunt reflectate în literatura internațională contemporană controversat [34].

Conform rezultatelor studiului multicentric CANDID 110 cazuri de LMC din 20 țări au fost raportate către iCMLf (Fundatia internațională de leucemie mieloidă cronică), în special din cele europene – 61%, asiatice – 15%, sud-americeane – 12%, nord-americeane – 10%, africane – 2% și oceanice – 1%. Patruzeci și șase doctori-hematologi au raportat numai 91 (0,7%) cazuri de infecție COVID-19 din 12236 pacienți cu LMC, aflați sub supravegherea lor, ce ne poate sugera că statutul imun în faza cronică a LMC nu este un factor favorizant în dezvoltarea acestei maladii virale severe [35]. Vârsta pacienților cu diagnosticul de COVID-19 a variat între 18–89 ani, cu media de 54 ani, care a depășit media de vârstă în populația totală cu LMC, raportată în majoritatea studiilor [5, 6, 36]. Timpul mediu de la confirmarea diagnosticului de LMC până la dezvoltarea infecției COVID-19 a fost 7 ani, cu extreme cuprinse între 0,5–25 ani. Autorii au relatat că din toți pacienții infectați 77 (70%) au urmat chimioterapia standardă cu inhibitorii tirozinkinazei, 33 (30%) au întrerupt-o în perioada diagnosticării și tratamentului infecției și 18 (16%) nu au fost tratați cu chimioterapie din diferite motive. Infecția COVID-19 a evoluat asimptomatic în 8 (7%) cazuri, în forma ușoară fără spitalizare – în 49 (45%), medie cu spitalizare – în 19 (17%), gravă cu tratament în unitățile de terapie intensivă – în 19 (17%), fiind de severitate nedeterminată în 15 (14%) cazuri. Decesul de la COVID-19 s-a constatat la 12 (10,9%) pacienți. Supraviețuirea a fost analizată în funcție de sex, vârstă, protocol de chimioterapie, comorbidități, tratament anti-COVID-19 și nivel de dezvoltare economică a țării. Analiza univariațională a demonstrat rata mortalității mai înaltă la pacienții cu vârstă ≥ 75 ani (60% vs 7% la cei sub 75 ani, $p < 0.001$), forma severă a infecției (63% vs 0% în forme non-severe, $p < 0.001$) și la pacienții vârstnici de peste 75 ani tratați cu generația

factor associated with leukemogenesis [26-27]. The survival of patients with CML is age-related, which serves as a key factor in the selection of treatment options [28-29]. Quintiles with higher SDI and an aging population showed a more significant proportion of patients over 70 years of age. Males formed a higher risk group for developing CML as compared to females, and the male:female ratio ranged from 1.2 to 1.7 [30-31]. It is evoked, such as higher overall survival, the hormonal status of females, genetic and environmental factors could have an impact on the age distribution of patients with CML [32-33]. At the same time, in quintiles with low SDI, the ASDR and DALYs in women exceeded the respective indicators in males in 2017. Epidemiological studies found in females from the low-income countries a tendency of mortality increase due to the inadequate early screening and treatment [24, 32-33].

In the current epidemiological context, the association of COVID-19 infection with CML is of both scientific and practical interest, taken into account an apparently immunocompromised status of patients with this myeloproliferative neoplasm. The epidemiological and evolution aspects of COVID-19 infection in patients with CML are reflected controversially in the contemporary international literature [34].

According to the results of the CANDID multicenter study, 110 cases of CML from 20 countries were reported to iCMLf (International Chronic Myeloid Leukemia Foundation), especially from European - 61%, Asians - 15%, South Americans - 12%, North Americans - 10%, African - 2% and Oceanic - 1%. Forty-six haematologists reported only 91 (0.7%) cases of COVID-19 infection in 12236 patients with CML under their supervision, which may suggest that immune status in chronic phase of CML is not a contributing factor in the development of this severe viral disease [35]. The age of patients diagnosed with COVID-19 ranged from 18 to 89 years, with a mean age of 54, which exceeded the mean age in the total CML population reported in the majority of studies [5, 6, 36]. The mean time from confirmation of CML diagnosis to the development of COVID-19 infection was 7 years, with the limits ranging between 0.5-25 years.

The authors reported that of all infected patients, 77 (70%) received standard chemotherapy with TKIs, 33 (30%) discontinued it during the diagnosis and treatment of the infection, and 18 (16%) were not treated with chemotherapy due to different reasons. COVID-19 infection progressed asymptotically in 8 (7%) cases, in mild form without hospitalization - in 49 (45%), medium with hospitalization - in 19 (17%), severe with treatment in intensive care units - in 19 (17%), being of indetermined severity in 15 (14%) cases. Death from COVID-19 was found in 12 (10.9%) patients. The survival was analyzed according to sex, age, chemotherapy protocol, comorbidities, anti-COVID-19 treatment and level of economic development of the country. Univariate analysis showed a higher mortality rate in patients aged ≥ 75 years (60% vs 7% in those under 75 years, $p < 0.001$), severe form of infection (63%

1 de inhibitori ai tirozinkinazei (25% vs 3% pe fundal de generația 2 de inhibitori ai tirozinkinazei vs 0% la cei fără terapie cu inhibitorii tirozinkinazei, $p=0.003$).

Într-un alt studiu efectuat pe 125 de pacienți spitalizați cu hemopatii maligne s-a constatat o rată de 10 percentile (6, 17%) de cazuri de infecție cu COVID-19, însă niciunul dintre subiecții vizati nu a fost diagnosticat cu LMC [15]. În pofida rezultatelor acestui studiu în același an în perioada pandemiei cu infecția SARS-CoV-2 au fost studiate 530 de cazuri cu LMC din 29 centre medicale ale Asociației Anti-Cancer din Hubei (China) [37]. Cinci pacienți au dezvoltat infecția cu COVID-19, prevalența acestei maladii, astfel, a constituit 0,9% (Intervalul de confidențialitate 95%, 0,1, 1,8%), depășind de nouă ori indicatorul respectiv (0,1% (0, 0,12%)) în populația sănătoasă, însă fiind inferior celui de 10% (6, 17%) raportat la bolnavii spitalizați cu alte hemopatii maligne și de 7% (4, 12%) la prestatorii sănătoși de servicii medicale. Evoluția procesului infecțios în cazurile cu LMC s-a dovedit a fi tipică atât ce privește tabloul clinic, cât și cel imagistic la tomografia computerizată a toracelui. Co-variații asociate cu un risc crescut de a dezvolta COVID-19 în rândul pacienților cu LMC au fost expunerea la persoanele infectate cu SARS-CoV-2 ($P = 0,037$), lipsa răspunsului hematologic complet ($P = 0,003$) și comorbiditățile ($P = 0,024$). Totodată majorarea riscului de dezvoltare a infecției cu COVID-19 a fost observată la pacienții cu fazele avansate ale LMC ($P = 0,004$) în pofida obținerii răspunsului cytogenetic complet sau răspunsului molecular major în momentul expunerii la SARS-CoV-2. În cadrul tratamentului cu inhibitorii tirozinkinazei infecția cu COVID-19 s-a dezvoltat la unul din 21 bolnavi pe fundal de medicație cu generația a 3-a, la 3 din 346 pe fundal de medicație cu imatinib mesylate și la niciunul din 162, care au primit generația a 2-a ($P = 0.096$). Din datele respective se poate sugera, că generațiile 1 și 2 de inhibitori de tirozinkinază se asociază cu riscul redus de îmbolnăvire cu COVID-19, fapt ce infirmă evaluările corespunzătoare din studiul anterior analizat. Altele co-variații ca vârsta și durata tratamentului cu inhibitorii tirozinkinazei nu au fost asociate cu riscul crescut de dezvoltare a infecției cu COVID-19. Se poate recapitula că pacienții cu factori identificați de risc crescut în plan managerial trebuie să beneficieze de supravegherea sporită prin prisma infectării de SARS-CoV-2, cu posibilitatea izolării protective și testării.

În majoritatea surselor bibliografice contemporane, studiilor publicate și bazate pe loturi reprezentative de cazuri sunt identificate și se constată toate 3 stadii clinico-evolutive ale LMC: cronică (precoce și tardivă), de accelerare și acută [1-3, 18, 38-40]. Conform rezultatelor unui studiu din Federația Rusă, din 5655 pacienți înrolați în registrul LMC majoritatea covârșitoare (93,1%) au fost diagnosticați în faza cronică și numai 6,4% - în faza de accelerare, criza blastică fiind minoră la număr (0,4%). Repartizarea procentuală menționată a bolnavilor de LMC după faze este comparabilă cu rezultatele altor cercetări internaționale, cât și a celor autohtone (faza cronică - 92,3%, de accelerare - 7,7%) în domeniul neoplaziilor

vs 0% in non-severe forms, $p < 0.001$) and in patients over 75 years of age treated with generation 1 TKIs (25% vs 3% against the background of 2nd generation TKIs vs 0% in those without therapy with TKIs, $p = 0.003$).

Another study of 125 hospitalized patients with malignant haematological neoplasms revealed a 10 percentile rate (6, 17%) of COVID-19 infection, but none of the subjects were diagnosed with CML [15]. Despite the results of this study in the same year during the pandemic with SARS-CoV-2 infection, 530 cases of CML were studied in 29 medical centers of the Anti-Cancer Association of Hubei (China) [37]. Five patients developed COVID-19 infection, so the prevalence of this disease was 0.9% (95%, 0.1, 1.8% privacy interval), nine times exceeding that indicator (0,1% (0, 0,12%)) in the healthy population, but being lower than 10% (6, 17%) reported in the hospitalized patients with other malignant hematological neoplasms and 7% (4, 12%) - in the healthy health care providers. The evolution of the infectious process in cases with CML has proven to be typical both in terms of the clinical picture and the imaging of the chest on computed tomography. Co-variations associated with an increased risk of developing COVID-19 among patients with CML were exposure to persons infected with SARS-CoV-2 ($P = 0.037$), lack of complete hematologic response ($P = 0.003$) and comorbidities ($P = 0.024$). At the same time, the increased risk of developing COVID-19 infection was observed in patients with advanced CML ($P = 0.004$) despite obtaining a complete cytogenetic response or major molecular response at the time of exposure to SARS-CoV-2. During the treatment with TKIs, COVID-19 infection developed in one of 21 patients under the 3rd generation medication, in 3 of 346 under the imatinib mesylate medication, and in none of the 162 who received the 2nd generation ($P = 0.096$). From these data it can be suggested that generations 1 and 2 of TKIs are associated with a reduced risk of COVID-19 infection, which disapproves the corresponding evaluations from the previous study. Other co-variations such as age and duration of treatment with TKIs were not associated with an increased risk of developing COVID-19 infection. It can be recapitulated that patients with identified risk factors should benefit under the management plan from the increased surveillance in terms of SARS-CoV-2 infection, with the possibility of protective isolation and testing.

In the majority of contemporary bibliographic sources, published studies, based on representative batches of cases there are identified and registered all 3 clinical-evolutionary stages of CML: chronic (early and late), acceleration and acute [1-3, 18, 38-40].

According to the results of a study from the Russian Federation, of 5655 patients enrolled in the CML register, the vast majority (93.1%) were diagnosed in the chronic phase, only 6.4% - in the acceleration phase and minor number (0,4%) - in the blast crisis. The mentioned percentage distribution of CML patients by phases is comparable with the results of other international researches, as well as local ones (chronic phase - 92.3%, acceleration -

mieloproliferative cronice [8, 18, 21, 40]. Datele referințelor bibliografice permit de a rezuma despre perfecționări în abordarea diagnostică a fazei cronice tardive, cu sistematizarea și gruparea simptomelor clinice, rezultatelor investigațiilor și evidențierea la majoritatea pacienților a 4 sindroame: de intoxicare tumorală, de proliferare tumorală (hepato- și splenomegalie), anemic și de complicații trombotico-hemoragice [19]. Diagnosticul este fi dificil de stabilit în termeni rezonabili în 15 – 30% de cazuri de evoluție asimptomatică a fazei cronice tardive. Totodată se relatează despre asocierea fazei cronice tardive cu complicații cauzate de hiperleuco- și trombocitoză (infarct al splinei, edem al retinei, microtromboze retiniene, în corp cavernos, stupor, apoplexia ovariană, dereglări neuro-senzoriale etc.) [41-43]. Supraviețuirea medie a pacienților cu faza cronică fără tratament specific este de 3-5 ani, cu faza de accelerare – 1-2 ani [9]. Prezintă interes practic un aspect clinico-evolutiv sub formă de transformarea la 20% de pacienți a fazei cronice tardive în criza blastică fără dezvoltarea fazei de accelerare, ce impune schimbarea radicală a tacticii curativ-manageriale. Conform concepțiilor și clasificărilor contemporane hepato- și splenomegalia nu sunt considerate ca criterii de transformare a LMC în fazele avansate [1, 19]. Tabloul clinico-hematologic în faza acută corespunde tabloului clinico-hematologic al leucemiei acute, cu complicații infecțioase și hemoragice, manifestându-se în funcție de tipul morfologic și spectrul imunofenotipic al crizei blastice: mieloid (50-80%), limfoid (20-30%) sau nediferențiat ($\leq 25\%$). Supraviețuirea medie a pacienților cu faza acută variază între 3-6 luni, fiind asociată cu un statut imunocompromis și prognostic nesemnificativ mai favorabil în criza limfoblastică, ce argumentează importanța majoră de diagnosticare precoce a LMC, în special în contextul epidemiologic actual.

Conform ghidurilor și recomandărilor clinice contemporane investigațiile morfologice, citogenetice (standardă, FISH) și molecular-genetice ale sângelui periferic și măduvei osoase au devenit etapele indispensabile de management diagnostic indiferent de faza clinico-evolutivă a LMC [19, 43]. Analizele morfocitochimice (reacțiile la mieloperoxidază, lipide, PAS, α -naftilesteraza), imunofenotiparea celulelor leucemice (cu scorul unui indicator de fenotip ≥ 1) sunt practicabile și rezultative în fazele avansate. Așadar, în criza mieloblastică în celulele blastice se constată expresia fenotipului CD13, CD33, CD34, CD117 [9]. Faza acută de tip limfoblastic B-celular se confirmă în mod uzual de expresia imunofenotipului CD19, CD20, CD22. Imunofenotipul CD5, CD8, CD10 atestă criza T-limfoblastică. Conform Recomandărilor Grupului European (EuroFlow Group) pentru Clasificarea Imunologică a Leucemiilor Acute scorul sumar peste 2 puncte sunt necesare pentru determinarea liniei celulare [44]. În aspiratul medular se vizualizează clustere de celulele blastice, care depășesc 20%. În sângele periferic se depistează fragmente de nuclee megacariocitare, eritrocariocite. În unele cazuri faza acută evoluează sub formă de sarcomatizare, cu afectarea limfoganglionilor, oaselor, altor organe.

7.7%) in the field of chronic myeloproliferative neoplasms [8, 18, 21, 40]. The data of the bibliographic references allow to summarize about the improvements in the diagnostic approach to the late chronic phase, with the systematization and grouping of clinical symptoms, the results of investigations and highlighting 4 syndromes in most patients: tumor intoxication, tumor proliferation (hepato- and splenomegaly), anemic and thrombotic-hemorrhagic complications [19]. The diagnosis is difficult to establish in reasonable terms in 15-30% of cases with asymptomatic evolution of the late chronic phase. At the same time, it is reported about the association of the late chronic phase with complications caused by hyperleuko- and thrombocytosis (spleen infarction, retinal edema, retinal microthrombosis, microthrombosis in the corpus cavernosum, stupor, ovarian apoplexy, neuro-sensory disorders, etc.) [41-43]. The average survival of patients without specific treatment is 3-5 years in the chronic phase, and 1-2 years in the acceleration phase [9]. It may be considered of practical interest a clinical-evolutionary aspect of transformation of the late chronic phase into a blastic crisis in 20% of patients without the development of the acceleration phase, which requires a radical change in therapeutic management tactics. According to contemporary conceptions and classifications, hepato- and splenomegaly are not considered as criteria for transforming CML in advanced stages [1, 19]. The clinical-hematological picture in the acute phase corresponds to the clinical-hematological picture of acute leukemia, with infectious and hemorrhagic complications, manifesting itself in regard to the morphological type and immunophenotypic spectrum of the blast crisis: myeloid (50-80%), lymphoid (20-30%) or undifferentiated ($\leq 25\%$). The average survival of patients with the acute phase varies between 3-6 months, being associated with a insignificantly less unfavorable immunocompromised status and prognosis in the lymphoblastic crisis, which argues the major importance of early diagnosis of CML, especially in the current epidemiological context.

According to contemporary clinical guidelines and recommendations, morphological, cytogenetic (standard, FISH) and molecular-genetic examinations of peripheral blood and bone marrow have become indispensable steps of diagnostic management regardless of the clinical-evolutionary phase of CML [19, 43]. Morphocytochemical analyzes (reactions for myeloperoxidase, lipids, PAS, α -naphthylesterase), immunophenotyping of leukemic cells (with a score of a phenotype indicator ≥ 1) are practicable and resultant in the advanced stages. Therefore, the expression of the phenotype CD13, CD33, CD34, CD117 is found in blast cells in the myeloblastic crisis [9]. The acute B-cell lymphoblastic phase is usually confirmed by the expression of the immunophenotype CD19, CD20, CD22. The immunophenotype CD5, CD8, CD10 assesses the T-lymphoblastic crisis. According to the Recommendations of the European Group (EuroFlow Group) for Immunological Classification of Acute Leukemias the summary score over 2 points is necessary for the determination of the cell

De subliniat, că LMC a fost prima neoplazie malignă identificată în asociere cu aberația cromozomială [13]. În anul 1960 savanții din SUA G. Nowell și D. Hungerford au detectat în celulele măduvei osoase la pacienții cu LMC translocația $t(9;22)(q34;q11)$ sau cromozomul Philadelphia (Ph-cromozom) [4], care se formează în rezultatul translocației reciproce între brațele lungi ale cromozomilor 9 și 22 și se evidențiază în toate liniile celulare medulare în diviziune. Aberația cromozomială respectivă constituie markerul citogenetic al LMC, asigură un diagnostic cert și, conform studiilor publicate în literatura periodică internațională, se determină în dinamică prin examenul citogenetic convențional sau FISH pentru evaluarea obiectivă a răspunsului citogenetic la tratament cu inhibitorii tirozinkinazelor [6, 39, 48]. În studiile publicate rata celulelor medulare pozitive la Ph-cromozom a variat între 20 – 100% [13, 18]. În majoritatea absolută de cazuri (72,7%) Ph-cromozom a fost depistat în peste 70% de elemente celulare ale măduvei osoase, asigurând un diagnostic rapid și cert. Dincolo de simpla translocare reciprocă între cromozom 9 și 22, aproximativ 5-10% din cazurile de LMC pot avea alte variante de Ph-translocații. Aceste variante simple implică una sau mai multe cromozomi în plus față de 9 și 22, cromozomul 22 fiind mereu în schimbare. Modificările secundare sau alte rearanjamente cromozomiale criptice complexe în BCR-ABL1 pot fi observate în 9-16% dintre pacienții cu LMC [45, 46]. Totodată, 30-50% din variantele cromozomiale în LMC prezintă gene fuzionate care pot fi detectate numai prin tehnici moleculare precum FISH sau reacția în lanț a polimerazei (PCR) [47]. Merită atenție, că evoluția clonală a LMC cu transformarea fazei cronice în faza de accelerare poate fi asociată cu apariția aberațiilor cromozomiale suplimentare, în special a trisomiei 8, izocromozomului 17 și duplicatului Ph-cromozomului [9]. Aceste aberații citogenetice sunt considerate ca criterii diagnostice a fazei de accelerare și trebuie aplicate în diagnosticul diferențial cu faza cronică și leucemia acută.

Identificarea genei himerice de fuziune BCR-ABL și a transcriptelor p210, p190 și p230 cu activitatea tirozinkinazică profilează LMC la nivel molecular. Datorită formării oncogenului de fuziune BCR-ABL1 activitatea tirozinkinazică a porțiunii ABL1 crește, servind ca trigger-factor al malignizării fenotipului. În oncogenul BCR se intercalează punctul de întrerupere, care generează translocația $t(9;22)(q34;q11)$ în LMC și implică exonele e12-e16 (cunoscute ca b1-b5) în regiunea majoră (M-bcr). Proteina p210 – produsul de transcripție în regiunea majoră (M-bcr) – se depistează la majoritatea pacienților cu LMC și este responsabilă de fenotipul clasic al LMC. Proteina p190 se formează în urma rearanjării regiunii m-bcr, reflectă producerea transcriptului e1a2, se determină mai rar în LMC și denotă o evoluție defavorabilă a maladiei, adesea cu rezistența la chimioterapie. Mai puțin frecvent se identifică produsul de transcripție p230 în regiunea μ -bcr, care se asociază cu progresarea lentă a maladiei. BCR-ABL oncogen acționează prin semnalizarea mitogenică, influențează degradarea proteozom-mediată, alterând cascada

line [44]. Blast cell clusters are seen in the medullary aspirate, which exceed 20%. Fragments of megakaryocyte nuclei and erythrocytes are detected in the peripheral blood. In some cases the acute phase evolves in the form of sarcomatization, affecting the lymph nodes, bones, other organs.

It should be noted that CML was the first malignant neoplasm identified in association with chromosomal aberration [13]. In 1960, USA scientists G. Nowell and D. Hungerford detected translocation $t(9;22)(q34;q11)$ in bone marrow cells in CML patients, named as the Philadelphia chromosome (Ph-chromosome) [4], which is formed as a result of mutual translocation between the long arms of chromosomes 9 and 22. It is distinguishable in all dividing medullary cell lines. This chromosomal aberration is the cytogenetic marker of CML, ensures a definitive diagnosis and, according to studies published in the international periodical literature, has to be determined by conventional cytogenetic examination or FISH during patient follow-up for objective evaluation of cytogenetic response to the treatment with TKIs [6, 39, 48]. In published studies, the rate of Ph-chromosome-positive bone marrow cells ranged from 20 to 100% [13, 18]. In the absolute majority of cases (72.7%) Ph-chromosome was detected in over 70% of bone marrow cellular elements and could ensure a quick and reliable diagnosis. Beyond simple mutual translocation between chromosomes 9 and 22, approximately 5-10% of CML cases may have other types of Ph-translocations. These simple types involve one or more chromosomes in addition to 9 and 22, with chromosome 22 always changing. Secondary changes or other complex cryptic chromosomal rearrangements in BCR-ABL1 can be observed in 9-16% of patients with CML [45, 46]. At the same time, 30-50% of chromosomal types in CML represent fused genes that can be detected only by molecular techniques such as FISH or polymerase chain reaction (PCR) [47]. It is worth noting that the clonal evolution of CML with the transformation of the chronic phase into the acceleration phase may be associated with the appearance of additional chromosomal aberrations, especially trisomy 8, isochromosome 17 and Ph-chromosome duplicate [9]. These cytogenetic aberrations are considered as diagnostic criteria for the acceleration phase and should be applied in the differential diagnosis with chronic phase and acute leukemia.

Identification of the chimeric BCR-ABL fusion gene and transcripts p210, p190 and p230 with tyrosine kinase activity profiles CML at the molecular level. Due to the formation of the BCR-ABL1 fusion oncogene, the tyrosine kinase activity of the ABL1 portion increases, serving as a trigger-factor of the malignant transformation of the phenotype. The breakpoint is inserted in the BCR oncogene, which generates the translocation $t(9;22)(q34;q11)$ in CML and involves the e12-e16 exons (known as b1-b5) in the major region (M-bcr). The p210 protein - the major transcription product (M-bcr) - is found in most patients with CML, being responsible for the classic CML pheno-

de transmitere a semnalelor și menținând constant activă creșterea celulară. Celulele leucemice proliferază, cu extinderea treptată în cavitățile medulare și reducerea clonei de celule hematopoietice normale, ce se poate determina procentual cu precizie prin îmbinarea examenului citomorfologic, FISH și RT-PCR al aspiratului medular.

FISH și PCR sunt capabili să detecteze variante rare de genă BCR-ABL și puncte de întrerupere care trec neobservate de citogenetica convențională, cu specificitate și sensibilitate mai înalte, pe lângă un diagnostic rapid. Aceste tehnici sunt mai sensibile și mai importante nu numai pentru diagnosticul și evaluarea răspunsului la tratament, dar și pentru diferențierea de alte neoplazii mieloproliferative cronice. Autorii rezum, că FISH este recomandat pentru diagnostic în cazurile în care Ph-cromozomul nu este detectabil de citogenetica clasică. Tehnici precum PCR cantitativă în regimul timpului real (RQ-PCR) sau PCR cu transcripția inversă (RT-PCR) sunt metode de elecție atât pentru un diagnostic precis, cât și pentru determinarea bolii reziduale minimale după transplantul medular datorită sensibilității lor superioare, permițând diagnosticarea precoce a recidivei bolii și fiind mai eficiente în determinarea răspunsului la tratament în raport cu metodele clasice [49]. Dacă celulele medulare nu pot fi obținute, examenul citogenetic al cromozomilor bandați poate fi substituită cu FISH interfață a celulelor sanguine, utilizând sonde duale de fuziune dual color care permit detectarea BCR-ABL + nucleu. Analiza cromozomilor bandați este necesară pentru detectarea anomaliilor cromozomiale suplimentare. FISH poate deveni necesar în determinarea variantelor de translocării [50]. RT-PCR calitativă se efectuează pe ARN extras din măduva osoasă sau din celule sanguine proaspăt colectate. Se identifică tipul transcrierii, fie e14a2, fie 13a2 (cunoscut și sub numele de b3a2 și b2a2), sau mai rar e19a2 sau e1a2, indicând greutatea proteinei BCR-ABL (p210, mai rar p230 sau p190). Prin analiza RT-PCR de determinare cantitativă a genei himerice BCR-ABL p210 în celulele sangvine studiile publicate pun în evidență variațiile mari ale acesteea: 21.84 – 100% IS [5, 36, 40, 51]. Prin multiplex PCR, ca regulă, se detectează produsul de transcripție în regiunea majora (M-bcr). Studiile analizate relevă că în majoritatea cazurilor (69,8%) expresia transcriptelor genei himerice BCR-ABL se identifică în peste 65% de elemente celulare ale măduvei osoase [48]. Într-un studiu este menționat un aspect fenomenal de diagnostic molecular, precum RT-PCR cu sensibilitatea de 10^{-8} identifică himerismul BCR-ABL1 la 25-30% de adulți aparent sănătoși [9]. Se stipulează ipoteza, că BCR-ABL1 poate fi nu unica aberație genetică necesară pentru dezvoltarea LMC. Expresia anormală a JunB, unui component al activatorului familiei protein 1 de factori de transcripție, poate exercita un impact în patogeniza LMC datorită modulării inițierii, progresării și mentenanței programului de diferențiere mieloidă [52]. Totodată se recapitulează, că RT-Q-PCR în regimul timpului real nu este opțiunea diagnostică de prima linie și poate fi necesară pentru monitorizarea răs-

type. The p190 protein is formed following the rearrangement of m-bcr region, reflects the production of e1a2 transcript. It is less frequently determined in CML and denotes an unfavorable evolution of the disease, commonly with resistance to chemotherapy. The transcription product p230 is rarely identified in μ -bcr region, being associated with slow disease progression. Oncogenic BCR-ABL acts by mitogenic signaling, influences proteasome-mediated degradation, altering the signal transmission cascade and constantly keeping cell growth active. Leukemic cells proliferate, with gradual expansion into the medullary cavities and reduction of the clone of normal hematopoietic cells, what may be precisely determined as a percentage by combining the cytomorphological examination, FISH and RT-PCR of the medullary aspirate.

In addition to fast diagnosis, FISH and PCR are able to detect rare BCR-ABL gene variants and breakpoints that go unnoticed by conventional cytogenetics, with higher specificity and sensitivity. These techniques are more sensitive and important not only for the diagnosis and evaluation of the response to treatment, but also for the differentiation from other chronic myeloproliferative neoplasms. The authors summarize that FISH is recommended for diagnosis in cases where the Ph-chromosome is not detectable by classical cytogenetics. Techniques such as quantitative real-time PCR (RQ-PCR) or reverse transcription PCR (RT-PCR) serve as methods of choice for both accurate diagnosis and determination of minimal residual disease after bone marrow transplantation due to their superior sensitivity, allowing early diagnosis of the disease relapse and being more effective in determining the response to treatment as compared to classical methods [49]. If the bone marrow cells cannot be obtained, cytogenetic examination of the banded chromosomes can be substituted by FISH blood cell interphase, using dual color fusion probes that allow the detection of BCR-ABL+ nuclei. Banded chromosome analysis is required to detect additional chromosomal abnormalities.

FISH may become mandatory in determining translocation variants [50]. Qualitative RT-PCR is performed on RNA extracted from the bone marrow or freshly collected blood cells. The type of transcription is identified, either e14a2 or 13a2 (also known as b3a2 and b2a2), and less often e19a2 or e1a2, indicating the weight of the BCR-ABL protein (p210, less often p230 or p190). By RT-PCR analysis of quantitative determination of the chimeric BCR-ABL p210 gene in blood cells, the published studies highlight its large variations: 21.84 - 100% IS [5, 36, 40, 51]. Multiplex PCR, as a rule, detects the transcription product in the major region (M-bcr). The analyzed studies reveal that in most cases (69.8%) the expression of BCR-ABL chimeric gene transcripts is identified in over 65% of bone marrow cellular elements [48]. One study mentions a phenomenal aspect of molecular diagnosis, as RT-PCR with a sensitivity of 10^{-8} identifies BCR-ABL1 chimerism in 25-30% of apparently healthy adults [9]. It is hypothesized that BCR-ABL1 may not be the only genetic aberration required for the development of CML. Abnormal expression of JunB, a compo-

punsului la tratament [39, 53]. Acestea sunt recomandări pentru elaborarea managementului diagnostic.

Concluzii:

1. LMC se caracterizează print afecatarea categoriilor de vârstă apte de muncă, evoluție agresivă în fazale avansate, cu supraviețuirea considerabil scăzută, un statut imunocompromis și contaminarea mai frecventă de infecția COVID-19, ce denotă importanța majoră de diagnosticarea precoce.

2. În pofida trendului de scădere per total a ASIR, ASDR și DALYs standardizate pe vârstă din contul chintilelor cu SDI înalt, povara LMC se menține stabilă din cauza sporului crescut al populației în țările în curs de dezvoltare și a îmbătrânirii populației în țările dezvoltate

3. Rata mortalității în cazurile de asociere a LMC cu infecția COVID-19 este mai înaltă la pacienții cu vârstă \geq 75 ani, fazele avansate, forma severă a infecției și la cei vârstnici de peste 75 ani tratați cu generația 1 de inhibitori ai tirozininkinazei.

4. Managementul pacienților cu LMC primar diagnosticat, cu factorii de risc crescut, trebuie să includă supravegherea sporită prin prisma infectării de SARS-CoV-2, cu posibilitatea izolării protective și testării la infecția COVID-19 în scopul elaborării tacticii personalizate de target-chimioterapie și selectării optime a generației de inhibitori ai tirozininkinazei.

5. Managementul diagnostic al pacienților cu LMC include investigațiile morfologice, citogenetice și moleculare-genetice ale sângelui periferic și măduvei osoase indiferent de faza clinico-evolutivă, metode confirmative rezolutive fiind FISH și RT-PCR.

6. FISH se recomandă a fi inclus în traseul managerial-diagnostic al pacienților în cazurile în care examenul citogenetic clasic nu detectează Ph-cromozomul sau aberațiile cromozomiale adiționale, în special în fazele de accelerare și acută ale LMC.

Declarația conflictului de interese

Autorul declară că nu se află în conflict de interese financiare sau non-financiare pentru datele și informațiile prezentate în manuscris.

ment of the activator of the protein 1 family of transcription factors, may have an impact on the pathogenesis of CML due to modulating the initiation, progression, and maintenance of the myeloid differentiation program [52]. Nevertheless, it is recapitulated that real time RT-Q-PCR is not the first-line diagnostic option and may be required for monitoring the response to treatment [39, 53]. These are recommendations for arranging the diagnosis management.

Conclusions

1. CML is characterized by the involvement of the workable age categories, aggressive evolution in advanced phases, with considerably low survival, an immunocompromised status and more frequent contamination by COVID-19 infection, which indicates the major importance of early diagnosis.

2. Despite the declining overall trend of ASIR, ASDR and age-standardized DALYs at the expense of high SDI quintiles, the CML burden remains stable due to the growing population in developing countries and the aging population in developed countries.

3. The mortality rate in cases of CML associated with COVID-19 infection is higher in patients \geq 75 years of age, advanced CML phases, severe form of infection and in those over 75 years of age treated with 1st generation TKIs.

4. Management of patients with primary diagnosed CML, with high risk factors, should include enhanced surveillance for SARS-CoV-2 infection, with the possibility of protective isolation and testing for COVID-19 infection in order to develop personalized target chemotherapy tactics and optimal selection of the generation of TKIs.

5. Diagnostic management of patients with CML includes morphological, cytogenetic and molecular-genetic investigations of the peripheral blood and bone marrow regardless of the phase of clinical evolution, with FISH and RT-PCR as proving resolutive modalities.

6. FISH is recommended to be included in the diagnostics management pathway of patients in cases where the classical cytogenetic examination does not detect Ph-chromosome or additional chromosomal aberrations, especially in the acceleration and acute phases of CML.

Declaration of conflicting interests

The author declares that he is not in conflict of financial or non-financial interests for the data and information presented in the manuscript.

Referințe / references

1. Baccarani M., Deininger M., Rosti G. *et al.* European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*, 2013; 122: 872-884.
2. Cortes E. J., List A., Kantarjian H. Chronic myelogenous leukemia. In: Pazdur R., Coia L.R., Hoskins W.J. *et al.* *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach*. 8th Edition. New York, CMP Healthcare Media, 2004, pp. 773-786.
3. Cortes J.E., Kantarjian H. How I treat newly diagnosed chronic phase CML. *Blood*, 2012; 120 (7): 1390-1397.
4. Corcimaru I. Leucemia granulocitară cronică. In: Corcimaru I.. *"Hematologie"*. Chișinău: Centrul Editorial-Poli-grafic Medicina, 2007, pp. 178-189.
5. Thompson P.A., Kantarjian H.M., Cortes J.E. Diagnosis and

- Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in 2015. *Mayo Clinic Proceedings*, 2015; 90 (10): 1440-1454.
6. Buyukasik Y., C. Haznedaroglu I.C, ILHAN O. Chronic Myeloid Leukemia: Practical Issues in Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *International Journal of Hematology and Oncology*, 2010; 20 (2), Suppl. 1: 1-12.
 7. Al-Achkar W., Moassass F., Youssef N., Wafa A. Correlation of p210 BCR-ABL transcript variants with clinical, parameters and disease outcome in 45 chronic myeloid leukemia patients. *Journal of BUON*, 2016; 21(2): 444-449.
 8. Jabbour E., Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2018 update on diagnosis, therapy and monitoring. *Am. J. Hematol.*, 2018; 93: 442-459.
 9. Quintas-Cardama A., Cortes J.E. Chronic Myeloid Leukemia: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc*, 2006; 81 (7): 973-988.
 10. Goldman J.M., Daley G.Q. Chronic Myeloid Leukemia — A Brief History. In: *Myeloproliferative Disorders. Hematologic Malignancies*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2007, pp. 1-12.
 11. Craigie D. Case of disease of the spleen in which death took place consequent on the presence of purulent matter in the blood. *Edinb. Med. Surg. J.*, 1845; 64: 400-413.
 12. DAMESHEK W. Some speculations on the myeloproliferative syndromes. *Blood*. 1951; 6: 372-375.
 13. Dorfman L.E., Floriani M.A., Oliveira T. M. *et al.* The role of cytogenetics and molecular biology in the diagnosis, treatment and monitoring of patients with chronic myeloid leukemia *J Bras. Patol. Med. Lab.*, 2018; 54 (2): 83-91.
 14. Kutikov A., Weinberg D.S., Edelman M.J. *et al.* A war on two fronts: cancer care in the time of COVID-19. *Ann. Intern. Med.*, 2020; 172 (11):756-758.
 15. He W., Chen L., Yuan G. *et al.* COVID-19 in persons with haematological cancers. *Leukemia*, 2020; 34 (6): 1637-1645.
 16. Liang W., Guan W., Chen R. *et al.* Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.*, 2020; 21: 335-7.
 17. Tintiuc D., Badan V., Raevschi E. *et al.* Biostatistica și metodologia cercetării științifice. Chișinău: CEP Medicina, 2011, 344 p.
 18. Musteata V. Good clinical practice in chronic myeloid leukemia: advances and prospects at the Institute of Oncology of Moldova. *Journal of BUON*, 2010; 15: 188-189.
 19. Turkina A.G., Zaritskii A.U., Shuvaev V.A., Chelysheva E.Yu., Lomaia E.G. *et al.* Clinical Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloid Leukemia. *Clinical oncohematology*, 2017; 10(3): 294-316.
 20. Cancer.Net Editorial Board. Leukemia - Chronic Myeloid - CML: Statistics. <https://www.cancer.net/cancer-types>. 2020.
 21. Musteata V., Stratan V., Catrinici L. *et al.* Management of elderly patients with chronic myeloproliferative hemopathies. *The Moldovan Medical Journal*, 2020; 63 (6): 12-15.
 22. Fitzmaurice C. *et.al.* Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2016. A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.*, 2018; 4(11): 1553-1568.
 23. Ning L., Hu C.H., Lu P. *et al.* Trends in disease burden of chronic myeloid leukemia at the global, regional, and national levels: a population-based epidemiologic study. *Exp. Hematol. Oncol.*, 2020; 9 (29): 1-14.
 24. Lin L., Yan L., Liu Y. *et al.* Incidence and death in 29 cancer groups in 2017 and trend analysis from 1990 to 2017 from the Global Burden of Disease Study. *J. Hematol. Oncol.*, 2019; 12 (96): 1-21.
 25. Bower H., Björkholm M., Dickman P.W. *et al.* Life expectancy of patients with chronic Myeloid Leukemia approaches the life expectancy of the general population. *J. Clin. Oncol.*, 2016; 34: 2851-2857.
 26. De Haan G., Lazare S.S. Aging of hematopoietic stem cells. *Blood*, 2018; 131: 479-487.
 27. Verovskaya E.V., Dellorusso P.V., Passegué E. Losing sense of self and surroundings: hematopoietic stem cell aging and Leukemic transformation. *Trends Mol. Med.*, 2019; 25: 494-515.
 28. Kaiser A., Schmidt M., Huber O. *et al.* SIRT7: an influence factor in healthy aging and the development of age-dependent myeloid stem-cell disorders. *Leukemia*, 2020; 34: 2206-2216.
 29. Radich J.P., Deininger M., Abboud C.N. *et al.* Chronic Myeloid Leukemia, Version 12019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.*, 2018; 16: 1108-1135.
 30. Berger U., Maywald O., Pfirrmann M. *et al.* Gender aspects in chronic myeloid leukemia: long-term results from randomized studies. *Leukemia*, 2005; 19:984-9.
 31. Höglund M., Sandin F., Simonsson B. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia: an update. *Ann. Hematol.*, 2015; 94 (Suppl 2): S241-247.
 32. Torre L.A., Islami F., Siegel R.L. *et al.* Global Cancer in Women: Burden and Trends. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2017; 26: 444-457.
 33. Islami F., Torre L.A., Drope J.M. *et al.* Global cancer in women: cancer control priorities. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2017; 26: 458-470.
 34. Gale R.P., Opelz G. Is there immune surveillance against chronic myeloid leukaemia? Possibly, but not much. *Leuk. Res.*, 2017; 57: 109-111.
 35. Rea D., Mauro M.J., Cortes J.E. *et al.* COVID-19 in Patients (pts) with Chronic Myeloid Leukemia (CML): Results from the International CML Foundation (icmlf) CML and COVID-19 (CANDID) Study. *Blood*, 2020; 136 (Suppl 1): 46-47.
 36. Musteata V. Clinico-laboratory pertinences and management of relapsed and refractory chronic myeloid leukemia. *Journal of BUON*. 2021; 26 (3): 1165-1168.
 37. Weiming L., Danyu W., Jingming G. *et al.* COVID-19 in persons with chronic myeloid leukaemia. *Leukemia*, 2020; 34: 1799-1804.
 38. Cervera E., Godinez F., Sosa R. *et al.* Mexican Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloid Leukaemia. *Journal of Cancer Therapy*, 2013; 4: 747-764.
 39. ESMO Guidelines Committee. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2017; 28 (4): iv. 41-51.
 40. Hughes T.P., Ross D.M., Melo J.V. Handbook of chronic myeloid leukemia. Springer International Publishing Switzerland, 2016, pp. 1-66.
 41. Kapur S., Wax M., Miles L., Hussain A. Permanent senso-

- rineural deafness in a patient with chronic myelogenous leukemia secondary to intracranial hemorrhage. *Case Rep. Hematol.*, 2013; 2013 (894141): 1-8.
42. Gokce M., Unal S., Bayrakçi B., Tuncer M. Chronic myeloid leukemia presenting with visual and auditory impairment in an adolescent: an insight to management strategies. *Indian J. Hematol. Blood Transfus.*, 2010; 26 (3): 96-98.
43. Musteață V. Leucemia mieloidă cronică. In: Sofroni D., Ghidirim N., Miron L. ș.a. „*Tratat de oncologie*”. Chișinău. ÎS FEP „Tipografia Centrala”, 2020, pp. 1036.
44. Francesco M. Immunophenotyping of Acute Leukemias – From Biology to Clinical Application. *Flow Cytometry - Select Topics, IntechOpen*. 2016. <https://www.intechopen.com/books/flow-cytometry-select-topics/immunophenotyping-of-acute-leukemias-from-biology-to-clinical-application>.
45. Radich J.P. A primer on molecular testing in chronic myeloid leukemia (PCR for Poets). *Am. J. Hematol. Onc.*, 2014; 10 (1): 11-5;
46. Trevisan P., Rosa R.F.M., Rosa R.C.M. *et al.* Cytogenetics of leukemias: identifying genetic abnormalities with clinical and prognostic significance. *Br. J. Med. Med. Res.*, 2014; 4 (12): 2296-2311.
47. Fabarius A., Kalmanti L., Dietz C.T. *et al.* Impact of unbalanced minor route versus major route karyotypes at diagnosis on prognosis of CML. *Ann. Hematol.*, 2015; 94 (12): 2015-2024.
48. Musteață V. Profilul epidemiologic, citogenetic și molecular al leucemiei mieloide cronice. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2017. 4 (56): 72-78.
49. Tantiworawit A., Kongjarern S., Rattarittamrong E. *et al.* Diagnosis and monitoring of chronic myeloid leukemia: Chiang Mai University Experience. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 2016; 17(4): 2159-2164.
50. Testoni N., Marzocchi G., Luatti S. *et al.* Chronic myeloid leukemia: a prospective comparison of interphase fluorescence in situ hybridization and chromosome. banding analysis for the definition of complete cytogenetic response: a study of the GIMEMA CML WP. *Blood*, 2009; 114: 4939-4943.
51. Musteata V. Insights in the epidemiology and management approaches in chronic myelogenous leukemia. *Leukemia Research*, 2017, 61 (1): 38-39.
52. Liebermann D.A., Gregory B., Hoffman B. AP-1 (Fos/Jun) transcription factors in hematopoietic differentiation and apoptosis. *Int. J. Oncol.*, 1998; 12: 685-700.
53. Müller M.C., Cross N.C., Erben P. *et al.* Harmonization of molecular monitoring of CML therapy in Europe. *Leukemia*, 2009; 23: 1957-1963.

ORCID ID autorului / Authors' ORCID ID:Vasile Musteață, <https://orcid.org/0000-0002-9471-7170>

CAZ CLINIC

CASE REPORT

Cardiomiopatia hipertrofică: revistă a literaturii și prezentare de caz clinic

Hypertrophic cardiomyopathy: literature review and case report

Aureliu Batrînac¹, Ala Slobozeanu-Russu¹,
Natalia Belii^{1,2,3*}

Aureliu Batrînac¹, Ala Slobozeanu-Russu¹,
Natalia Belii^{1,2,3*}

¹Spitalul Internațional Medpark, Chișinău, Republica Moldova;

¹Medpark International Hospital, Chisinau, Republic of Moldova;

²Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 1 „Valeriu Ghereg”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

²„Valeriu Ghereg” Chair of anaesthesiology and reanimatology no. 1, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

³Spitalul Republican pentru Copii „Em. Coțaga”, Chișinău, Republica Moldova.

³The „Em. Coțaga” Clinic, the Institute of Mother and Child.

Data recepționării manuscrisului: 11.01.2021

Manuscript received on: 11.01.2020

Data acceptării spre publicare: 04.04.2021

Accepted for publication: 04.04.2021

***Autor corespondent:**

Corresponding author:

Natalia Belii, dr. șt. med., asistent universitar
Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 1 „Valeriu Ghereg”
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004
e-mail: natalia.belii@usmf.md

Natalia Belii, PhD, assistant professor

„Valeriu Ghereg” Chair of anaesthesiology and reanimatology no. 1
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy
165, Ștefan cel Mare si Sfânt Street, Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004
e-mail: natalia.belii@usmf.md

Titlu scurt: *Cardiomiopatia hipertrofică.*

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Doar 10% din pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică sunt clinic identificabili, dintre aceștia 60% fiind simptomatici și 40% asimptomatici. Cea mai mare parte (90%) rămân neidentificați, purtând o maladie fără simptome vădite care i-ar aduce la un consult medical specializat.

Ipoteza de cercetare

Deoarece miocardita acută este suspectată mai mult în cazul pacientului pediatric, nefiind caracteristică pentru pacientul adult, se pare că aceasta poate apărea izolat de detresa respiratorie acută, fiind declanșată prin „furtuna citokinică”, inclusiv asociată infecției cu SARS-CoV-2.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Articolul oferă specialiștilor în anesteziologie și reanimatologie o revista de literatură actualizată cu referire la cardiomiopatia hipertrofică și repere importante ale tacticii perianestezice a acestor pacienți.

Short title: *Hypertrophic cardiomyopathy.*

What is not known yet, about this topic

Only 10% of patients with hypertrophic cardiomyopathy are clinically identifiable, 60% of them being symptomatic and 40% asymptomatic. Most of them (90%) remain unidentified, carrying a disease without obvious symptoms that would bring them to search for a specialist medical consultation.

Research hypothesis

Given that acute myocarditis is more suspected in pediatric patients and is not characteristic of the adult patient, the hypothesis has been considered whether it may occur in isolation from acute respiratory distress, triggered by “cytokine storm”, associated with SARS-CoV-2 infection inclusively.

Article’s added novelty on this scientific topic

The article offers to specialists in anesthesiology and intensive care an up-to-date literature review on hypertrophic cardiomyopathy and important milestones in the perianesthesia tactic of these patients.

Rezumat

Introducere. Cardiomiopatia hipertrofică este o boală genetică cu transmitere autosomal dominantă. Maladia se poate prezenta divers din punct de vedere al anamneșticului și evoluției clinice, variind de la dezvoltarea insuficienței cardiace acute sau chiar morții subite, în timp ce alți pacienți pot rămâne asimptomatici pe parcursul întregii vieți. În același timp se constată o lipsă a corelării dintre genotip și fenotipul manifestării bolii. Astfel, în cadrul unei familii, dintre doi membri purtători ai aceleiași abnormități genetice, unul poate prezenta tablou clinic de insuficiență cardiacă severă, celălalt rămânând asimptomatic.

Prezentare de caz clinic. Prezentăm cazul clinic al unui bărbat în vârstă de 34 ani care vine la consultația cardiologului cu dispnee la efort moderat, slăbiciune generală, și fatigabilitate instalate în perioada de reconvalescență post-COVID-19.

Management și rezultate la distanță. Este urmărit trașul evolutiv al dinamicii pozitive pe fundal de tratament, precum și criteriile de diagnosticare a cardiomiopatiei hipertrofice.

Discuții. Cazul clinic al insuficienței cardiace acute la adultul tânăr fără patologie preexistentă cunoscută adus în discuție prezintă interes prin faptul că pune în dezbatere combinații clinice ce nu au fost descrise în literatură: cardiomiopatie hipertrofică primar diagnosticată pe fundal de COVID-19, miocardită izolată post-COVID-19, cardiomiopatie hipertrofică combinată cu miocardită în asociere cu infecția COVID-19. În cazul confirmării suspiciunii pentru cardiomiopatie hipertrofică, managementul perianestezic al pacientului se va schimba radical. Articolul prezintă detalii ale fiziopatologiei cardiomiopatiei hipertrofice și elemente cheie pentru menținerea obiectivelor hemodinamice.

Cuvinte cheie: cardiomiopatie hipertrofică, management perianestezic.

Introducere

Cardiomiopatia hipertrofică (CH) este o boală genetică (mutație a proteinei sarcomerice) cu transmitere autosomal dominantă [1]. Maladia a fost descrisă acum 55 de ani de Braunwald E. și colegii săi [2] fiind numită stenoza subaortică hipertrofică idiopatică. Patologia se poate prezenta divers din punct de vedere al anamneșticului și al evoluției clinice, variind de la dezvoltarea insuficienței cardiace acute sau chiar morții subite, în timp ce alți pacienți pot rămâne asimptomatici pe parcursul întregii vieți. În același timp se constată o lipsă a corelării dintre genotip și fenotipul manifestării bolii. Astfel, în cadrul unei familii, la doi membri purtători ai aceleiași abnormități genetice, unul poate prezenta tablou clinic de insuficiență cardiacă severă, celălalt fiind asimptomatic.

Există două caracteristici morfologice imagistice principale ale CH [1]:

1. Hipertrofia ventriculului stâng (VS) (>15 mm), cu risc de moarte subită (pe măsura progresării îngroșării ventriculului) și insuficiență cardiacă (predominant disfuncție diastolică) [1, 7].

Abstract

Introduction. Hypertrophic cardiomyopathy is an autosomal dominant genetic disease. The signs and symptoms of disease vary in terms of history and clinical course, ranging from the development of acute heart failure or even sudden death, while other patients may remain asymptomatic throughout life. At the same time, there is a lack of correlation between the genotype and the phenotype of the disease. Thus, within a family, of two members carrying the same genetic abnormality, one may present a clinical manifestation of severe heart failure, the other remaining asymptomatic.

Clinical case presentation. In this paper, we report a case of a 34-year-old male who comes to see a cardiologist with complaints of moderate-intensity dyspnea, general weakness, and fatigue installed during the post-COVID-19 recovery period.

Management and results. The evolutionary positive dynamics of the disease on the prescribed treatment is followed, as well as the diagnostic criteria for hypertrophic cardiomyopathy.

Discussion. The discussed clinical case of acute cardiac failure in adult otherwise healthy male is of interest because it rises clinical combinations that were not debated previously: primary diagnosed hypertrophic cardiomyopathy combined with COVID-19, post-COVID-19 isolated myocarditis, hypertrophic cardiomyopathy associated with myocarditis and infection COVID-19. If the suspicion of hypertrophic cardiomyopathy is confirmed, the eventual perianesthetic management of such a patient will change radically. The article presents details of the pathophysiology of hypertrophic cardiomyopathy and key elements for maintaining hemodynamic goals.

Key words: hypertrophic cardiomyopathy, perianesthetic management.

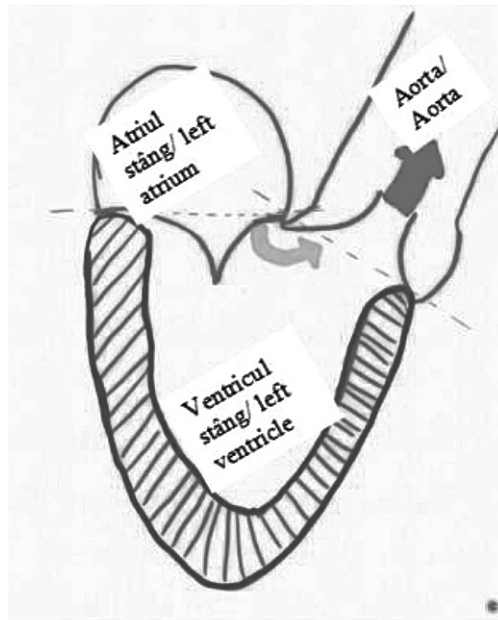
Introduction

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a genetic disease (sarcomeric protein mutation) with autosomal dominant transmission [1]. The disease was described 55 years ago by Braunwald E. and colleagues [2] as idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. The pathology can present diverse in terms of medical history and clinical course, ranging from the development of acute heart failure or even sudden death, while other patients may remain asymptomatic throughout life. At the same time, there is a lack of correlation between the genotype and the phenotype of the disease. Thus, in a family, in two members with the same genetic abnormality, one may present a clinical manifestation of severe heart failure, the other being asymptomatic.

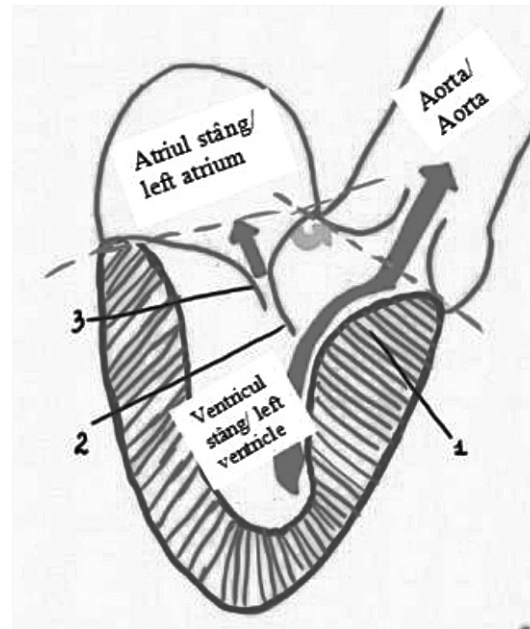
There are two main imaging morphological features of HCM [1]:

1. Left ventricular (LV) hypertrophy (>15 mm), with risk of sudden death (as ventricular thickening progresses) and heart failure (predominantly diastolic dysfunction) [1, 7].

2. LV outflow tract (LVOT) obstruction, usually affecting 70% of patients (gradient >30 mm Hg), present at rest or



A. Normalitate / Normality



B. Cardiomiopatie hipertrofică / Hypertrophic cardiomyopathy
 1. Sept îngroșat / Thickened septum; 2. Retragerea cuspei mitrale anterioare spre sept / The anterior mitral cusp retraction towards the septum; 3. Cuspa mitrală posterioară și defectul de coaptare / Posterior mitral cusp and coaptation defect.

Fig. 1 Reprezentare schematică a ecocardiografiei transesofagiene (130°) pentru vizualizarea TEVS.

Fig. 1 Schematic representation of transesophageal echocardiography (130°) for imaging of the left ventricular outflow tract.

2. Obstrucție a tractului de ejecție al VS (TEVS), afectând de regulă 70% dintre pacienți (gradient >30 mm Hg), prezent în repaus sau nefiind silențios la efort fizic, administrarea medicației sau schimbarea poziției corpului [1, 8].

Vizualizarea imagistică schematică a TEVS la ecocardiografia transesofagiană (130°) este reprezentată în Figura 1: pentru un cord sănătos (Fig. 1A) și pentru CH (Fig. 1B). Abnormalitatea evidentă în Fig. 1B este septul îngroșat, care se face responsabil de îngustarea TEVS și, ca rezultat, produce un gradient crescut de presiune între VS și aortă. Drept urmare a accelerării fluxului sanguin prin zona îngustată, are loc retragerea cuspei mitrale anterioare spre sept (efectul Venturi). Fenomenul este facilitat și de faptul că pacienții cu CH prezintă și îngustarea unghiului aorto-mitral comparativ cu persoanele sănătoase.

În ordinea descrescătoare a importanței, factorii de risc pentru moarte subită a pacientului cu CH sunt [1]:

A. Factorii majori: anamneză eredocolaterală de moarte subită, sincopă inexplicabilă, tahicardie ventriculară nesustenută repetitivă (episoade multiple), hipertrofie masivă de VS (>30 mm Hg), anevrism apical de VS, fibroză extensivă la scanare prin rezonanță magnetică nucleară (RMN) (engl. „late gadolinium enhancement”), insuficiență cardiacă fază terminală (fracția de ejecție (FE) $<50\%$);

B. Mediatorii potențiali ai riscului: răspuns hipotensiv la efort fizic, obstrucție a TEVS în repaus.

not being silent at physical exertion, medication administration or change of body position [1, 8].

For clarity, the schematic imaging visualization of the LVOT on transesophageal echocardiography (130°) is depicted in Figure 1: for a healthy heart (Fig. 1A) and for HCM (Fig. 1B). The obvious abnormality observed in Fig. 1B is the thickened septum, which is responsible for narrowing the LVOT and which, as a result, produces an increased pressure gradient between the LV and the aorta. As a result of the acceleration of the blood flow through the narrowed area, the anterior mitral cusp retracts towards the septum, by the Venturi effect. The phenomenon is also facilitated by the fact that patients with HCM also show narrowing of the aorto-mitral angle compared to healthy people.

In descending order of importance, the risk factors for sudden death of the patient with HCM are [1]:

A. Major factors: anamnesis of hereditary-collateral sudden death, unexplained syncope, repetitive unsustainable ventricular tachycardia (multiple episodes), massive LV hypertrophy (>30 mmHg), LV apical aneurysm, extensive nuclear magnetic resonance fibrosis (MRI) (late gadolinium enhancement), end-stage heart failure (ejection fraction (FE) $<50\%$);

B. Potential mediators of risk: hypotensive response to physical exertion, obstruction of the LVOT at rest.

The stratification of patients with HCM according to the

Stratificarea pacienților cu CH conform gradului de risc, cu inițierea precoce a protocoalelor de gestionare a CH, a contribuit la ameliorarea morbidității și mortalității. Astfel, mortalitatea asociată CH a fost redusă cu 90% comparativ cu datele raportate acum 35 de ani [1]. Managementul pacienților cu CH a evoluat vădit în ultima decadă, oferind:

1. Defibrilatorul cardioverter implantabil pentru prevenirea morții subite prin tahicardie ventriculară;
2. Tratament medicamentos (beta-blocatori sau blocatori ai canalelor de calciu) pentru pacienții care dezvoltă o insuficiență cardiacă progresivă;
3. Pentru CH obstructivă (90%) miomectomie a septului: chirurgicală sau ablația cu alcool;
4. Pentru CH non-obstructivă (10%): transplant cardiac;
5. Pentru fibrilație atrială: anticoagulante și antiaritmice (sau ablație cu cateter);

O provocare aparte o constituie pacientul cu CH (atât cea diagnosticată și cunoscută, dar mai ales cea asimptomatică), care este admis în serviciul anesteziologic pentru o intervenție non-cardiacă.

Caz clinic

Descrierea pacientului. Bărbat în vârstă de 34 ani (64 kg, 173 cm, 1,76 m²), se prezintă la consultația cardiologului cu dispnee la efort moderat, slăbiciune generală, fatigabilitate.

Anamneza bolii. Pacientul se consideră bolnav de circa o săptămână când au apărut dispnee pronunțată în repaus, ortopnee și slăbiciune generală cu care acesta s-a adresat la medicul de familie. Peste 24 ore de la adresare a fost efectuată Tomografia pulmonară care a decelat semne suspecte pentru infecția cu SARS-CoV-2, însă testul prin reacția de polimerizare în lanț (engl. *real-time reverse-transcriptase polymerase chain reaction*, rRT-PCR) pentru infecția cu COVID-19 a avut rezultat negativ (27.11.2020). Ulterior pacientul este internat în unul din spitalele municipale, unde testarea repetată la infecția cu COVID-19 dă rezultat pozitiv (28.11.2020) și pacientul beneficiază de tratament, iar la repetarea testului peste câteva zile obține rezultat negativ (30.11.2020). Examenul ecografic al organelor interne decelează colecții lichidiene în proiecțiile sinusurilor costodiafragmale drept (290 ml) și stâng (300 ml), semne de colecistopancreatită cronică. Peste 72 ore de la adresare se realizează computer tomografie (CT) pulmonară unde se determină cardiomegalie, pleurezie bilaterală, efuziune pericardică, edem pulmonar interstițial. De asemenea, la spitalul public fost efectuat examen ecocardiografic (ECCOG) al cordului unde se constată dilatarea tuturor cavităților cordului, insuficiența de valvă mitrală (VM) gr. III, insuficiența de valvă tricuspida de gradul II-III, hipertensiune pulmonară (HTP) severă, constatându-se o fracție de eiecție (FE) de circa 27%.

Din spusele pacientului, acesta nu s-a aflat în contact cu persoane care ar suferi de boli contagioase și nu a avut călătorii peste hotare în ultimele 2 săptămâni.

Examenul fizic obiectiv. Starea generală a pacientului stabilă. Tegumente palide, curate, edeme periferice pe gambe nu se atestă. Auscultativ respirație aspră bilateral pulmonar. Zgomotele cordului ritmice, tahicardie 100 bpm. Tensiunea

degree of risk, with the early initiation of HCM management protocols, has contributed to the improvement of morbidity and mortality. Thus, HCM-associated mortality was reduced by 90% compared to data reported 35 years ago [1]. The management of patients with HCM has clearly evolved in the last decade, offering:

1. Implantable cardioverter defibrillator in order to prevent sudden death caused by ventricular tachycardia;
2. Drug treatment (beta-blockers or calcium channel blockers) for patients who develop progressive heart failure;
3. For obstructive HCM (90%) septal myomectomy: surgical or alcohol ablation;
4. For non-obstructive HCM (10%): heart transplant;
5. For atrial fibrillation: anticoagulants and antiarrhythmics (or catheter ablation);

A special challenge is the patient with HCM (both diagnosed and known, but especially asymptomatic), who is admitted to the anesthesiology service for the non-cardiac surgery.

Clinical case

Patient description. We report a case of a 34-year-old male (64 kg, 173 cm, 1,76 m²) who comes to see a cardiologist with complaints of moderate-intensity dyspnea, general weakness, and fatigue.

History of the disease. The patient has been ill for about a week having pronounced dyspnea at rest, orthopnea, and general weakness – the complaints with which he went to see the family doctor. Pulmonary tomography, realized 24 hours after the consultation, revealed suspicious signs for SARS-CoV-2 infection, but the real-time reverse-transcriptase polymerase chain reaction (rRT-PCR) test for COVID-19 infection was negative (27.11.2020). Subsequently, the patient is admitted to one of the municipal hospitals, where repeated testing for COVID-19 infection shows a positive result (28.11.2020) and the patient-relevant treatment is initiated. The COVID-19 infection test is repeated in a few days and a negative result is obtained (30.11.2020). Ultrasound examination of the internal organs found fluid collections in the projections of the right (290 ml) and left (300 ml) costodiaphragmatic sinuses, also signs of chronic cholecystopancreatitis. Also, the echocardiographic examination (ECCOG) of the heart realized at the same public hospital, revealed dilation of all heart cavities, moderate to severe (grade III) mitral valve insufficiency (MtV), moderate to severe (grade II-III) tricuspid valve (TrV) insufficiency, severe pulmonary hypertension (PH), with an ejection fraction (EF) of about 27%.

According to the patient, he has not been in contact with people suffering from infectious diseases and has not travelled abroad in the last 2 weeks.

Physical examination. The patient's general condition is stable. Pale, clean skin, no peripheral oedema on the legs. Auscultation reveals enhanced breathing sounds, rhythmic heart sounds, tachycardia 100 bpm. Blood pressure (BP) 119/80 mmHg. Soft, symmetric, and non-tender abdomen.

arterială (TA) 119/80 mmHg. Abdomenul la palpare moale, indolor. Tranzit intestinal păstrat. Diureza păstrată, micțiuni libere, indolore.

Rezultate ale investigațiilor paraclinice. Laborator: doar elevarea TGO/AST (engl. *aspartate aminotransferase*) (38,5 U/L). Pe electrocardiogramă (ECG): ritm sinusal regulat, axa electrică a cordului deviată brusc spre dreapta, hemibloc posterior al fasciculului Hiss stâng, bloc complet de ram drept. Doppler ECOCG realizată în clinica noastră constată dilatarea considerabilă a părților stângi ale cordului, dilatarea moderată a părților drepte, trunchiului arterei pulmonare și a ramurilor ei (ram stâng 17 mm, ram drept 17 mm), hipertrofie severă a miocardului VS. Hipokinezie severă difuză a miocardului VS cu FE 20%, funcția de contracție sistolică longitudinală a VS redusă sever (Tabelul 1).

Diagnosticul prezumtiv. Insuficiență cardiacă congestivă. Cardiomiopatie postinflamatorie. Miocardită. Pentru confirmarea sau excluderea diagnosticului de cardiomiopatie hipertrofică sau a unei maladii acumulative ce decurge cu fenotip de CH (amiloidoză, boala Fabry etc.) s-a recomandat RMN cardiac.

Tratament indicat. Limitarea aportului de lichide până la 1,5 L în 24 ore (însușind toate lichidele administrate), diuretice (spironolactonă 50 mg, 1 tabletă dimineața până la masă, torasemid 5 mg, 1 tabletă dimineața până la masă), beta-blocante (carvedilol 6,25 mg, 1 tabletă de 2 ori în 24 ore), medicație cu impact pozitiv asupra metabolismului energetic al organismului (meldonium 500 mg, 1 tabletă de 2 ori în 24 ore, 3 luni), anticoagulante (rivaroxaban 20 mg, 1 tabletă seara, 1 lună). S-au prelevat teste biochimice sanguine (uree, creatinina). A fost indicat RMN cardiac și consultație repetată peste 2 săptămâni.

La consultația repetată a cardiologului la distanță de o lună pacientul nu prezintă acuze, cu excepția unei slăbiciuni generale. Examenul clinic obiectiv constată o stare generală a pacientului stabilă, tegumente palide, curate, edeme periferice pe gambe nu se atestă. Auscultativ respirație aspră bilateral pulmonar, zgomotele cordului ritmice cu frecvența cardiacă 80 bpm, TA 100/70 mmHg. Palpator abdomenul moale, indolor; tranzit intestinal păstrat. Micțiunile libere, indolore.

La examen ecocardiografic, în comparație cu tabloul imagistic de acum 5 săptămâni, se constată o ușoară dinamică pozitivă. Astfel, ECOCG Doppler constată reducerea dimensiunilor (de la 51 la 49 mm) și a volumului atriului stâng (de la 97 la 87 ml, index volum de la 56 la 47 ml/m²), reducerea dimensiunilor ventriculului stâng (DTD de la 70 la 67 mm, VTD de la 253 la 234 ml), creșterea FE (de la 20 la 34%), reducerea dimensiunilor ventriculului drept (de la 30 la 25 mm) și atriului drept (de la 54 la 50 mm), diminuarea gradului de hipertensiune pulmonară de la severă (78-80 mm Hg) la moderată (35 mm Hg) (Figura 2). De asemenea, examenul Doppler pulsatil și continuu decelează reducerea vitezelor în proiecția valvelor cu diminuarea gradului de regurgitație la VM (de la III la II), VAo (de la I la zero), VTR (de la III la II), VP (de la II la I) (Tabelul 1). ECOCG atestă o disfuncție diastolică de tip 3 (restrictiv) puse în evidență

Bowel sounds are present and normoactive in all four quadrants. Preserved diuresis and painless urination.

Paraclinic investigations results. Laboratory tests: only aspartate aminotransferase (TGO/AST) elevation (38,5 U/L). On the electrocardiogram (ECG): regular sinus rhythm, right axis deviation, posterior hemiblock of the left bundle branch, complete block of the right bundle branch. The ECOCG Doppler realized in our clinic finds considerable dilation of the left side of the heart, moderate dilation of the right side, also dilation of the trunk of the pulmonary artery and its branches (left branch 17 mm, right branch 17 mm), severe LV myocardial hypertrophy. Severe diffuse LV myocardial hypokinesia with 20% EF, severely reduced LV longitudinal systolic contraction function (Table 1).

Presumptive diagnosis: Congestive heart failure. Post-inflammatory cardiomyopathy. Myocarditis. Cardiac MRI was recommended to confirm or rule out a diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy or a storage disorder that mimic the phenotype of the HCM (amyloidosis, Fabry disease etc.).

Indicated treatment: limited fluid intake only up to 1.5 L in 24 hours (summing all fluids administered), diuretics (spironolactone 50 mg, 1 tablet and torasemide 5 mg, 1 tablet both in the morning before breakfast), beta-blockers (carvedilol 6,25 mg, 1 tablet twice in 24 hours), medication with a positive impact on the body's energy metabolism (meldonium 500 mg, 1 tablet twice in 24 hours, during 3 months), anticoagulants (rivaroxaban 20 mg, 1 tablet every evening during 1 month). Blood biochemical tests (urea, creatinine) were taken. Cardiac MRI and repeated consultation after 2 weeks were indicated.

After one month, at the repeated consultation of the cardiologist, the patient does not present any complaints, except for a general weakness. Objective clinical examination shows a stable general condition, pale, clean skin, and no peripheral oedema on the legs. Enhanced bilateral pulmonary sounds at lung auscultation, rhythmic heart sounds with heart rate 80 bpm, BP 100/70 mmHg. Soft, symmetric, and non-tender abdomen. Present bowel sounds, normoactive in all four quadrants. Preserved diuresis, painless urination.

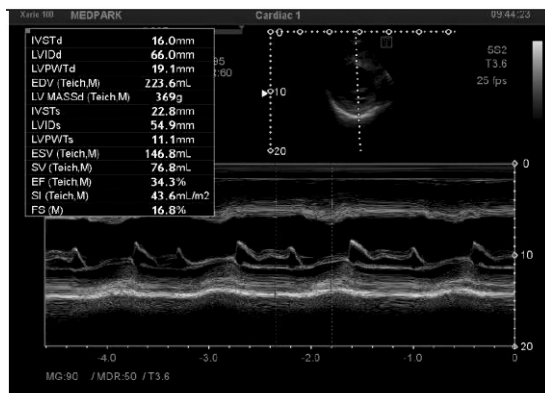
On echocardiographic examination, in comparison with the imaging picture 5 weeks ago, there was a slight positive dynamic. Thus, ECOCG Doppler finds a reduction in the size (from 51 to 49 mm) and the volume of the left atrium (from 97 to 87 ml, volume index from 56 to 47 ml/m²), a reduction in the size of the LV (DTD from 70 to 67 mm, VTD from 253 to 234 ml), increased EF (from 20 to 34%), decrease in right ventricle size (from 30 to 25 mm) and right atrium (from 54 to 50 mm), decrease in PH from severe (78-80 mm Hg) to moderate (35 mm Hg) (Figure 2). Also, the pulsatile and continuous Doppler examination detects the reduction of the velocities in the projection of the valves with amelioration of regurgitation at MtV (from III to II), aortic valve (from I to zero), TrV (from III to II), pulmonary valve (from to II to I) (Table 1). ECOCG attests a type 3 (restrictive) diastolic dysfunction revealed by high LV filling pressures and assessed by estimating the transmittance

prin presiuni de umplere elevate a VS și evaluate prin estimarea debitului transmitral cu determinarea unei E, A, a raportului E/A (Tabelul 1). La distanță de 3 luni de la prima adresare în clinică, se atestă o ameliorare netă a stării pacientului și a prestației funcționale cardiace cu creșterea FE la 37% (Tabelul 1, Figura 2B). În același timp, se evidențiază hipertrofia asimetrică severă a miocardului VS atât la secțiunea apicală 4 camere, cât și la secțiunea parasternală în ax lung (Figurile 3 și 4).

La IRM-3T cardiac (18.12.2020) se constată leziuni fibrotice severe difuze non-ischemice a miocardului VS, hi-

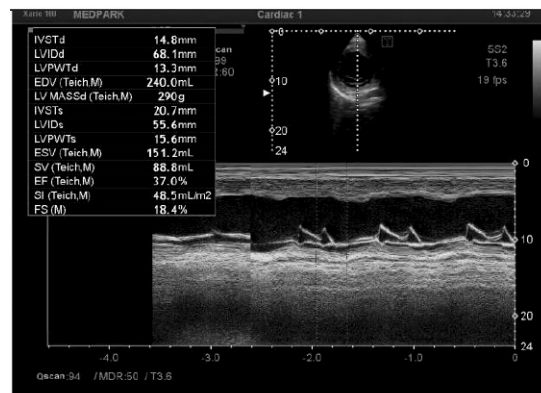
flow with the determination of the E and A waves, E/ A ratio (Table 1). Furthermore, at 3 months from the first consultation in our clinic, there is observed a clear improvement in the patient's condition and cardiac function with a 37% increase in EF (Table 1, Figure 2B). At the same time, severe asymmetric LV myocardial hypertrophy is evident in both the 4-chamber apical section and the long-axis parasternal section (Figures 3 and 4).

Cardiac MRI-3T (18.12.2020) reveals severe diffuse non-ischemic fibrosis lesions of the LV myocardium, severe LV myocardial hypertrophy, predominantly IVS (18 mm), se-



A.

1 lună după tratament, FE 34%.
1 month after treatment, EF 34%.



B.

Măsurarea dimensiunilor VS, cu o creștere a FE la 37% după 3 luni de tratament.
Measuring LV size with an increase in EF of 37% at 3 months of treatment.

Fig. 2 Ecocardiografie, metode de măsurare a dimensiunilor VS.

Secțiunea parasternală ax scurt la nivelul mușchilor papilari (MPPM, mușchi papilar posteromedial; MPAL, mușchi papilar anterolateral).

Fig. 2 Echocardiography, methods for measuring LV dimensions.

Parasternal short axis papillary muscle view (PMPM, posteromedial papillary muscle; ALPM, anterolateral papillary muscle).

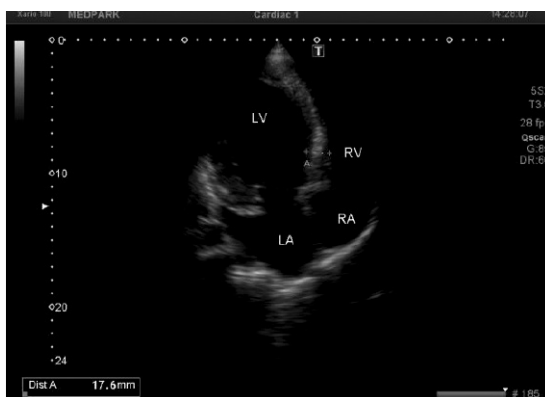


Fig. 3 Secțiune apicală 4 camere.
Grosime SIV miocard 18 mm.

Fig. 3 Apical four chamber view.
The thickness of the IVS myocardium is 18 mm.

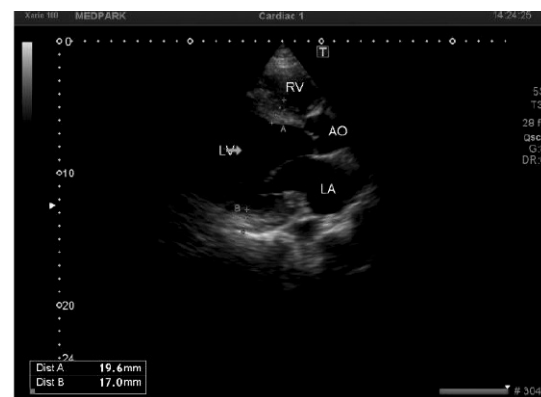


Fig. 4 Secțiune parasternală, axul lung.

Se evidențiază hipertrofia asimetrică severă a miocardului VS (grosimea miocardului SIV – 19,6 mm, PPVS – 17 mm).

Fig. 4 Parasternal long axis view.
Evidence of severe asymmetric hypertrophy of the LV myocardium (IVS myocardial thickness – 19.6 mm, LVPWd – 17 mm).

Notă: LA – atriu stâng; LV – ventriculul stâng; RA – atriu drept; RV – ventriculul drept; AO – aorta ascendentă; SIV – sept interventricular; FE – fracția de ejeție; PPVS – perete posterior ventricul stâng.
Note: LA – left atrium; LV – left ventricle; RA – right atrium; RV – right ventricle); AO – ascending aorta; IVS – interventricular septum; EF – ejection fraction; LVPWd – left ventricle posterior wall.

peretrofie severă a miocardului VS, preponderent a SIV (18 mm), VS dilatat sever, cu disfuncție sistolică globală severă (volum estimat VS: sistolă 315 ml, diastolă 375 ml, volum bătaie VS 76 ml, FE VS 17%, debit cardiac 6,3 L/min, perete lateral 9 mm), VD dilatat ușor cu disfuncție sistolică globală moderată (volum estimat VD: sistolă 115 ml, diastolă 169 ml, volum bătaie VD 54 ml, FE VD 32%, perete lateral VD 7-8 mm), AS dilatat moderat (fracția de regurgitare mitrală 29%, moderată), AD dimensiuni normale. Valva aortică, tricuspida și pulmonară fără anormalități.

Astfel, diagnosticul stabilit: Cardiomiopatie postinflamatorie. Miocardită. Insuficiență a VM gr. III. Insuficiență a VT gr. II-III. HTP severă. IC III HYHA, stadiu C ACC-AHA (engl. *American College of Cardiology and the American Heart Association*). La tratamentul prescris și care se va continua, s-a adăugat un medicament complex, antagonist al receptorilor pentru angiotensina II în combinație cu inhibitor al nepriluzinei, (Uperio 50 mg, 1 tabletă de 2 ori în 24 ore).

La examenul clinic și paraclinic la peste 3 luni distanță de la prima solicitare a consultației cardiologului, pacientul prezintă o dinamică net pozitivă cu remodelarea geometriei și a performanței VS (Tabelul 1).

verely dilated LV, with severe global systolic dysfunction (estimated LV volume: systole 315 ml, diastole 375 ml, LV stroke volume 76 ml, LV EF 17%, cardiac output 6.3 L/min, lateral wall thickness 9 mm), slightly dilated RV with moderate global systolic dysfunction (estimated RV volume: systole 115 ml, diastole 169 ml, RV stroke volume 54 ml, RV EF 32%, lateral wall 7-8 mm), LA dilated moderately (MtV regurgitation fraction 29%, moderate degree), RA normal size. Aortic, TrV and pulmonary valve without abnormalities.

Thus, the established diagnosis: post-inflammatory cardiomyopathy. Myocarditis. Severe MtV insufficiency (grade III). Moderate to severe TrV insufficiency (degree II-III). Severe PH. Congestive heart failure NYHA class III, stage C (ACC/ AHA, American College of Cardiology and the American Heart Association).

To the prescribed earlier treatment was added the combined angiotensin receptor antagonist / neprilysin inhibitor (uperio 50 mg twice in 24 hours).

Clinical and paraclinical examination at more than 3 months distance from the first request for a cardiologist's consultation, there is concluded a clearly positive dynamic, with the LV geometry and performance remodeling (Table 1).

Tabelul 1. Rezultatele examenului ecocardiografic color Doppler în dinamică.

Table 1. Dynamics of the Doppler echocardiographic examination results.

Parametri Parameters	14.12.2020	28.01.2021	02.04.2021	Valori de referință Reference values
DTDVS / LVEDD	70 mm	67 mm	60 mm	35-56 mm
DTSVS / LVESD	62 mm	57 mm	49 mm	25-41 mm
SIV / IVS	21 mm	20 mm	20 mm	6-11 mm
VTDVS / LVEDV	253 ml	234 ml	180 ml	53-156 ml
VTSVS / LVESV	196 ml	159 ml	112 ml	23-76 ml
FE / EF	20 %	34 %	37 %	>50%
PPVS / LVPWd	17 mm	17 mm	17 mm	6-11 mm
E	-	112 cm/ sec	119 cm/ sec	-
A	-	84 cm/ sec	94 cm/sec	-
E/A	-	1,3	1,3	-
Vmax VT / Vmax. TrV	4,3 m/sec	2,6 m/ sec	2,3 m/ sec	-
Funcție diastolică Diastolic function	3 (restrictiv / restrictive)	3 (restrictiv / restrictive)	2 (afectată / affected)	-
Gradul de insuficiență a valvelor cardiace / Degree of heart valve insufficiency				
VM / MtV	III	II	II	-
VAo / AoV	0-I	-	-	-
VT / TrV	II-III	I-II	II	-
VP / PV	II	I	I	-
PSAP / PASP	70-80 mm Hg	35 mm Hg	30 mm Hg	-

Notă: DTDVS – diametrul telediastolic al VS; DTSVS – diametrul telesistolic al VS; SIV – sept interventricular; VTDVS – volumul telediastolic al VS; VTSVS – volumul telesistolic al VS; FE – fracția de eiecție; PPVS – perete posterior ventricul stâng; undele E și A; raportul E/A – aprecierea debitului transmitral; VM – valva mitrală; VAo – valva aortică; VT – valva tricuspida; VP – valva pulmonară; Vmax VT – viteza maximă valva tricuspida; PSAP – presiunea sistolică în artera pulmonară.

Note: LVEDD – LV end-diastolic diameter; LVESD – LV end-systolic diameter; IVS – interventricular septum; LVEDV LV – LV end-diastolic volume; LVESV – LV end-systolic volume; EF – ejection fraction; LVPWd – left ventricle posterior wall; E and A waves; E/A ratio – mitral flow velocity; MtV – mitral valve; AoV – aortic valve; TrV – tricuspid valve; PV – pulmonary valve; Vmax TrV – maximum velocity tricuspid valve; PASP – pulmonary artery systolic pressure.

Discuții

Doar 10% din pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică sunt clinic identificabili, dintre aceștia 60% fiind simptomatici și 40% asimptomatici. Cea mai mare parte (90%) rămân neidentificați, purtând o maladie fără simptome vădite care i-ar aduce la un consult medical specializat [1].

Deși cu o frecvență redusă în populație, pacientul cu cardiomiopatie hipertrofică poate să dezvolte o formă de COVID-19. În același timp, adultul tânăr fără patologie cardiacă poate să prezinte clinic o miocardită asociată infecției COVID-19. Ceea ce prezintă interes în cazul prezentat este faptul că simptomatologia cardiacă rămâne silențioasă pe durata fazei acute a maladii, precipitându-se prin tablou clinic de insuficiență cardiacă acută la distanță. Cazul insuficienței cardiace acute la adultul tânăr fără simptome cardiace preexistente adus în discuție prezintă interes prin faptul că pune în dezbatere combinații clinice ce nu au fost descrise în literatură: CH primar diagnosticată pe fundal de COVID-19, miocardită izolată post-COVID-19, CH combinată cu miocardită în asociere cu infecția COVID-19. Importanța clinică a cazului rezidă în riscul morții subite și managementul anesteziologic în eventualitatea unei intervenții urgente sau electiv.

Privit prin prisma managementului perianestezic, principala problemă legată de pacientul cu CH asimptomatică este identificarea lui în timpul vizitei preanestezice. De aceea, orice intoleranță la efort în cazul unei persoane tinere, în special asociată cu murmur sistolic, ar trebui să ne preocupe, iar pentru a exclude o eventuală CH se va recomanda un examen ecocardiografic.

Dat fiind faptul că este o patologie genetic determinată, CH presupune hipertrofia VS în condiții de normalitate, fără supraîncărcare funcțională preexistentă. Prin urmare, CH nu trebuie confundată cu hipertrofia cauzată de supraîncărcarea funcțională a ventriculelor, constatată în cazul hipertensiunii arteriale sistemice sau stenozei de valvă aortală (VAo). Astfel, în cazul hipertensiunii arteriale, rezistența vasculară sistemică crescută impune dificultăți în TEVS în sistolă. În cazul stenozei de VAo există o rezistență la VAo per se, datorată reducerii suprafeței orificiului VAo. Atât hipertensiunea arterială, cât și stenoza VAo decurg cu supraîncărcarea ventriculului și, drept rezultat, acesta reacționează prin hipertrofie [9-10].

Pentru diagnosticarea CH este necesară efectuarea următoarelor măsurători în vizualizare parasternală ax-lung (VPAL) și vizualizare parasternală ax-scurt (VPAS): grosimea septului interventricular și a peretelui inferolateral. În cazul în care una din valori depășește 15 mm, se pune problema de hipertrofie și dacă aceasta nu poate fi explicată prin hipertensiune arterială sau stenoză de aortă, atunci condiția clinică se va investiga pentru CH. În același timp, cordul athletic prezintă adesea tablou de hipertrofie fiziologică care trebuie diferențiată de CH. În același mod, maladiile metabolice de acumulare și defectele mitocondriale pot duce la îngroșarea peretelui ventriculului, necesitând a fi diferențiate de CH. Judecata clinică și diferențierea se va analiza prin prisma următoarelor criterii sugestive pentru

Discussion

Only 10% of patients with HCM are clinically identifiable (60% of which are symptomatic and 40% asymptomatic). Most (90%) remain unidentified, carrying a disease without obvious symptoms that would lead them to the consultation of a medical specialist [1].

Even with a low prevalence in general population, patient with HCM also may present COVID-19 infection. At the same time, young otherwise healthy adult may develop COVID-19 associated myocarditis. What is interesting in the reported case is the fact that even silent during the acute phase of COVID-19, the acute cardiac failure symptoms precipitated far in the post-acute period. The presented case of acute cardiac failure in young male with no previous cardiac signs and symptoms is of interest because it debates clinical combinations that were not reported in literature previously: primary diagnosed HCM overlapped on the ongoing COVID-19 infection, isolated post-COVID-19 myocarditis, HCM combined with myocarditis and COVID-19 infection. Clinical importance of the case consists of sudden death risk and an eventual anaesthetic management in case of urgent or elective surgery.

Viewed through the perspective of an eventual perianesthetic management, the main problem related to the patient with asymptomatic HCM represents the identification of this "silent clinical condition" during the preanesthetic visit. Therefore, in case of any symptoms of exercise intolerance in a young person, especially associated with systolic murmur, specialist should be concerned about these clinical signs and try to rule out a possible HCM by recommending an echocardiographic examination.

Given that it is a genetically determined pathology, HCM means LV hypertrophy under normal conditions, without pre-existing functional overload. Therefore, HCM should not be confused with hypertrophy caused by functional ventricular overload found in systemic hypertension or the aortic valve stenosis (AoV). Thus, in the case of hypertension also known as high blood pressure, increased systemic vascular resistance imposes difficulties for LV blood ejection during systole. In case of AoV stenosis, there is a AoV resistance per se, due to the reduction of the surface of the AoV orifice. Both high blood pressure and AoV stenosis result from overload of the LV and, as a result, it compensates by hypertrophy [9-10].

For the diagnosis of HCM is necessary to measure the thickness of the IVS and the inferolateral wall in parasternal long-axis and short axis views. If one of the measurements exceeds 15 mm, the problem of hypertrophy is raised and if this cannot be explained by hypertension or AoV stenosis, then the clinical condition will be investigated for HCM. At the same time, the athletic heart often has imaging manifestations of physiological hypertrophy that must be differentiated from HCM. Similarly, accumulation metabolic disorders and mitochondrial defects can lead to thickening of the ventricular wall, requiring them to be differentiated from HCM. Clinical judgment and differentiation analysis will be done in the light of the following suggestive for cardiomyopathy

cardiomiopatie: (1) VS hiperdinamic; (2) Hipertrofie severă de sept; (3) Obstrucție TEVS; (4) VS micșorat [9-10].

Diagnosticul clinic al CH se stabilește în baza unui ventricular stâng hipertrofiat și nedilatată atestat la examenul ecocardiografic sau RMN, în absența altor maladii metabolice, cardiace, sistemice sau sindroame [3, 10]. De asemenea, se va realiza diagnosticul diferențiat cu o serie de maladii ce decurg cu fenotip de CH (Tabelul 2) [9].

Studiul epidemiologic al lui Maron B. J. și al colegilor [4] realizat în baza unui screening ecocardiografic al populației a raportat prevalențe de 1 caz de CH la 500 persoane în cadrul populației generale. Grupul lui Semsarian C. [5] detectează prevalențe mai mari (ecocardiografic în asociere cu teste genetice): 1 caz de CH la 200 persoane în cadrul membrilor familiilor unui pacient cu CH.

În majoritatea cazurilor diagnosticate clinic, grosimea peretelui ventriculului stâng este 15 mm sau mai mult (în medie 21 mm), în unele cazuri constatându-se o îngroșare

criteria: (1) Hyperdynamic LV; (2) Severe septal hypertrophy; (3) LVOT obstruction; (4) Lowered LV [9-10].

The clinical diagnosis of HCM is established based on a hypertrophied and undilated LV attested by echocardiographic examination or MRI, in the absence of other metabolic, cardiac, systemic diseases or syndromes [3, 10]. Also, a differentiated diagnosis will be made with a series of diseases that mimic de phenotype of the HCM (Table 2) [9].

The epidemiological study of Maron B. J. and colleagues [4] based on echocardiographic screening of the population reported prevalences of 1 case of HCM in 500 people in the general population. Semsarian C.'s group [5] detects higher prevalences (echocardiography in combination with genetic tests): 1 case of HCM in 200 people between the family members of a patient with HCM. In most clinically diagnosed cases, the thickness of the LV wall was 15 mm or more (average 21 mm), in some cases there was a massive thickening (30-50 mm) [1, 4, 10]. LV thickness wall at the limit of 13-14

Tabelul 2. Maladii ce decurg clinic cu fenotip de CH [9].

Table 2. Diseases that mimic de phenotype of the HCM [9].

Fenotip / Phenotype	Indiciu fenotipic / Phenotypic clue
1. Glicogenoza AMPK-mediată <i>AMPK-mediated glycogen storage</i>	Funcționalitate sistolică normală sau redusă a VS, tipar de pre-excitare. <i>Normal or reduced LV systolic function, pre-excitation pattern.</i>
2. Boala Pompe (glicogenoza tip II) <i>Pompe disease (Glycogen storage disease type II)</i>	Afecțiune neuromusculară rară, cu transmitere autosomal recesivă, maladii poliorganice, patern de preexcitare. <i>Rare autosomal recessive skeletal muscle weakness, multiorgan disease, pre-excitation pattern.</i>
3. Boala Anderson-Fabry (angiokeratoza difuza) <i>Anderson-Fabry disease (diffuse angiokeratosis)</i>	X-linkată, multisistemică implicând inclusiv pielea, rinichii și nervii periferici. <i>X-linked, multisystemic disease involving skin, kidney and peripheral nerves.</i>
4. Boala Danon <i>Danon disease</i>	X-linkată dominant, miopatie a mușchilor scheletici, afectarea intelectului, scurtarea PR la traseul ECG, valori CK elevate. <i>X-linked dominant skeletal disorder, with impaired intellect, shortened PR on ECG, high CK values.</i>
5. Amiloidoza <i>Amyloidosis</i>	Voltaj QRS redus, implicarea mai multor organe, LGE subendotelial. <i>Low QRS voltage, involvement of several organs, subendothelial LGE.</i>
6. Sindromul Kearns-Sayre <i>Kearns-Sayre syndrome</i>	Maladie multisistemică. <i>Multisystemic disease.</i>
7. Ataxia Friedreich <i>Friedreich ataxia</i>	Autosomal recesiv, neurodegenerare. <i>Autosomal recessive, neurodegeneration.</i>
8. Distrofie miotonică <i>Myotonic dystrophy</i>	Miotonie, distrofie musculară, cataractă, chelie frontală. <i>Myotonia, myotonic dystrophy, cataract, frontal baldness.</i>
9. Sindroamele Noonan / LEOPARD (RASopatii) <i>Noonan / LEOPARD syndromes (RASopathies)</i>	Malformații cardiace congenitale, anomalii dismorfogenetice, efelide, maculele "cafe-au-lait" pe față, gât și pe jumătatea superioară a trunchiului. <i>Cardiac congenital malformations, lentigines, "cafe-au-lait" spots mostly on the face, neck, and upper body.</i>
10. Boala Neimann-Pick <i>Neimann-Pick disease</i>	Maladie neurodegenerativă autosomal recesivă. <i>Autosomal recessive neurodegenerative disease.</i>
11. Boala Refsum <i>Refsum disease</i>	Retinita pigmentoasă, ataxie și neuropatie periferică. <i>Retinitis pigmentosa, ataxia and peripheral neuropathy.</i>
12. Surditate <i>Deafness</i>	Surditate autosomal dominantă. <i>Autosomal dominant deafness.</i>

Notă: AMPK – protein kinaza AMP-activată; ECG – electrocardiogramă; CK – creatin kinaza; LGE – engl. *late gadolinium enhancement imaging*, LEOPARD (acronim introdus în 1968): „Lentigines” (efelide), anomalii de conducere pe ECG, hipertelorism Qcular, stenoză Pulmonară, Anomalii genitale, Retard psihic și Dificultăți ale auzului).

Note: AMPK – AMP-activated protein kinase; ECG – electrocardiogram, CK – creatin kinase; LGE – late gadolinium enhancement imaging, LEOPARD (acronym introduced in 1968: *Lentigines*, ECG abnormalities, Qcular hypertelorism, Pulmonary stenosis, Abnormal Genitalia, Retarded growth and Deafness.

masivă (30-50 mm) [1, 4, 10]. Grosimea peretelui VS la limita de 13-14 mm necesită diagnostic diferențial cu hipertensiunea sistemică sau cordul fiziologic athletic. Așadar, este necesară monitorizarea în spectrul CH atât a pacientului ce prezintă îngroșarea peretelui VS, cât și în cazul unui cord în limite normale constatată la un purtător al mutației genetice date [1, 3]. Cert este faptul că gradul de hipertrofie al peretelui VS în cadrul CH este direct proporțional cu riscul de moarte subită [6], dar nu corelează cu progresarea rapidă a insuficienței cardiace [1, 4]. Pentru pacientul cu anamneză eredocolaterală agravată pentru CH este indicat screening-ul ecocardiografic o dată la 12-18 luni între vârsta de 18-21 ani, CH dezvoltându-se vertiginos în perioada de creștere intensivă și maturizare, ulterior optându-se pentru monitorizare cu o cadență de o dată la 5 ani [7].

CH se poate manifesta prin obstrucție, 70% dintre pacienți prezentând impedanță mecanică la ejecția VS (gradient ≥ 30 mmHg), estimată în repaus sau la efort [8]. Gradientul subaortic este dinamic și se modifică odată cu schimbarea condițiilor de solicitare fiziologică (crescut și cu un volum ventricular redus din cauza deshidratării, consumului de alcool sau alimente, sau la schimbarea posturii din așezat la o poziție în picioare), aceste modificări fiind adesea responsabile de fluctuațiile simptomelor în timpul zilei [1].

Obstrucția TEVS este produsă de mișcarea sistolică a valvei mitrale anterioare și de contactul cu septul datorită curgerii fluxului, rezultând, de asemenea, în regurgitare mitrală [1, 4, 8]. Inserarea congenitală anormală a mușchiului papilar direct în valva mitrală (fără interpunerea coardelor) este ocazional responsabilă de obstrucția musculară medioventriculară și este indicație pentru planificarea strategiilor de tratament invaziv [3].

Instalarea profilactică a defibrilatorului cardioverter implantabil pentru prevenirea morții subite prin tahicardie ventriculară este indicată persoanelor tinere și de vârstă medie care întrunesc cel puțin un factor de risc major sau mai mulți factori de risc minori pentru moarte subită.

În cazul confirmării suspiciunii pentru CH, managementul perianestezic al pacientului se va schimba radical. În primul rând, se vor evita toată pleiada de situații periculoase care ar putea facilita (hipovolemia, vasodilatare acută) sau direct agrava (medicație inotropă) obstrucția TEVS. De exemplu, în cazul unui pacient cunoscut cu CH se va evita rahianestezia pentru a evita hipovolemia prin vasoplegie acută, optându-se pentru anestezie generală cu inducție secvențială. În al doilea rând, se va titra judicios terapia volemică, dat fiind faptul că acești pacienți prezintă disfuncție diastolică. Astfel, se va opta pentru monitorizarea invazivă a presiunii arteriale, cu o inducție mai lentă, cu o bună acoperire a momentului instrumentării căii aeriene și drept rezultat un răspuns hemodinamic blând. Datorită hipertrofiei miocardului, acest grup de pacienți prezintă o curbă anormală a funcției cardiovasculare (Figura 5, curba 2), coridorul de valori în care cordul funcționează în limite acceptabile fiind foarte îngust (Figura 5, coridorul AB), marja de eroare a terapiei volemice – de asemenea.

Cu alte cuvinte, dacă presarcina scade (hemoragie, vaso-

mm requires a differential diagnosis with systemic hypertension or athletic physiological cord. Therefore, it is necessary to monitor in the HCM spectrum both the patient with thickening of the LV wall and in case of a heart within normal limits found in a carrier of the HCM genetic mutation [1, 3]. What is certain is that in HCM, the degree of LV wall hypertrophy is directly proportional to the risk of sudden death [6] but does not correlate with the rapid progression of heart failure [1, 4]. For the patient with positive collateral-hereditary history of HCM, echocardiographic screening is indicated every 12-18 months between 18-21 years old, because HCM develops rapidly during the period of intensive growth and maturation, then the patients come to be reassessed every 5 years [7].

HCM can be clinically manifested by obstruction, 70% of patients showing mechanical impedance at LVOT (gradient ≥ 30 mm Hg), estimated at rest or physical effort [8]. The subaortic gradient is dynamic and vary with change in physiological stress conditions (increased and associated with reduced ventricular volume due to dehydration, alcohol, or food consumption, or changing posture from sitting to standing), these changes are often responsible of fluctuations in symptoms during the day [1].

LVOT obstruction is caused by systolic movement of the anterior mitral valve and contact with the septum due to stream flow, also resulting in mitral regurgitation [1,4,8]. Abnormal congenital insertion of papillary muscle directly into the MtV (without interposition of the cords) is occasionally responsible for medioventricular muscle obstruction and is an indication for planning invasive treatment strategies [3].

Prophylactic installation of implantable cardioverter defibrillator to prevent sudden death from ventricular tachycardia is indicated for young and middle-aged people who have at least one major risk factor or several minor risk factors for sudden death.

If the suspicion of HCM is confirmed, the patient's peri-anesthetic management will radically change. First of all, it will be avoided all of the dangerous situations that could facilitate (hypovolemia, acute vasodilation) or directly aggravate (inotropic medication) the obstruction of LVOT. For example, in case of a known with HCM patient, in order to avoid hypovolemia due to acute vasoplegia spinal anesthesia is not indicated, general anesthesia with sequential induction being the best choice. Secondly, volume therapy should be judiciously titrated, given that these patients have a diastolic dysfunction. Thus, it is indicated the invasive monitoring of blood pressure, with a slower induction, but with a sufficient anesthetic depth for the airway instrumentation and, as a result, a mild hemodynamic response. Due to myocardial hypertrophy, patients with HCM have an abnormal curve of cardiovascular function (Figure 5, curve 2), with both a narrowed corridor of values in which the heart works within acceptable limits (Figure 5, corridor AB) and a narrowed edge of fluid therapy.

In other words, if the preload decreases (bleeding, acute installed vasodilation, etc.), the stroke volume will decrease

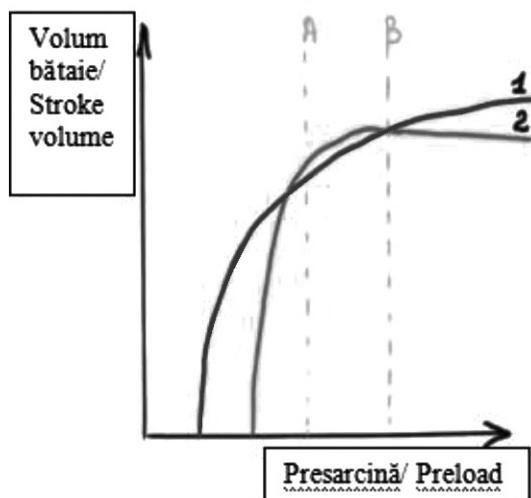


Fig. 5 Curba funcției cardiovasculare.

Fig. 5 Curve of cardiovascular function.

dilatate acut instalată etc.), volumul bătaie se va reduce abrupt. Pe de altă parte, în cazul supraîncărcării volemeice, se poate atinge rapid platoul curbei funcției cardiace, cu risc de congestie și edem pulmonar (frecvent înregistrat postoperator la acest grup de pacienți). Prin urmare, titrarea intraanestezică a fluidelor se va realiza în baza volumului bătaie, cu evitarea atât a hipovolemiei, cât și a supraîncărcării volemeice. Astfel, cu ajutorul ecocardiografiei transesofagiene, după fiecare administrare de fluid se va analiza ameliorarea volumului bătaie (responsiv la fluide) sau plafonarea îmbunătățirii (restricționarea administrării).

Pentru managementul unui astfel de caz este imperativă înțelegerea fiziopatologiei CH și menținerea obiectivelor hemodinamice. Elementele cheie în gestionarea anesteziei la pacientul cu CH includ: a) întreținerea ritmului sinus și gestionarea imediată a aritmiilor b) menținerea adecvată a presarcinii; c) evitarea vasodilatației acute; d) gestionarea hipotensiunii cu vasopresori; e) ameliorarea contractilității cardiace; f) gestionarea insuficienței cardiace congestive.

Concluzii

CH este o maladie cardiacă congenitală răspândită. Tratatamentul CH a evoluat mult în ultima decadă și oferă oportunitatea reducerii simptomelor cu extinderea speranței la viață pentru majoritatea pacienților. Cu toate acestea, o mare parte dintre pacienți rămân nedignificați.

Managementul anesteziei la un pacient cu CH constituie o provocare pentru medicul anesteziolog-reanimatolog și necesită un sistem avansat de monitorizare cardiacă, implicând atenționări speciale: evitarea edemului pulmonar (datorat disfuncției diastolice severe) și a instabilității hemodinamice (datorată obstrucției de eiecție a tractului de VS).

Notă despre acordul informat al pacientului

După explicații detaliate și asigurarea că atitudinea față de dumnealui nu se va schimba indiferent de decizia

rapid. On the other hand, in case of volume overload, the plateau of the cardiovascular function curve of these patients can be reached quickly, with the risk of congestion and pulmonary oedema (frequently observed postoperatively in this group of patients). Therefore, intra-anesthetic fluid titration will be performed based on stroke volume, avoiding both hypovolemia and volume overload. Thus, after each fluid administration, by the help of transesophageal echocardiography, it should be analyzed the improvement of the stroke volume (responsive to fluids) or the ceiling effect of the improvement (restriction of administration).

For such a case management it is imperative to understand the pathophysiology of HCM and to maintain the hemodynamic objectives. Key points of the anesthetic management for the patients with HCM are: a) maintenance of sinus rhythm and immediate management of arrhythmias b) adequate maintenance of preload; c) avoidance of acute vasodilation; d) management of hypotension with vasopressors; e) improvement of cardiac contractility; f) management of congestive heart failure.

Conclusions

HCM is a common congenital heart disease. HCM treatment has evolved a lot in the last decade and offers the opportunity to reduce symptoms by extending life expectancy for most patients. However, a large proportion of patients remain undiagnosed. Managing anesthesia in a patient with HCM is a challenge for the anesthesiologist and requires an advanced cardiac monitoring system, involving special warnings: avoidance of pulmonary oedema (due to severe diastolic dysfunction) and hemodynamic instability (due to obstruction of the LVOT).

Note on patient informed consent

After detailed explanations and assurance that our attitude towards him will not change regardless of his decision,

sa, pacientul a semnat acordul informat pentru publicarea prezentării de caz clinic în baza dosarului său medical, cu respectarea dreptului la confidențialitate.

Contribuția autorilor

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

Declarația de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictului de interes, financiar și non-financiar, asociat cu subiectul acestei lucrări.

the patient signed the informed consent for the publication of the clinical case presentation based on his medical record, respecting the right to confidentiality.

The Declaration of Disclosure

The authors declare the absence of financial or non-financial conflict of interest associated with the subject of this paper.

Authors' contribution

All authors contributed equally to the development and writing of the manuscript. The authors read and approved the final version of the manuscript.

Referințe / references

1. Maron B. Clinical course and management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 2018; 379 (7): 655-668.
2. Braunwald E., Lambrew C., Rockoff S. *et al.* Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. I. A description of the disease based on an analysis of 64 patients. *Circulation*, 1964; 29 (4): 3-119.
3. Maron B., Maron M. The remarkable 50 years of imaging in HCM and how it has changed diagnosis and management: from M-mode echocardiography to CMR. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2016; 9 (7): 858-872.
4. Maron B., Ommen S., Semsarian C. *et al.* Hypertrophic cardiomyopathy: present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol*, 2014; 64 (11): 83-99.
5. Semsarian C., Ingles J., Maron M. *et al.* New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2015; 65 (12): 1249-1254.
6. Spirito P., Bellone P., Harris K. *et al.* Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 2000; 86 (6): 1778-1785.
7. Maron M., Maron B. Clinical impact of contemporary cardiovascular magnetic resonance imaging in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 2015; 132 (4): 292-298.
8. Maron M., Olivotto I., Zenovich A. *et al.* Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation*, 2006; 114 (21): 2232-2239.
9. Marian A., Braunwald E. Hypertrophic cardiomyopathy genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Circulation Research*, 2017; 121 (7): 749-770.
10. Protocol clinic național nr. 248: Cardiomiopatia hipertrofică. 2016. (http://89.32.227.76/_files/15214-PCN-248%-2520Cardiomiopatia%2520hipertrofica.pdf) (vizitat la 04.04.2021).

ORCID ID autorului / Authors' ORCID ID:

Natalia Belii, <https://orcid.org/0000-0002-2351-0279>

CAZ CLINIC

CASE REPORT

Particularitățile afectărilor renale în gută: femeii vs bărbați (caz clinic)

Cornelia Cornea^{1†}, Liliana Groppa^{1,2†}, Serghei Popa^{1†}, Svetlana Agachi^{1†}, Dorian Sasu^{1,2†}, Victor Cazac^{1†}, Larisa Rotaru^{1,2†}

¹Disciplina de reumatologie și nefrologie, Departamentul Medicină Internă, IP USMF "Nicolae Testemițanu", Republica Moldova

²Laboratorul de Reumatologie, IMSP SCR „Timofei Moșneaga”, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 13.12.2021

Data acceptării spre publicare: 01.03.2022

Autor corespondent:

Cornea Cornelia, rezident anul IV

Disciplina de reumatologie și nefrologie Departamentul de medicină internă Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” bd.

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

e-mail: ccornea3@gmail.com

Renal impairment in gout: females vs. males (clinical case)

Cornelia Cornea^{1†}, Liliana Groppa^{1,2†}, Serghei Popa^{1†}, Svetlana Agachi^{1†}, Dorian Sasu^{1,2†}, Victor Cazac^{1†}, Larisa Rotaru^{1,2†}.

¹Discipline of rheumatology and nephrology, "Nicolae Testemitanu" State University of Medicine and Pharmacy, Republic of Moldova

²Rheumatology Laboratory, „Timofei Moșneaga”, Republican Clinical Hospital, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 13.12.2021

Accepted for publication: 01.03.2022

Corresponding author:

Cornea Cornelia, 4th year resident

Department of Internal Medicine, Discipline of rheumatology and nephrology "Nicolae Testemitanu" State University of Medicine and Pharmacy

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

e-mail: ccornea3@gmail.com

Titlu scurt: Particularitățile afectărilor renale în gută: femeii vs bărbați

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Evoluția și particularitățile afectării renale în gută în dependență de sex și vârstă.

Ipoteza de cercetare

Guta contribuie la dezvoltarea disfuncției renale ce duce la scăderea excreției acidului uric, astfel se creează un cerc vicios în progresia nefropatiei gutoase.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

A fost efectuat un studiu cu descrierea a 2 cazuri clinice cu afectări renale în gută (femeii vs. bărbați), pentru a evidenția evoluția bolii.

Short title: Renal impairment in gout: females vs. males (clinical case)

What is not yet known on the topic

Evolution and particularities of renal involvement depending on gender and age.

The research hypothesis

Gout is a risk factor for renal dysfunction, which decreases the uric acid excretion, creating a vicious cycle in the progression of gout nephropathy.

The novelty brought to the scientific literature

Two clinical cases with renal involvement in gout were described (male vs. female), to determine the evolution of the disease.

Rezumat

Obiective. Evoluția clinică-paraclinică a gutei la bărbați vs femei.

Material și metode. Descrierea a 2 cazuri clinice la pacienții cu gută, cu afectare renală – bărbat vs. femeie care au fost internați în IMSP SCR „Timofei Moșneaga” și IMSP SCM „Sfânta Treime” în anul 2021.

Abstract

Objectives. Clinical and paraclinical evolution of gout in males and females.

Materials and methods. Description of two clinical cases with gout and renal involvement, one male and one female, which were hospitalized in the „Timofei Moșneaga” Republican Clinical Hospital and Municipal Clinical Hospital „Saint Trinity” in 2021.

Rezultate. Bărbat internat prin intermediul Serviciul de Asistență Medicală Urgentă Prespitalicească în stare generală gravă, pacientul a fost somnolent, dezorientat temporo-spațial, răspundea cu întârziere la întrebări. Din acuze: dispnee mixtă la efort fizic mic, fatigabilitate marcată, anurie de 5 zile, edeme generalizate. Din istoricul vieții, colectat de la rude s-a determinat că pacientul se află la evidență de mulți ani cu diagnosticul de gută. Femeia de 47 ani se internează în mod programat în secția Nefrologie IMSP SCR „Timofei Moșneaga” pentru evaluare în dinamică și tratament cu următoarele acuze: durere lombară pe stânga, disurie, nicturie, edeme gambiene moderate, oligurie, astenie marcată, parestezii.

Concluzii. La femei afectarea renală primară mai des este întâlnită până la instalarea menopauzei, iar după instalarea menopauzei, peste o perioadă de timp, apar primordial afectările articulare, apoi cele renale, sau acest proces se dezvoltă concomitent (afectări renale și articulare). La bărbați pe fon de hiperuricemie mai des este prezentă afectarea articulară, apoi se asociază nefropatia gutoasă sau se dezvoltă acest proces paralel.

Cuvinte cheie: gută, femei, bărbați, afectare renală.

Introducere

Guta, fiind una din cele mai frecvente artrite inflamatorii, reprezintă o afecțiune metabolică ce apare când uratul monosodic, metabolitul final al acidului uric, se depune în țesuturi, provenind din fluidele suprasaturate ale organismului [1-2]. Numeroase cercetări clinice au demonstrat creșterea prevalenței gutei în ultimele decade [12]. Astfel, datele generale la nivel mondial ne arată că hiperuricemia apare la 5% dintre bărbați și la 2-3% dintre femei [3-4]. Numai 10% dintre subiecții cu hiperuricemie vor dezvolta gută. Indicele gradului de răspândire a maladiei este mai mare în rândul persoanelor vârstnice, care depășesc vârsta de 75 de ani >7% la bărbați și >4% la femei [5-6]. În Republica Moldova au fost evidențiate următoarele rezultate privind epidemiologia gutei: la 2,5 % din populație se întâlnește hiperuricemie asimptomatică, dar morbiditatea variază de la 0,3 până la 2,1% [11, 13]. Studiile de istorie naturală, efectuate înainte de disponibilitatea medicamentelor de scădere a acidului uric, au raportat că până la 25% dintre subiecții cu artrită gutoasă au dezvoltat proteinurie, 50% insuficiență renală, iar 10-25% au suferit de boala renală în stadiu terminal [7, 8]. Cel mai important sediu visceral al depunerii acidului uric și uratului este rinichiul [9-10]. Modificările histologice renale sunt deosebit de frecvente și au fost observate în studiile de autopsie la 75-99% dintre pacienții cu gută [14].

Materiale și metode

Descrierea a 2 cazuri clinice la pacienții cu gută – bărbat vs femeie care au fost internați în IMSP SCR „Timofei Moșneaga” și IMSP SCM “Sfânta Treime” în anul 2021.

Rezultate și discuții:

1 caz clinic

Pacientul C., bărbat, născut în 1959, domiciliat în Chișinău, Codru, internat prin intermediul Serviciul de Asistență

Results. The male patient was hospitalized in a serious condition, being drowsy, disoriented and with bradyphrenia. Patient complained of dyspnea at mild exertion, severe fatigue, 5-day anuria and generalized edema. From the history collected from relatives, it was discovered that the patient has been diagnosed with gout a few years ago. The female patient has been hospitalized in the Nephrology department of the Republican Clinical Hospital „Timofei Moșneaga” for comprehensive evaluation. Her complaints: low back pain, dysuria, nocturia, moderate ankle edema, oliguria, marked asthenia, paresthesia.

Conclusions. In women, primary renal damage is more common until the onset of menopause. After the onset of menopause, there is primarily joint damage, then kidney damage, or this process develops simultaneously (kidney and joint damage). In males due to hyperuricemia, there is joint damage, which later is associated with gouty nephropathy or kidney and joint involvement evolve paralleled.

Keywords: gout, females, males, kidney damage.

Introduction

Gout, one of the most frequent inflammatory arthritis, is a metabolic disease characterized by the deposition of monosodium urate in different tissues. Monosodium urate is the final metabolite of uric acid and it is formed in the supersaturated fluids of the body [1-2]. There are multiple research studies that proved the increasing prevalence of gout in the last decades [12]. Therefore, the latest data shows us 5% of males and 2-3% of females around the world are suffering from hyperuricemia [3-4]. Only 10% of people suffering from hyperuricemia will develop gout. There is a higher prevalence of gout in elderly people. Subjects older than 75 years old have a prevalence >7% in males and <4% in females [5-6]. In Republic of Moldova, the following data has been observed: 2,5% of population is affected by asymptomatic hyperuricemia, but morbidity varies between 0,3 – 2,1% [11, 13]. Studies that focused on the natural evolution of gout before the availability of hypouricemic agents showed that up to 25% of subjects with gouty arthritis developed proteinuria, 50% renal dysfunction, and 10-25% developed end-stage kidney disease [7-8]. The most important site where urate crystals are deposited is in the kidney [9-10]. Histological changes are particularly frequent, and have been noticed in autopsy studies at 75-99% of patients with gout.

Materials and methods:

Description of two clinical cases of patients with gout – male and female who were hospitalized in the „Timofei Moșneaga” Republican Clinical Hospital and “Saint Trinity” Municipal Clinical Hospital in 2021.

Results and discussion

1st clinical case

Patient C, male, born in 1959, from Chisinau, Codru, was brought by the Emergency Medical Services to the “Saint Trinity” Municipal Clinical Hospital and admitted in Inten-

Medicală Urgentă Prespitalicească (SAMUP), în cadrul IMSP SCM „Sfânta Treime”, în secția Terapie intensivă, pe data 28.06.2021 în mod urgent. Diagnosticul de trimitere: Cardiomiopatie, diagnosticul de internare: Insuficiență renală acută de etiologie neclară. La examinarea primară: starea generală gravă, pacientul era somnolent, dezorientat temporo-spațial, răspundea cu întârziere la întrebări. Din acuze: dispnee mixtă la efort fizic mic, fatigabilitate marcată, anurie de 5 zile, edeme generalizate. Din istoricul vieții, care a fost colectat de la rude, noi am aflat că pacientul se află la evidență de mulți ani cu diagnosticul de Gută, tratament administra doar în crize, preponderent cu antiinflamatoare nesteroidiene și preparate analgice, tratament pe perioadă îndelungată nu administra. Anamneza alergologică – neagravată.

Din statutul prezent: starea generală extrem de gravă, poziția în pat pasivă, tegumentele palide, acrocianoza generalizată, edeme pronunțate ce lasă goțu la nivelul membrilor superioare și inferioare, aparatul locomotor – mulți tofi gutoși la nivelul coatelor cu dimensiuni până la 10 cm și la nivelul articulațiilor metacarpofalangiene bilateral cu dimensiuni de până la 5 cm, ganglionii limfatici nu se palpează. Respirația nazală îngreunată, auscultativ respirația aspră bilateral. Frecvența respiratorie (FR) 24 respirații pe minut, saturația oxigenului în sânge (SpO₂) - 90%. Regiunea precordială obișnuită, zgomotele cardiace atenuate, contracții ritmice. Tensiunea arterială (TA) 225/110 mmHg, frecvența contracțiilor cardiace (FCC) 82 bătăi pe minut. Limba umedă, abdomenul balonat, mărit în volum din conținutul țesutului adipos. Ascita absentă, capul meduzae absent. Ficatul la rebordul costal drept, marginea ascuțită. Tranzit intestinal fiziologic. Semne peritoneale absente. Micțiuni în cantități mici - anurie, tapotament lombar pozitiv bilateral. Conștiința – obnubilare, neadekvat, dezorientat temporo-spațial. Reacția fotomotorie prezentă.

Diagnosticul prezumtiv: Insuficiență renală acută de etiologie neidentificată. Guta cronică tofacee. Nefropatie gutoasă. Cardiomiopatie cronică mixtă (hipertensivă, dismetabolică, ischemică). Criză hipertensivă (28.06.2021). Hipertensiunea arterială gr. III, evoluție în salturi. Insuficiență cardiacă cronică (ICC) II (NYHA).

Au fost prelevate următoarele analize de urgență: analiza generală a sângelui, analizele biochimice, a fost instalat cateterul Foley. Rezultatele sunt prezentate în tabelul 1.

Pe data de 28.06.2021 a fost efectuate următoarele investigații:

- ecografia abdomenului – descriere: ficatul cu contur regulat, lobul drept 170 mm; lobul stâng 76 mm, parenchimul omogen. În cavitatea abdominală lichid liber absent. Căile biliare intrahepatice nedilatate, vena portae 13,5 mm. Colecistul deformat. Pancreasul nu se vizualizează. Splina 110 mm x 45 mm. Rinichii dispuși simetric. Contur renal neregulat. Rinichi drept 120 mm x 50 mm, parenchim 18 mm. Rinichi stâng 120 mm x 55 mm, parenchim 19 mm. Zona pielo-caliceală deformată. Parenchimul bilateral cu ecogenitate crescută, piramidele hipocogene. Concluzie: Hepatomegalie cu schimbări moderat difuze în parenchimul ficatului

sive Care Unit on 28-Jun-2021 with the diagnosis: cardiomyopathy, acute kidney injury of unknown cause. At initial examination – patient in severe condition, with bradyphrenia. Patients complained of dyspnea at mild exertion, severe fatigue, 5-day anuria and generalized edema. From the history collected from relatives, it was discovered that the patient has been diagnosed with gout a few years ago, and was administering treatment only in crisis, usually with non-steroidal anti-inflammatory drugs and painkillers. Patient did not have any history of allergies.

At physical examination: general status serious, bedridden, pale skin, acrocyanosis, severe pitting edema on the upper and lower limbs, multiple tophi up to 10 cm in the elbow regions, and up to 5 cm in the bilateral metacarpophalangeal joints. Lymph nodes not palpable. Difficult nasal breathing, at auscultation of the lung bilateral ronchi. Respiratory rate (RR) – 24 respirations per minute, peripheral oxygen saturation (SpO₂) – 90%. Normal precordium, heart sounds of lower intensity, normal heart rhythm. Blood pressure (BP) – 225/110 mmHg Heart rate (HR) – 82 beats per minute. The oral tongue is moist, bloated abdomen, enlarged in volume due to adipose tissue. No signs of ascites and caput medusae. The liver is palpated at the costal margin. Normal stool frequencies. Peritoneal signs are absent. Anuria, bilateral costovertebral angle tenderness. Patient is obnubilated with temporal and spatial disorientation. Pupillary eye reflexes normal.

Presumptive diagnosis: Acute kidney injury of unknown cause. Chronic tophaceous gout. Gout nephropathy. Mixed chronic cardiomyopathy (hypertensive, metabolic, ischemic). Hypertensive crisis (28-Jun-2021). Hypertension grade 3. Chronic heart failure (CHF) grade II NYHA.

The following lab tests were performed: complete blood count, biochemical tests of the serum. A Folley catheter has been installed. The lab tests are presented in table 1.

On 28.06.2021 the following imaging tests were performed:

- abdominal ultrasound – normal rim of the liver, right lobe 170 mm; left lobe 76 mm, homogenous parenchyma. No free fluids in the abdominal cavity. Intrahepatic biliary ducts non-dilated, portal vein 13,5 mm. Deformed gallbladder. Pancreas not visible. Spleen 110 mm x 45 mm. Symmetrical kidneys. Rough kidney border. Right kidney 120 mm x 50 mm, parenchyma 18 mm. Left kidney 120 mm x 55 mm, parenchyma 19 mm. Deformed pyelocalyceal area. Both kidneys with increased echogenicity, and decreased echogenicity in the pyramids. Conclusion: hepatomegaly with moderate diffuse changes in the liver parenchyma. Chronic acalculous cholecystitis. Bilateral deformity of the collector system;

- chest x-ray – normal coastal bones. Signs of venous congestions in both lungs. Reactive pulmonary hila. Clear diaphragm. Cardiomegaly. Aortic sclerosis.

Patient has been consulted by the nephrologist, which established the diagnosis of acute kidney injury of unknown cause, with the recommendation to start acute hemodialysis. Patient was also examined by the rheumatologist with

Tabelul 1. Datele paraclinice a pacientului.**Table 1.** Patient lab values.

Componentul investigat Parameter	Rezultatul Results	Valori de referință Reference values
Leucocite White blood cells	16,33 /U/l ↑	4,00-9,00
Eritrocite Red blood cells	2,58 /U/l ↓	3,70-5,00
Hemoglobina Hemoglobin	70 g/l ↓	120-160 g/l
Trombocite Platelets	502 U/l ↑	180-400 U/l
VSH ESR	22 mm/h ↑	0-12 mm/h
Ureea Urea	47,9 mmol/l ↑	2,5-8,3 mmol/l
Creatinina Creatinine	2230 mmol/l ↑	68-115 mmol/l
Glucoza Glucose	9,1 mmol/l ↑	3,8-5,8 mmol/l
ALT ALT	73 U/l ↑	0-49 U/l
AST AST	88 U/l ↑	0-46 U/l
Acid uric Uric acid	767,3 mmol/l ↑	0,250-0,440 mmol/l

Notă: VSH – viteza de sedimentare a hematiilor, ALT – alaninaminotransferaza, AST – aspartataminotransferaza

Note: ESR – erythrocyte sedimentation rate, ALT – alanine aminotransferase, AST – aspartat aminotransferase

lui. Colecistită cronică acalculoasă. Deformarea bilaterală a sistemului colector;

- radiografia cutiei toracice. Concluzie: Grilaj costal vizibil integru. Desenul pulmonar accentuat și deformat din contul componentului bronho-vascular și interstițial cu perivascularită pronunțată pe fundal de congestie venoasă. Hilii pulmonari reactivi. Cupola diafragmală netă. Cardiomegalie. Aortoscleroza.

Pacientul a fost consultat de către medicul nefrolog, care a stabilit diagnosticul clinic de Injurie renală acută, de etiologie neclară și a recomandat inițierea hemodializei acute. Paralel pacientul a fost consultat și de către medicul reumatolog, care a stabilit diagnosticul clinic: guta cronică tofacee, artropatie gutoasă, nefropatie gutoasă. Injurie renală acută posibil cauzată de nefropatia gutoasă cu depuneri de cristale de urați la nivelul tubilor. Pe parcursul tratamentului în spital au fost efectuate în dinamică analizele reprezentate în figura 1 și 2.

În dinamică pe data 29.06.2021 a fost repetată radiografia cutiei toracice - concluzie: accentuarea desenului pulmonar din contul componentului bronho-vascular. Aortoscleroza. Cord dilatat.

Conform datelor clinice, paraclinice (de laborator și instrumental) s-a stabilit diagnosticul clinic: Insuficiență renală acută de etiologie renală, forma gravă ca urmare a nefropatiei gutoase cu depuneri de acid uric la nivelul tubi-

the following diagnosis: tophaceous gout, gouty arthritis, and gouty nephropathy. Acute kidney injury caused by gouty nephropathy with deposition of urate crystals in renal tubules. In the figure 1 and 2 are presented the results of the lab tests during admission.

On 29.06.2021 a repeated X-ray of the chest has been performed: Increased lung pattern due to broncho-vascular. Aortic sclerosis. Dilated heart.

According to the clinical and paraclinical test, the following diagnosis has been established: Intrinsic renal acute kidney injury, followed by gouty nephropathy with deposition of uric acid in the tubules. Hemodialysis (initiated on 29.06.2021). Primary gout, mixed variant, tophaceous chronic gout. Anemia of renal disease grade III. Hypertension grade 3, very high risk. Pectoris angina during exercise, functional class II. Mixed cardiomyopathy (hypertensive, metabolic, ischemic). Heart failure class II NYHA.

The following treatment was applied: the first hemodialysis session was performed on 29.06.2021. The session lasted 120 minutes, blood speed 250 ml/min, ultra-filtrate 500 ml, initial BP 170/90 mmHg. Patient received Sol. Sodium Chloride 0,9% 500 ml, Sol. Heparin 7500 UA, Sol. Glucose 40% - 60 ml. In total patient had 7 sessions of hemodialysis – 29.06.2021; 30.06.2021; 01.07.2021; 03.07.2021; 05.07.2021; 07.07.2021.

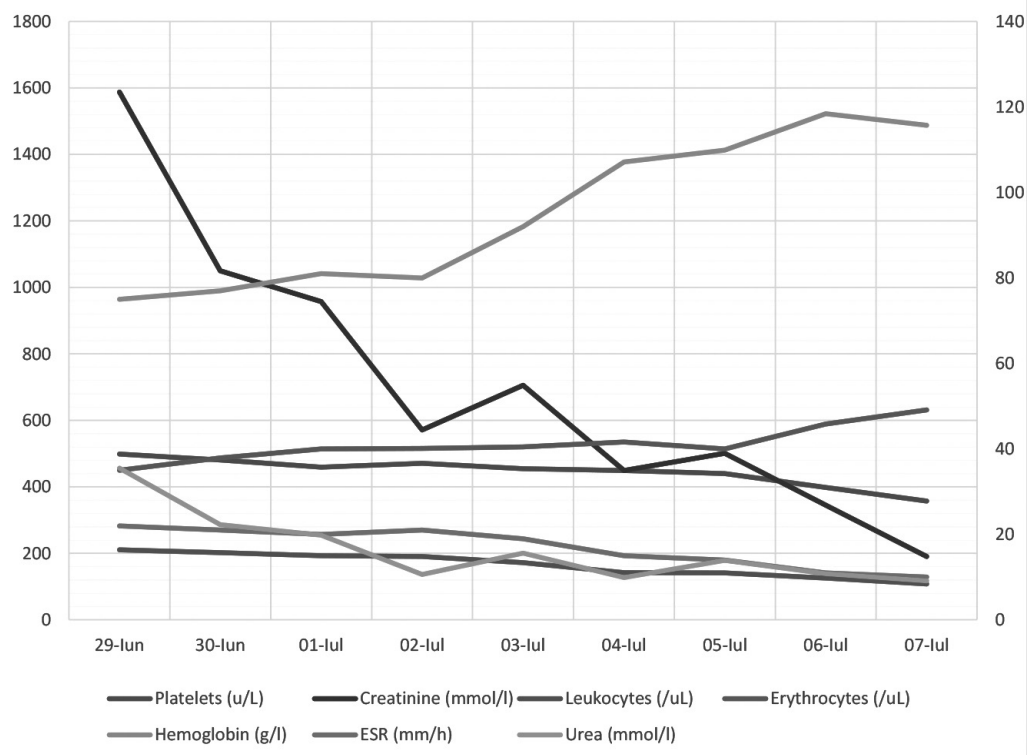


Fig. 1 Evoluția datelor paraclinice.

Fig. 1 Lab tests results over the course of the disease

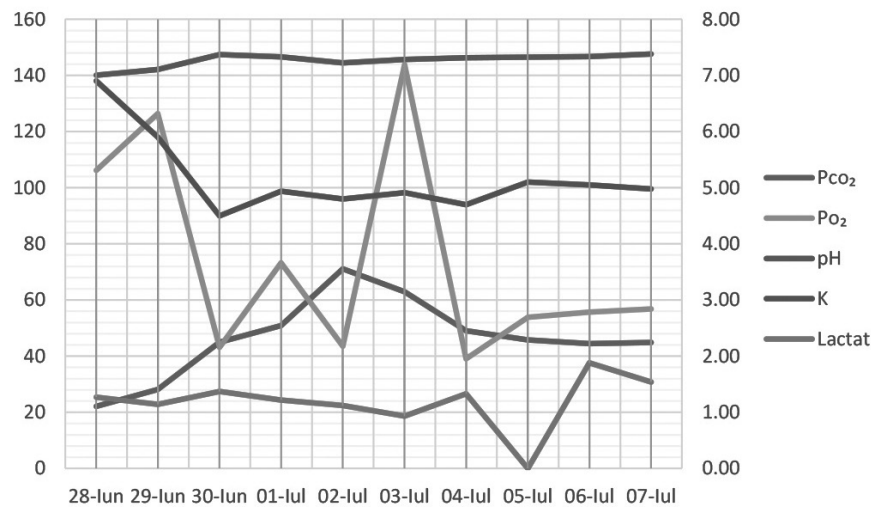


Fig. 2 Evoluția echilibrului acido-bazic.

Fig. 2 Serum acid-base over the course of the disease.

lor renali. Tratament prin hemodializă inițiat (29.06.2021) Gută primară, varianta mixtă, gută cronică tofacee. Anemie renală gr.III. Hipertensiune arterială gradul III risc adițional foarte înalt. Angor pectoral de efort. Clasa funcțională (CF) II. Cardiomiopatie mixtă (hipertensivă, dismetabolică, ischemică). IC II NYHA.

Taking into consideration the improvement of the general condition of the patient, he has been transferred to the Nephrology department on 06.07.2021 of the Municipal Clinical Hospital „Saint Trinity”. In the Nephrology department patient received transfusion of red blood cells, Aminoplasmal® 10% - 500 ml; Sol. Calcium chloride 500 mg - 5



Fig. 3 Tofi multipli de dimensiuni de la 3 cm până la 10 cm în jurul articulațiilor afectate.

Fig. 3 Multiple typical tophi of various sizes, from 3 to 10 cm.

Tratamentul efectuat: prima ședință de hemodializă a fost efectuată în data 29.06.2021 cu durata 120 min., viteza 250 ml/min, ultrafiltrare 500 ml, TA inițial 170/90 mmHG cu evoluție obișnuită. S-a administrat Sol. NaCl 0,9% 500 ml, Sol. Heparin 7500 UA, Sol. Glucoza 40% 60 ml. În total a efectuat 7 ședințe de hemodializă cu frecvența - 29.06.2021; 30.06.2021; 01.07.2021; 03.07.2021; 05.07.2021; 07.07.2021.

Luând în considerare ameliorarea stării generale, la data de 06.07.2021 a fost transferat în secția Nefrologie IMSP SCM "Sfânta Treime" unde a fost continuat tratament cu concentrat de eritrocite; Sol. Clorură de Natriu 0,9% 500 ml; Sol. Aminoplasmol® 10% 500 ml; Sol. Clorură de Calciu 500 mg 5 ml; Sol. Clorură de Magneziu 250 mg 5 ml; Sol. Famotidin 20 mg 5 ml; Sol. Glucoză 20% 20 ml.

Pacientul s-a externat din spital pe data de 08.07.2021 cu ameliorarea stării generale cu continuarea tratamentului prin Hemodializă în regim programat.

ml; Sol. Magnesium chloride 250 mg – 5 ml; Sol. Famotidine 20 mg – 5 ml; Sol. Glucose 20% - 20 ml.

Patient has been discharged from the hospital on 08.07.2021 with the recommendation to continue chronic hemodialysis treatment.

Second clinical case

Patient B., female sex, 47 years old, from Stefan-Voda, admitted to the hospital for routine monitoring and treatment plan on 20.05.2021 in the nephrology department of the Republican Clinical Hospital „Timofei Mosneaga”. The patient complained of lumbar pain on the left side, dysuria, nocturia, slight edema on the lower limbs, marked fatigability, paresthesia. According to the history of the patient: in 2009 patient had a right nephrectomy due to a benign tumor. In 2013, at an ultrasound examination a 1.5 renal stone has been detected. Patient has been admitted in the nephrology department of the Republican Clinical Hospital „Timofei Mosneaga”. During admission it was discovered that patient

2 caz clinic

Pacienta B., femeie, vârsta 47 ani, din Ștefan Vodă, s-a internat în mod programat la data de 20.05.2021 în secția Nefrologie IMSP SCR „Timofei Moșneaga” pentru evaluare în dinamică și tratament. Pacienta s-a prezentat cu următoarele acuze: durerea lombară pe stânga, disurie, nicturie, edeme gambiene moderate, oligurie, astenie marcată, parestezii. Din anamneza vieții pacienta relatează că se afla la evidență cu patologia renală de mai mulți ani. În anul 2009 a suportat Nefrectomie pe dreapta (tumoare benignă). În anul 2013 în cadrul investigațiilor la ultrasonografia rinichiului stâng a fost depistat calcul renal de 1,5 cm. Pacienta a fost trimisă la IMSP SCR „Timofei Moșneaga” în secția Nefrologie pentru evaluarea stării generale și stabilirea tacticii de tratament. În cadrul investigațiilor a fost stabilit prezența hiperuricemiei (cu valori înalte de acid uric în ser) și uricozuriei (cu valori înalte de acid uric în urină), prezența infecției urinare – *Proteus Mirabilis* 10⁶, cu semne de hidronefroză gr. I în rinichiul stâng și valori înalte de TA. Pacienta a fost consultată de către medicul urolog, care a prescris tratament conservativ (litotriția a fost contraindicată) și evidența în dinamică. În 2014 pacienta a rămas însărcinată și în 2015 a născut gemeni – 2 fete. Pe parcursul sarcinii tratament nu a primit. Evaluarea clinică în staționar a fost în 2016. S-a depistat dinamică negativă cu valori înalte de TA, scăderea ratei de filtrare glomerulară până la 68 ml/min, hidronefroză gr. II și prezența bacteriuriei, hiperuricemiei, hiperuricozuriei și creșterea dimensiunilor calculului renal până la 2,1 cm și apariția al 2-lea calcul renal de 0,6 cm. În 2019 pacienta a fost internată de urgență în secția Nefrologie IMSP SCR „Timofei Moșneaga” în stare gravă, cu dureri pronunțate în regiunea lombară cu iradierea în regiunea inghinală, cu semne de oligurie. După investigații s-a stabilit diagnosticul de bloc în ureterul stâng cu calcul. S-a introdus cateter în ureterul stâng cu restabilirea pasajului urinar. Se ia decizia concomitent cu tratamentul conservativ de efectuat calculectomie endoscopică. După intervenție chirurgicală și tratament conservativ pacienta a fost externată cu ameliorare. Ultima spitalizare a avut loc în luna mai anul 2020 în mod programat. Din anamneza vieții și a condițiilor de trai – 3 copii, 2 sarcini. Anamneza alergologică neagravată. Boli suportate: Nefrectomie pe dreapta (în 2009); Hipertensiune arterială gr. III, risc adițional foarte înalt (din 2013) (tratată cu Lercanidipine 10 mg/zi; Moxonidine 0,4 mg/zi), Diabet zaharat tip 2 subcompensat (2019) (inițial a administrat tratament medicamentos cu Metformina 500 mg x 2 ori/zi, la moment urmează tratament cu Insulin Detemir 12 UI dimineața și 12 UI seara).

Din rezultatele examenului obiectiv - starea generală a pacientei de gravitate medie, poziția activă, tip constituțional hiperstenic, înălțime - 1,69 cm, greutatea – 90 kg, indicele masei corporale (IMC) 31,51 – Obezitate gr. I (OMS). Edeme periferice gambiene moderate. Respirația nazală liberă, FR 18 r/min, auscultativ – murmur vezicular bilateral. TA 140/90 mm/Hg, puls (PS) 85 b/min. Abdomenul sensibil la palpare pe toată suprafața, ficatul +2 cm de la rebordul costal, splina la rebordul costal, tranzit intestinal fiziologic. Sistemul urinar - disurie, nicturie, oligurie, tapotament lombar pozitiv pe stânga.

had hyperuricemia and uricosuria, *Proteus Mirabilis* 10⁶ CFU/ml at urine culture, with signs of hydronephrosis grade 1 in the left kidney as well as high blood pressure.

The patient has been evaluated by the urologist, who prescribed a conservative treatment (lithotripsy was contraindicated) and monitoring. In 2015 patient has given birth to two female twins. During the pregnancy patient did not administer any drugs for the comorbidities. In 2016 patient has been hospitalized for routine evaluation. A worsening evolution of the disease has been determined - increased blood pressure, decreased glomerular filtration rate to 68 ml/min, hydronephrosis grade II and the presence of bacteriuria, hyperuricemia, hyperuricosuria and the growth of the urinary calculus up to 2,1 cm and discovering of the second urinary calculus of 0,6 cm. In 2019 patient has been brought by the emergency medical services to the Municipal Clinical Hospital „Saint Trinity” in severe condition, with lumbar pain irradiating in the inguinal region, oliguria. After paraclinical evaluation, the patient was diagnosed with left ureter obstruction. A JJ stent has been placed with restoration of urinary flow. After a medical board meeting, it was decided to remove the urinary stone by endoscopic lithotripsy. After the surgical procedure and pharmacological treatment, patient was discharged in a improved state. The last hospitalization has been in May 2020. It was routine admission. Patient has 3 children, G2P2. No known allergies. Past medical history: right nephrectomy (2009), hypertension grade 3, high-risk (from 2013, treatment with Lercanidipine 10 q.d., Moxonidine 0.4 mg q.d.), Diabetes mellitus type 2 (since 2019, initially treated with Metformine 500 mg b.i.d., at the moment treated Insuline Detemir 12 IU morning and 12 IU evening).

Physical examination – active position, hyperstenic body constitution, height – 1,69 cm, weight – 90 kg, body mass index 31,51 – obesity class 1 (WHO). Mild edema on the lower legs, non-pitting. RR 18 /min, vesicular sounds bilateral. Blood pressure 140/90 mmHg, HR – 85 bpm. Palpation reveals mild discomfort on the whole abdomen area, liver +2 cm from the costal rim, spleen is not palpable, stool passing normal. Dysuria, nocturia, oliguria, costovertebral tenderness on the left side.

Diagnosis: Chronic pyelonephritis in exacerbation of the left solitary kidney. Right nephrectomy (2009). Gouty nephropathy. Chronic kidney disease G3 KDOQI (2021). Hyperuricemia. Functional joint insufficiency class I. Mixed chronic cardiopathy (hypertensive, metabolic). CHF class 2 NYHA. Diabetes mellitus type 2. Symmetrical bilateral sensitive polyneuropathy. Obesity class 1. The lab results are presented in table 2 and 3.

Urinalysis: White Blood cells cover the field. Red Blood cells 7/ HPF. Urine culture: *Klebsiella Pneumonia* 10⁶ CFU/ml. Glomerular filtration rate measurement: GF 91,51 ml/min. 24-h urine protein loss (patient administer diuretics, diuresis 2750). Protein presence positive. Protein 1,0 g/l. Protein in 24 h 2,75 g/l.

On 23.05.2021 patient performed the following investigations:

Diagnosticul prezumtiv: Pielonefrită cronică a unicului rinichi chirurgical pe stânga, evoluție recidivantă, în acutizare. Stare după nefrectomie pe dreapta (2009). Nefropatie gutoasă. Boală cronică renală (BCR) III K/DOQI (2021). Hiperuricemie. Insuficiența funcției articulare (IFA) I. Cardiopatie cronică mixtă (hipertensivă, dismetabolică). ICC II NYHA. Diabet zaharat tip 2, insulinodependent subcompensat. Polineuropatie senzitivă simetrică bilaterală. Obezitate gr I. Rezultatele investigațiilor de laborator sunt prezentate în tabelul 2 și 3.

Analiza generală a urinei: leucocite – acoperă câmpul de vedere, eritrocite – 7 în câmpul de vedere, bacterii – 5113. Investigarea bacteriologică a urinei: *Klebsiella Pneumoniae* 10⁶. Probele funcționale renale: RFG 91,51 ml/min. Determinarea proteinei nictemerală în urină: (cu diuretice – diureza 2750 ml/24h) – 2.75 g/24h (proteina urinară – 1,0 g/l).

Pe data de 23.05.2021 a fost efectuate următoarele investigații:

- ecografia abdominală: descriere – Ficatul: lobul drept 16,8 cm, lobul stâng 8,7 cm, contur regulat, parenchimul

- abdominal ultrasound: Liver: right lobe 16,8 cm, left lobe 8,7 cm, normal rim, signs of steatosis. Intrahepatic biliary ducts non-dilated. Portal vein 1,1 cm. Splenic vein 0,5 cm. Pancreas: head 3,3 cm, body 1,7 cm, tail 2,5 cm, homogeneous structure. Spleen 8,4 x 2,5 cm. Kidney: right – surgically removed, left – 13,4 x 7,0 cm, deformed pyelocalyceal area – 1,6 cm. Multiple calculi up to 2,0 cm with acoustic shadowing. Empty urinary bladder;

- computer tomography of the abdomen and pelvis with contrast medium. Signs of nephrolithiasis of the solitary kidney. Secondary hydrocalycosis grade I-II. Signs of tubulointerstitial nephropathy with moderate nephrosclerosis on the left. Hepatomegaly. Splenomegaly;

- electrocardiogram. Sinus rhythm, 85 bpm. Horizontal electric axes.

According to the clinical and paraclinical (laboratory and imaging) test, the following diagnosis has been established: Clinical diagnosis: Chronic pyelonephritis in exacerbation of the left solitary kidney - *Klebsiella pneumoniae* 10⁶. Right nephrectomy (2009 – benign tumor). Left nephrolithiasis.

Tabelul 2. Rezultatele hematologice.

Table 2. Hematology lab results.

Componentul investigat Parameter	21.05.2021	24.05.2021	27.05.2021	Valori de referință Reference values
Leucocite White Blood Cells	9,52↑	9,43↑	8,0	4,0-9,0/UI
Eritrocite Red Blood Cells	5,19↑	4,79	4,0	3,7-5,0/uL
Hemoglobina Hemoglobin	13,5	13,2	13,0	120-160 g/l
Trombocite Platelets	355,0	341,2	329,0	180-400 u/L
VSH ESR	27,0↑	25,0↑	20,0↑	0-12 mm/h

Notă: VSH – viteza de sedimentare a hematiilor

Note: ESR – erythrocyte sedimentation rate

Tabelul 3. Rezultatele analizelor biochimice.

Table 3. Chemistry lab results.

Componentul investigat Parameter	21.05.2021	27.05.2021	Valori de referință Reference values
Ureea Urea	19,5↑	10,3↑	2,5-8,3 mmol/l
Creatinina Creatinine	157↑	135↑	68-115 mmol/l
Acidul uric Uric acid	534,0↑	482,1↑	155,0-428,0 mmol/l
Colesterol Cholesterol	10,0↑	9,1↑	0-5,2 mmol/l
Trigliceride Triglycerides	6,70↑	5,98↑	0-1,7 mmol/l
Glucoza Glucose	7,0↑	6,9↑	3,8-5,8 mmol/l

omogen difuz crescut – semne de steatoză. Căile biliare intrahepatice nu-s dilatate. Vena portae 1,1 cm. Vena lienală 0,5 cm. Pancreasul cu dimensiuni: cap 3,3 cm, corp 1,7 cm, coadă 2,5 cm, contur (ne)regulat, structura neomogena. Splina 8,4 x 2,5cm. Rinichii: drept înlăturat, stâng: 13,4 x 7,0 cm, sistemul calice-bazinet (SCB) – 1,6 cm. Calculi - multipli până la 2,0 cm cu con de umbră. Diateză urică. Vezica urinară: goală;

- tomografie computerizată a abdomenului și pelvisului cu substanță de contrast: Semne pentru Nefrolitiaza unicului rinichi pe stânga. Hidrocalicoza secundară gr.I-II. Semne de nefropatie tubulo-interstițială cu nefroscleroza moderată pe stânga. Hepatomegalie. Splenomegalie.

- electrocardiograma: Ritm sinuzal 85 bătăi pe minut. Axa electrică orizontală.

Conform datelor clinice, paraclinice (de laborator și instrumental) s-a stabilit diagnosticul clinic: Diagnosticul clinic: Pielonefrita cronică a unicului rinichi chirurgical pe stânga, etiologie precizată – *Klebsiela Pneumonie* 10⁶, evoluție recidivantă, în acutizare. Stare după nefrectomie pe dreapta (2009 – tumoare benignă). Nefrolitiază pe stânga. Hidrocalicoza secundară gr I-II pe stânga. Diateza urică. BCR G2A1 KDIGO. Hiperuricemie. Cardiopatie cronică mixtă (hipertensivă, dismetabolică) compensată. Hipertensiunea arterială, gr II risc adițional înalt. Diabet zaharat tip 2, insulinodependent subcompensat. Polineuropatie senzitivă simetrică distală. Nefropatie diabetică st. I MOGENSEN. Dislipidemie mixtă. Obezitate gr. I.

Pacienta în staționar a urmat tratament cu Sol. Piperacilin cu Tazobactam 4,5 g + Sol. Clorură de Natriu 0,9% - 200 ml i/v; Sol. Tiocton 600 mg i/v; Sol. Furosemid 2 ml i/v; Sol. Pantoprazol 40 mg i/v; Caps. Fluconazol 150 mg.

Pacienta se externează pe data de 28.05.2021 cu starea generală satisfăcătoare.

Concluzii

Guta afectează mai frecvent bărbații, decât femeile – raportul fiind 8:1. În cadrul hiperuricemiei și gutei se afectează rinichii ca rezultat depunerii progresive de urat monosodic monohidrat sub formă de cristale în interstițiul renal, ce duce la inflamație cronică, iar precipitarea tubulară a acidului uric duce la insuficiență renală acută, paralel se dezvoltă urolitiază, care corelează pozitiv cu gradul hiperuricemiei.

La femei afectarea renală primară mai des este întâlnită până la instalarea menopauzei, iar după instalarea menopauzei, peste o perioadă de timp, apare primordial afectări articulare, apoi renale, sau acest proces se dezvoltă concomitent (afectări renale și articulare). La bărbați pe fon de hiperuricemie mai des este prezentă primar afectarea articulară, apoi se asociază nefropatia gutoasă sau se dezvoltă aceste procese paralel.

Declarație conflictului de interese:

Nimic de declarat.

Contribuția autorilor:

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

Left secondary hydrocalycosis grade I-II. CKD G2A1 KDIGO. Hyperuricemia. Mixed chronic compensated cardiopathy (hypertensive, metabolic). Hypertension grade II high risk. Diabetes mellitus type 2. Symmetrical bilateral sensitive polyneuropathy. Diabetic nephropathy stage 1 Mogensen. Mixed dyslipidemia. Obesity class 1. Gouty nephropathy. Chronic kidney disease G3A1 KDIGO. Hyperuricemia. Functional joint insufficiency class I. Mixed chronic cardiopathy (hypertensive, metabolic). CHF class 2 NYHA. Diabetes mellitus type 2. Symmetrical bilateral sensitive polyneuropathy. Obesity class 1.

Patient has received the following treatment during hospitalization - Sol.Piperacillin/Tazobactam 4,5 + Sol. Sodium chloride 0,9% 200 ml i/v; Sol. Tiocton 600 mg i/v; Sol. Furosemide 2 ml i/v; Sol. Pantoprazole 40 mg i/v; Fluconazole 150 mg.

Patient is discharged on the 28.05.2021 in better conditions.

Conclusions

Gout is more frequent in males than females – ratio 8:1. Hyperuricemia and gout leads to kidneys affection due to the deposition of monosodium urate monohydrate crystals in the renal interstitial tissue, which leads to chronic inflammation and precipitations of uric acid. These processes cause acute renal injury with urolithiasis, which positively correlates with the degree of hyperuricemia. In women, kidney involvement is more frequent after menopause, but usually it follows the joint involvement, or it affects both system at the same time (renal and articular). In males, due to hyperuricemia, primarily the joints are affected, later it is associated with gouty nephropathy or they develop par-allely.

Conflict of interests

Nothing to declare.

Authors' contribution

All authors contributed equally to the research, data analysis, and writing of the manuscript. All authors read and approved the final article.

Referințe / references

1. Fathallah-Shaykh S.A., Cramer M.T. Uric acid and the kidney. *Pediatr Nephrol.* 2014 Jun. 29 (6):999-1008.
2. Ejaz A.A., Johnson R.J., Shimada M., et al. The Role of Uric Acid in Acute Kidney Injury. *Nephron.* 2019. 142 (4):275-283.
3. Dykman D., Simon E.E. Hyperuricemia and uric acid nephropathy. *Arch Intern Med.* 1987 Jul. 147(7):1341-5.
4. Borghi C., Rosei E.A., Bardin T., et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J Hypertens.* 2015 Sep. 33 (9):1729-41; discussion 1741.
5. Avram Z., Krishnan E. Hyperuricaemia - where nephrology meets rheumatology. *Rheumatology (Oxford).* 2008 Jul. 47(7):960-4.
6. Kanbay M., Yilmaz M.I., Sonmez A., et al. Serum uric acid independently predicts cardiovascular events in advanced nephropathy. *Am J Nephrol.* 2012. 36(4):324-31.
7. Kim Y.J., Kim C.H., Sung E.J., et al. Association of nephrolithiasis with metabolic syndrome and its components. *Metabolism.* 2013 Jun. 62(6):808-13.
8. Emami-Naini A., Eshraghi A., Shahidi S., et al. Metabolic evaluation in patients with nephrolithiasis: A report from Isfahan, Iran. *Adv Biomed Res.* 2012. 1:65.
9. Roncal-Jimenez C., Garcia-Trabanino R., Barregard L., et al. Heat Stress Nephropathy From Exercise-Induced Uric Acid Crystalluria: A Perspective on Mesoamerican Nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2015 Oct 5.
10. Rotaru L., Groppa L., Pascari-Negrescu A., Agachi S., Chiaburu L. Afectarea renală în gută (revista literaturii). În: *Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu” „Probleme actuale în Medicina Internă”*. Chișinău, 2011, p. 125-129.
11. Rotaru L., Groppa L., Chiaburu L., Agachi S., Pascal R. Nefropatia uratică la pacienții cu gută. În: *Materialele Conferinței Naționale în Medicină Internă în Republică Moldova cu participare internațională. Sănătate publică, nr.2 (2)*. 2011, p. 46-47.
12. Zubrițchi N., Rotaru L. Comorbidități în gută. În: *Anale Științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”, vol.3, „Probleme actuale în medicina internă”*. 2014, p. 175.
13. Rotaru L., Groppa L., Russu E. et al. Afectarea renală în gută. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2017, 3(55), p. 62-66.*
14. Ротару Л., Гроппа Л., Агаки С., Кишларь Л., Руссу Е. Поражение почек при подагре. В: *Всероссийский конгресс с международным участием Дни Ревматологии в Санкт-Петербурге: Сборник тезисов. Санкт-Петербург, 23-24 сентября 2019, с. 221.*

ORCID ID autorului / Authors' ORCID ID:

Liliana Groppa, <https://orcid.org/0000-0002-3097-6181>
 Serghei Popa, <https://orcid.org/0000-0001-9348-4187>
 Svetlana Agachi, <https://orcid.org/0000-0002-2569-7188>
 Dorian Sasu, <https://orcid.org/0000-0002-5832-5954>
 Larisa Rotaru, <https://orcid.org/0000-0002-3260-3426>

PENTRU NOTIȚE

MJHS

Moldovan Journal of Health Sciences